

Kalp-Akciğer Nakli

Uygulama Esasları

Kalp-akciğer nakli (kardiyopulmoner transplantasyon), son dönem kalp ve akciğer hastalığı olan hastalarda kalp ve akciğerlerin eşzamanlı cerrahi olarak değiştirilmesidir^{1,2,3}. Bu prosedür, kullanımı son yıllarda önemli ölçüde azalmış olsa da, belirli hastalık durumlarındaki hastalar için geçerli bir terapötik alternatif olmaya devam etmektedir⁴.

Kardiyopulmoner transplantasyonu gerektiren son dönem kardiyopulmoner yetmezliğin nedenleri, konjenital kalp hastalıklarından idiyopatik nedenlere kadar değişir ve aşağıdakileri ihtiva eder:

- Pulmoner hipertansiyon (Eisenmenger kompleksi) ile birlikte onarılamaz konjenital kalp anomalileri.
- Geri dönüşümsüz sağ kalp yetersizliği olan primer pulmoner hipertansiyon
- Yalnızca kalp ve akciğerleri tutan sarkoidoz

Kalp-akciğer transplantasyonunun ilk klinik uygulamaları, kötü hasta seçimi, koruma yöntemleriyle ilgili deneyimsizlik, pulmoner fizyolojinin yeterli anlaşılabilmesi ve immünsupresyonun ilkel yöntemlerine sekonder kötü sonuçlarla karşılaştı. Bu erken ve hayal kırıklığı yaratan klinik sonuçlar, transplantasyon biyolojisinin diğer alanları gelişene kadar prosedürü laboratuvarla sınırladı. Kalp naklindeki reddetmeyi caydırmak için tavşan antitimosit globülininin geliştirilmesi ve reddi saptamak için endomiyokardiyal biyopsi teknikleri dahil keşifler ve ilerlemeler sonunda kalp-akciğer nakline uygulandı.

Siklosporin A'nın keşfi ve uygulaması bir dönüm noktasıydı. Bu yeni immünosüpresif ajan ile daha az steroid kullanımı ile red kontrol altına alınabildi. Bu gelişme, kısmen devaskularize olmuş trakeanın iyileşmesinde ortaya çıkan zorluklara yöneliktir ve postoperatif morbidite ve mortalitenin azaltılmasında kritik bir adımdır. Bu önemli ilerlemelerden yararlanılarak, insan kalp-akciğer nakli, son dönem kardiyopulmoner hastalık için terapötik bir alternatif olarak yeniden ortaya çıktı.

Kalp-akciğer nakli adayları genellikle ölümcül bir hastalığı olan genç kişilerdir. Nakil süreci bu kişilere umut vermektedir. Bununla birlikte, donör organların eksikliği, bu hayat kurtaran prosedürü birçok kişi için kullanılamaz hale getiriyor. Hem hastalar hem de aileleri, ortaya çıkan sorunlarla ilgilenirken güçlü doktor desteğine, erişilebilirliğine ve samimiyetine ihtiyaç duyar.

İndikasyonlar

İdiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon (IPAH), 1980'lerde kalp-akciğer transplantasyonunun ana endikasyonuydu. Bununla birlikte, çalışmaların bu prosedürün sağ ventrikül disfonksiyonunun rezolusyonuna yol açtığı gösterdiğinden, çift akciğer transplantasyonu son dönem IPAH için tercih edilen seçenek haline geldi⁵.

- Günümüzde, kalp-akciğer nakli için ana endikasyon konjenital kalp hastalığıdır (KKH), ardından pulmoner hipertansiyon ve/veya intrinsik akciğer hastalığı ile birlikte edinilmiş kalp hastalığı gelir⁶.

Kalp-akciğer nakli, hem kalp hem de akciğerlerin son dönem hastalığı olan hastalarda endikedir.

- Geleneksel onarıma uygun olmayan kompleks konjenital kalp defektleri olan hastalar ve *Eisenmenger sendromlu* hastalar (yani, atriyoventriküler kanal defekti,

büyük damarların transpozisyonu ve truncus arteriozus) prosedür için aday olarak kabul edilir.

- Bununla birlikte, Eisenmenger sendromlu 442 yetişkinde transplantasyonun retrospektif bir incelemesi, sonuçların mevcut septal defekt tipine göre değiştiğini bulmuştur:
- Atriyal septal defektli hastalarda sağkalım oranları çift akciğer transplantasyonunda kalp-akciğer transplantasyonuna göre daha iyi iken, ventriküler septal defektli hastalarda sağkalım oranları kalp-akciğer transplantasyonunda çift akciğer transplantasyonuna göre daha iyiydi⁷.
- Pulmoner hipertansiyona sekonder geri dönüşümsüz sağ kalp yetmezliği olan hastalarda da total kardiyopulmoner replasman gerekebilir.
- Kistik fibrozlu ve son dönem bronşektazili hastalarda, allogreft kontaminasyonu komplikasyonlarından kaçınmak için her iki akciğerin de değiştirilmesi gerekir.

