

Beyin Ölümü Olgularında Vazopresör Yükünün Böbrek Fonksiyonlarına Etkisi

Hızır Kazdal^{1*} Başar Erdivanlı¹

¹ Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon
AD, Rize, Türkiye

Anahtar Kelimeler: Beyin ölümü, böbrek fonksiyonları, donör bakımı, vazopresörler

Keywords: Brain death, renal functions, donor management, vasopressors

Sorumlu Yazar: Dr. Hızır Kazdal
hizir.kazdal@erdogan.edu.tr

Başvuru Tarihi: 04 Mart 2021
Kabul Tarihi : 19 Nisan 2021

Özet

Beyin ölümü sonucu donör adayları olan hastalarda, nakilin sonuçlarını iyileştirmek açısından doku perfüzyonunu korumak önemlidir. Bu amaçla ortalama arteriyel kan basıncının 70 mmHg, idrar çıkışının 1 ml/kg/saat düzeyinde korunması önerilmektedir. Ancak bu hedeflerin sağlanmasında etkinliği kanıtlanmış bir yöntem yoktur. Yoğun bakım uzmanının tercihine göre kristalloid veya vazopresör kullanılmaktadır. Bu çalışmada, potansiyel donörlerde vazopresör dozu ve süresinin böbrek fonksiyonlarına etkisi retrospektif olarak incelendi.

Hastanemizde 2011-2018 yılları arasında beyin ölümü tanısı konmuş erişkin hastaların dosya kayıtları incelenerek hasta karakteristikleri, böbrek fonksiyon belirteçleri, beyin ölümü ve donör takibi süreleri kaydedildi.

Toplam 98 hastanın verileri incelendi. Vazopresör verilen (n = 69) ve verilmeyen hastalar (n = 29 arasında bazal ve organ çıkarımı/eksitus günü saptanan böbrek fonksiyon belirteçleri benzerdi (p > 0.05). Vazopresör verilen 26 hastada (%38), verilmeyen 14 hastada (%49) böbrek fonksiyonlarında KDIGO kriterlerine göre 1 evre bozulma geliştiği, bozulma düzeylerinin benzer olduğu saptandı (p = 0.303). Vazopresör verilmesine bağlı olmaksızın tüm hastalarda serum üre ve kreatinin değerlerinin organ çıkarımı/eksitus gününde anlamlı olarak yükselmiş olduğu saptandı (p < 0.001).

Bu çalışmada ortalama arteriyel kan basıncı ve diürez hedeflerini sağlamak için sıvı verilen hastalarla karşılaştırıldığında, vazopresör/inotropik ajan verilen hastaların böbrek fonksiyonlarının, vazopresör tedaviden kaçınılan hastalardakine benzer şekilde korunabildiği saptandı. Sonuç olarak donör bakımında hemodinamik hedefleri korumanın seçilen yöntemden daha önemli olduğu kanatındeyiz.

1. Giriş:

Beyin ölümü tanısı alan hastalar potansiyel donör adaylarıdır, ancak kadavradan organ nakline giden süreçte yaşanan sıkıntılar nedeniyle çoğu donör kaybedilmektedir. Bu nedenle halen ülkemizde kadavradan organ bağışı oranı düşüktür. Kadavradan bağışa izin alınan hastalarda, takip sürecinde organ perfüzyonunun bozulmasına bağlı donör kaybı da gerçekleşebilmektedir. Bu nedenle bu hastaların

takibinde en önemli unsur, özellikle bağış yapılacak olan organların perfüzyonunun korunmasıdır. Her organın perfüzyonunun korunmasında özellikli tedaviler ön plana çıkabilmektedir. Böbrekleri korumaya yönelik genel yaklaşım ortalama arter basıncının 70 mmHg civarında tutulması, 1 ml/kg/saat'in üzerinde idrar çıkışının sağlanmasıdır (1). Bu amaçla hem vazopresör ilaçlara hem de intravenöz sıvı tedavisine başvurulmaktadır.

