

*Aktuelne teme/
Current topics*

ODRŽAVANJE KADAVERIČNOG DONORA
CADAVERIC DONOR MAINTENANCE

Correspondence to:

Dr **Natalija Trninić**
Klinički centar Crne Gore
Ljubljanska 1, 81000 Podgorica

Natalija Trninić, Zoran Jovančević

Klinički centar Crne Gore, Podgorica

e-mail adresa: natalijat@t-com.me
Telefon:+381 69 049 226

Ključne reči

transplantacija organa, kadaverični
donor, Crna Gora

Key words

organ transplantation, cadaveric donor,
Montenegro

Sažetak

Transplantacioni program u Crnoj Gori počeo je 2012. godine, a od 2013. godine Crna Gora je preko Hrvatske postala član Eurotransplanta. Do sada je u Kliničkom Centru Crne Gore obavljeno 20 transplantacija bubrega sa živih srodnih donora. Uglavnom se radi o porodičnom doniranju organa. Pored toga, postoji i kadaverična transplantacija, kada se organi transplantiraju sa pacijenata kod kojih je utvrđena moždana smrt, te nakon toga dobijena saglasnost porodice. U Kliničkom Centru do sada smo imali samo jednu eksplantaciju organa od kadaveričnog donora kada su organi transplantirani pacijentima u tri različite države.

Moždana smrt nastaje kao rezultat povećanog intrakranijalnog pritiska (ICP) i moždane hernijacije. Klinički, nakon nastupanja moždane smrti kod pacijenata se izdvajaju dvije faze – početna, koja se karakteriše adrenergičkom hiperaktivnošću, pa se klinički manifestuje tahikardijom, hipertenzijom i povećanom sistemskom vaskularnom rezistencijom. Pri tome je tipično da je sistolni pritisak više povećan od dijastolnog. Ova početna faza naziva se simpatička oluja. Nakon nje nastupa druga faza koja se karakteriše smanjenjem simpatičke stimulacije, te gubitkom autonomnog tonusa, što dovodi do vazodilatacije i hipotenzije.

Nakon utvrđivanja moždane smrti pacijenta i nakon što se ona dokaže dijagnostičkim metodama, te nakon što se dobije saglasnost porodice za to, može se pristupiti eksplantaciji organa. Od kadaveričnog donora može se dobiti više organa kao što su srce, jetra, pankreas, bubrezi, pluća, rožnjače, ligamenti, koža. Važno je utvrditi kakvog je zdravstvenog stanja donor bio, jer oni ne moraju biti mlade i zdrave osobe i životna dob nije ograničavajuća. Potrebno je pregledati istoriju bolesti donora i utvrditi uzrok moždane smrti. Kontraindikacije za utvrđivanje moždane smrti su sepsa, akutna virusna oboljenja izazvana HCV, HBV, CMV, Herpes simplex virusom, tuberkuloza aktivna ili neliječena, aktivna hematološka maligna oboljenja kao što su mijelom, limfom, leukemija, HIV pozitivne osobe, te druga maligna oboljenja, izuzev primarnih intrakranijalnih tumora i karcinoma cervixa in situ.

Značaj kadaveričnog donorstva je veliki. Zahvaljujući samo jednom ovakvom donoru može se spasiti, odnosno produžiti život više osoba. Da bi se organi kadaveričnih donora održali u što boljem stanju, odnosno da bi njihova vitalnost bila veća, potrebno je poznavati, kako patofiziologiju moždane smrti, tako i adekvatne terapijske mjere koje treba preduzeti da bi hemodinamska stabilnost pacijenta bila održana, kao i da se funkcije organa, uprkos svim promjenama koje prilikom moždane smrti nastaju, održe u što boljem stanju. Veoma je važan pravilan izbor donora. Tačnije, važno je znati koje su kontraindikacije da bi neko bio donor kako se izvjesna oboljenja ili stanja ne bi prenijela na recipijenta.