Bu hastalar için en iyi tedavi çift akciğer naklidir; bununla birlikte, kardiyak fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kalp-akciğer nakli endikedir.

- Kalp-akciğer nakli, pulmoner tutulumu olan konnektif doku hastalığı (*connective tissue -disease CTD*) olan seçilmiş hastalarda endike olabilir⁸.

Kontrindikasyonlar

Yaş rölatif bir kontrindikasyon olarak kabul edilebilir. Kalp-akciğer nakli için adayların alt yaş sınırı tanımlanmamıştır ve yalnızca uygun büyüklükteki donörlerin mevcudiyeti ile sınırlıdır. Üst yaş sınırı, kronolojik yaştan ziyade hastanın fizyolojik yaşına bağlıdır. 60 yaş, çoğu aday için geleneksel üst sınırdır; ancak daha deneyimli merkezler 60 yaş üstü hastaları bireysel olarak değerlendirmektedir.

Sonuçlar

Ocak 1988 ile Haziran 2018 arasında ISHLT (*International Society of Heart and Lung Transplantation*)'ye 4128 kalp-akciğer nakli bildirildi. Son 5 yılda bildirilen yıllık kalp-akciğer nakli sayısı 60'ın altındadır. 2010 ve Haziran 2018 arasında bildirimde bulunan merkezlerin yalnızca %33,7'si en az 1 kalp-akciğer nakli gerçekleştirmiştir.

- ISHLT, ilk yıl hayatta kalan yetişkin alıcıların medyan hayatta kalma süresinin 12,8 yıl olduğunu bildirmektedir⁴.
- Kalp-akciğer nakli sonrası 1 yıllık hayatta kalma oranı %65; 5 yıllık sağ kalım oranı %40'tır.
- Erken ölüm, cerrahi kayıplara ve akut allogreft yetersizliğine sekonderdir. Geç yıpranma, obliteratif bronşiyolit ve redde bağlıdır⁹.

Hasta Eğitimi ve Onamı

Adayın dikkatli bir tıbbi ve psikososyal değerlendirmesi, belirlenmiş ve yayınlanmış program kriterlerine göre yapılmalıdır. Bu kriterler, değerlendirmeye başlamadan önce hasta ve ailesiyle tartışılır ve bir hastayı transplantasyon adaylığından diskalifiye eden konuların samimi bir şekilde tartışılması başlangıçta ele alınmalıdır.

Nakil merkezi ile hasta arasında, kılavuza uyulmamasının programdan çıkarılma sebebi olacağı yazılı bir sözleşme yapılır. Hem hasta hem de doktor bu şartları kabul etmelidir. Kılavuzlar, sorunlar ve bekleme süresi ile ilgili samimi ve sık tartışmalar yapılmalıdır.

- Hastalara işlemten sonra vücut ısısını, kan basıncını ve nabız oksimetresini izlemeleri ve ret semptomlarına (doktorla dikkatlice tartışılan) karşı uyanık olmaları talimatı verilir. Her zamanki sağlık durumlarında bir değişikliğin ilk

belirtilerinde, nakil merkezini arayacaklardır. İmmünosüpresif ilaçlar, etkileri ve yan etkileri hakkında ayrıntılı olarak eğitilir.

- Kalp-akciğer nakli hastaları bağışıklık sistemi baskılanmış durumundan kaynaklanan enfeksiyon riski altında olduğundan, belirli koşullara maruz kalmayı önlemek için yaşam şekli ve davranış değişikliğine teşvik edilmelidir. Hastalara mümkün olduğunca kalabalıktan ve hasta bireylerden uzak durmaları tavsiye edilmeli. Hastalar kalabalık ortamlardan kaçınmıyorsa bu durumda özellikle transşplantasyon sonrası ilk bir yıl maske takmalıdır.
 - Akciğerler hasar gelişimine yatkın ve özellikle duyarlı olduğundan, hasta kimyasal spreylerden, zararlı koşullardan, yangınlardan ve dumandan kaçınmak için teşvik edilmeli.
 - Titiz temizlik ve ısıtma ve iklimlendirme (*air-conditioning systems*) sistemlerinin izlenmesi dahil olmak üzere iyi genel hijyenin önemi vurgulanmalı.
 - Dikkatli beslenme ve rehabilitasyon eğitimi verilmelidir. İmmunosüpresif ilaçların yan etkileri nedeniyle, hastalar genellikle düşük sodyumlu, düşük kolesterolü bir diyetle beslenir. Steroid rejimi hızla azaltılsa da, hastalar tedavinin bir sonucu olarak kilo alma eğilimindedir. Bu nedenle diyet disiplininin sürdürülmesi gereklidir.
 - Transplantasyondan önce, hastalar kas tonusunu korumak için fiziksel olarak mümkün olduğu kadar normal aktiviteyi sürdürmeye teşvik edilir. Tolere edilirse, nakil sonrası bir kardiyopulmoner rehabilitasyon programı uygulanır.
- Transplantasyondan sonra, hastanın normal fonksiyonel durumuna ve genel sağlığına kavuşmasına yardımcı olmak için rehabilitasyon programı erken başlatılır.
- 50 hastadan oluşan bir kohortta, oksijen tüketimi ile ölçülen egzersiz performansının kalp transplantasyonunu takiben 1. yıldan 2. yıla arttığı ve bunun vücut ağırlığındaki artışla ilişkili olduğu bulundu¹⁰.

