

## Transplantacija bubrega od umrlog davatelja s nekucajućim srcem uz primjenu perfuzije in situ

Petar Orlić, Anton Maričić, Giampaolo Velčić, Maksim Valenčić, Romano Oguić, Vladimir Mozetič, Stanislav Sotošek, Dean Markić, Josip Španjol, Kristijan Krpina

Urološki odjel, Klinika za kirurgiju, Klinički bolnički centar, Rijeka

Stručni članak

UDK 616.613-089.84

Prispjelo: 26. listopada 2005.

**Cilj** - Najveći problem u daljem razvoju transplantacije bubrega je nedovoljan broj umrlih davatelja. Retrospektivno smo obradili grupu bolesnika koji su primili bubreg od umrle osobe uz primjenu perfuzije in situ.

**Materijal i metode** - U razdoblju od 1989. do 2002. izvršili smo 21 transplantaciju bubrega uzetih od 11 davatelja nakon zastoja srca uz primjenu perfuzije in situ. Topla ishemija kretala se uz primjenu kardiopulmonalne reanimacije od 12 do 85 min. (srednja  $50 \pm 24$  min.). Hladna ishemija trajala je od 7 h 30 min. do 26 h (srednja  $19,42 \pm 3,88$  h).

**Rezultati** - Sedam je bolesnika imalo ranu funkciju bubrega, a 11 odgođenu. Primarna afunkcija transplantata nije zabilježena.

**Rasprava** - Primjenom perfuzije in situ izbjegnuta je primarna afunkcija transplantata. To u našim uvjetima pruža osnovu za masovnu transplantaciju bubrega od davatelja s nekucajućim srcem.

**Ključne riječi:** davatelj s nekucajućim srcem, perfuzija in situ, transplantacija bubrega

### UVOD

U početku naše aktivnosti na transplantaciji bubrega mogli smo pored živih srodnih davatelja koristiti samo umrle osobe nakon proglašenja smrti na temelju prestanka rada srca (12). Pojava zakona o transplantaciji u cilju liječenja u kolovozu 1980. omogućila je korištenje umrlih davatelja uz proglašavanje smrti na temelju smrti mozga. To je pridonijelo kvaliteti organa jer je cirkulacija krvi bila održana do časa uzimanja organa. Sve bolji rezultati transplantacije iz godine u godinu pridonose sve većem zanimanju za transplantaciju. Mnoga ograničenja za transplantaciju su tijekom godina nestala. Budući da je u većini zemalja došlo do zastoja u povećanju broja umrlih osoba pogodnih za davatelje organa, traže se dodatni izvori organa. Pomaknute su nekadašnje dobne granice i koriste mlađi i stariji davatelji, prihvaća se davatelje s lakšom hipertenzijom ili dijabetesom u anamnezi. Postoji tendencija većeg korištenja živih srodnih, ali i nesrodnih živih davatelja. U mnogim su se centrima vratili korištenju umrlih osoba nakon prestanka cirkulacije, dakle onima kojima se smrt utvrdila na temelju zastoja srca (6,7). U ovom radu iznosimo iskustvo stečeno na tom polju uz primjenu perfuzije in situ (4).

### MATERIJAL I METODE

U razdoblju od 1989. do 2002. izvršili smo 21 transplantaciju bubrega dobivenih od 11 davatelja s nekucajućim srcem uz primjenu perfuzije in situ. Jedan bubreg nije iskorišten zbog duge ishemije. Podaci o davateljima nalaze se u Tablici 1. Držali smo se sljedećih kriterija u prihvaćanju davatelja s nekucajućim srcem: 1. trajanje cirkulatornog aresta do 30 minuta, 2. bez podataka u anamnezi o generaliziranoj infekciji ili malignoj bolesti, 3. bez svježije laparotomije, 4. dob do 65 godina, 5. anamneza bez bolesti bubrega, dugotrajne hipertenzije i dijabetesa.