ODRŽAVANJE KADAVERIČNOG DONORA

Transplantacioni program u Crnoj Gori

Transplantacioni program u Crnoj Gori počeo je 2012. godine, a od 2013. godine Crna Gora postala je član Eurotransplanta, preko Hrvatske. Do sada je u Kliničkom Centru Crne Gore obavljeno 25 transplantacija bubrega sa

živih srodnih donora. Uglavnom se radi o porodičnom doniranju organa. Pored toga, postoji i kadaverična transplantacija, kada se organi transplantiraju sa pacijenata kod kojih je utvrđena moždana smrt, te nakon toga dobijena saglasnost porodice. U Kliničkom Centru do sada smo imali samo jednu eksplantaciju organa od kadaveričnog donora kada su organi transplantirani pacijentima u tri različite

države. Većina kadaveričnih donora su pacijenti iz intenzivne njege. Nakon utvrđivanja moždane smrti pacijenta i nakon što se ona dokaže dijagnostičkim metodama (1), bilo pomoću cerebralne angiografije, scintigrafije mozga ili pomoću evociranih potencijala, te nakon što se dobije saglasnost porodice za to, može se pristupiti eksplantaciji organa. Od kadaveričnog donora može se dobiti više organa kao što su srce, jetra, pankreas, bubreg, pluća, rožnjače, ligamenti, koža (2).

Veliki broj pacijenata, nažalost, čeka da im se transplantira neki organ i liste čekanja su dugačke. U periodu od kada je transplantacioni program u Crnoj Gori uveden imali smo 20 pacijenata kod kojih je dokazana moždana smrt, a većina od njih su održavani kao kadaveri u nadi da će se dobiti saglasnost porodica da se njihovi organi transplantiraju drugim pacijentima kojima su neophodni i na taj način produži njihov život, odnosno kvalitet života (3). No, saglasnost porodice, neophodna za taj čin, nismo dobili.

Pravilan odabir kadaveričnog donora

Među najčešćim uzrocima moždane smrti su kranio-cerebralna trauma, subarahnoidalna hemoragija, anoksično-ishemična encefalopatija, tumori mozga, te meningitisi (4).

Nakon utvrđivanja moždane smrti važno je utvrditi kakvog je zdravstvenog stanja donor bio, jer oni ne moraju biti mlade i zdrave osobe i životna dob nije ograničavajuća. Naime, za dobnu granicu kriterijumi su znatno prošireni (ekstended criteria) tako da imamo donore bubrega i od osamdeset godina. Potrebno je pregledati istoriju bolesti donora, vidjeti od kojih je bolesti bolovao, kakve su mu bile navike, da li je pušio, koliko dugo i koliko cigareta na dan, da li je konzumirao alkohol, ... Na taj način možemo dobiti podatke o validnosti pojedinih organa, odnosno o mogućnosti razvoja ateroskleroze. Treba utvrditi da li je uzimao neke medikamente, na primjer paracetamol koji može imati efekta na funkciju jetre, ili ibuprofen ili litijum koji utiču na funkciju bubrega, mada ni jedan od njih ne predstavlja apsolutnu kontraindikaciju. Takođe, treba provjeriti da uzrok smrti nije bilo trovanje gljivama kao što je amanita phalloides ili trovanje metanolom ili medikamentima kao što su bensedini, triciklični antidepressivi ili industrijski toksini organofosfati. Potrebno je znati da li je pacijent nedavno putovao u mjesta u kojima postoje određene infektivne bolesti, itd. Pacijenti sa hipertenzijom i šećernom bolesti mogu biti donori samo ako je serumski kreatinin >1,5 mg/dl, odnosno kod dijabetičara ako bolest nije oštetila bubrege. Znači, oni mogu biti donori ako nema proteinurije i ako imaju dobru renalnu funkciju.

Što se tiče pacijenata sa malignim oboljenjima, neki od njih tkođe mogu biti donori, mada su stavovi kontroverzni (5). Apsolutnu kontraindikaciju predstavljaju pacijenti koji imaju horiokarcinom, melanom, Ca pluća, sarkom. U razmatranje kao donori mogu se uzeti pacijenti sa bazaliomom kože, kao i in situ karcinom portio vaginalis uteri (Ca PVU), zatim pacijenti sa benignim tumorom mozga ili sa tumorom malog stepena maligniteta, kao i pacijenti koji su izliječeni od malignih oboljenja, ako je prošlo najmanje 5 godina od izliječenja i ako su tumorski markeri mirni.