İşlem Öncesi Planlama

Konsültasyonlar aşağıdakileri içerir:

- *Pulmonologlar* - Akciğer hastalığının derecesini ve hastanın kalp-akciğer nakli için uygunluğunu belirlemeye yardımcı olmak için. Pulmonologlar ayrıca bekleme süresi boyunca hastaların yönetilmesine yardımcı olur.
- *Kardiyologlar* - Kalp hastalığının derecesini değerlendirmeye yardımcı olmak için. Sağ kalp yetmezliği tersine çevrilebilir, bu durumda potansiyel bir kalp-akciğer adayı bir akciğer nakli adayına dönüştürülebilir. Kardiyologlar ayrıca potansiyel adayı değerlendirmede ve yönetmede önemli bir rol oynamaktadır.
- *Psikiyatristler* - Hastanın prosedüre girmeye psikososyal uygunluğunun yanı sıra nakil sonrası sıkı takip bakımı sağlanmasını belirler. Psikiyatrik yardım, kronik ölümcül hastalık ve hasta uyumu konularını ele almada da çok değerlidir.
- *Nefrologlar* - Düşük kalp debisi hastaların böbrek fonksiyonunu değiştirmiş olabileceğinden böbrek yönetimine yardımcı olmak .
- *Bulaşıcı hastalık uzmanları* - Değerlendirme sürecinde elde edilen bulgular doğrultusunda değerlendirme ve yönetime yardımcı olmak.
- *Sosyal hizmet sağlayıcıları* - Mali konular, ilaç mevcudiyeti, aile stresi ve hasta uyumu konularında yardımcı olmak.
- *Diyetisyenler* - Diyet sorunlarına ve hasta uyumuna yardımcı olmak.

İşlem Öncesi Değerlendirme

Kalp-akciğer nakli düşünülen hastalar, genel fiziksel ve psikolojik sağlıklarını değerlendirmek için titiz bir tarama sürecinden geçer. Allogreftte belirli hastalık durumları tekrar ettiğinden, bu tür koşullara sahip hastalar prosedür için uygun adaylar olmayabilir.

Potansiyel bir adayın bekleme süresi boyunca, klinik kötüleşme belirtileri dikkatle izlenmeli. Konjestif kalp yetersizliği ve pulmoner hipertansiyon için standart tedavi uygulanmalı. Hastanın devam eden tıbbi ve sosyal sorunları hakkında danışmanların bilgilendirildiğinden emin olarak, nakil merkezi ile yakın teması sürdürülmeli. Durumun kötüleşmesi durumunda, nakil merkezi hastanın kabulüne izin verebilir ve bekleme listesindeki statüsünü yükseltebilir. Adaylar bazen transplantasyonun artık bir seçenek olmadığı noktaya kadar kötüleşebilir. Bu konular tedavi eden doktor, hasta ve aile ile etraflıca tartışılmalı.

Hikaye ve fizik muayene

Aşağıdaki faktörlerle ilgili sorgulamaları içeren kapsamlı bir geçmiş elde edilir:

- Kardiyopulmoner hastalık hikayesi
- İnfeksiyöz hastalığa maruz kalma
- çevresel maruziyet
- Genetik hikaye
- Aile hikayesi
- Kötüye madde kullanımı (Madde bağımlılığı) profili de dahil olmak üzere sosyal hikaye ve gastrointestinal (GI) rahatsızlıkları, kanama, vasküler yetmezlik ve gizli karsinom dahil olmak üzere eşlik eden hastalık süreçlerinin belirtilerine özellikle dikkat edilerek tam bir fizik muayene yapılır. Gerekli ilaçlara erişim ve uygun planlamanın başlatılması için tüm potansiyel adaylar sosyal hizmet uzmanları tarafından değerlendirilir.

Laboratuvar çalışmaları

Bir hepatit paneli, hastanın aktif antijeniteye sahip olmaması koşuluyla tarama görevi görebilir. Hepatit C'li hastalarda torasik transplantasyon tartışmalı olmaya devam etmektedir ve genellikle merkez-t- merkez esasına göre (merkezden- merkeze değiştiği) ele alınmaktadır.

- HIV pozitifliği, transplantasyon için bir kontrendikasyon olmaya devam etmektedir.
- Epstein-Barr virüsü (EBV), sitomegalovirüs (CMV) ve herpes simpleks virüsü (HSV) dahil olmak üzere diğer virüslerin test edilmesi değerlidir. Bu testler, hastaları geçmişte maruz kalma ve şu anda aktif hastalık açısından taramak için kullanılır.
- Geçmişte maruz kalma, bir reaktivite riskini gösterir; halihazırda aktif hastalık, nakil düşünülmenden önce tedavi edilmelidir. CMV için negatif olan alıcılar genellikle CMV immün globulin ile tedavi edilir.