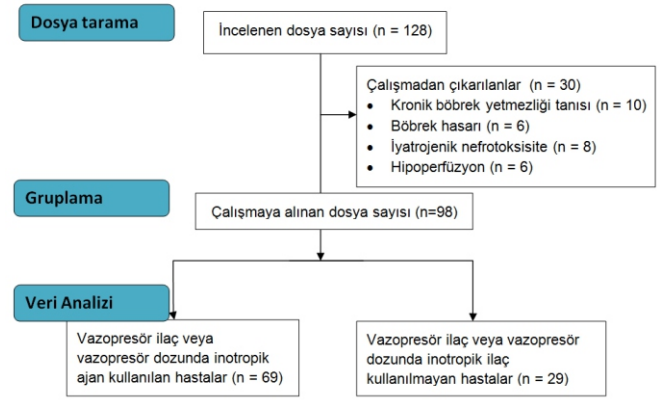
Tıbbi olarak, bu tedavilerden hangisinin böbreklerin korunmasına daha büyük katkı sağladığı kesin değildir (2). Öte yandan donör bakımı ve organ eşleştirilmesi sürecinde organ nakil koordinatörünün en sık karşılaştığı soru donörün vazopresör veya inotrop destek alıp almadığı olmaktadır. Bu durum, ortalama arter basıncını yükseltmek amacıyla donöre vazopresör ilaç yerine intravenöz mayi verilmesi yönünde bir baskı unsuru dahi olabilmektedir. Bu nedenlerle, donör bakımı sürecinde böbrek fonksiyonlarının korunmasında hangi tedavinin daha etkili olduğunu pragmatik bir şekilde değerlendirmek üzere retrospektif bir çalışma planladık. Böbrek fonksiyonlarının değerlendirmesinde pahalı ve her hastanede mevcut olmayan laboratuvar parametreleri yerine KDIGO kriterlerinden yararlandık (3). Hastanemiz yoğun bakım ünitelerinde takip edilmiş olan erişkin beyin ölümü vakaları incelenerek, yoğun bakım uzmanının tercihine göre kristalloid veya vazopressör kullanılan olgularda, vazopresör dozu ve süresinin böbrek fonksiyonlarına etkisinin incelenmesi amaçlandı.

2. Materyal ve Metod:

Bu retrospektif çalışmada, 2011-2018 yılları arasında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde beyin ölümü tanısı konulmuş erişkin olgular saptandı. Hastaların dosya kayıtları incelenerek hasta karakteristikleri saptandı. Dosya kayıtlarından kronik böbrek yetmezliği tanısı, böbreğe nafiz yaralanma, yoğun bakıma yatışında hipoperfüzyon, nefrotoksik ajanlara maruziyet ve benzeri etkenler sonucu akut böbrek yetmezliği tespit edilen olgular çalışma dışı bırakıldı.

Olguların demografik verileri, tanı ve ek hastalıkları, laboratuvar verileri (üre, kreatinin, glomerüler filtrasyon hızı), günlük intravenöz mayi miktarı, idrar çıkışı, vazopressör tipi ve miktarı beyin ölümü takip başlangıç günü ve eksitus/organ çıkarım gününde kaydedildi. Akut böbrek yetmezliği tanısı KDIGO kriterlerine göre belirlendi (3). Kriterlerde belirtilen idrar çıkışı ve serum kreatinin düzeylerine göre hastalar böbrek yetmezliği düzeylerine göre gruplandırıldı. Çalışma akışı Şekil 1'de gösterildi.

Veriler R sürüm 3.8.1 ile analiz edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu grupların sayısının düşük olması nedeniyle Kolmogorov-Smirnov testiyle incelendi. Hasta karakteristikleri ve vazopresör ajan kullanım sıklığı tanımlayıcı testler ile özetlendi. Verilerin



Şekil 1. Çalışmanın STROBE şeması.

normal dağılıma uyması nedeniyle gruplar arası karşılaştırmalarda t-testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Post-hoc analiz uygulanmadı. Sonuçların değerlendirilmesinde 0.05'ten küçük p değeri anlamlı kabul edildi.

3. Bulgular:

Kronik böbrek yetmezliği tanısı olan, böbreğe nafiz yaralanması olan ve yoğun bakıma yatışında hipoperfüzyon, nefrotoksik ajanlara maruziyet ve benzeri etkenler sonucu akut böbrek yetmezliği geliştiği tespit edilen çalışma dışı bırakılan olgular harici toplamda 98 hastanın verileri incelendi. (Tablo 1).