Nakon neuspjele kardiopulmonalne reanimacije dva liječnika koja nisu uključena u uzimanje i presađivanje bubrega proglašavaju smrt. Nakon stanke od 10 minuta još se provodi kratka reanimacija za vrijeme kratkotrajnog kirurškog zahvata pristupa femoralnim krvnim žilama pomoću uzdužne incizije na prijelazu ingvinalne i femoralne regije. Intravenski se daje 20.000 IJ heparina i 10 mg fentolamina. U femoralnu arteriju uvodimo kateter s dva balona i tri lumena. Služimo se Porgesovim kateterom AJ65 od 16 Ch. Kateter je dug 90 cm, a razmak među balonima je 22 cm. U balon stane do 30 ml tekućine. Kateter se uvodi dovoljno duboko. Nakon toga se u kaudalni balon uštrca 10 ml fiziološke otopine i povuče do zapreke koju predstavlja bifurkacija aorte. Tada u balon dodamo još 20 ml tekućine, pa nakon toga napunimo i kranijalni balon katetera. Na glavni lumen katetera infundiramo perfuzijsku tekućinu ohlađenu na  $+4^{\circ}\text{C}$ . U venu femoralis uvodimo širok Foleyev kateter za odvođenje krvi i perfuzata. Nakon početka perfuzije obustavlja se kardijalna masaža i disanje. Budući da smo do sada perfuziju in situ uvijek obavljali u operacijskoj dvorani, eksplantacija bubrega bi uslijedila brzo nakon toga.

Prema dogovoru iz Maastrichta naši su davatelji spadali u I., II. i IV. kategoriju (8).

Topla ishemija je vrijeme od časa kardijalnog aresta do početka perfuzije in situ. Hladna ishemija je vrijeme od početka perfuzije do početka vaskularnih anastomoza.

Trajanje ishemije izrazili smo aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom. Preživljavanje bolesnika i transplantiranog bubrega izrazili smo aktuarskim računom (11).

### REZULTATI

Funkcija transplantiranog bubrega javila se odmah u 7 bolesnika (33,3%). Odgođenu funkciju imalo je 11 bolesnika (52,38%) uz

TABLICA 1.  
 Podaci o davateljima bubrega s nekucajućim srcem  
 TABLE 1  
 Data on non-heart-beating kidney donors

|   |   |
|---|---|
| Broj davatelja<br>Number of donors  | 11                                      |
| Dob (god.)<br>Age (years)   | 20-62 (34±14)                           |
| Spol (m/ž)<br>Sex (M/F)   | 11/0                                    |
| Uzrok smrti<br>Cause of Death   |   |
| Kraniocerebralna trauma<br>Cranioerebral trauma   | 8                                       |
| Intracerebralno krvarenje<br>Intracerebral hemorrhage   | 1                                       |
| Infarkt miokarda<br>Myocardial infarction   | 2                                       |
| Kategorija davatelja<br>Donor Categories  |   |
| I. (dovežen mrtav)<br>dead-on-arrival   | 1                                       |
| II. (neuspjela kardiopulmonalna reanimacija)<br>unsuccessful cardiopulmonary resuscitation                        | 7                                       |
| III. (zastoj srca uz smrt mozga)<br>cardiac arrest with brain death   | 3                                       |
| Topla ishemija (uključena kardiopulmonalna reanimacija)<br>Warm ischemia (cardiopulmonary resuscitation included) | 12 – 85 min (57 ± 24,58)                |
| Hladna ishemija<br>Cold ischemia  | 7,30 – 26 sati / hrs<br>(19,42 ± 3,88 ) |
| Perfuzijska otopina<br>Perfusion Solution   |   |
| Hipertonična citratna<br>hypertonic citrate solution  | 9                                       |
| Viaspan<br>viaspan  | 2                                       |

potporu dijalize u trajanju od 3 do 27 (13 ± 9,2) dana. Nismo zabilježili primarnu afunkciju transplantata. Pet je bolesnika izgubilo transplantat: zbog venske tromboze 1, ciklosporinske nefrotoksičnosti 1 i 3 zbog odbacivanja. Odbacivanje se u jednog bolesnika dogodilo u vrijeme trajanja akutne renalne insuficijencije nakon zahvata, a u ostala dva nešto kasnije unutar prvog tromjesečja. Jedan je bolesnik umro poslije 6 mjeseci od mezenterijalne tromboze, a dva od infarkta miokarda, 6 i 8 godina nakon transplantacije. Sva su tri bolesnika umrla s funkcionirajućim transplantatom. Postignuto preživljavanje bolesnika bilo je 95% nakon jedne i pet godina. Preživljavanje transplantata je

nakon jedne i pet godina iznosilo 71%. Razina kreatinina u serumu nakon 12 mjeseci kretala se od 75 do 250 μmol/l (srednji 145 ± 67,9).

