

Eşzamanlı kalp ve böbrek nakli

Simultaneous heart and kidney transplantation

Gökhan İpek,¹ Suat Nail Ömeroğlu,¹ Deniz Göksedef,¹ Safa Göde,¹ Ozan Onur Balkanay,¹
Salih Pekmezci,² Metin Kapan,² Mehmet Eliçevik,³ Rezzan Ataman,⁴ Meriç Oruç,⁴ Lale Yüceyar,⁵ Cem Sayılğan⁵

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, ¹Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, ²Genel Cerrahi Anabilim Dalı,

³Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, ⁴İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı,

⁵Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Eş zamanlı kalp ve böbrek nakli, son dönem kalp ve böbrek yetersizliği bulunan hastalarda kabul görmüş bir tedavi seçeneği olmakla beraber, bu tedavinin uzun dönem sonuçları bilinmemektedir. Günümüz literatür verilerine göre eş zamanlı kalp ve böbrek nakli, izole kalp veya böbrek nakline benzer sonuçlar sunmaktadır. Bu yazıda, Türkiye’de başarılı olarak ikinci defa, aynı donörden alınarak gerçekleştirilen eş zamanlı kalp ve böbrek naklinin erken dönem sonuçları sunulmuştur.

Anahtar sözcükler: Kalp; böbrek; multiorgan; nakil.

Simultaneous heart and kidney transplantation is a valid therapeutic option for the patients with end-stage heart and kidney disease; however, the long-term outcomes of the therapy are unknown. According to the current literature data, simultaneous heart and kidney transplantation provides outcomes similar to those for isolated heart or kidney transplantation. In this report, the early results of simultaneous heart and kidney transplantation from the same donor, which was the second successful case in Turkey, were presented.

Key words: Heart; kidney; multiorgan; transplantation.

Son dönem kalp yetersizliği, böbrek nakli adayı hastalar için kesin kontrendikasyon teşkil ettiği gibi, mevcut bulunan böbrek yetersizliği de kalp nakli adayı hastalar için, yetersizliğin derecesine göre nispi veya kesin kontrendikasyon oluşturarak hastaların bekleme listelerinden çıkarılması ile sonuçlanmaktadır. Her iki organın da son dönem yetersizliği durumunda kombine kalp-böbrek nakli ameliyatı endikasyonu bulunmaktadır.

Aynı anda kombine kalp ve böbrek nakli dünyada ilk kez 1978 yılında bildirilmiş ancak ne yazık ki hasta ameliyat sonrası 15. gün gram negatif bakteri sepsisi nedeniyle kaybedilmiştir.^[1] Kombine kalp ve böbrek nakli sonrası uzun süre hayatta kalan ilk hastanın 1986 yılında bildirilmesinden bu yana,^[2] yaklaşık 742 hastaya eşzamanlı kalp ve böbrek nakli ameliyatı uygulanmış ve bu hastalarda ortalama beş yıllık sağkalım %70 civarında bildirilmiştir.^[3]

Bu yazıda, ülkemizde başarı ile eşzamanlı kalp-böbrek nakli ameliyatı yapılan iki hastadan, ameliyatı tarafımızdan yapılan ikinci hastanın erken dönem sonuçları sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Otuz altı yaşındaki erkek hasta yaklaşık beş yıldır son dönem böbrek yetersizliği nedeniyle hemodiyaliz programında izlenirken, aynı zamanda sekiz yıldır hipertansiyon nedeniyle de takip edilmekteydi. Üç yıl önce geçirdiği ön duvar miyokard infarktüsü sonrasında sol ön inen arter ve sirkumfleks koroner arterine iki adet stent implantasyonu uygulanmış idi. Elektif olarak böbrek nakli planlanan hastaya kontrol amaçlı ekokardi-yografi ve koroner anjiyografi yapıldı. Ejeksiyon fraksiyonunun %15-20 olarak saptanması sonrasında hastaya iskemik kardiyomiyopati tanısı konuldu. Organ nakli konseyinde eş zamanlı kalp ve böbrek nakli yapılmasına karar verildi. Fonksiyonel kapasitesi NYHA (New York Heart Association) klas IV olarak kliniğimizde izlenen hastanın genel durumunun bozulması ve mevcut bulunan inotropik desteğin sonlandırılmaması nedeni ile acil bekleme listesine alınmasına karar verildi. Bekleme listesinde beklediği 4. ayda, aynı hastaneden bildirilen ve ulusal organ nakli ve koordinasyon merkezi tarafından verilen onay sonrasında, organ donörü hasta