Aşıları mevcut olan herhangi bir hastalığa (örneğin, kızamıkçık ve hepatit) karşı aşılar yapılır.

- Mantar serolojik testi ve tüberkülin (TB) cilt testi, çevresel maruziyete özellikle dikkat edilerek yapılmalıdır. Bu testler, reaktivasyonun bir göstergesi olarak geçmiş maruziyeti belirlemek için kullanılır. Pozitif TB sonuçları olan hastalar genellikle nakil için listelenmeden önce tedavi edilir.
- Erkeklerde Prostat spesifik antijen (PSA) testi pozitif sonuç verirse, transplantasyon düşünülmenden önce uygun tetkik ve tedavi başlatılır.
- Kadınlarda, nakil için listelenmeden önce Papanicolaou test* bulguları negatif olmalıdır. Pozitif test sonuçları olan hastalar uygun değerlendirme ve tedavi için sevk edilmelidir.

- *Papanicolaou test [Pap smear (Pap test)]: Servikal smear (yayma) veya smear testi, jinekolojide kullanılan bir tarama testidir. Test, onu keşfeden Georgios Papanikolaou'nun adıyla anılmaktadır. alınan hücrelerin incelenmek üzere bir mikroskop lamı üzerinde yayılmasını belirtmek amacıyla kullanılır. Özellikle ektoserviksdeki premalign ve malign durumları belirlemek için geliştirilmiş bir tıbbi görüntüleme metodu olan Pap testi, ayrıca endoserviks ve endometriumdaki anormallikleri belirlemek için de kullanılır.

Aşağıdaki testlerden elde edilen sonuçlar (alfa1-antitripsin hariç) referans aralıkları içinde olmalıdır ve herhangi bir anormallik geri döndürülebilirlik açısından değerlendirilmelidir:

- Diferansiyel ile tam kan sayımı (TKS)
- Trombosit sayısı
- Protrombin zamanı (PT - *Prothrombin time*)
- Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT - *Activated partial thromboplastin time*)
- Karaciğer paneli, lipid profili, idrar tahlili ve pulmoner patolojiye özgü testler (örn. alfa 1-antitripsin seviyeleri) dahil olmak üzere eksiksiz kimya profili.
- Hastanın transplantasyon için immünolojik uygunluğunu belirlemek ve donör eşleştirmesini sağlamak için kan grubu ve tarama, panel reaktif antikor (PRA) testi ve doku tiplemesi kullanılır.

Görüntüleme çalışmaları

Toraksın bilgisayarlı tomografisi (BT), donör eşleştirme için toraks boyutunu belirlemek ve transplantasyonu yasaklayan hastalık süreçlerini saptamak için yapılmalıdır.

- Hastanın sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu (RVEF) belirlemek için ekokardiyografi ve dinamik manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılabilir. %30'dan büyük bir RVEF, potansiyel kardiyak iyileşmeyi gösterebilir, bu da hastanın tek başına pulmoner transplantasyondan fayda sağlayabileceğini düşündürür.
- Kadınlarda çift taraflı mamogramlar, nakil için listelenmeden önce herhangi bir anormallik göstermemelidir. Anormallikler ortaya çıkan hastalar, uygun değerlendirme ve tedavi için sevk edilmelidir.
- Posteroanterior ve lateral akciğer grafileri, donör uygunluğunun değerlendirilmesi için gerekli olan ve aynı zamanda transplantasyonu engelleyebilecek diğer torasik patolojiler için bir tarama testi olarak kullanılan hastanın göğüs boyutunu belirler.

Kardiyak ve pulmoner değerlendirme

Akciğerin karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) ve maksimal venöz oksijen tüketimi (MVO₂) dahil olmak üzere solunum fonksiyon testi sonuçlarının anormal olması beklenir.

- 1 saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim (FEV1 [*forced expiratory volume in 1 second*]) 1 L'den büyükse ve MVO2 15 mL/dL/dk'dan büyükse, durum transplantasyon dışındaki yollarla tedavi edilebilir.

Sağ ve sol kalp kateterizasyonu, hastalık sürecinin geri döndürülebilir veya başka yollarla tedavi edilebilir olup olmadığını belirlemek için kullanılır. Hastanın pulmoner vasküler direncinin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi değerlidir.

- 4 Wood ünitesinden daha düşük bir direnç, hastanın tek başına kalp naklinden fayda görebileceğini gösterir.

Biyopsi

Hasta sistemik bir hastalık (örn. sarkoidoz) gösteriyorsa uygun alanlardan biyopsiler gereklidir. Biyopsi prosedürleri hastalığın kapsamını ve aktivitesini belirler. Sistemik tutulum ve aktif hastalık, transplantasyon için kontrendikasyon olabilir.

İzleme ve Takip

Ameliyat sonrası endomiyokardiyal biyopsiler, kardiyak reddi değerlendirmek için 2-4 hafta boyunca haftalık aralıklarla yapılır.