Spomenut ćemo kirurške komplikacije u dvoje bolesnika. Bolesnik s najduljim trajanjem dijalize (15 godina) imao je težak poslijeoperacijski tijek. Zbog nekroze uretera učinjena mu je ureteroureteralna anastomoza s vlastitim ureterom na toj strani. Zbog infekcije rana se široko otvorila. Budući da je to stanje dugo potrajalo, rubovi rane su srasli s transplantatom. Rana se zatvorila pomoću mišićno-kutanog režnja tenzora fascije late.

U bolesnice s dijabetičkom nefropatijom odbačen je transplantat tijekom oporavka od akutne renalne insuficijencije. Zbog razvoja infekcije, bubreg je odstranjen. Rana je dugo zarastala. Na odlasku je postojala lagana sekrecija iz rane. Ubrzo je hitno primljena zbog krvarenja iz rane. Kod hitne intervencije hemostaza je postignuta šav-ligaturom ilijačne arterije. Rezultirala je dugotrajna lezija femoralnog živca i granična ishemija noge uz dekubitus na peti što nije zahtijevalo vaskularnu intervenciju. Konačni je rezultat dobar. Bolesnica dobro hoda, a cirkulacija noge na kolor Doppleru je u granicama normale.

### RASPRAVA

Transplantacija bubrega je metoda izbora u liječenju bolesnika s terminalnim zatajivanjem bubrega. Sve bolji rezultati preživljavanja bolesnika i transplantata uzrok su sve većega zanimanja za tu vrstu liječenja. Pored želje bolesnika i liječnika da se što većem broju bolesnika osigura transplantacija bubrega, u prilog je transplantaciji i ekonomičnost u odnosu na dijalizu. Glavna prepreka većem broju transplantacija je ograničeni broj davatelja. Nekoliko desetljeća unatrag, u vrijeme pojave zakonske regulacije o korištenju umrlih osoba nakon smrti mozga, izgledalo je da će ta vrsta davatelja zadovoljiti sve potrebe za organima za transplantaciju. Međutim, nastale su znatne promjene. Zbog izgradnje modernih cesta smanjen je broj smrti od traume. Davatelji su sve stariji, a kao vodeći uzrok smrti postaje cerebrovaskularni inzult. I bolesnička populacija postaje sve starija, a najčešći uzrok zatajivanja bubrega je dijabetes.

U nastojanju da povećaju broj umrlih davatelja organa, kirurzi se u sve većem broju transplantacijskih centara odlučuju na korištenje onih osoba kojima je smrt utvrđena na temelju zastoja srca (6,7). Najdalje je u tome otišla Nizozemska, gdje se to provodi u svim sveučilišnim centrima i regionalnim bolnicama. Udio davatelja nakon zastoja srca stalno se povećava, tako da je 2003. iznosio oko 40% od ukupnog broja kadaveričnih davatelja (2).

Budući da je u mnogih davatelja s nekucajućim srcem prisutna topla ishemija, česta je odgođena funkcija transplantiranog bubrega. Teža posljedica ishemije je primarna afunkcija transplantata, tj. transplantat nikad ne preuzme funkciju. Primjenom perfuzije in situ (4) skratili smo trajanje tople ishemije i izbjegli primarnu afunkciju bubrega koja je u našoj ranijoj grupi bolesnika iznosila 10,5% (13).

Upotreba stroja srce - pluća do eksplantacije bubrega može pružiti bolju zaštitu od tople ishemije nego perfuzija in situ (5,9). Efikasnija primjena stroja srce - pluća pokazala se u vidu normotermijske recirkulacije, tijekom koje se na tjelesnoj temperaturi oksigenacijom može obnoviti energetske rezerve stanica bubrega (15). Nakon eksplantacije bubrezi se mogu čuvati sterilno u hladnoj sredini na +4°C ili podvrgnuti pulzatilnoj perfuziji do usađivanja.

Pogodni davatelji s nekucajućim srcem uz minimalnu toplu ishemiju poslužili su pored bubrega najviše za dobivanje jetre (1), ali i pankreasa (3) i pankreasnih otočića (10) te pluća (14).

Ovo je prikaz naših entuzijastičkih pokušaja u dobivanju bubrega od umrlih osoba s nekucajućim srcem uz primjenu perfuzije in situ. Radi se o specifičnoj aktivnosti koja se u Hrvatskoj

njeguje samo u našem centru. Svjesni smo da je trebalo učiniti više i bolje. Rezultati nešto zaostaju za onima nakon presađivanja bubrega od živog davatelja i umrle osobe sa smrti mozga. Međutim sustavan pristup ovom problemu u ovom razdoblju nije bio moguć. Veliki nedostatak bubrega za presađivanje zahtijeva od nas nalaženje novih izvora organa. Najrealniji izvor čine nam se umrli davatelji s nekucajućim srcem.

