

Povezanost kliničkih obilježja i doniranja organa kod komatoznih pacijenata u jedinici intenzivnog liječenja KBC Osijek

Hršak, Ivana

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:460164>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom](#).

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-22**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

Ivana Hršak

**POVEZANOST KLINIČKIH OBILJEŽJA
I DONIRANJA ORGANA KOD
KOMATOZNIH PACIJENATA U
JEDINICI INTENZIVNOG LIJEČENJA
KBC OSIJEK**

Diplomski rad

Osijek, 2021.

Rad je ostvaren u Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Mentorica rada: doc. dr. sc. Ozana Katarina Tot, dr. med.

Rad ima 32 lista i 10 tablica.

Predgovor radu

Zahvaljujem mentorici doc. dr. sc. Ozani Katarini Tot, dr. med., na pristupačnosti, nesebičnoj pomoći, stručnim savjetima i uloženom vremenu prilikom izrade ovog diplomskog rada.

Također, hvala i prof. Kristini Kralik na savjetima oko obrade podataka i prikaza rezultata.

Zahvalu upućujem i Ani i Danijeli na šestogodišnjoj potpori, prijateljstvu, razumijevanju i pomoći tijekom zajedničkog života. Također, zahvaljujem Ljubi na susretljivosti, empatiji te mnogim sitnicama s kojima nam je olakšala i uljepšala boravak kod nje.

Veliko hvala mojim Shady kolegicama uz koje je ovih šest godina proletjelo brzinom svjetlosti. Hvala vam na prijateljstvu, uzajamnoj podršci, zajedničkom pripremanju ispita i savladavanju prepreka te na studentskom životu punom smijeha, zabave i nezaboravnih uspomena. Također hvala ostalim kolegama i prijateljima koji su bili uz mene.

Najveće i vječno hvala mojoj obitelji na razumijevanju, bezuvjetnoj podršci, odricanju, riječima ohrabrenja i ljubavi koju ste mi pružali tijekom života i školovanja te koju mi pružate i dalje. Posebno hvala mom Marku na ljubavi, potpori, prepoznavanju mojih potencijala i motivaciji kako prije upisa fakulteta, tako i tijekom studiranja. Bez vas danas ne bih bila ovdje gdje jesam, upoznala divne ljude koje jesam i postigla to što jesam!

SADRŽAJ

| | |
|---|----|
| POPIS KRATICA..... | II |
| 1. UVOD | 1 |
| 1.1. DBD darivanje organa | 1 |
| 1.1.1. Potvrda smrti mozga | 2 |
| 1.2. Patofiziologija smrti mozga | 3 |
| 1.3. Klinička evaluacija darivatelja..... | 4 |
| 1.3.1. Seleksijski kriteriji za darivanje srca | 4 |
| 1.3.2. Seleksijski kriteriji za darivanje pluća | 5 |
| 1.3.3. Seleksijski kriteriji za darivanje bubrega..... | 6 |
| 1.3.4. Seleksijski kriteriji za darivanje jetre | 6 |
| 1.4. Terapijsko održavanje potencijalnog darivatelja..... | 7 |
| 2. CILJEVI | 9 |
| 3. ISPITANICI I METODE | 10 |
| 3.1. Ustroj studije..... | 10 |
| 3.2. Ispitanici | 10 |
| 3.3. Metode..... | 10 |
| 3.4. Statističke metode | 11 |
| 4. REZULTATI..... | 13 |
| 5. RASPRAVA..... | 20 |
| 6. ZAKLJUČAK..... | 25 |
| 7. SAŽETAK..... | 26 |
| 8. SUMMARY | 27 |
| 9. LITERATURA | 28 |
| 10. ŽIVOTOPIS | 32 |

POPIS KRATICA

ACTH – adrenokortikotropni hormon (eng. *adrenocorticotropic hormone*)

ADH – antidiuretski hormon (eng. *antidiuretic hormone*)

BMI – indeks tjelesne mase (eng. *body mass index*)

CT – kompjuterizirana tomografija (eng. *computed tomography*)

GCS – Glazgovska ljestvica kome (eng. *Glasgow Coma Scale*)