| Vazopresör kullanımı | Yok (n=29) | Var (n=69) | p |
|--|---------------|---------------|--------|
| Erkek cinsiyet, n (%) | 40 (%57) | 39 (%71) | 0.162 |
| Yaş, yıl | 59 (48 - 74) | 51 (39- 67) | 0.152 |
| Yoğun bakımda yatış süresi, gün | 3 (2 - 6) | 4 (3 - 8) | 0.042 |
| Hipertansiyon, n (%) | 22 (%31) | 5 (%9) | 0.005 |
| Diabetes Mellitus, n (%) | 5 (%7) | 4 (%7) | 1 |
| Konjestif kalp yetmezliği, n (%) | - | 1 (%2) | 0.903 |
| Antibiyotik kullanımı, n (%) | 8 (%11) | 13 (%24) | 0.116 |
| Antibiyotik süresi, gün | 1.0 (2.5) | 4.3 (7.7) | 0.001 |
| İnotropik dozda dopamin kullanımı, n (%) | 28 (%40) | 20 (%36) | 0.818 |
| Vazopresör kullanım süresi, gün | - | 4 (3 - 5) | <0.001 |

Tablo 1. Olguların demografik özellikleri. Değerler sayı (%yüzde), ortanca (çeyrek değerler aralığı) olarak verildi. Karşılaştırmalar ki-kare testi ve Wilcoxon testi ile gerçekleştirildi.

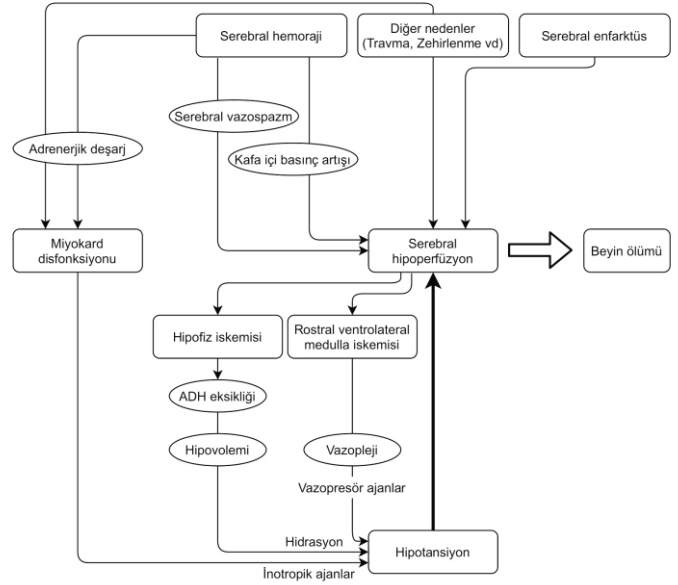
Olguların tümünde laboratuvar tetkiklerine ve ihtiyaca kortizol, tiroksin ve insülin hormon replasmanı uygulandığı (4, 5), adrenal yetmezlik saptanan ve adrenal infüzyonu uygulanan 4 olguda metilprednizolon ile steroid replasmanı uygulandığı saptandı.

Olguların yoğun bakıma yatış günü, beyin ölümü tanı günü ve eksitus veya organ çıkarımı gerçekleşen gün saptanan üre, kreatinin ve elektrolit değerleri Tablo 2'de verildi. Vazopresör alan hastalar (n = 69) ile almayan hastaların (n = 29) bazal serum üre değerlerinin benzer, bazal serum kreatinin değerlerinin ise vazopresör tedavi alan grupta anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı (p = 0.093 ve 0.037). Vazopresör alan hastaların 26'inde (%38) ve almayanların 14'sinde (%49) böbrek fonksiyonlarında KDIGO kriterlerine göre 1 evre bozulma (glomerüler filtrasyon hızında azalma veya kreatinin düzeyinde artış) geliştiği saptandı (p = 0.303).

| Vazopresör kullanımı | Yok (n=29) | Var (n=69) | p |
|---|---------------|---------------|-------|
| Yoğun bakım yatışında biyokimya değerleri | | | |
| Üre, mg/dl | 42.9±19.7 | 54.7±53.9 | 0.093 |
| Kreatinin, mg/dl | 1.1±0.5 | 1.6±1.7 | 0.037 |
| Sodyum, mmol/l | 138.9±7.2 | 142.0±8.2 | 0.024 |
| Potasyum, mmol/l | 4.3±0.6 | 4.4±0.9 | 0.459 |
| Beyin ölümü tanısı günü biyokimya değerleri | | | |
| Üre, mg/dl | 81.8±63.9 | 79.3±52.9 | 0.815 |
| Kreatinin, mg/dl | 1.9±1.5 | 1.8±1.4 | 0.647 |
| Sodyum, mmol/l | 151.9±14.1 | 148.9±10.4 | 0.202 |
| Potasyum, mmol/l | 4.1±1.2 | 4.5±0.9 | 0.089 |
| Eksitus/Organ çıkarımı günü biyokimya değerleri | | | |
| Üre, mg/dl | 114.9±105.5 | 101.4±81.5 | 0.441 |
| Kreatinin, mg/dl | 2.7±2.5 | 2.4±2.2 | 0.425 |
| Sodyum, mmol/l | 38.0±40.1 | 122.0±433.8 | 0.129 |
| Potasyum, mmol/l | 54.8±67.4 | 132.8±455.8 | 0.176 |

