

## PRIPREMA KADAVERIČNOG DAVATELJA ORGANA

### DONOR MANAGEMENT

*Božidar Krstulović, Alan Šustić, Anđelko Đirlić*

#### SAŽETAK

Moždano mrtvi donori osnovni su izvor organa u transplantacijskoj medicini, a preživljavanje transplantata kao i morbiditet i mortalitet primaoca uvelike ovise o kvalitetnoj pripremi davatelja u preekplantacijskom razdoblju.

U prikazanom kraćem preglednom radu autori navode osnovne kriterije za eksplantaciju pojedinih organa te obrazlažu važnije patofiziološke posljedice moždane smrti i njihov negativan utjecaj na pojedine organske sustave. Autori ukratko prikazuju anesteziološko-intenzivističke mjere bitne za prezervaciju organa u pre- i eksplantacijskom razdoblju.

*KLJUČNE RIJEČI:* transplantacija, priprema davatelja organa

#### UVOD

Razvojem imunologije i imunosupresivne terapije, usavršavanjem kirurških tehnika i napretkom intenzivne medicine, transplantacija postaje nezaobilazna metoda u liječenju mnogih terminalnih stanja vitalnih organskih sustava. Nažalost, proces transplantacije permanentno je limitiran nedostatkom prihvatljivih organa pa određen broj potencijalnih primaoca umire čekajući odgovarajući organ. S obzirom na sužene mogućnosti žive donacije organa, prepoznavanje i priprema kadaveričnog davatelja organa jedna je od najvažnijih stepenica u transplantacijskoj medicini te bi svaki umirući bolesnik trebao biti evaluiran i kao potencijalni donor.<sup>1</sup>

Preživljavanje transplantiranog organa izravno ovisi o prezervaciji transplantata u preekplantacijskoj fazi, a samo pravodobno prepoznavanje potencijalnih donora omogućuje i kvalitetnu opskrbu organa.<sup>2</sup> Priprema ciljanih organa za eksplantaciju uključuje procjenu i opti-

#### ABSTRACT

Brain dead donors represent the main source of organs in transplantation medicine. The survival of transplant, morbidity and mortality of the recipient depends greatly on the preoperative care and medical management of donors. In this short paper the authors enumerates basic criteria needed in transplantation of individual organs and explaining significant pathophysiologic consequences of brain death on multiorgan function. Also, the role of anesthesiologic and intensive care medicine measures for organ preservation in pre- and explantation period are stressed.

*KEY WORDS:* transplantation, organ donor management

mizaciju njihove funkcije te prevenciju negativnih posljedica moždane smrti.<sup>1-3</sup>

#### PROCJENA KVALITETE ORGANA I OPTIMIZACIJA NJIHOVE FUNKCIJE U PREEKSPLANTACIJSKOM RAZDOBLJU

Općenito, iz postupka donacije su isključeni HIV pozitivni donori, donori s ekstrakranijalnim malignom bolešću, septikemijom ili aktivnom tuberkulozom.<sup>4,5</sup>

- Bubrež – dobní limit za transplantaciju bubrega je razmjerno fleksibilan i iznosi između 70 i 75 godina. Rutinska procjena funkcije bubrega obavlja se na temelju određivanja vrijednosti kreatinina i ureje u plazmi. Iako bi serumska ureja i kreatinin trebali biti u granicama normale, povišene vrijednosti, ako su posljedica dehidracije ili hipotenzije, nisu automatski i kontraindikacija za eksplantaciju već je indicirana adekvatna hidracija donora te reevaluacija funkcije. Aplikacija diuretika i dopaminergičkih doza dopamina ne bi smio biti rutinski postupak već treba odgovarati kliničkoj indikaciji. Kronična renalna insuficijencija te dokazano parenhimatozno akutno zatajivanje bubrega isključuju potencijalnu donaciju.<sup>5-7</sup>

- Gušterača – isključeni su donori stariji od pedeset godina, dokazani alkoholičari te donori s dijabetes

Ustanova: Zavod za anesteziologiju i intenzivno liječenje, Klinički bolnički centar Rijeka