Veoma je važno napraviti spoljašnji pregled pacijenta, utvrditi eventualno prisustvo tetovaža i pirsinga, koliko su stari i u kakvim su uslovima nastali. Ako se ne posjeduje podatak o načinu njihove obrade to može biti jedan od uzroka za odbacivanje pacijenta kao donora. Zatim treba ispitati prisustvo infekcija na koži, kanceroznih lezija, ožiljaka od prethodnih operacija ili traume.

Kontraindikacije za utvrđivanje moždane smrti su sepsa, akutna virusna oboljenja izazvana HCV, HBV, CMV, Herpes simplex virusom, tuberkuloza aktivna ili neliječena, aktivna hematološka maligna oboljenja kao što su mijelom, limfom, leukemija, HIV pozitivne osobe, te druga maligna oboljenja, izuzev primarnih intrakranijalnih tumora i karcinoma cervixa in situ.

Pacijentu koji se održava kao potencijalni donor se moraju uraditi detaljne laboratorijske analize i to KKS, faktori koagulacije, INR, PV, aPTT, krvna grupa, RH faktor, biohemijski nalaz, glikemija, elektroliti, urea, kreatinin, hepatogram, GOT, GGT, GPT, LDH, bilirubin, alkalna fosfataza, troponini, amilaze, gasne analize, bikarbonati. Zatim treba uzeti hemokulturu urinokulturu, te kulturu bronhialnog aspirata. Treba uraditi serološke testove HIV, HCV, HBV, skrining antitijela na CMV, skrining test na treponema pallidum, Epstein-Barr virus, Toxoplazma gondii, Herpes simplex virus (6).

Patofiziologija moždane smrti

Moždana smrt nastaje kao rezultat povećanog intrakranijalnog pritiska (ICP) i moždane hernijacije. Kako ICP raste doazi do povećanja srednjeg arterijskog pritiska (MAP) kako bi se održao cerebralni perfuzioni pritisak. Dolazi do ishemijske moždanog stabla koja se zatim širi ka ponsu tako da se sada simpatička stimulacija nadovezuje na početnu vagalnu stimulaciju, zbog koje dolazi do bradikardije i hipertenzije (Kushingov sindrom). U ovom periodu na EKG-u se može vidjeti sinusna bradikardija, čak do kompletnog bloka. Ishemija se dalje širi ka meduli oblongati, te vagusni kardiomotorni nukleusi postaju ishemični. Ovo dovodi do simpatičke stimulacije, do gubitka baroreceptornih refleksa što može trajati od nekoliko minuta do nekoliko sati. Ova simpatička stimulacija manifestuje se hipertenzijom sa povećanim kardijalnim outputom, te sinusnom tahikardijom i multifokalnom ventrikularnom tahikardijom. Ovaj period naziva se simpatička ili kateholaminska oluja i smatra se da je ona, bar djelimično odgovorna za ishemijsku organsku i plućnu edem koji se može vidjeti kod nekih kadaveričnih donora organa. Vazokonstrikcija može biti tako jako izražena da je dotok krvi do organa jako smanjen uprkos povećanom sistemskom perfuzionom pritisku (7). Usljed ove ishemijske dolazi do promjena u metaboličkim oksidativnim procesima, a funkcija mitohondrija je inhibirana. Iskorištavanje glukoze, piruvata i palmitata je značajno smanjeno, obzirom da se njihova oksidacija može odigravati samo u mitohondrijama, te dolazi do nakupljanja laktata i slobodnih masnih kiselina, odnosno dolazi do prelaska sa aerobnog na anaerobni metabolizam.

