

Kalp Transplantasyonu Sonrası Görülen Erken ve Geç Dönem Nörolojik Komplikasyonlar

Early and Late Neurological Complications After Cardiac Transplantation

ÖZET

Siklosporinin klinik kullanımının bildirilmesinden sonra kalp transplantasyonunda yaşam süresi memnuniyet verici düzeye ulaşmıştır. Ancak, cyclosporine dahil diğer immunsupresif ilaçların çoğunun ciddi sayılabilecek, nörolojik komplikasyonlar başta olmak üzere, çeşitli yan etkileri ve komplikasyonları mevcuttur. Yazımızda hastanemizde 1989-2008 yılları arasında gerçekleştirdiğimiz 58 kalp naklinde geçici nörolojik komplikasyonları olan üç vakayı irdelemeyi amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Kalp Nakli, Siklosporin, Nörolojik Disfonksiyon.

ABSTRACT

The clinical use of cyclosporine as an immunosuppressant improved the recipient's life span and revolutionized the field of cardiac transplantation. But most of the immunosuppressant drugs including cyclosporine may cause neurological and many other side effects. In this article we present three cases, from 58 patients, undergoing cardiac transplantation at our hospital from 1989 to 2008 in whom developed transient neurological complications.

Key Words: Heart Transplantation, Neurologic Dysfunction, Cyclosporin.

Deniz Çevirme,
* **Cengiz Köksal,**
* **Mehmet Balkanay,**
* **Hasan Sunar**

*Ahi Evren Göğüs, Kalp ve
Damar Cerrahisi Eğitim
Hastanesi, Kalp ve Damar
Cerrahisi Kliniği, Trabzon*

** Kartal Koşuyolu Yüksek
İhtisas Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Kalp ve Damar
Cerrahisi Kliniği, İstanbul*

Geliş Tarihi: 03.05.2010

Kabul Tarihi: 05.09.2010

İletişim Adresi

Dr. Deniz Çevirme
Ahi Evren Göğüs Kalp ve
Damar Cerrahisi Eğitim
Hastanesi, Kalp ve Damar
Cerrahisi Kliniği, Trabzon
dnzcvr@hotmail.com

GİRİŞ

Christiaan Barnard'ın 1967'de ilk kalp transplantasyonunu gerçekleştirmesinden sonra kalp transplantasyonu ivme kazanmış, tüm dünyada yaygınlaşmış ve günümüzde bir çok merkez tarafından uygulanabilir hale gelmiştir (1). Tüm deneyim ve çabalarla transplantasyon sonrası yapılan immunsupresif tedavi eskisine nazaran daha iyi sonuçlarla karşımıza çıksada ne yazık ki tedavi sonrası ortaya çıkabilecek komplikasyonlar ciddiyetini korumakta ve klinisyenleri alternatif tedavi protokolleri araştırmaya itmektedir. Siklosporin greft sağkalımını arttırmada etkili olduğu ispatlanmış bir ajan olmakla birlikte nörotoksite, siklosporin kullanımıyla birlikte ortaya çıkabilir. Hastaların %40'ından fazlasında siklosporinin yol açtığı nörolojik yan etkiler mevcuttur (2). Kliniğimizde 2001 ve 2007 yılları arasında yapmış olduğumuz transplantasyonlardan 3 tanesinde oldukça ciddi sayılabilecek nörolojik komplikasyon gelişti.

OLGU 1

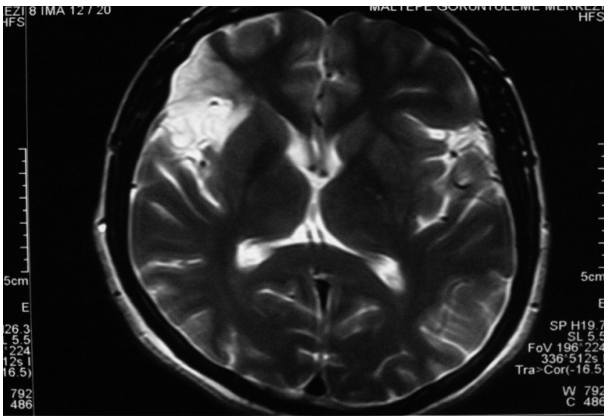
2001 yılında ortotopik kalp transplantasyonu yapılan hasta transplantasyonun 3. yılında sol üst ekstremitede 3/5, sol alt ekstremitede 4/5 kas güçsüzlüğü ve sol fasiyal paralizisi ile kliniğimize başvurdu. Immunsupresyon tedavisinde siklosporin, azothiopirin ve prednol alan hastanın transtorasik ekokardiyografisinde de EF%50-55 olarak saptanmış, kalp boşlukları içerisinde trombus veya kitle imajı-