- Her iki durumun da mümkün olduğu düşünülürse, ayırıcı tanıyı kolaylaştırmak ve direk tedaviyi kolaylaştırmak için transbronşiyal biyopsi ile bronkoalveolar lavaj yapılır¹¹.

Rutin ayakta hasta takip bakımı, immünsüpresyon ve reddi izlemek ve genel klinik ilerlemeyi değerlendirmek için önceden planlanmış aralıklarla düzenlenir. Takip aralığı merkez tarafından belirlenir ve - “*Taburcu olduktan sonraki ilk birkaç hafta haftada 3 defaya kadar*” çıkabilir. Hasta ilaç rejimleri ile stabilite gösterdikçe ve allogreft kabulü (red epizotlarının olmaması) ortaya çıktıkça ziyaretler daha seyrek hale gelir.

- *Rutin testler* – Bunlar arasında biyokimya taraması (elektrolitler, kolesterol, glikoz ve karaciğer fonksiyonları dahil) ve immünosupresan ilaç seviyeleri bulunur.
- *Nabız oksimetresi ve spirometri* – Bunlar her ziyarette yapılır
- *Kardiyak değerlendirmeler* – Bunlar önceden belirlenmiş aralıklarla elde edilir ve allogreftin fonksiyonunu değerlendirmek için ekokardiyografiyi ihtiva eder.

Yaklaşım düşünceleri

Göz önünde tutulacaklar:

Kalp-akciğer nakli uygulaması, uygun vericilerin mevcudiyeti ile sınırlıdır. Tüm potansiyel bağışçılar, bir tür yıkıcı olayına sekonder beyin ölümüne yenik düşer. Bu hastalar, organ canlılığını sürdürmek için ventilatör bağımlılığını gerektirir. Bu durumda, akciğerler nörojenik pulmoner ödem, yağ embolisi, enfeksiyöz süreçler ve atelektazi nedeniyle hasar gelişimine duyarlı hale gelir. Bazı potansiyel donörlerde altta yatan pulmoner patoloji ile birleşen bu olaylar, potansiyel bazı vericilerde birçok organın kullanımını dışlar. Direk büyük göğüs travması da bağışı engeller.

Akciğer dokularının kısa muhafaza süresi (4-6 saat) nedeniyle tedarik mesafeleri sınırlıdır. Potansiyel kalp-akciğer vericileri, beyin ölümü kriterlerini karşılamalı ve kardiyopulmoner patolojiden arı ('*de novo*') olmalıdır.

- Sigara içen donörler, akciğer fonksiyonlarının korunması ve enfeksiyon veya malinite kanıtı olmaması koşuluyla kabul edilebilir adaylar olabilir.

Mevcut verici kriterleri aşağıdakileri içerir:

- < 50 yaş
- Göğüs radyografilerinde temiz akciğer alanları
- Arteriyel oksijen tansiyonu (P aO₂) %40 solunan oksijende >100 mm Hg ve %100 oksijen yüklemesinde >300 mm Hg
- Bronkoskopide trakeobronşiyal enfeksiyon kanıtı yok
- Düşük tepe şişirme (inflasyon) basınçları

Verici kriterleri karşılandıktan sonra, verici ve potansiyel alıcılar ABO uyumluluğu ve organ boyutuna göre eşleştirilir.

Boyut eşleştirme, göğüs çevresi ölçümü, göğüs radyografilerinde göğüs duvarı boyutlarının değerlendirilmesi ve boy ve kiloya göre ayarlanmış akciğer hacimlerinin tahmini dahil olmak üzere çeşitli yöntemlerle gerçekleştirilir.

- İdeal olarak, postoperatif kompresyon atelektazisinden kaçınmak için, kalp-akciğer nakli için vericinin organları, alıcınınkinden biraz daha küçük olmalıdır.
- Verici kalp-akciğer allogreftinin uygunluğuna ilişkin nihai karar, yalnızca direk inspeksiyon ile verilebilir.

Kalp ve Akciğer Nakli

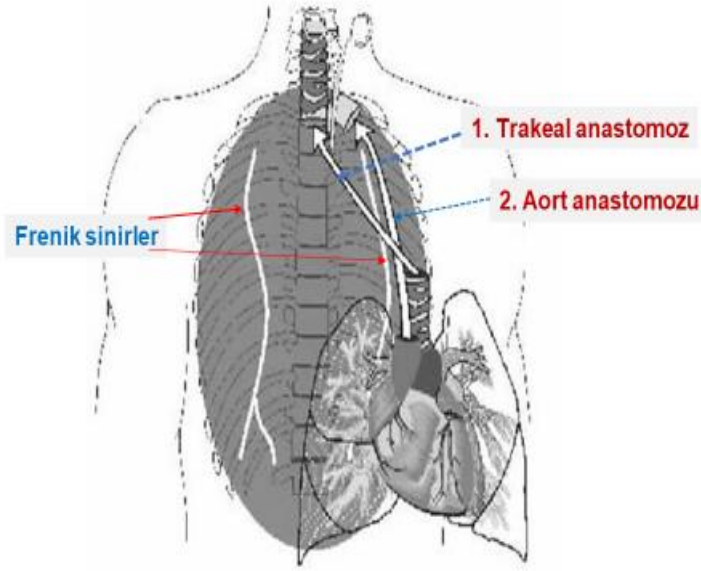
Kalp ve akciğerlerin ilk muayenesi için medyan bir sternotomi insizyonu yapılır. Kalp ve akciğerler, pulmoner dokuya minimum düzeyde çok az dokunularak (ellenerek) mobilize edilir.