Klinički, nakon nastupanja moždane smrti kod pacijenata se izdvajaju dvije faze – početna, koja se karakteriše adrenergičkom hiperaktivnošću, pa se klinički manifestuje tahikardijom, hipertenzijom i povećanom sistemskom

vaskularnom rezistencom. Pri tome je tipično da je sistolni pritisak više povećan od dijastolnog. Ova početna faza naziva se simpatička oluja. Nakon nje nastupa druga faza koja se karakteriše smanjenjem simpatičke stimulacije, te gubitkom autonomnog tonusa, što dovodi do vazodilatacije i hipotenzije (8).

Održavanje hemodinamske stabilnosti kadavera

Kod pacijenata koji se održavaju kao donori od prevashodnog značaja je održavanje hemodinamske stabilnosti. Hipovolemija se koriguje nadoknadom tečnosti. Izbor tečnosti treba prilagoditi pacijentovom hematokritu, kao i elektrolitnom statusu. U tu svrhu koriste se kristaloidi, najčešće 0,45% NaCl, te 5% glukoza. Prilikom nadoknade tečnosti treba voditi računa da se hematokrit kreće između 25-30%, hemoglobin treba da bude 10mg/dl, dok CVP treba da se kreće od 6 do 10 mmHg. Ukoliko se hemodinamska stabilnost ne može postići nadoknadom tečnosti potrebno je primijeniti vazoaktivne lijekove. Od inotropnih lijekova koristi se dopamin i to u dozi manjoj od 10 mikrograma/kg/min. Doza veća od ove dovodi do tubularne nekroze i do smanjenja perfuzije ostalih organa usljed splanhičke vazokonstrikcije. Dobutamin se daje u dozi manjoj od 10 mikrograma/kg/min. Cilj je da se postigne MAP>70mmHg, te ako on nije postignut treba uključiti norepinefrin 0,5-2,5 mikrograma/kg/min ili epinefrin 2-4 mikrograma/kg/min. Ako i pored primjene vazopresora i inotropnih lijekova perzistira hipotenzija treba razmotriti primjenu hormona hidrokortizona, trijodtironina i insulina. Aritmije su česte, kao i HTA, te ishemične promjene na EKG-u usljed kateholaminske oluje (8).

Usljed ishemijskog oštećenja talamusa i hipofize dolazi do poremećaja termoregulacije i endokrinih poremećaja. Uprkos svemu tome kod ovih pacijenata potrebno je održavanje hemodinamske stabilnosti (5), te adekvatne bubrežne funkcije, odnosno diureze. Diurezu treba održavati 1-2 ml/h. Ako je i kod adekvatne nadoknade tečnosti diureza manja od 1ml/kg/h, treba dati furosemid ili osmotski diuretik manitol. Aminoglikozide i NSAID treba izbjegavati (9). Takođe kod ovih pacijenata je prisutan centralni dijabetes insipidus u 70% slučajeva, usljed nedostatka lučenja ADH iz hipofize. Ovo je praćeno hipernatrijemijom Na>150ml/h, hiperosmolarnošću seruma >300 mosmola i osmolarnošću urina <300 miliosmola. Zato je neophodno mjerenje satne diureze, te ako ona prelazi 300 ml/h, potrebno je dati dezmopresin u dozi od 1-4 mikrograma na 8 ili 12 sati – dakle sintetski analog vazopresina. Da bi se u uslovima ovakve poliurije održala hemodinamska stabilnost potrebna je adekvatna nadoknada tečnosti i elektrolita koji se gube urinom. U tu svrhu koristi se 5% glukoza i 0,45% NaCl da bi se izbjegla hipernatrijemija. Neophodan je stalni monitoring diureze, elektrolita, glikemije (10). Hiperglikemija je takođe česta usljed stresa, te kateholaminima indukovane insulinske rezistencije. Ova hiperglikemija vodi ka osmotskoj diurezi i elektrolitnom disbalansu, pa je treba regulisati insulinom i održavati nivo glikemije oko 120-180 mg/dl. Što se tiče hormona koji su pod kontrolom prednjeg dijela hipofize T3, T4, kortikosteroidi, postoje kontroverzni stavovi oko njihove