Geliş tarihi: 10 Aralık 2011 Kabul tarihi: 16 Aralık 2011

Yazışma adresi: Dr. Deniz Göksedef, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, 34098 Cerrahpaşa, İstanbul. Tel: 0212 - 414 30 00 e-posta: denizgoksedef@yahoo.com

değerlendirildi. Donör kalp ve böbreğinin değerlendirilmesi sonucunda herhangi bir patolojiye rastlanmaması üzerine eş zamanlı kalp böbrek nakli yapılması için karar alındı. Öncelikle bikaval teknik ile ortotopik kalp nakli işlemi gerçekleştirildi. Total perfüzyon zamanı 153 dakika, kros-klemp zamanı 70 dakika ve soğuk iskemi süresi 25 dakika olarak gerçekleşti. Kalp nakli işlemi takiben hasta ameliyat masasında 120 dakika izlendi. Hemodinamik parametrelerin optimizasyonu sağlandı. Hastanın stabil seyretmesi nedeniyle böbrek nakli işlemine başlandı. Mesaneye yerleştirilmiş idrar sondası 250 cc metilen mavisi ve 160 mg gentamisin ile şişirildi. Sağ açıklığı yukarı bakan inguinal J insizyon ile katlar geçilerek iliyak fossaya ulaşıldı. Daha önceki anjiyografik girişimlere sekonder olarak iliyak fossadaki adezyonlar giderildi. Ardından böbrek nakli işlemi uygulandı. Vasküler klemplerin açılmasını takiben böbreğin kanlanması iyi olduğu izlendi. Üreterden idrar geldiği görüldü. Üreter ile mesane mukozası double J kateter üzerinden anastomoze edildi. Ameliyatı takiben hasta yoğun bakım ünitesine alındı.

Yoğun bakım ünitesindeki takipte, hastanın kardiyak indeksinin yükselmesine rağmen, miks venöz satürasyonun suboptimal seyretmesi ve hastanın inotrop desteğe gereksinim duymaya başlaması nedeniyle hastaya yatak başı ekokardiyografi yapıldı. Kalp kontraksiyonlarının oldukça iyi olduğu görüldü. Segmenter hareket kusuru veya valvüler bir patolojiye rastlanmadı. Ejeksiyon fraksiyonunun %65 olduğu tespit edildi. Kardiyak indeksin 3.2 L/dk/m² olmasına rağmen düşük kardiyak çıkış (output) bulgularına, hastanın sol brakial fossada daha önce açılmış bulunan arteriyovenöz fistülünün neden olduğu düşünüldü. Turnike ile fistülün tam oklüzyonu sağlandıktan kısa bir süre sonra hastanın doluş basınçlarının optimize olduğu tespit edildi ve arteriyovenöz fistülün kapatılmasına karar verildi. Yatak başı lokal anestezi sonrası yapılan cerrahi girişim ile hastanın sağ brakial fossada yer alan fistülü kapatıldı.

Ameliyat sonrası 12. saat ekstübe edilen hastanın, ameliyat sonrası dönemde idrar çıkışının sınırlı olduğu tespit edildi. Ameliyat sonrası 3, 5. ve 8. günlerde hastaya venö-venöz hemodiyafiltrasyon desteği sağlandı. Ameliyat sonrası 2. hafta yapılan böbrek biyopsisi akut tübüler nekroz ile uyumlu geldi, rejeksiyona rastlanmadı. Ameliyat sonrası 3. hafta poliürik faza giren hastanın üre ve kreatinin seviyeleri düştü. İmmünsüpresif tedavi rejimi düzenlenen hasta ameliyat sonrası 35. gün taburcu edildi.

İmmünosüpresyon protokolü

Kliniğimizde kalp nakli sonrasında bir kalsinörin inhibitörü (siklosporin veya takrolimus), mycophenolate mofetil (MMF) ve steroidden oluşan üçlü immünsüpre-

sif tedavi rejimi uygulanmaktadır.^[4] Kalp ve böbreğin kombine nakli için nefroloji kliniği ile yapılan değerlendirmeler sonucunda, suboptimal şartlarda yapılan böbrek nakli sonrasında erken dönemde bilinen nefrotoksiteleri nedeni ile bir kalsinörin inhibitörü yerine antitimosit globulin (ATG) kullanılmasına karar verildi. Ameliyat sonrası 14. güne kadar ATG, MMF ve steroid ile izlenen hastada, böbrek fonksiyonlarının düzelmesi ve böbrek biyopsi sonucunda rejeksiyona rastlanmaması nedeniyle ATG tedavisi sonlandırılarak, yerine takrolimus başlandı ve bu tedaviye devam edildi.