Prispjelo: 24.6.2002

Prihvaćeno: 4.11.2002

Adresa za dopisivanje: Božidar Krstulović, Zavod za anesteziologiju i intenzivno liječenje Klinički bolnički centar Rijeka, T. Stržića 3, 51000 Rijeka. Tel./faks: 051 218407

melitusom ili pankreatitisom. Povišene vrijednosti amilaza bez drugih kliničkih pokazatelja pankreatitisa, nisu kontraindikacija za eksplantaciju pankreasa.<sup>6</sup>

- Jetra – dobni limit je pedeset godina, a isključeni su dokazani alkoholičari i donori s izraženom jetrenom parenhimatoznom bolesti (ciroza, hepatitis i sl.). Većina autora smatra da bi vrijednosti aspartat aminotransferaze (AST) i alanin aminotransferaze (ALT) u serumu trebale biti barem približno normalne, a vrijednosti bilirubina nisu posebno značajan parametar.<sup>4,6</sup> Jetra je specifično i individualno različito osjetljiva na ishemiju te je općenito mišljenje da je ipak ključni podatak u procjeni kvalitete jetre intraoperativni nalaz eksplantatora.<sup>4,5,6</sup>

- Srce – temeljni uvjeti su negativna anamneza glede ozbiljnijih srčanih bolesti, primjeren radiogram srca i 12-kanalni EKG zapis, uredan fizikalni nalaz te dobni limit od oko pedeset godina. U slučaju da je potencijalni donor žrtva torakalne traume, da je bio podvrgnut masaži srca ili je suspektna srčana bolest u procjeni kvalitete organa, korisni su srčani izoenzimi, transezofagealna ehokardiografija ili koronarna angiografija. Kvalitetna optimizacija volumenom, oksigenacijom i balansom elektrolita te, po mogućnosti, izbjegavanje inotropne potpore ključni su elementi u prezervaciji srca u preeksplantacijskom razdoblju.<sup>4,6</sup>

- Pluća – iz postupka donacije isključeni su habitualni pušači, astmatičari, donori s preegzistirajućim plućnom bolesti ili stariji od pedeset godina. Podaci o mehaničkoj ventilaciji duže od 3-4 dana, traumati, purulentnom aspiratu ili plućnom edemu isključuju eksplantaciju. Osim fizikalnog nalaza i radiograma, u procjeni kvalitete pluća koriste se plinske analize, kalkulacije compliance i šantova te, eventualno, bronhoskopija. Priprema pluća uključuje (kao donekle i jetre) i niz antropoloških i radiografskih mjerenja jer je podatak o veličini eksplantiranih pluća veoma važan u izboru recipijenta.<sup>2,4,6</sup>

- Eksplantiraju se oči, crijevo, krskavice i zglobovi. Osnovne kontraindikacije su trauma ili dogotrajnija ishemija, a antropološke procjene imaju bitnu ulogu u izboru recipijenta.<sup>6</sup>

#### PATOFIZIOLOŠKE POSLJEDICE MOŽDANE SMRTI

Hemodinamska nestabilnost najočitija je posljedica moždane smrti, a uzrokovana je patofiziološkim i jatrogenim čimbenicima. Najbitniji razlog hemodinamskih poremećaja u moždano mrtvih bolesnika su apsolutna i relativna hipovolemija.<sup>5,8</sup> Agresivne cerebralne resuscitacijske mjere koje često prethode moždanoj smrti, uzrokuju forsiranu diurezu, povećan osmolalitet seruma i prateću dehidraciju organizma te dovode do apsolutnoga, stvarnog smanjenja cirkulirajućeg volumena krvi. Gubitak autoregulacijskih sposobnosti vazomotornog centra te arterijske neurohormonalne kontrole kao i oslobađanje katekolaminskih rezervi u agonalnoj fazi uzrokuju pad sistemskog vaskularnog otpora i posljedično

cirkulatorni kolaps, a popuštanje tonusa venskih baza na reducira venski priljev desnom srcu, što dovodi do relativne hipovolemije.<sup>5,6</sup> Drugi razlog cirkulatorne nestabilnosti jest stanje niskoga srčanog izbačaja, dijelom uvjetovano disfunkcijom lijevog ventrikula koje je posljedica povećane koncentracije miokardijalnih laktata, a dijelom smanjenjem energetske rezervi srca.<sup>1,5,8</sup>