primjene. Ipak, kod hemodinamski nestabilnih pacijenata neophodno je dati T3 (4 mikrograma bolus + infuzija 3 mikrograma na sat), te metilprednisolon (15 mg/kg/dan). Često prisutna hipotermija može dovesti do aritmije, koagulopatije i do smanjenog dostavljanja O2 tkivima. Zato je neophodno grijanje pacijenta, kao i zagrijavanje iv. tečnosti i krvnih produkata. Koagulopatija i DIK su česti, naročito kod pacijenata sa kontuzijom mozga kod kojih dolazi do oslobađanja tromboplastina. Kod pacijenata sa traumom, kod kojih je došlo do masivne nadoknade tečnosti, može doći do dilucione koagulopatije. Ako kod njih dođe do masivnog krvarenja potrebno je dati krv i komponente krvi, dok antifibrinolitičke agense kao što je epsilonaminokaprinska kiselina ne treba davati, jer oni dovode do mikrovaskularnih tromboza i organi u tom slučaju nisu pogodni za transplantaciju (11).

Pacijenti moraju imati odgovarajući monitoring, a to podrazumijeva praćenje EKG, arterijsku liniju, CVK, pulsni oksimetar, te praćenje satne diureze. Neophodna je stalna njega pacijenta, njegovo okretanje u cilju prevencije nastanka dekubitusa, njega katetera, vaskularnih pristupa, NGS za dekompresiju želuca i sprečavanje aspiracije (12).

Mehanička ventilacija kadavera

Protokol mehaničke ventilacije treba da svede na minimum mogućnost nastanka barotraume. Dakle, primjenjuje se lung protective ventilation. Disajni volumen treba da iznosi 8-12 ml/kg, FiO₂<0,6 i PEEP<5 cmH₂O, dok PaO₂ treba da se kreće između 70 i 100 mmHg. Ako je PaO₂<70 mmHg može se povećati FiO₂ da bi SaO₂ bila >95%, te pažljivo povećati PEEP pazeći na kardiak output i plato pressure (14). Kao komplikacija, naročito u toku hipertenzivne faze moždane smrti, može da dođe do nastanka plućnog edema, jer zbog nastanka inflamatorne reakcije može doći do povećanja pulmonalne kapilarne propustljivosti.

Značaj kadaveričnog donorstva je veliki. Zahvaljujući samo jednom ovakvom donoru može se spasiti, odnosno produžiti život više osoba. Da bi se organi kadaveričnih donora održali u što boljem stanju, odnosno da bi njihova vitalnost bila veća, potrebno je poznavati, kako patofiziologiju moždane smrti, tako i adekvatne terapijske mjere koje treba preduzeti da bi hemodinamska stabilnost pacijenta bila održana, kao i da se funkcije organa, uprkos svim promjenama koje prilikom moždane smrti nastaju, održe u što boljem stanju. Veoma je važan pravilan izbor donora. Tačnije, važno je znati koje su kontraindikacije da bi neko bio donor kako se izvjesna oboljenja ili stanja ne bi prenijela na recipijenta.

Abstract

Transplantation programme in Montenegro started in 2012, and in 2013 by means of Croatian membership Montenegro became a member of Eurotransplant. To date 20 kidney transplantations have been done in the Clinical Centre of Montenegro from living related donors. This is mainly family organ donation. Besides, there is cadaveric transplantation, when organs are transplanted from patients with whom brain death was diagnosed, after which consent of the family is obtained. So far we have had only one explantation of organs from a cadaveric donor when organs were transplanted to patients in three different states.

Brain death arises as a result of increased intracranial pressure (ICP) and brain herniation. Clinically, after the brain death arises with a patient, two phases can be discerned – the initial one, which is characterized by adrenergic hyperactivity, and is clinically manifested by tachycardia, hypertension and increased system vascular resistance. In this situation it is typical that systole pressure is more increased than the diastole one. This initial phase is called sympathetic storm. The second phase, which is characterized by decrease of sympathetic stimulation, and loss of autonomous tonus begins after it and leads to vasodilatation and hypotension.