TARTIŞMA

Siklosporinin 80'li yılların başında keşfi ile başlayan modern organ nakli döneminde, dünyada aynı anda kalp ve böbrek nakli yapılan olguların sayısı 2011 yılı raporlarına göre 742'dir.^[3] Aynı dönemde bildirilen toplam kalp nakli yapılan olgu sayısı 98000'dir. Bu sonuçlara göre her 1000 izole kalp nakli olgusuna yaklaşık yedi kalp ve böbrek nakli olgusu düşmektedir.^[3] İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda 2008 yılından bu yana, biri kalp ve böbrek nakli olmak üzere, toplam üç hastaya kalp nakli ameliyatı uygulanmıştır. Tüm hastalar, bu yazının yayına hazırlandığı tarihte hayatta olmak üzere sorunsuz takip edilmekte idi.

Kalp veya böbrek nakli bekleme listesindeki hasta sayıları, organ temini ve bağışi konusunda yaşanan sıkıntı ve sınırlı kaynak nedeniyle artmaktadır. Bu nedenle günümüzde ve gelecekte, multiorgan nakli yapılması gereken hasta sayılarında artış beklenmektedir.^[5] Kalp nakli bekleyen hastalarda, en sık disfonksiyon görülen ekstratorasik organ böbrektir. Bu hastalarda böbrek fonksiyon bozukluğuna yol açan organik böbrek hastalıkları olabileceği gibi, düşük kalp debisi sendromuna bağlı olarak gelişen prerenal yetersizlik en sık neden olarak görülmektedir.^[6] Kardiyak yetersizliğe sekonder olarak gelişen böbrek yetersizliğinin en az üç ay sürmesi, bu hastalara uygulanacak kalp nakli sonrasında böbrek fonksiyonlarının geri gelmesini neredeyse imkansız kılmaktadır.^[7] Bununla beraber hemodinamik nedenlerle böbrek yetersizliği gelişen hastalarda intrensek bir faktörün bulunmadığı durumlarda (proteinürisi olmayan, normal büyüklükte böbreklere sahip ve böbrek biyopsisinde patoloji saptanmamış hastalarda), başarı ile yapılan kalp nakli sonrasında böbrek fonksiyonları geri dönebilir.^[8] Bu nedenle eş zamanlı kalp ve böbrek nakli uygulanacak hastalarda, sekonder olarak gelişen böbrek yetersizliğinin en az üç aydan beri süregelmesi kriteri uygulanabilir.

Eşzamanlı kalp ve böbrek naklinde iki cerrahi seçenek bulunmaktadır. Bir grup, böbrek naklini, kalp

ameliyatından 12 ila 16 saat sonra yapılmasının böbrek fonksiyonlarını daha fazla koruduğunu savunmaktadır. Özellikle suboptimal kardiyak donör performansının bulunduğu durumlarda bu strateji önemli olabilir. Bu hastalarda, ameliyat sonrası dönemde uzamış kardiyopulmoner baypas süresi, hemodinamik dalgalanmalar, düşük kalp debisi sendomu, hipotansiyon ve öldürücü (lethal) aritmiler böbrek allogrefti için gerekli olan perfüzyon basıncında soruna yol açarak böbrek hasarını artırabilir.^[9,10] Bu yöntemde böbrek nakli 12-16 saat geciktirilerek, böbrek naklinin başarısının artırılması amaçlanmaktadır. Bir diğer strateji ise, böbrek nakil işleminin kalp nakil işleminden hemen sonra (en geç 1-2 saate kadar) yapılmasıdır. Böylece mümkün olabilen en kısa soğuk iskemi süresi elde edilmekte ve ikinci defa anestezi riski ile bozulmuş böbrek fonksiyonlarının yeni kalbe olabilecek olumsuz etkileri minime indirilmektedir. Bu rapora konu olan olguda kardiyak performansı oldukça iyi olan donör kalbinden dolayı, böbrek nakil işlemi ameliyattan çok kısa bir süre sonrası gerçekleştirildi. Ameliyat sırasında, anürik ve glomerül filtrasyon hızı düşük olan hastalarda olduğu gibi, aşırı sıvı yükünden kurtulmak, kardiyopleji solüsyonu ile hastaya yüklenen potasyumu elimine etmek için devamlı veno-venöz hemodiyafiltrasyon uygulandı.