GUK – vrijednosti glukoze u krvi

DBD – darivanje organa nakon smrti mozga (eng. *donation after brain death*)

EKG – elektrokardiografija

JIL – jedinica intenzivnog liječenja

KBC – Klinički bolnički centar

MAP – srednji arterijski tlak (eng. *mean arterial pressure*)

PaCO₂ – parcijalni tlak ugljikovog dioksida u arterijskoj krvi (eng. *arterial partial pressure of carbon dioxide*)

PaO₂ – parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi (eng. *arterial partial pressure of oxygen*)

PaO₂/FiO₂ – omjer parcijalnog tlaka kisika u arterijskoj krvi u mmHg i udjela kisika u inspiratornoj smjesi

PDRI – PDRI indeks rizika (eng. *pancreas donor risk index*)

TSH – tiroidni stimulirajući hormon (eng. *thyroid – stimulating hormone*)

UZV – ultrazvuk

1. UVOD

Transplantacija organa predstavlja zadnju i jedinu terapijsku opciju pacijenata s terminalnim stadijem bolesti. S obzirom na to da je prisutan farmakoterapijski napredak u održavanju bolesnika s terminalnim stadijem, usporedno s njim dolazi i do povećanja listi čekanja za pojedini organ. Najveći “izvor” organa predstavljaju pacijenti s potvrđenom moždanom smrću koji su pravovremeno prepoznati te kod kojih je provedeno održavanje darivatelja prema protokolima. Implementacijom reformi Republika Hrvatska postaje jedna od vodećih zemalja u Europi i svijetu po broju darivatelja, a time i broju transplantacija. Ključni aspekti koji su doveli do povećanja broja uključuju: kreiranje mreže transplantacijskih koordinatora (nacionalnog i bolničkih) te njihovog 24 – satnog dežurstva, pridruživanje Eurotransplantu, provođenje nacionalnih kampanja upoznavanja javnosti s darivanjem organa, novi model financiranja te “opt – out” sustav kojim se sve osobe smatraju mogućim darivateljima ako se za vrijeme života nisu upisale u registar nedarivatelja. Usprkos “opt - out” sustavu, za provođenje eksplantacije potreban je potpisani pristanak člana obitelji ili skrbnika (1). Tijekom 2020. godine Hrvatska je imala 23,9 darivatelja / milijun stanovnika. S obzirom na to da se radi o godini koja je izmijenila interese na račun pandemije Covid - 19 navedena stopa nije mala, ali je značajno manja u odnosu na godinu prije kada je iznosila 32 darivatelja / milijun stanovnika. Zemlje Eurotransplanta koje su ekonomski stabilnije imale su manju stopu realiziranih darivatelja od Hrvatske, poput Austrije (21,1) ili Njemačke (10,7). Protekle 2020. godine u KBC – u Osijek aktiviran je regionalni respiracijski centar za zbrinjavanje teško oboljelih od COVID - 19 što je direktno utjecalo na smanjenje broja darivatelja – realizirano je samo 6 darivatelja, što je manje nego li prethodnih godina. Porast broja darivatelja starije životne dobi neminovno donosi i više komorbiditeta što smanjuje broj raspoloživih zdravih organa. Stopa transplantacija s umrlih darivatelja (broj transplantacija na milijun stanovnika) u 2020. godini u Hrvatskoj iznosila je 52,2 što je stavlja na 3. mjesto iza Austrije (67,7) i Belgije (58,8). Trenutno se na listi čekanja za neki od organa u Republici Hrvatskoj nalazi 381 pacijent (2).

1.1. DBD darivanje organa

Darivanje organa nakon smrti mozga – DBD (eng. donation after brain death) predstavlja jednu od moguće tri vrste darivanja organa zajedno s darivanjem organa nakon cirkulatorne smrti i darivanjem organa od živog darivatelja.