na rastlanmamıştır. Karotis ve vertebrobasiler sisteme yönelik yapılan doppler ultrasonografik incelemede karotidler normal olarak bulunmuş ancak vertebrobasiller sisteme ait kan akımında şüpheli sayılabilecek bir akım düşüklüğü saptanmıştır. Düşük molekül ağırlıklı heparin ile birlikte warfarin verilmiş INR seviyesi 2-2,5 civarında tutulmuş ve piracetam 800 mg 3x1 tedavisi ile takibe alınmıştır. Hastamız 2006 yılında tekrar sol fasyal paraliz ve sol hemiparezi şikayetleri ile acil servise başvurmuş olup yapılan sistemik muayenede bir anormalliğe rastlanmamıştır. Hastaya üst ekstremiter arterial sistem MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme) anjiyografik tetkikleri yapılmış olup tüm vasküler yapılar karotis ve vertebral sistem tamamen normal olarak bulunmuştur (Şekil 1). Kranial MRG de ise (Şekil 2) sağ frontal bölgede ensefalomalazi ve perifokal gliosis alanı saptanmış olup, tabloyu açıklayabilecek başka belirgin bir patoloji görüntülenememiştir.

Şekil 1. Kranial Anjiyografik



Şekil 2. Kranial MRG



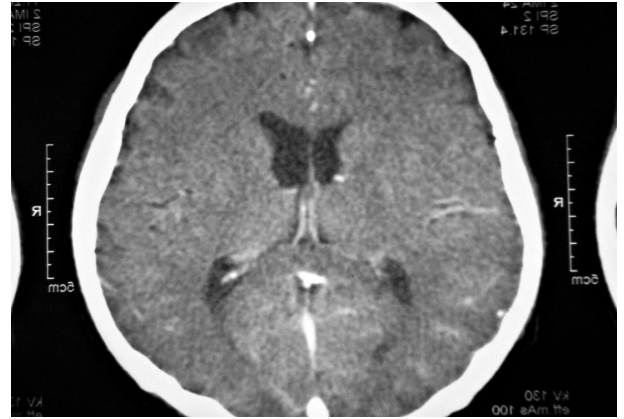
OLGU 2

Mart 2007'de ortotopik kalp transplantasyonu yapılmıştır. Preoperatif dönemde mevcut düşük debi kliniği nedeni ile karaciğer enzimlerinde yükseklik olması

ve soğuk iske mi süresinin uzun olmasının da etkisiyle hasta inotrop ilaç ve intraaortik balon pompası desteği ile yoğun bakım ünitesine alınarak takip edildi. Batın USG'sinde hepatik parankim ve safra yolları tamamen normal bulundu. Karaciğerde kronik hastalık olabileceğini düşündürecek herhangi bir bulguya rastlanılmadı.

Postoperatif ilk 24 saati problemsiz olan hastanın bilinci açık ve entübe haldeyken 1. gününün sonunda önce fokal daha sonra jeneralize konvülsiyonlar geçiren hastanın bilinci tamamen kapandı. Siklosporin infuzyon tedavisinin dozu azaltıldı ve günlük takipler ile mümkün olan en düşük seviyelere çekilmeye çalışıldı. Glasgow koma skalası 3 idi. Konvülsiyonlar aralıklı olarak postop 3. güne kadar devam etti. Stabil halde iken kranial bilgisayarlı tomografisi çekildi (Şekil 3).