Tablo 2. Olguların üre, kreatinin ve elektrolit seyirleri. Değerler ortalama±standart sapma olarak verildi. Karşılaştırmalar t-testi ile gerçekleştirildi.

Vazopresör alan hastalar kendi aralarında incelendiğinde dopamin ve noradrenalin alan hastalarda eksitus günü serum üre değerlerinin yoğun bakım yatış gününe göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu (p < 0.001 ve p = 0.005); adrenal alan hastalarda ise anlamsız düzeyde yüksek olduğu saptandı (p = 0.057). Vazopresör uygulama süresinin (medyan: 3 gün, IQR: 2-4, sınırlar: 1-10) ise anlamsız olduğu saptandı. Vazopresör doz ve süresi açısından anlamlı fark saptanmadı (p > 0.05).



Şekil 2. Donör takibinde ortaya çıkan ve intravenöz hidrasyon ile vazopresörlerin etkili olduğu klinik problemler.

4. Tartışma:

Beyin ölümü sürecinde gözlenen hipoperfüzyona en hassas organlardan biri böbreklerdir. Aynı zamanda organ nakil listesinde en çok ihtiyaç duyulan organlar olduğundan, beyin ölümü tanısı konan hastanın takip sürecinde böbreklerin perfüzyonunun korunması son derece önemlidir. Vazopresör desteğiyle intravenöz hidrasyonun böbrek fonksiyonlarının korunması üzerine etkilerinin karşılaştırılarak incelendiği bu çalışmada, ortalama arter basıncı ve idrar miktarı hedeflerini sağlamak için vazopresör verilen hastaların, bazal serum kreatinin değerleri anlamlı olarak kötü olsa da, böbrek fonksiyonlarının intravenöz sıvı tedavisine eş düzeyde korunduğu saptandı.

Beyin ölümünün en sık nedenleri kafa travmaları, iskemik ve hemorajik serebrovasküler olaylardır (6). Ancak, tüm patolojilerde nihai süreç benzerdir ve serebral hipoperfüzyonla sonuçlanır. Bu durum

sıklıkla hipotansiyonla beraber gözleendiğinden nakledilmeye aday organların fonksiyonlarının da bozulması söz konusudur. Dolayısıyla hipotansiyonun engellenmesi tedavinin temelini oluşturmaktadır. Beyin ölümü hastalarında hipotansiyonun en sık nedenleri katekolaminlerin tükenmesi, azalmış kalp debisi, miyokard disfonksiyonu, periferik vazodilatasyon, hipovolemi, elektrolit bozuklukları ve endokrin değişikliklerdir (7). Serebral hipoperfüzyona ve hipotansiyona neden olan patolojilerin birbirleriyle olan ilişkisi ve tedavi sürecinde sıvı replasmanı ile vazopresörler bazı durumlarda birbirlerine destek olmaktadır. Bazı klinik durumlarda ise bahsi geçen tedavi seçeneklerinin biri veya her ikisi hastaya zararlı olabilmektedir. Bu tür durumlardan donör takibinde en sık karşılaşılanları Şekil 2'de kısaca gösterilmeye çalışılmıştır.

Altta yatan koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği olsun olmasın hastalarda gelişen travma, intoksikasyon, serebral hemoraji ve intrakranial basınç artışına sekonder katekolamin deşarjı olur. Hipertansiyon ve taşikardi ile sonuçlanan durum miyokardın iş yükünü ve oksijen tüketimini arttırarak miyokard disfonksiyonuna zemin hazırlayabilir. Ayrıca fazla intravenöz kristalloid uygulaması ve vazopressör kullanımı da art yükü arttırarak olgunun durumunu kötüleştiren bir tedavi yöntemidir (8). Fazla miktarda verilen intravenöz kristalloidler hemodilüsyon yoluyla koagülopati ve interstisyel ödeme yol açabilir, venöz göllenme ve nabız basıncının azalmasıyla organ perfüzyonunu bozabilir (9).