After the brain death of the patient is determined and proved by diagnostic methods, and upon obtaining the consent of the family, explantation of organs can start. A number of organs can be obtained from a cadaveric donor such as heart, liver, pancreas, kidney, lungs, cornea, ligaments, and skin. It is important to determine the health condition of the donor, since these need not be young and healthy persons and the age is not a limiting factor. It is necessary to investigate in detail the history of disease of the donor and determine the cause of brain death. Absolute contraindications for determining brain death are sepsis, acute virus diseases caused by HCV, HBV, CMV, Herpes simplex virus, active or untreated tuberculosis, active haematological malign diseases such as myeloma, lymphoma, leukaemia, HIV positive persons, and other malignant diseases, except primary intracranial tumours and cervix carcinoma in situ.

The importance of cadaveric donation is significant. Owing to only one donor of this kind, the life of a number of persons can be prolonged or saved. In order for cadaveric donor's organs to be preserved in as good condition as possible, i.e. in order to preserve their vitality to the highest possible extent, it is necessary to know both the pathophysiology of brain death, and adequate therapeutic measures that need to be undertaken in order to maintain the hemodynamic stability of the patient, and maintain the organs functions in the best possible conditions, despite all the changes that arise from brain death. What is very important is the right choice of donor. More precisely, it is important to know the contraindications for the patient as a potential donor, in order to avoid particular diseases or conditions that can be transferred on to the recipient.

LITERATURA

1. Frampas E, Videoq M, De Kervilier E, Ricolfi F. CT angiography for brain death diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30:1566-70.

2. Rosendale JD, Kauffman HM, McBride MA. Aggressive pharmacologic donor management results in more transplanted organs. *Transplantation* 2003;75:482-7.

3. Matesauz R, Dominiques-Gil B. Strategies to optimize deceased organ donation. *Transplantation Reviews* 2007;21:177-188.

4. Merensky JD, Oro JJ, Tobias JD. Determination of death by neurological criteria. *J Intensive Care Med* 2003;18:211-221.

5. Watson CJ, Roberts R, Wright KA. How safe is to transplant organs from deceased donors with primary intracranial malignancy? An analysis of UK registry data. *Am J Transplant* 2010;10:1437-1444.

6. Cerruti E, Stratta C, Romagnoli R, Serra R. Bacterial and fungal –positive cultures in organ donors: Clinical impact in liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:1253-9.

7. Weimann A, Schmack B, Szabo G. Pathophysiological consequences of brain death. *Applied Cardiopulmonary Pathophysiology* 2011;15:184-190.

8. Rech T, Filho Rodrigues M. Care of potential donor. *Revista Brasileira de terapia intensiva* 2007;19:197-204.

9. Helms AK, Torbey MT, Hacin-Bey L, Chuba C. Standardised protocols increase organ and tissue donation rates in neurological care unit. *Neurology* 2004;63(10):1955-7.

10. Salim A, Martin M, Brown C, Belzberg H, Demetriodes D. Complications of brain death: Frequency and impact on organ retrieval. *Am Surg* 2006;72:377-81.

11. Du Bose J, Salim A. Aggressive organ donor management protocol. *Journal of Intensive Care Med* 2008;23:367-375.

12. Mascia I, Mastromauro I, Viberti S, Vincenzi M. Management to optimize organ procurement in brain dead donors. *Minerva Anesthesiol* 2009;75:125-33.

13. Wood KE, Becker BN, McCartney JG. Care of the potential organ donor. *N Engl J Med* 2004 ;351(26):2730-9.

14. Powner DJ, Darby JM, Stuart SA. Recommendations for mechanical ventilation during donor care. *Prog Transplant* 2013;10:33-38.

15. Chai CL, Huang SJ. Can cerebral hypoperfusion after sympathetic storm be used to diagnose brain death? A retrospective survey in traumatic brain injury patients. *J Trauma* 2008;64:688-95.

16. Hoesh RE, Koeing MA, Geocadin RG. Coma after global ischaemic brain injury: pathophysiology and emergency therapies. *Crit Care Clin* 2008;24:25-44.