- Prostaglandinler pulmoner artere verildikten sonra, kalp soğuk kardiyopleji solüsyonu ile yıkanırken, akciğerler aynı anda soğuk modifiye Collins solüsyonu ile yıkanır.
- Kalp-akciğer bloğu daha sonra çıkarılır ve taşıma için steril bir soğuk elektrolit çözeltisine yerleştirilir.
- Saklama ve taşıma sırasında trakeanın tıkanmasına özen gösterilir.

Alıcı cerrahi prosedür kardiyopulmoner baypas kullanılarak gerçekleştirilir. Postoperatif kanama komplikasyonlarını önlemek için frenik sinirleri korumaya ve bronşiyal arter dolaşımını ele almaya özen gösterilerek kalp ve akciğerler çıkarılır.

Daha sonra verici kalbi ve akciğerleri yerleştirilir (aşağıdaki resme bakın).

- Önce trakeal anastomoz yapılır. Daha sonra sağ atriyal anastomoz, ardından aort anastomozu yapılır.
- Alanın sınırlı damarlanması nedeniyle verici trakeasının mümkün olduğunca kısa tutulmasına özen gösterilir.



Figür. Kalp-akciğer allogreft implantasyonu için cerrahi prosedür.

Nakil prosedürü için gerekli olan immunosupresanlara ek olarak, hipertansiyon ve diyabet dahil olmak üzere eşlik eden durumları tedavi etmek için ilgili ilaçlar gereklidir.

Komplikasyonlar

Red

Kardiyak reddetme , seri endomiyokardiyal biyopsilerle izlenir. Ancak bu, pulmoner reddi değerlendirmek için tatmin edici bir yöntem değildir, çünkü 2 tip red diskordan olarak ortaya çıkabilir.

- Akciğer alanlarında radyografik değişiklikler mevcut olduğunda, reddin olası olduğu kabul edilir.
- Bronkoalveolar lavaj sıvısının hücresel içeriğinin incelenmesi uygun bir izleme yöntemidir.
- Red ima edilmiş ancak onaylanmamış olsa da tedavi başlatılır.
- *Tedavi-* iv. Puse (tek-atış) şeklinde steroid enjeksiyonları (Metilprednizolon 500-1000 mg/gün, 3-5 gün), monoklonal antikor tedavisi veya poliklonal antikor tedavisinden oluşur. Kardiyak red de benzer şekilde tedavi edilir.

İmplantasyon yanıtı

İmplantasyon yanıtı kompliyans, gaz değişimi ve pulmoner vasküler dirençte geçici ve geri dönüşümlü bir bozulmadır. Genellikle operasyondan hemen sonra ortaya çıkar ve 1 hafta kadar devam eder.

Sürecin etiyolojisi, lenfatik bozulma, iskemi- reperfüzyon hasarı, denervasyon, cerrahi travma, sıvı yüklenmesi ve yetersiz koruma dahil olmak üzere çok faktörlüdür. Koruma tekniklerindeki gelişmeler, postoperatif makul diürez ile birleştiğinde, akciğer fonksiyonunun iyileşmesine ve sorunun çözülmesine yol açar.

İnfeksiyon

Nakledilen akciğer, hasar gelişimine ve enfeksiyona karşı son derece hassastır. Hastanın erken mobilizasyonu ve agresif pulmoner tedavi bu postoperatif komplikasyonu azaltabilir. Verici ve alıcı trakeanın bakteriyolojik kültürü, potansiyel patojenleri gösterebilir ve uygun profilaksiyi yönlendirebilir. Tanı, hastanın temasları ve açığa çıkartıklarının dikkatle alınan hikayesi ve kültür için bir bronkoalveolar lavaj örneği alınarak doğrulanır.

Sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu özel bir tehlikeyi temsil eder. Enfeksiyon, bağışıklığın baskılanmasının neden olduğu alıcı hastalığının yeniden aktivasyonu veya verici dokusundan, transfüze edilen kan veya diğer kaynaklardan kaynaklanan bir yeni ('*de novo*') bir enfeksiyon olabilir.

- Radyografik olarak, akciğer alanlarında yaygın retiküler infiltratlar görülür. Agresif tedavi başlatılmazsa süreç hızla solunum yetersizliğine ve ölüme kadar ilerler.
- Profilaksi için hastalara genellikle Gansiklovir 5 mg/kg/gün başlanır; tedavi için de aynı ilaç ve doz kullanılır.