Smrt mozga definirana je ireverzibilnim gubitkom moždanih funkcija, uključujući funkcije moždanog debla, a koja nastaje kao posljedica teške ozljede mozga poput traume, cerebrovaskularnih incidenata te anoksičnih oštećenja mozga (3). U eksplantacijsko – transplantacijskom procesu razlikujemo pet termina vezano uz definiranje darivatelja: mogući, potencijalni, prihvaćeni, stvarni i ostvareni darivatelj. Mogući darivatelj je svaki pacijent s teškom ozljedom mozga čija kardiopulmonalna funkcija ovisi o mehaničkoj ventilaciji i medikamentoznoj terapiji. Potencijalni darivatelj je pacijent kod kojeg postoji opravdana sumnja na smrt mozga, temeljena na simptomima i znakovima povezanim s moždanom smrću. Prihvaćeni darivatelj je pacijent kod kojeg je postavljena medicinska dijagnoza smrti mozga. Stvarni darivatelj je pacijent kojem je operativnim postupkom eksplantiran najmanje jedan organ. Ostvareni darivatelj je pacijent čiji je barem jedan organ nakon eksplantacije uspješno transplantiran (4). Rana identifikacija mogućih i potencijalnih darivatelja ima višestruke prednosti, uključujući smanjenje rizika oštećenja organa i povećanje ukupnog broja eksplantiranih organa. Iz navedenih razloga potrebno je aktivno praćenje i prijavljivanje bolničkom transplantacijskom koordinatoru svih komatoznih pacijenata čiji GCS (eng. Glasgow Coma Scale) iznosi manje od 7 (5).

1.1.1. Potvrda smrti mozga

Klinička dijagnoza moždane smrti temelji se na utvrđivanju uzroka kome, testiranju refleksa moždanog debla, provođenju apneja testa te objektivnih testova. U prvom koraku važno je definirati točan uzrok kome te isključiti moguće reverzibilne uzroke kao što su: djelovanje depresora središnjeg živčanog sustava (narkotici, hipnotici, alkohol, antiepileptici), učinak neuromuskularnih lijekova, polineuritis, elektrolitni disbalans, hipoglikemija / hiperglikemija, miksedom, Addisonova kriza, infekcije središnjeg živčanog sustava. U takvim slučajevima potrebno je izbjeći daljnje potencijalno štetne dijagnostičke testove poput apneja testa (6). Iz navedenih razloga prije provođenja testova trebaju biti ispunjeni sljedeći parametri: tjelesna temperatura $> 36^{\circ}\text{C}$, MAP (eng. mean arterial pressure) > 60 mmHg, PaCO₂ (eng. arterial partial pressure of carbon dioxide) $< 6,0$ kPa, PaO₂ (eng. arterial partial pressure of oxygen) > 10 kPa, pH 7,35 – 7,45, serumski natrij 115 – 160 mmol/L, serumski kalij > 2 mmol/L, GUK (glukoza u krvi) 3 – 20 mmol/L. U kliničke testove koji slijede ubrajaju se ispitivanje refleksa moždanog debla: pupilarni, kornealni, refleks kašlja, refleksi lica i maksilarne regije na bolni pritisak, okulovestibularni refleks, okulocefalički refleks te apneja test. Apneja test provodi se zadnji jer svojom izvedbom može imati negativan utjecaj u slučaju odsutne smrti mozga.

Kod prisutne moždane smrti klinički se mogu dokazati odsutni refleksi moždanog debla te izostanak spontanog disanja kao odgovora na porast PaCO₂ pri apneja testu (7). Testiranje se provodi dva puta s razmakom od 3 sata od strane dvaju liječnika specijalista anesteziologije i neurologije/neurokirurgije koji svojim potpisom potvrđuju kliničke nalaze. U Republici Hrvatskoj obvezni dio potvrđivanja smrti mozga uključuje i provođenje objektivnih parakliničkih testova. Objektivna potvrda smrti mozga temelji se na izostanku perfuzije mozga tijekom provođenja radionuklearne scintigrafije mozga (8).