Alıcı ve verici arasındaki insan lökosit antijen (HLA) eşleşmesinin sadece kalp naklinde değil, aynı zamanda böbrek naklinde de greft ömrünü uzattığı gösterilmiştir.^[11] Bu karşılaştırma, multiorgan naklinde soğuk iskemi süresini artırdığından pek tercih edilen bir yöntem değildir.^[5] Kan grubu uyumluluğunun tam olduğu ve soğuk iskemi süresinin minimize edildiği olgularda, kombine kalp ve böbrek naklinin erken ve geç dönem sonuçları oldukça tatminkardır. Hastamızın kan grubunun nadir bulunan bir kan grubu olması (AB), hastamızın klinik durumunun kötüleşmesi ve donörün aynı hastaneden bildirilmesi sonucu muhtemel soğuk iskemi süresinin minimal olması nedeniyle, ameliyat öncesinde başlatılan HLA eşleşme testinin sonuçları beklenmeden nakil ameliyatları başlatıldı. Hastada ameliyat sonrası 3. ayda hem böbrek hem de kalp açısından rejeksiyona rastlanmadı.

Aynı donörden alınan organların nakledildiği deneklerde, organların birbirlerini tam olarak anlayamamış mekanizmalarla koruduğu gösterilmiştir.^[12,13] Bunun nedeni olarak, böbreklerin kalbe göre daha fazla antijenik yüke sahip olduğu ve bu durumun alıcı hastada immün toleransa yol açarak kalbi koruduğu öne sürülmüştür.^[14,15] Buna ek olarak, böbrek nakli ile alıcı hastaya özel nitelikli immün hücrelerin de nakledildiği ve bu hücrelerin alıcı immün sistemi üzerinde regülasyon mekanizmalarını tetikleyerek, greft ömrünü uzattığı

hipotezi üzerinde durulmuştur.^[16] Bu iki ispatlanamamış hipotezi desteklercesine, kalp ve böbrek nakli uygulanan hastalarda hem kalp hem de böbrek rejeksiyonu daha nadir görülmektedir. Groetzner ve ark.,^[17] aynı anda kalp ve böbrek nakli uygulanan hastalarında ortalama 4.7 yıl sonra, koroner allogreft vaskülopati (KAV) ile karşılaşmadıklarını bildirmişlerdir. Pinderski ve ark.^[18] ise 348 izole kalp ve sekiz kalp ve böbrek nakli uyguladıkları hastalarında ilk üç yıl içerisinde gözlenen KAV sıklığını, ilk grupta %32, ikinci grupta %0 olarak bildirmişlerdir. Uzun dönem sonuçlar açısından yapılan karşılaştırmada da sonuçlar oldukça başarılıdır. Kombine kalp ve böbrek nakli uygulanan olgular ile izole kalp nakli uygulanmış hastaların beş yıllık sağkalım süreleri sırasıyla %80 ve %78 ($p>0.05$), 10 yıllık sağkalım süreleri ise %57 ve %58 ($p>0.05$) olarak bildirilmiştir.^[19] Kuşkusuz, uzun dönem sonuçlar pek az merkez tarafından ve sınırlı sayıda olgu için bildirilmiştir. Buna ek olarak, multiorgan nakli uygulanan hastaların muhtemelen daha dikkatli takipleri sonucunda bu sonuçlar elde edilmiş olabilir. Eşzamanlı kalp ve böbrek naklinde elde edilen bu yüz güldürücü sonuçların nedenlerinin ortaya konması için birçok deneysel ve klinik çalışma gereklidir.

Ülkemizde multiorgan nakli bekleyen hasta sayısı önümüzdeki yıllarda organ bekleyen hasta sayısındaki artışa paralel olarak artacaktır. Özellikle kalp nakli bekleme listesindeki hastaların medikal ve mekanik desteklerle daha fazla hayatta tutulması ile klinik takip sırasında diğer organ disfonksiyonlarının görülmesi aynı anda kalp ve böbrek nakli endikasyonu alacak hasta sayısında artışa yol açacağı aşikardır. Kalp bekleme listesinde takip edilen hastalarda görülen böbrek disfonksiyonu nedeniyle üç aydan daha fazla diyaliz programına başlanan hastalar, aynı anda hem kalp hem de böbrek nakli için aday olmalıdırlar. Bu hastaların erken ve geç dönem başarılı sonuçlarının incelenmesi, multiorgan naklinin uygulanabilir bir yöntem olduğunu gözler önüne sermektedir.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Norman JC, Brook MI, Cooley DA, Klima T, Kahan BD, Frazier OH, et al. Total support of the circulation of a patient