Subaraknoid kanaması olan hastalarda özellikle kanamanın ilk 3-10. günü vazospazm riski yüksek olup bu risk 21. güne kadar uzayabilir (10). Serebral arterlerin spazmına yönelik milrinon, nimodipin gibi ilaçlar kullanılabilir. Çeşitli sebeplerle gelişen hipotansiyonda kullanılan vazopressörler ise bu vazospazmın çözülmesini geciktirebilir. Hatta durumun daha da kötüleşmesine sebebiyet verebilir.

Vazomotor tonusun kontrolü rostral ventrolateral medulla oblongata tarafından sağlanır. Serebral hipoperfüzyon gelişen hastalarda bu merkezin disfonksiyonuna bağlı vazopleji gelişebilir. Ortaya çıkan vazoplejiyi fazla kristalloid ile çözmek yerine normovolemiyi sağlayacak kadar kristalloid ve vazopressör ajanın birlikte kullanılması daha iyi bir seçenek olabilir.

Serebral hipoperfüzyonda hipotalamopitüiter aksın fonksiyonu bozulabilir ve anti diüretik hormon salınımı yetersiz hale gelebilir. Bunun sonucunda diabetes insipidus tablosu gelişerek hastada hipovolemi, hipotansiyon, hipernatremi oluşmasına sık rastlanmaktadır. Tedavide öncelikle anti diüretik hormonun yerine konması gereklidir. Yeterli olmaması halinde intravenöz sıvı tedavisine, arteriyel kan basıncının korunamaması halinde vazopresör ilaçlara da başvurulmaktadır.

Ventriküllerin aşırı gerilmesi beyin natriüretik peptidin fazla miktarda salgılanmasına, bu yolla böbreklerden sodyum ve su atılımına neden olur. Tedavi kaybedilen sıvı ve elektrolitlerin yerine konmasıdır.

2019 yılında yapılan, beyin ölümü tanısı konmuş ve böbreğinin nakil edilmesine karar verilen 162 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada akut böbrek yetmezliği %30 oranında gelişmiş. Yaş, beden kitle indeksi ve erkek cinsiyet akut böbrek yetmezliği gelişme riskinde ilişkili bulunmuş (11).

2020 yılında yapılan başka bir çalışmada intrakranial hemoraji gelişen 1000 hasta incelenmiş. Kanamadan sonraki 3 günde kreatinin seviyeleri incelenmiş. Hastaların %14.9'unda akut böbrek hasarı, %6.5'unda ise geri dönüşümlü hasar saptanmış. Nikardipin infüzyon dozları ne kadar yüksekse akut böbrek hasarı gelişme riski o kadar yüksek saptanmış (12).

Beyin ölümü olgularında invazif kalp debisi ölçümü yoluyla hedefe yönelik sıvı ve vazopresör ajan uygulamasının değerlendirildiği MonIToR çalışmasında çıkarılan organ sayısında belirgin fark saptanamamış, çıkarılan organların fonksiyonları konusunda net bir kar/zarar bildirilmemiştir (2). Dolayısıyla mevcut literatürde ağırlıklı olarak kristalloid veya vazopresör kullanımının tercih edilmesine yönelik net bir öneri yoktur.

Çalışmanın bir takım kısıtlılıkları mevcuttur. Çalışmanın retrospektif dizaynı nedeniyle hastalara uygulanan intravenöz kristalloid ve vazopresör tedaviler protokolize edilmemiştir. Benzer şekilde kan tetkiklerinin alınma zamanları da protokolize edilmemiştir. Bu durum akut böbrek yetmezliği kriterlerinin uygulanmasıyla ilgili standardizasyonun kalitesini düşürmüştür. Son olarak çalışmanın dizaynı nedeniyle tüm hastalarda böbrek fonksiyonlarını korumaya yönelik aynı kriterler uygulanmaması sonuçların istatistiksel gücünü düşürmektedir.

5. Sonuç:

Sonuç olarak, donör bakımında hemodinamik hedefleri korumak için izole sıvı tedavisi veya izole vazopressör tedavisi vermek yerine sıvı ve vazopressör ajanların birlikte kullanımının organ perfüzyonu açısından daha yararlı olacağı, özellikle hasta gruplarında tedavilerin yararlılığının araştırılması gerektiği kanaatindeyiz.