Şekil 3. Kranial Bilgisayarlı Tomografi



Hemoraji ya da infarkta rastlanılmadı. Ancak frontal bölgede toksik tabloya bağlı olabileceği düşünülen küçük nekrotik sahaların varlığı mevcuttu. Postoperatif 10.gününde hasta ekstübe edildi. Siklosporin dozunu azaltabilmek için azotiopirin stoplanarak yerine MMF (mycophenolate mofetil) tedavisi verildi. Ekstübe edildiğinde spontan solunumu yeterliydi, spontan göz açma ve ekstremiter hareketleri bulunan hasta konfüzyon tablosundaydı ve hastanın kooperasyonu yoktu. Takip eden günlerde hastanın konfüzyon tablosu yerini ajitasyona bıraktı. Tedavisine Cipram 2x1 eklendi. Postoperatif 25. günde hastanın irritabilitesi ve ajitasyonları tamamen kayboldu ve kooperasyonu tamdı.

OLGU 3

Dilate Kardiomyopati tanısı ve düşük debi kliniği ile yoğun bakım ünitemizde tedavi edilmekte olan 27 yaşındaki erkek hastaya Şubat 2007 yılında ortotopik kalp transplantasyonu yapıldı. Hemodinamik sorunu olmayan hastanın postoperatif 1.günde jeneralize tonik-klonik konvülsiyonları başladı. Dirençli kasılmalar pentotal

infüzyonuna cevap verdi. Hastanın biyokimyasal parametreleri yakın izlem ile takip edildi. Elektrolit imbalansı düzeltilti. Postoperatif 2.günde pentotal infüzyon tedavisi kesildi ve hastaya bilinç kontrolü yapıldı. Bilinci açık ve kooperasyonu mevcut olan hasta hemodinamisi stabil bir şekilde, postoperatif 3.gününde ekstübe edildi. Ancak ekstübasyondan 5 saat sonra hastanın tekrar tonik-klonik tarzda jeneralize konvülsiyonu oldu. Konvülsiyon sonrası hastanın bilinci kapandı. Postoperatif 4. günde hastanın spontan göz açma ve ekstremiteler hareketleri mevcuttu ancak amaçsız, bilinçsiz ve ajitasyonlar şeklindeydi. Hastanın kooperasyonu mevcut değildi. İlerleyen günlerde hallüsinasyonlar, delüzyonlar kendisine ve çevresine zarar verme gibi psikotik davranışlar da tabloya eklenmişti. Hastaya ephanutin tedavisine ek olarak cipram tedavisi verildi. Azotiopirin tedavisi stoplanarak yerine MMF tedavisi başlandı ve siklosporin dozu azaltıldı. Postoperatif 10. günden itibaren kliniği progresif olarak düzelen hasta postoperatif 17. gününde stabil servis takibine alındı.

TARTIŞMA

1979'da ilk defa siklosporinin klinik kullanımının bildirilmesinden sonra Kalp transplantasyonunda yaşam süresi memnuniyet verici düzeye ulaşmıştır. siklosporin ile birlikte kullanılan prednisolone, mycophenolate mofetil (MMF), azotiopirin ve rapamisin tedavisi transplantasyon sonrası yaşam süresini uzatmıştır (3). Ancak, bugün kullanılan siklosporin dahil diğer immunsupresif ilaçların çoğunun nörolojik komplikasyonlar başta olmak üzere, çeşitli yan etkileri ve komplikasyonları mevcuttur.

Kalp transplantasyonu sonrası immunsupresif tedavinin hassas bir dengede sağlanması gerekmektedir. Siklosporin, azotiopirin, prednol gibi ilaçlar birçok merkezde kullanılmaktala birlikte son dönemde yeni immunsupresif ajanların geliştirilmesi ile bu ilaçların yan etkilerinden korunmak ve daha etkin bir immunsupresyon sağlamak amacıyla konversiyon tedavi seçenekleri denenmektedir. Siklosporin tedavi protokollerinde en yaygın yan etkiler renal ve nörolojik sonuçlardır (Tablo 1).

UNOS'un (United Nation Organ Sharing) Status 1 kriterlerini taşıyan alıcılarda genellikle renal ve hepatik fonksiyonlarda gerileme mevcuttur. Bu durum operasyon sonrası metabolik tablonun kötüleşmesine neden olmaktadır. Kullanılan immunsupresif ajanların renal

ve nörolojik toksisiteyi belirgin hale gelmektedir. Bu durum tedaviyi zorlaştırmakta, klinisyenleri konversiyon tedavisi gibi alternatif tedavilere yönlendirmektedir. Siklosporine bağlı nefrotoksitesiteye bağlı komplikasyonlar için tedaviye MMF eklenerek Azatiopirin tedavisinin sonlandırılması buna örnek olarak verilebilir (4).