- with post-cardiotomy stone-heart syndrome by a partial artificial heart (ALVAD) for 5 days followed by heart and kidney transplantation. *Lancet* 1978;1:1125-7.
2. Livesey S, Rolles K, Calne R, Wallwork J, English TAH. Successful simultaneous heart and kidney transplantation using the same donor. *Clin Transplant* 1988;2:1-4.
 3. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dobbels F, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: twenty-eighth adult heart transplant report-2011. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:1078-94.
 4. Kırallı K, Mansuroğlu D, Ömeroğlu SN, Tuncer A, Eren E, Toker ME ve ark. Kalp transplantasyonunda 12 yıllık Koşuyolu Deneyimi. *Türk Gogus Kalp Dama* 2001;9:62-7.
 5. Bruschi G, Busnach G, Colombo T, Radaelli L, Pedrazzini G, Garatti A, et al. Long-term follow-up of simultaneous heart and kidney transplantation with single donor allografts: report of nine cases. *Ann Thorac Surg* 2007;84:522-7.
 6. U.S. Department of Health and Human Services. 2005 Annual report of the U.S. Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients: Transplant data 1995-2004. Rockville, MD: Health Resources and Services Administration, Healthcare Systems Bureau, Division of Transplantation.
 7. Vossler MR, Ni H, Toy W, Hershberger RE. Pre-operative renal function predicts development of chronic renal insufficiency after orthotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:874-81.
 8. Bergler-Klein J, Pirich C, Laufer G, Grimm M, Regele H, Mayer G, et al. The long-term effect of simultaneous heart and kidney transplantation on native renal function. *Transplantation* 2001;71:1597-600.
 9. Blanche C, Valenza M, Czer LS, Barath P, Admon D, Harasty D, et al. Combined heart and kidney transplantation with allografts from the same donor. *Ann Thorac Surg* 1994;58:1135-8.
 10. Gonwa TA, Husberg BS, Klintmalm GB, Mai ML, Goldstein RM, Capehart JE, et al. Simultaneous heart and kidney transplantation: a report of three cases and review of the literature. *J Heart Lung Transplant* 1992;11:152-5.
 11. Opelz G, Wujciak T. The influence of HLA compatibility on graft survival after heart transplantation. The Collaborative Transplant Study. *N Engl J Med* 1994;330:816-9.
 12. Sutherland DER, Chow SY, Moudry-Munns KC. International Pancreas Transplant Registry report, 1988. *Clin Transpl* 1989;3:129-49.
 13. Wahlers T, Khaghani A, Martin M, Banner N, Yacoub M. Frequency of acute heart and lung rejection after heart-lung transplantation. *Transplant Proc* 1987;19:3537-8.
 14. Kocher AA, Schlechta B, Kopp CW, Ehrlich M, Ankersmit J, Ofner P, et al. Combined heart and kidney transplantation using a single donor: a single center's experience with nine cases. *Transplantation* 1998;66:1760-3.
 15. Zerbe TR, Arena VC, Kormos RL, Griffith BP, Hardesty RL, Duquesnoy RJ. Histocompatibility and other risk factors for histological rejection of human cardiac allografts during the first three months following transplantation. *Transplantation* 1991;52:485-90.
 16. Mezrich JD, Sachs DH, Madsen JC. Combined heart and kidney transplantation: are two organs better than one? *J Heart Lung Transplant* 2002;21:714-6.
 17. Groetzner J, Kaczmarek I, Mueller M, Huber S, Deutsch A, Daebritz S, et al. Freedom from graft vessel disease in heart and combined heart- and kidney-transplanted patients treated with tacrolimus-based immunosuppression. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1787-92.
 18. Pinderski LJ, Kirklin JK, McGiffin D, Brown R, Naftel DC, Young KR Jr, et al. Multi-organ transplantation: is there a protective effect against acute and chronic rejection? *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1828-33.
 19. Hermesen JL, Nath DS, del Rio AM, Eickstaedt JB, Wigfield C, Lindsey JD, et al. Combined heart-kidney transplantation: the University of Wisconsin experience. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:1119-26.