1.2. Patofiziologija smrti mozga

Smrt mozga nosi sa sobom ozbiljne komplikacije koje u kombinaciji s prethodnim bolestima i karakteristikama pacijenta imaju negativan utjecaj na morfologiju i funkciju organa. Ozljeda mozga dovodi do povišenja intrakranijalnog tlaka koje uzrokuje hernijaciju moždanog debla i ishemiju mozga. U pacijenta se to manifestira Cushingovom trijadom (bradikardija, hipertenzija, nepravilnosti disanja) koja predstavlja kombinaciju aktivacije simpatikusa i parasimpatikusa. Nakon ishemije moždanog debla razvija se “kateholaminska oluja” obilježena nekontroliranom aktivacijom simpatikusa i podizanjem razine kateholamina u cirkulaciji. Navedeni patofiziološki mehanizam dovodi do sistemne vazokonstrikcije i hipertenzije koja za cilj ima kompenzaciju smanjene prokrvljenosti mozga. Kao posljedica vazokonstrikcije javljaju se sistemska hipoperfuzija i ishemija organa. Nakon progresije ishemije na kralježničnu moždinu nastupa gubitak simpatičkog tonusa i generalizirana vazodilatacija koja se očituje hipotenzijom i daljnjom hipoperfuzijom organa što može uzrokovati gubitak darivatelja ako se na vrijeme ne intervenira (9). Procjenjuje se da se hipotenzija kao komplikacija pojavljuje u 80 – 97 % pacijenata (10). Neurogeni edem pluća predstavlja patofiziološku posljedicu povišene razine adrenalina koja uzrokuje vazokonstrikciju plućnih kapilara i povećanje njihove permeabilnosti. Dodatni mehanizmi koji pospješuje razvoj plućnog edema uključuju cirkulirajuće citokine i proupalne medijatore koji uzrokuju ishemijsko – reperfuzijsku ozljedu. Prevalencija edema pluća u donorskoj populaciji iznosi oko 13 – 18 %, a povezuje se s povišenim rizikom od infekcije te smanjene kvalitete zbog kojih se smanjuje broj mogućih eksplantacija pluća (11). Komplikacije koje nastaju kao posljedica ishemijskih promjena hipotalamusa i hipofize uključuju: smanjeno izlučivanje ADH (eng. antidiuretic hormone) i nastanak dijabetesa insipidusa, hipotermiju te pad vrijednosti TSH (eng. thyroid – stimulating hormone) i ACTH (eng. adrenocorticotropic hormone) koji uzrokuju smanjenu cirkulirajuću razinu trijodtironina, tirozina i kortizola.

Upalni odgovor organizma raste zbog povišenja proupalnih citokina (TNF – α , IL 6, IL - 1 β) i adhezijskih molekula (ICAM – 1, VCAM – 1) što povećava vjerojatnost akutnog odbacivanja organa nakon transplantacije (12). Metaboličke komplikacije poput povišene razine laktata u krvi te povećanog omjera laktat – piruvat predstavljaju odgovor organizma na ishemiju i hipoksiju tkiva koje nastaju zbog hipoperfuzije organa i smanjene ekstrakcije kisika. Hiperlaktacidemija se povezuje s lošijim ishodom pacijenata i multiorganskim zatajenjem (13). Korištenje diureze i MAP – a kao biomarkera perfuzije organa nedovoljno je za osiguravanje adekvatne vijabilnosti organa. Uključivanje monitoringa vrijednosti elektrolita i laktata omogućuje pravovremeno prepoznavanje okultne hipoperfuzije i oštećenja organa s ciljem povećanja njihove kvalitete u slučaju eksplantacije (14).

1.3. Klinička evaluacija darivatelja

Nakon identifikacije potencijalnog darivatelja slijedi njegova procjena kojom se osigurava najveća korist i najmanji rizik za primatelja organa. Iz razgovora s obitelji i doktorom opće medicine koji je vodio pacijenta potrebno je saznati o infektivnim i drugim bolestima te rizičnim ponašanjima (npr. pušenje, konzumiranje alkohola i droga, putovanja u rizična područja) koje bi mogle utjecati na kvalitetu organa. U evaluaciji potencijalnog darivatelja koriste se i laboratorijski nalazi koje možemo podijeliti na osnovne i organ – specifične. Kod laboratorijskih parametara potrebno je pratiti njihov trend povećanja odnosno smanjenja što zahtjeva uzimanje uzoraka u određenim vremenskim intervalima i uspoređivanje s nalazima od prije prijema. Važne su informacije o hemodinamskom statusu posebice hipotenzivnim epizodama i potrebi za volumnom nadoknadom, primjenom inotropne i vazoaktivne potpore ili nekih drugih lijekova koji potencijalno mogu mijenjati laboratorijske parametre, ali i smanjiti kvalitetu organa. Mikrobiološko testiranje provodi se s ciljem isključivanja ili dijagnosticiranja i liječenja infekcije, dok je serološko testiranje na HIV, hepatitis B i C obvezno zbog prevencije prijenosa infektivnih bolesti. Za određivanje podudarnosti darivatelja s primateljem potrebno je napraviti HLA tipizaciju te odrediti krvnu grupu i Rh faktor (15).