U približno 77% – 98% moždano mrtvih bolesnika razvija se centralni tip dijabetes insipidusa s poliurijom, hipernatrijemijom, hipokalijemijom, povećanim osmolalitetom seruma i dehidracijom,<sup>1,2,4</sup> a hormonalna disfunkcija očituje se i deplecijom lučenja tiroidnih i adrenokortikalnih hormona. Hipotermija i koagulopatija također su posljedice moždane smrti davatelja i mogu ugroziti transplantacijski proces.<sup>1,2,7</sup> Hipotermija pomiče disocijacijsku krivulju kisika ulijevo otežavajući oslobađanje kisika u tkivima, a pad temperature tijela ispod 28 °C može dovesti do ventrikularne fibrilacije. Temperatura ispod 32 °C potencira koagulopatiju koja, doduše, sama za sebe ne isključuje eksplantaciju, ali je čini mnogo složenijom, posebice u multiorganskih davatelja.<sup>2,6</sup>

#### ANESTEZIOLOŠKI POSTUPAK TIJEKOM EKSPLANTACIJE

Monitoriranje kadaveričnog davatelja organa tijekom preeksplantacijskog razdoblja i same eksplantacije uključuje: temperaturu (aksilarnu i rektalnu), neinvazivni ili invazivni arterijski tlak, EKG, pulsnu oksimetriju (SO<sub>2</sub>) i end-tidal CO<sub>2</sub>, centralni venski tlak (iznimno je potrebno procjenjivanje čitavog hemodinamskog profila putem kateterizacije plućne arterije) te satnu diurezu.<sup>6,9</sup>

Najvažniji je čimbenik u zaštiti organa od posljedica moždane smrti održavanje adekvatnoga sistemskog perfuzijskog tlaka i optimizacija periferne perfuzije. Agresivnom hidratacijom kristaloidima (samo iznimno kolidima) želi se postići sistolički tlak iznad 100 mm/Hg, diureza iznad 100 ml/h, a hematokrit između 30 i 35% uz centralni venski tlak ispod 10 mmHg.<sup>1,6,10</sup> Inotropni lijekovi ne trebaju biti rutinski korišteni, izuzevši možda dopamin u dopaminergičkim dozama (2–5 (g/kg/h)). U davatelja sa značajnim dijabetes insipidusom i ekstremnom diurezom dopuštene su male količine vazopresina (npr. Desmopressin 1–2 (g i.m) uz promptnu korekciju hipernatrijemije i hipokalijemije.<sup>6,7,9,10</sup> Diuretici su indicirani u davatelja s hipotenzivnim epizodama u smislu prevencije akutne tubularne nekroze ili u slučaju ako se obilnom hidratacijom ne može postići odgovarajuća diureza.<sup>6,10</sup> Adrenalna supresija može se tretirati hidrokortizonom (100 mg/h), a hiperglikemija inzulinom dok većina transplantacijskih ekipa ne podržava rutinsku supstituciju hormona štitnjače (T3).<sup>1</sup> Prevencija infekcije, osim striktno aseptičnog rada, uključuje profilaktičku primjenu cefalosporina druge generacije.<sup>10</sup> Vrijednosti PaO<sub>2</sub> u krvi moraju iznositi više od 10 kPa, preporučljiva je blaga respiratorna alkalozna (pH 7,4 – 7,5; FiO<sub>2</sub> 30% – 40%) uz vrijednosti PaCO<sub>2</sub> od otprilike 4,5 kPa.<sup>6</sup>

Tijekom eksplantacije obvezna je aplikacija anestetika i analgetika (npr. isofluran, fentanyl) s ciljem supresije simpatičkog odgovora na kiruršku intervenciju te relaksanta (npr. pancuronium ili vecuronium) s ciljem sprječavanja spinalnih refleksnih pokreta ("Lazarusov znak").<sup>6,11,12</sup> Prije početka eksplantacije preporuča se dati metilprednizolon (1 g), forsirati diurezu furosemidom ili manitolom, a tijekom zahvata davatelja hepatizirati (300 i.j./kg).<sup>1,10</sup> Zbog stimulacije renalne vazodilatacije u eksplantaciji bubrega mogu se koristiti alfa-adrenergični blokatori (npr. phenoxybenzamin hydrochlorid), međutim njihova primjena u multiorganskih donora je kontroverzna.<sup>6,11,12</sup>