Yine Siklosporinin periferik nöronlarda aksonal dejenerasyon yaptığı buna bağlı olarak ta simetrik polinöropati geliştiğini bildiren yayınlar mevcuttur (5). Olgu 1'de MRI'da tespit edilen ensefalomalezi ve perifokal gliozisin mevcut siklosporin toksisitesine bağlı olduğu düşünülebilir zira nadir de olsa siklosporin'in beyaz maddede dejenerasyon yaptığı, kaynaklarda yer almaktadır (6).

Azatiopirin yerine MMF kullanımı daha düşük dozda siklosporin kullanımını sağlamış olup siklosporinin nefrotoksitesinden korunulmasında faydalı olmuştur. Bu aynı zamanda nörolojik ve kardiyovasküler sistem üzerine olumsuz etkilerinden de korunulacağı anlamına gelir ki; cyclosporine ile birlikte MMF kullanımı siklosporin, azathioprine kombinasyonundan belirgin olarak daha etkin tedavi ve daha düşük mortalite sonuçları vermiştir (7).

Kalp Transplantasyonu yapılan hastalarda yoğun bakım süreci çok dikkatli olmayı gerektirir. Hemodinamik parametreler stabil olmalıdır. Hepatik ve/veya renal yetersizlik sonucu bozulacak olan metabolik süreç, ortaya çıkabilecek nörolojik komplikasyonların sebebi olabilir veya mevcut nörolojik tablonun kötü yönde etkilenmesine yol açabilir. Bu yüzden hastalar çok yakın olarak takip edilmelidirler. Olgu 2 ve Olgu 3 te ortaya çıkan komplikasyonlar, metabolik durumun ve immunsupresif ilaçların toksisitesinin nörolojik tabloyu nasıl kötü etkileyebileceğini açıkça göstermiştir.

Nörolojik komplikasyonlar kritik seviyedeki hastalar için beklenen bir sonuç olabilmektedir. Uygulanacak tedavi stratejisi her hasta için farklı yaklaşımları doğursa da hemodinamik ve metabolik parametrelerin yakın takibi ve siklosporin dozunun iyi ayarlanması ile sekelsiz bir sağkalım mümkündür.

Tablo 1: Immunsupresif Ajanlar ve Yan Etkileri (4) *

	Cyclosporine	Tacrolimus	Steroid
Nörolojik	Ellerde titreme, Distal extremitede Parasteziler, Convulsion nöbetleri, Beyaz maddede degenerasyon	Tremor, Baş ağrısı, Insomnia, Kabusgörme, afazi, confusion, psikoz, nöbetler, Ensefalopati, koma	Öfori, Insomnia, confusion, psikoz
Renal	En önemli yan etkisi	Bir çok çalışmada rapor edilmiş	-----

KAYNAKLAR

1. Barnard CN: A human cardiac transplant: An interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Capetown. *S Afr Med J* 1967;41:1271-4.
2. Gijtenbeek JM, Van den Bent MJ, Vecht CJ. Cyclosporine neurotoxicity: a review, *J Neurol* 1999;246:339-46.
3. Haverich A, Gorler H. Experience with cyclosporine: from revolution to evolution of immunosuppressive protocols in thoracic organ transplantation. *Transplant Proc* 2004;36:314-7.
4. Aleksic I, Baryalei M, Busch T, Pleske B, Schorn B, Strauch J, et al. Dalichau Improvement of impaired renal function in heart transplant recipients treated with mycophenolate mofetil and low-dose cyclosporine. *H. Transplantation* 2000;69:1586-90.
5. Terrovitis IV, Nanas SN, Rombos AK, Tolis G, Nanas JN. Reversible symmetric polyneuropathy with paraplegia after heart transplantation. *Transplantation* 1998;65:1394-5.
6. Heart Transplantation. In: James K. Kirklin, James B. Young, David C. McGiffin, editors. *Immunosuppressive Modalities*. New York: Churchill Livingstone Elsevier Science; 2002;408.
7. Keogh A. Calcineurin inhibitors in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:202-6.