1.3.1. Seleksijski kriteriji za darivanje srca

Učestalost bolesti koronarnih arterija i ostalih kardiovaskularnih oboljenja raste s dobi, posebice nakon 70. godine života što ograničava darivanje srca. Negativan utjecaj na preživljavanje primatelja srca postaje izraženiji u slučaju kada je darivatelj u dobi od 55 godina ili stariji.

Komorbiditeti poput infarkta miokarda, teških valvularnih poremećaja, dilatativne kardiomiopatije, endokarditisa ili kroničnog zatajenja srca isključuju mogućnost eksplantacije srca. Rizik od stenoze koronarnih arterija raste s povišenjem dobi i prisutnošću rizičnih faktora (npr. hipertenzija, dijabetes, pušenje, hiperlipidemija) koji trebaju biti utvrđeni tijekom evaluacije darivatelja (16). Kako bi se isključila ishemija miokarda potrebno je određivanje kreatinin kinaze te troponina I i T. U EKG – u (elektrokardiografija) sinusna tahikardija, produljenje QT – intervala, ST – denivelacija i inverzija T – vala predstavljaju normalnu pojavu posljedično povišenoj razini kateholamina nakon smrti mozga te nisu limitirajući čimbenik. Ultrazvučna provjera uključuje evaluaciju kontraktilnosti, ejeckijske frakcije te funkcije zalistaka. Blaga hipertrofija ventrikula (debljina stijenke < 1,4 cm) predstavlja prihvatljiv nalaz. Koronarografija je indicirana u potencijalnih darivatelja iznad 55 godine života uz prisutan jedan rizični faktor ili u slučaju mlađih od 55 godina i više od dva rizična faktora za koronarnu bolest. Preporučuje se i evaluacija hemodinamskog statusa tijekom održavanja darivatelja (krvnog tlaka, oksigenacije, pojavnosti hipotenzije i kardijalnog aresta, doziranja vazoaktivnih lijekova te centralnog venskog tlaka) pri procjeni adekvatnosti darivanja srca (17).

1.3.2. Seleksijski kriteriji za darivanje pluća

Svaki pacijent mlađi od 80 godina s PaO_2 / FiO_2 (omjer parcijalnog tlaka kisika u arterijskoj krvi u mmHg i udjela kisika u inspiratornoj smjesi) > 250 mmHg smatra se potencijalnim darivateljem pluća te se započinje s kliničkom evaluacijom strukture i funkcije pluća. U istraživanjima je potvrđen lošiji ishod primatelja u slučajevima kada je dob darivatelja iznosila više od 65 godina. S obzirom na navedeno, dob idealnog darivatelja pluća iznosi < 55 godina. Iako nepušači i pušači s < 20 kutija na godinu predstavljaju idealne darivatelje te je pušenje povezano s disfunkcijom transplantiranih pluća, velika prospektivna studija dokazala je smanjen mortalitet primatelja čiji je darivatelj pušio u usporedbi s pacijentima koji su ostali na listi čekanja. Aktivna infekcija, purulentna sekrecija, aspiracija i torakalna trauma predstavljaju rizične faktore koji se povezuju s lošijim ishodom transplantacije. Kronična opstruktivna bolest pluća i tuberkuloza predstavljaju kontraindikaciju za eksplantaciju. Procjena funkcije pluća temelji se na određivanju PaO_2 / FiO_2 s ciljem detekcije poremećaja u izmjeni plinova na alveokapilarnoj membrani (18, 19).

Morfološka procjena provodi se nativnom snimkom pluća i CT – om (eng. computed tomography) toraksa. Pronađene promjene (konsolidacije, emfizem, pneumotoraks) te njihov utjecaj na kvalitetu organa trebaju biti interpretirane u kontekstu povijesti bolesti i ostalih nalaza. Mikrobiološko testiranje sputuma ili bronhoalveolarnog lavata provodi se rutinski s ciljem isključivanja i liječenja infekcije (20).