Maruz kalmaya bağlı olarak geç viral, fungal ve bakteriyel enfeksiyonlar meydana gelebilir. Hastanın faaliyetleri ve maruziyetine ilişkin uyanık olunması ve dikkatli alınan hasta hikayesi ve kanıtlarla belgeleme, genellikle enfeksiyöz ajana ilişkin değerli ipuçları sağlar ve tedaviye rehberlik eder. Teşhis ve tedavi hızlı olmalıdır.

Allogreft vasküler hastalığı ve bronşiolit obliterans

Nakledilen kalbin koroner arterlerinin allogreft vasküler hastalığı ve nakledilen akciğerin obliteratif bronşioliti, geç greft yetmezliğinin ve ölümün ana nedenleri olmaya devam etmektedir.

Koroner arterlerde konsantrik bir miyointimal hiperplazi gelişir; akciğerlerde skuamöz metaplazi ve bronşiyollerin fibröz replasmanı gelişir. Her iki durumda da süreç progresiftir. Mevcut bir araştırma, allogreftin başlangıçtaki iskemi-reperfüzyon hasarının, tekrarlanan red epizodları ile birleştiğinde, katkıda bulunan bir rol oynayabileceğini gösterdi. Bugüne kadar, mevcut tek tedavi yeniden nakildir¹².

İlaçlar (Özetler)

Farmakoterapinin amacı komplikasyonları önlemek, morbiditeyi azaltmak ve organ reddi olasılığını azaltmaktır.

İmmunosupresanlar

Sınıf Özeti

Nakil alıcıları, 1-3 ilaç içeren bir immünsupresyon rejiminde tutulur. Seçilen kombinasyon, merkezin eğitimine ve deneyimine bağlıdır. Genel olarak, ilaçlar 3 kategoriye ayrılır: steroidler, antimetabolitler ve diğer immünsupresanlar.

Siklosporin (Neoral, Sandimmune, GENGRAF)

Siklosporin, biraz hümmoral bağışıklığı ve büyük ölçüde, çeşitli organlar için gecikmiş- aşırı duyarlılık, allogreft reddi, deneysel alerjik ensefalomyelit ve aşırı karşı konak hastalığı gibi hücre- aracılı bağışıklık reaksiyonlarını baskılayan siklik bir polipeptittir.

- Çocuklar ve yetişkinler için, ideal vücut ağırlığına göre dozlama yapılır. Kan dolaşımında uygun ilaç seviyelerinin korunması, allogreftin bakımı için çok önemlidir.
- Yiyecekler, ilacın seviyesini ve veriliş zamanını değiştirebilir. İlaç her gün aynı saatte alınmalıdır.

Neoral, 25 ve 100 mg'lık kapsüllerde bulunan siklosporinin kapsüler formudur. Sandimmun sıvı formdur. GENGRAF, 25 ve 100 mg'lık kapsüllerde bulunan markalı jenerik formdur.

Prednizon

Prednisone, otoimmün bozuklukların tedavisinde kullanılan bir immünsüpresandır. Artan kapiller geçirgenliği tersine çevirerek ve polimorfonükleer (PMN) lökosit aktivitesini baskılayarak inflamasyonu azaltabilir. Endojen steroidlerin gücünün yaklaşık 5 katı olan bir oral steroiddir.

- Oral prednisolon red olmadıkça, transplantasyondan sonraki ilk 21 gün boyunca çok az verilmeli veya hiç verilmemelidir.

Methylprednisolone (Medrol, Solu-Medrol, A-Methapred)

Metilprednizolon, otoimmün bozuklukları tedavi etmek için kullanılan bir immünsupresandır. Artan kapiller geçirgenliği tersine çevirerek ve PMN lökosit aktivitesini baskılayarak inflamasyonu azaltabilir. Prednizonun intravenöz (IV) formudur.

Takrolimus (Prograf)

Takrolimus hümmoral bağışıklığı (T-hücresi aktivitesi) baskılar. Siklosporinin 2-3 katı gücü olan bir kalsinörin inhibitörüdür.

- Takrolimus, siklosporinden daha düşük dozlarda kullanılabilir, ancak böbrek fonksiyon bozukluğu, diyabet ve pankreatit gibi ciddi yan etkileri vardır. Düzeyler böbrek fonksiyonuna, karaciğer fonksiyonuna ve yan etkilere göre ayarlanır.

Mikofenolat mofetil (CellCept, Myfortic)

Mikofenolat mofetil, inozin monofosfat dehidrojenazı (IMPDH) inhibe eder ve lenfositler tarafından 'de novo' pürin sentezini baskılar, böylece çoğalmalarını engeller, antikör üretimini inhibe eder.

Azatiyopirin (Imuran, Azasan)

Azatiyoprin, pürin metabolizmasını antagonize eder ve DNA, RNA ve proteinlerin sentezini inhibe eder. Bağışıklık hücrelerinin çoğalmasını azaltabilir, bu da daha düşük otoimmün aktiviteye neden olur. Antimetabolitler, hücrelerin ihtiyaç duyduğu hayati besinlerin alımını engellemek için kullanılır.

Belirtildiği gibi, bu ilaçlar sadece bağışıklık sistemi hücrelerini değil, vücudun diğer hücrelerini de etkiler. Tedavinin gücü doza bağlıdır.