#### LITERATURA

1. Scheinkestel CD, Tuxen DV, Cooper DJ, Butt W. Medical management of the (potential) organ donor. *Anaesth Intens Care* 1995;23:51-9.
2. Boyd LG, Phillips MG, Diethelm AG. Donor management. U: Phillips MG, ur. *Organ procurement, preservation and distribution in transplantation*. Richmond; UNOS 1994:39-51.
3. Marino IR, Doyle HR, Kang Y, Kormos RL, Starzl TE. Multiple organ procurement. U: Shoemaker WC, Ayres SM, Grenvik A, Holbrook PR, ur. *Textbook of critical care*. Philadelphia; WB Saunders Co. 2000:1910-25.
4. Odom NJ. Organ donation. *BMJ* 1990;300:1571-1575.
5. Soifer B, Gelb AW. The multiple organ donor: identification and management. *Ann Intern Med* 1989;110:814-823.
6. Marino IR, Doyle HR, Kang Y, Kormos RL, Starzl TE. Multiple organ procurement. U: Shoemaker WC, Ayres SM, Grenvik A, Holbrook PR, ur. *Textbook of critical care*. Philadelphia; WB Saunders Co. 1995:1610-25.
7. Orlić P, Šustić A. Priprema kadaveričnog davatelja bubrega. *Medicina* 1995;31(suppl.1):33-4.
8. Nishimura N, Miyata Y. Cardiovascular changes in terminal stage of disease. *Resuscitation* 1984;12:175-180.
9. Slapak M. The immediate care of potential donors for cadaveric organ transplantation. *Anaesthesia* 1978;33:700-709.
10. Milgrom M, Miller J. Vital organ transplantation. U: Civetta JM, Taylor RW, Kirby RR, ur. *Critical care*. Philadelphia; JB Lippincott Co., 1988:1621-1627.
11. Patrick CH, Phillips MG, Diethelm AG. Donor nephrectomy. U: Phillips MG, ur. *Organ procurement, preservation and distribution in transplantation*. Richmond; UNOS 1994:53-66.
12. Tilney NL, Kirkman RL. Surgical aspects of kidney transplantation. U: Garavoy MR, Guttman RD, ur. *Renal transplantation*. New York; Churchill Livingstone Inc. 1986:93-123.

#### zanimljivosti...

*Njemački parlament zatražio je zabranu reproduktivnog i terapijskog kloniranja ljudi, u skladu s dosadašnjim smjernicama UN-a. Iako je stav medicinske etike prema humanom reproduktivnom kloniranju, stvaranju genetski identične jedinke prilično čvrst, tehnike terapijskog kloniranja obuhvaćaju manipulaciju embrijima u ranim fazama razvoja kako bi se dobile pluripotentne matične stanice iz kojih se mogu razviti sva tkiva te ih upotrijebiti kako bi zamijenila nefunkcionalna tkiva organizma. Pritom je, primjerice u fazi morule ili gastrule, moguće izdvojiti stanice bez štete za daljnji razvoj embrija. Ostaje razmišljati o potrebi zabrane terapijskog kloniranja prije nego što su uopće shvaćene sve implikacije ovog postupka. Zanimljivo je usporediti etičke dvojbe i intenzitet rasprava o postupcima terapijskog kloniranja s etičkim problemima pri in vitro fertilizaciji, pri kojoj se u brojnim centrima hiperstimulacijom jajnika dobiva veći broj poslije oplodjenih jajnih stanica, dok se u uterusu nosi samo dio njih, a ostale propadaju. Smatra se da bi tkiva dobivena iz pluripotentnih matičnih stanica izdvojenih postupkom terapijskog kloniranja, mogla zamijeniti primjerice oštećen miokard, ili stvoriti nove neurone kod Parkinsonove ili Alzheimerove bolesti, kao i kod ozljeda kičmene moždine. Za dijabetičare to bi značilo izvor novih stanica gušterače. Ne bismo li trebali znati što nam se oduzima?*