1.3.3. Seleksijski kriteriji za darivanje bubrega

S ciljem smanjenja listi čekanja dob više nije ograničavajući kriterij za eksplantaciju bubrega, iako su istraživanja pokazala povećan rizik od odbacivanja transplantata posebice u slučajevima kada su darivatelji imali više od 70 godina. Preporučuje se eksplantirane bubrege starijih darivatelja transplantirati starijim primateljima zbog ograničenog trajanja optimalne funkcije organa (21). Komorbiditeti darivatelja poput metaboličkog sindroma, hipertenzije ili dijabetesa predstavljaju rizični faktor za lošiji ishod primatelja nakon transplantacije bubrega. Kronično zatajenje bubrega predstavlja kontraindikaciju za eksplantaciju bubrega. Abdominalna trauma s oštećenjem bubrega te sistemska hipoperfuzija zahtijevaju provjeru kvalitete organa i za vrijeme eksplantacije kako bi se isključila moguća nekroza (22). Evaluacija funkcije bubrega temelji se na procjeni diureze, trenutnih i prethodnih vrijednosti uree, klirensa kreatinina, glomerularne filtracije, proteinurije, sedimenta urina, urinokulture te ultrazvučne pretrage bubrega i urinarnog trakta. Za isključivanje maligne bolesti indiciran je CT abdomena te biopsija (23).

1.3.4. Seleksijski kriteriji za darivanje jetre

Starija dob darivatelja prethodno se smatrala relativnom kontraindikacijom, međutim istraživanja upućuju na to da je preživljenje primatelja slično i u slučaju darivatelja mlađe i starije životne dobi. Eksplantati jetre starijih darivatelja imaju veću učestalost morfoloških promjena koje nemaju preveliki utjecaj na samu funkciju jer jetra kao organ ima velike funkcionalne rezerve i kapacitet regeneracije. Iz navedenih razloga transplantacija jetre starijih darivatelja dovodi do boljeg ishoda u usporedbi s transplantiranim bubrezima ili srcem starijih darivatelja. Prethodne virusne bolesti (hepatitis B i C), fibroza, steatoza jetre, abdominalne infekcije, akutno zatajenje jetre, intoksikacije, zatajenje srca i trauma jetre smatraju se rizičnim faktorima za lošiji ishod primatelja nakon transplantacije. Od laboratorijskih parametara određuju se aspartat transaminaza, alanina transaminaza, gama - glutamiltransferaza, bilirubin, alkalna fosfataza, albumini, koagulogram (24, 25).

UZV jetre koristi se za isključivanje steatoze, ciroze i fibroze jetre koje mogu biti kontraindikacija za eksplantaciju. Ultrazvučne nalaze preporučuje se potvrditi CT – om ili intraoperativnom biopsijom zbog niske osjetljivosti i specifičnosti UZV (26).

1.3.5. Seleksijski kriteriji darivanja gušterače

Dob idealnog darivatelja gušterače iznosi < 40 godina, dok BMI (eng. body mass index) iznosi < 30 kg/m². Više vrijednosti BMI – a i starija dob darivatelja predstavljaju rizični faktor za odbacivanje transplantata. Komorbiditeti poput dijabetesa, hipertenzije, alkoholizma, pretilosti, abdominalne traume također se povezuju s lošijim ishodom transplantacije. Procjena funkcije gušterače provodi se pomoću laboratorijskih pokazatelja (amilaza, lipaza, HbA1c). Kao posljedica smrti mozga u većine pacijenata dolazi do hiperglikemije. Za točnu procjenu metabolizma glukoze u proteklih par mjeseci koristi se HbA1c. Morfološka procjena organa provodi se CT – om s ciljem isključivanja edema, hematoma, fibroze, pankreatitisa (15). PDRI indeks rizika (eng. pancreas donor risk index) koristi se u evaluaciji darivatelja. PDRI uključuje 10 faktora: dob, spol, rasu, visinu, BMI, kreatinin, uzrok smrti, darivanje nakon cirkulatorne smrti, trajanje hladne ishemije i vrstu transplantacije. Vrijednosti PDRI > 1,24 povezuju se sa smanjenim uspjehom transplantacije, ali sam indeks treba služiti kao nadopuna ostatka procjene, a nikako kao direktni pokazatelj uspjeha potencijalne transplantacije (27).