Kaynaklar:

1. Malinoski DJ, Daly MC, Patel MS, Oley-Graybill C, Foster CE 3rd, Salim A. Achieving donor management goals before deceased donor procurement is associated with more organs transplanted per donor. *J Trauma* 2011 Oct;71(4):990-5; discussion 996.
2. Al-Khafaji A, Elder M, Lebovitz DJ, Murugan R, Souter M, Stuart S, Wahed AS, Keebler B, Dils D, Mitchell S, Shutterly K, Wilkerson D, Pearse R, Kellum JA. Protocolized fluid therapy in brain-dead donors: the multicenter randomized MONIToR trial. *Intensive Care Med*. 2015 Mar;41(3):418-26.
3. Lameire NH, Bagga A, Cruz D, De Maeseneer J, Endre Z, Kellum JA, Liu KD, Mehta RL, Pannu N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute kidney injury: an increasing global concern. *Lancet*. 2013 Jul 13;382(9887):170-9.
4. Ranasinghe AM, Bonser RS. Endocrine changes in brain death and transplantation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011 Oct;25(5):799-812.

5. Macdonald PS, Aneman A, Bhonagiri D, Jones D, O'Callaghan G, Silvester W, Watson A, Dobb G. A systematic review and meta-analysis of clinical trials of thyroid hormone administration to brain dead potential organ donors. *Crit Care Med*. 2012 May;40(5):1635-44.
6. Walter K. Brain Death. *JAMA*. 2020;324(11):1116.
7. Domi R, Sula H, Ohri I, Laho H. Pathophysiologic changes after brain death and organ preservation: The intensivist's and anesthesiologist's role. *Journal of Anesthesia and Clinical Research*, 2013;4(3). <https://doi.org/10.4172/2155-6148.1000302>.
8. Kotloff RM, Blosser S, Fulda GJ, Malinoski D, Ahya VN, Angel L, et al. Management of the Potential Organ Donor in the ICU: Society of Critical Care Medicine/American College of Chest Physicians/Association of Organ Procurement Organizations Consensus Statement. *Crit Care Med*. 2015 Jun;43(6):1291-325.
9. Smith M. Physiologic changes during brain stem death--lessons for management of the organ donor. *J Heart Lung Transplant*. 2004 Sep;23(9 Suppl):S217-22.
10. Long B, Koyfman A, Runyon MS. Subarachnoid Hemorrhage: Updates in Diagnosis and Management. *Emerg Med Clin North Am*. 2017 Nov;35(4):803-824.
11. Domagala P, Wszola M, Perkowska-Ptasinska A, Gorski L, Kwiatkowski A, Durlak M, Kosieradzki M. Predictors of Acute Kidney Injury in Deceased Kidney Donors After Brain Death. *Transplant Proc*. 2019 Oct;51(8):2598-2601.
12. Qureshi AI, Huang W, Lobanova I, Hanley DF, Hsu CY, Malhotra K, Steiner T, Suarez JI, Toyoda K, Yamamoto H; Antihypertensive Treatment of Cerebral Hemorrhage 2 Trial Investigators. Systolic Blood Pressure Reduction and Acute Kidney Injury in Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2020 Oct;51(10):3030-3038.

ABSTRACT

Tissue perfusion in potential organ donors should be preserved to improve outcomes of organ transplantation. It is recommended that the mean arterial blood pressure be maintained at 70 mmHg and urine output at 1 ml/kg/hour. However, there is no evidence based recommendation. Crystalloids or vasopressors are used according to the preference of the intensive care specialist. This study retrospectively evaluated the effects of vasopressor dose and duration on renal functions in potential donors.

Patient characteristics, renal function markers, brain death and donor follow-up periods were recorded by examining the file records of adult patients diagnosed with brain death between 2011-2018 in our hospital.

Data of a total of 125 patients were analyzed. Basal and renal function markers on the day of organ removal/exitus were similar between patients who received vasopressors (n = 69) and those who did not (n = 29, p > 0.05). One class impairment occurred in 26 patients (38%) who received vasopressors and 14 patients (49%) who did not (p = 0.303). Serum urea and creatinine levels were found to be significantly increased on the day of organ removal/exitus in all patients regardless of vasopressor administration (p < 0.001).

This study found that the renal functions were preserved regardless of the use of vasopressors. We are in the opinion that preserving hemodynamic targets in donor care is more important than choosing between intravenous fluids or vasopressors.