- Azatiyoprin, akut red epizotları için etkili bir tedavi değildir, ancak uzun süreli immünsüpresyon için ekonomik bir seçenek olmaya devam etmektedir.

Sirolimus (Rapamune)

Rapamisin olarak da bilinen Sirolimus, *Streptomyces hygroscopicus* tarafından üretilen makrosiklik bir laktondur. Diğer tüm immünosupresanlar tarafından kullanılanlardan farklı bir mekanizma ile T hücresi aktivasyonunu ve proliferasyonunu inhibe eden güçlü bir immünosupresandır. Bu inhibisyon, hücre siklusunda G1 fazından S fazına ilerlemeyi inhibe ederek sitokin kaynaklı T hücresi proliferasyonunu baskılar.

Kaynaklar

1. Cooley DA, Bloodwell RD, Hallman GL, et al. Organ transplantation for advanced cardiopulmonary disease. *Ann Thorac Surg.* 1969 Jul. 8(1):30-46. .
2. Castaneda AR, Arnar O, Schmidt-Habelman P, et al. Cardiopulmonary autotransplantation in primates. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 1972 Sep-Oct. 13(5):523-31. .
3. Castaneda AR, Zamora R, Schmidt-Habelmann P, et al. Cardiopulmonary autotransplantation in primates (baboons): late functional results. *Surgery.* 1972 Dec. 72(6):1064-70. .
4. Chambers DC, Cherikh WS, Harhay MO, Hayes D Jr, Hsich E, Khush KK, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult lung and heart-lung transplantation Report-2019; Focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant.* 2019 Oct. 38 (10):1042-1055. .
5. Brouckaert J, Verleden SE, Verbelen T, et al. Double-lung versus heart-lung transplantation for precapillary pulmonary arterial hypertension: a 24-year single-center retrospective study. *Transpl Int.* 2019 Feb 8
6. Le Pavée J, Hascoët S, Fadel E. Heart-lung transplantation: current indications, prognosis and specific considerations. *J Thorac Dis.* 2018 Oct. 10 (10):5946-5952. .
7. Sertic F, Han J, Diagne D, Richards T, Chavez L, Berg A, et al. Not All Septal Defects Are Equal: Outcomes of Bilateral Lung Transplant With Cardiac Defect Repair vs Combined Heart-Lung Transplant in Patients With Eisenmenger Syndrome in the United States. *Chest.* 2020 Nov. 158 (5):2097-2106. .
8. Stern LK, Selby VN, Kolaitis NA, Boin F, Aras M, Klein L, et al. Heart-lung transplantation: A viable option for connective tissue diseases. *Clin Transplant.* 2020 Feb. 34 (2):e13776.
9. Trulock EP. Lung and heart-lung transplantation: overview of results. *Semin Respir Crit Care Med.* 2001 Oct. 22(5):479-88. .
10. Chaudry H, Yip DS, Bush T, Reynolds V, Witzke L, Taylor V, et al. Exercise performance increases coincident to body weight over the first two years following cardiac transplantation. *Clin Transplant.* 2011 Sep. 25(5):685-8. .
11. Griffith BP, Hardesty RL, Trento A, Bahnson HT. Asynchronous rejection of heart and lungs following cardiopulmonary transplantation. *Ann Thorac Surg.* 1985 Nov. 40(5):488-93. .
12. Belperio JA, Lake K, Tazelaar H, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome complicating lung or heart-lung transplantation. *Semin Respir Crit Care Med.* 2003 Oct. 24(5):499-530. .

13. Chambers DC, Cherikh WS, Goldfarb SB, Hayes D Jr, Kucheryavaya AY, Toll AE, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth adult lung and heart-lung transplant report-2018; Focus theme: Multiorgan Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2018 Oct. 37 (10):1169-1183. .
 14. Hertz MI, Aurora P, Christie JD, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: a quarter century of thoracic transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2008 Sep. 27(9):937-42. .
 15. Pilat N, Farkas AM, Mahr B, Schwarz C, Unger L, Hock K, et al. T-regulatory cell treatment prevents chronic rejection of heart allografts in a murine mixed chimerism model. *J Heart Lung Transplant*. 2014 Apr. 33 (4):429-37. .
 16. Arora S, Gude E, Sigurdardottir V, Mortensen SA, Eiskjær H, Riise G, et al. Improvement in renal function after everolimus introduction and calcineurin inhibitor reduction in maintenance thoracic transplant recipients: the significance of baseline glomerular filtration rate. *J Heart Lung Transplant*. 2012 Mar. 31(3):259-65.
 17. Pilat N, Farkas AM, Mahr B, Schwarz C, Unger L, Hock K, et al. T-regulatory cell treatment prevents chronic rejection of heart allografts in a murine mixed chimerism model. *J Heart Lung Transplant*. 2013 Nov 28. .
 18. Tang Z, Kobashigawa J, Rafiei M, Stern LK, Hamilton M. The natural history of biopsy-negative rejection after heart transplantation. *J Transplant*. 2013. 2013:236720.
 - 19.
-