1.4. Terapijsko održavanje potencijalnog darivatelja

Komplikacije koje nastaju kao posljedica smrti mozga dovode do gubitka potencijalnog darivatelja ako se na vrijeme ne započne s liječenjem. Primarni cilj hemodinamske potpore je osigurati adekvatnu perfuziju organa što se postiže održavanjem normalnog intravaskularnog volumena i srčanog minutnog volumena. Ciljne vrijednosti koje treba održavati pri volumnoj nadoknadi jesu sljedeće: MAP > 60 mmHg, satna diureza 0.5 – 1 mL/kg/hr, ejijska frakcija > 45 % i centralni venski tlak 4 – 12 mmHg. Pri interpretaciji ovih parametara potrebno je znati da i ostale komplikacije poput dijabetesa insipidusa i edema pluća utječu na njihove vrijednosti. U nadoknadi volumena intravaskularna otopina izbora je izotonična otopina poput 0,9 % NaCl i Ringerovog laktata, dok HES treba izbjegavati jer se povezuje s koagulopatijom, hipervolemijom te oštećenjem bubrega. Za potporu kardiovaskularnog sustava koriste se inotropi (dopamin i dobutamin) te vazoaktivni lijekovi (adrenalin i noradrenalin). Ako nisu postignute ciljne vrijednosti hemodinamske potpore ili je potrebna niža doza kateholamina uključuje se hormonska nadomjesna terapija (vazopresin, kortikosteroidi) (28, 29).

Kliničke indikacije za uključivanje vazopresina u terapiju održavanja uključuju: hipotenziju rezistentnu na nadoknadu volumena i dijabetes insipidus (satna diureza $> 2,5 - 3,0$ mL/kg/h, hiperosmolarnost seruma, natrij > 145 mmol/L). U slučaju dijabetesa insipidusa bez hipotenzije preporučuje se koristiti dezmopresin zbog minimalnog vazoaktivnog učinka. Visoke doze kortikosteroida (metilprednizolon, hidrokortizon) smanjuju proupalni učinak citokina i njihov negativan utjecaj na kvalitetu organa. Primjena kortikosteroida povezuje se smanjenom učestalošću odbacivanja organa u usporedbi s pacijentima bez terapije. S primjenom kortikosteroida u idealnom slučaju treba započeti nakon prikupljanja krvi za HLA tipizaciju, s obzirom na to da imaju potencijal smanjenja ekspresije HLA antigena. Hipotireoza se povezuje s lošijim kardiovaskularnim statusom i smanjenom uspješnošću eksplantacije srca. Supstitucija hormona štitnjače provodi se primjenom trijodtironina i tiroksina, a indicirana je kod hemodinamski nestabilnih donora te u slučajevima potencijalne eksplantacije srca kod osoba s e젝cijskom frakcijom < 45 %. Hiperglikemija i velike fluktuacije razine GUK – a dovode do osmotske diureze, hipovolemije i elektrolitnog disbalansa što povisuje rizik od metaboličkog stresa gušterače te usporenog oporavaka funkcije bubrega nakon transplantacije. Nadomjesno liječenje inzulinom provodi se s ciljem postizanja vrijednosti GUK – a < 10 mmol/L (29). Respiratorna potpora provodi se radi održavanja adekvatne izmjene plinova kojom se osigurava dobra oksigenacija ostalih organa, ali i prezervacija pluća kao potencijalnog eksplantata. Kontrolni parametri uspješne potpore uključuju: pH 7,35 – 7,45, PaO₂ > 100 mmHg, saturacija kisikom $> 95\%$, PaCO₂ 35 – 40 mmHg. Oštećenje pluća povezano s respiratorom je česta komplikacija održavanja donora, a može se spriječiti upotrebom ograničenog volumena udara 6 – 8 mL/kg, PEEP – om od 8 – 10 cmH₂O te zatvorenim krugom za trahealnu sukciju. U nutritivnoj potpori treba nastaviti s enteralnom prehranom ako nema kontraindikacija jer je prelazak na parenteralnu povezan s većom incidencijom infekcija i smanjenom funkcijom organa. Hipotermija se povezuje s povećanom učestalošću koagulopatija, aritmija, hipotenzija i smanjenim darivanjem organa. Ciljana tjelesna temperatura iznosi $> 35^{\circ}\text{C}$, a postiže se vanjskim grijačima, toplim aluminijskim prekrivačima te zagrijavanjem infuzijskih tekućina (30).