### LITERATURA

1. Casavilla A, Ramirez C, Shapiro R, i sur. Liver and kidney transplantation from non-heart-beating donors: the Pittsburgh experience. *Transplant Proc.* 1995;27: 710-12.
2. Cohen B, Smits JM, Haase B, Persijn G, Vanrenterghen Y, Frei U. Expanding the donor pool to increase renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;29:34-41.
3. D' Alessandro AM, Odorico JS, Knechtle SJ, i sur. Simultaneous pancreas-kidney (SPK) transplantation from controlled non-heart-beating donors (NHBDS). *Cell Transplant.* 2000;9:889-93.
4. Garcia-Rinaldi R, Lefrak EA, Defore WW, i sur. "In situ" preservation of cadaver kidneys for transplantation: laboratory observations and clinical application. *Ann Surg.* 1975;182:576-84.
5. Gomez M, Alvarez J, Arias J, i sur. Cardiopulmonary bypass and profound hypothermia as a means for obtaining kidney grafts from irreversible cardiac arrest donors: cooling technique. *Transplant Proc.* 1993;25:1501-2.
6. Harland RC. Selection, management, and organ procurement in the non-heart-beating donor. *Curr Opin Organ Transplant.* 1997;2:164-8.
7. Kootstra G, Ruers TJM, Vromen JPAM. The non-heart-beating donor: contribution to the organ shortage. *Transplant Proc* 1986;18:1410-12.
8. Kootstra G, Daemen J, Oomen A. Categories of non-heart-beating donors. *Transplant Proc* 1995;27:2893.
9. Koyama I, Shinozuka N, Watanabe T, i sur. Utilization of kidneys from non-heart-beating donors by portable cardiopulmonary bypass. *Transplant Proc* 1997;29: 3550-1.
10. Markmann JF, Deng S, Desai NM, i sur. The use of non-heart-beating donors for isolated pancreatic islet transplantation. *Transplantation* 2003;75:1423-9.
11. Merrell M, Shulman LE. Determination of prognosis in chronic disease, illustrated by systemic lupus erythematosus. *J Chron Dis* 1955;1:12-32.
12. Orlić P, Uravić M, Velčić G, i sur. Rezultati transplantacije bubrega od kadavera. Kongres Jugotransplanta. Opatija 25-27.10.1978. Zbornik radova str. 321-5.
13. Orlic P, Zelic M, Petrosic N, i sur. Use of non-heart-beating donors: preliminary experience with perfusion in situ. *Transplant Proc* 1999;31:2097-8.
14. Steen S, Sjoberg T, Pierre L, i sur. Transplantation of lungs from a non-heart-beating donors. *Lancet* 2001;357:825-9.
15. Valero R, Cabrer C, Oppenheimer F, i sur. Normothermic recirculation reduces primary graft dysfunction of kidneys obtained from non-heart-beating donors. *Transplant Int* 2000;13:303-10.

## KIDNEY TRANSPLANTATION FROM NON-HEART-BEATING DONOR USING PERFUSION IN SITU

Petar Orlić, Anton Maričić, Giampaolo Velčić, Maksim Valenčić, Romano Oguić, Vladimir Mozetič, Stanislav Sotošek, Dean Markić, Josip Španjol, Kristijan Krpina  
Department of Urology, Surgery Clinic, University Hospital Centre, Rijeka

### ABSTRACT

**Aim** - The main obstacle in further development of kidney transplantation is a shortage of cadaveric donors. A group of patients with kidney transplant from non-heart-beating donor using a perfusion in situ was being retrospectively studied.

**Patients and methods** - From 1989 to 2002 we performed 21 kidney transplantations from 11 NHBD using perfusion in situ. Warm ischemia with cardiopulmonary resuscitation ranged from 12 to 85 min (mean  $50 \pm 24$  min). Cold ischemia time ranged from 7 hrs 30 min to 26 hrs (mean  $19.42 \pm 3.88$  hrs).

**Results** - Seven patients had an immediate and 11 of them delayed function of the transplant. A primary non-function of transplant was not observed.

**Discussion** - The use of perfusion in situ contributed to the avoidance of a primary non-function after kidney transplantation. In our terms, it provides the foundation for kidney harvesting from non-heart-beating donor in greater numbers.

**Key words:** kidney transplantation, non-heart-beating donor, perfusion in situ