2. CILJEVI

Ciljevi ovog istraživanja su sljedeći:

1. Ispitati postoji li razlika u dobi, spolu, uzroku kome i komorbiditetima realiziranih darivatelja i nedarivatelja
2. Ispitati postoji li razlika u primjeni vazoaktivnih lijekova, duljini boravka i GCS – u tijekom prijave kome između realiziranih darivatelja i nedarivatelja
3. Ispitati koji su organi najčešće eksplantirani u darivatelja
4. Ispitati povezanost razine laktata s vrijednostima GCS – a, ishodom liječenja i eksplantiranim organima
5. Ispitati povezanost dobi (stariji od 55 godina) s darivanjem srca i bubrega

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ustroj studije

Istraživanje je ustrojeno kao presječna studija s povijesnim podacima bolesnika (31). Razdoblje uključeno u istraživanje obuhvaća period od siječnja 2018. godine, zaključno s prosincem 2020. godine. Istraživanje je provedeno u Zavodu za intenzivnu medicinu Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje uz odobrenje Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Osijek.

3.2. Ispitanici

U istraživanje su uključeni svi komatozni bolesnici stariji od 18 godina, a koji su prijavljeni bolničkom transplantacijskom koordinatorskom službi i čiji je GCS iznosio manje od 7. Ispitanici oba spola bili su hospitalizirani u Zavodu za intenzivnu medicinu i Odjelu za intenzivno neurološko liječenje KBC – a Osijek. Iz istraživanja su isključeni pedijatrijski bolesnici (< 18 godina) kao posljedica niskog ukupnog broja te specifičnih etičkih i bioloških aspekata navedene populacije. Ispitanici su podijeljeni u dvije skupine: realizirani darivatelji i nedarivatelji organa i tkiva. Kriterij za uključivanje ispitanika u skupinu realiziranih darivatelja bio je darivanje najmanje jednog organa ili tkiva. Ukupan broj ispitanika uključenih u istraživanje iznosi 123. Svakom ispitaniku dodijeljena je specifična identifikacijska oznaka s ciljem zaštite identiteta ispitanika i osiguravanja povjerljivosti prikupljenih podataka koji su korišteni dalje u istraživanju. Sociodemografska obilježja ispitanika prikazana su u rezultatima.

3.3. Metode

Iz dostupne medicinske dokumentacije (prijava bolesnika u komi, povijesti bolesti, bolničko - informacijskog sustava, terapijske liste) prikupljeni su demografski i klinički podaci. Zabilježene su sljedeće varijable: dob, spol, osnovna dijagnoza tj. uzrok kome, težina neurološkog oštećenja, komorbiditeti, vrijednosti laktat dehidrogenaze (laktata), održavanje adrenalinom, noradrenalinom i vazopresinom, eksplantirani organi i tkiva, duljina hospitalizacije te ishod liječenja. Uzroci kome podijeljeni su u šest grupa ovisno o glavnoj dijagnozi pacijenta pod kojom je vođen: intracerebralno krvarenje, subarahnoidalno krvarenje, ishemija mozga, traumatska ozljeda mozga, anoksično oštećenje mozga i tumor mozga. Težina neurološkog oštećenja u trenutku prijave bolesnika u komi procijenjena je GCS ljestvicom.

GCS predstavlja bodovni sustav koji vrednuje tri komponente na temelju kojih se procjenjuje razina svijesti pacijenta. U navedene tri komponente pripadaju: otvaranje očiju, verbalni odgovor i motorički odgovor. Svaka komponenta se pojedinačno ocjenjuje (otvaranje očiju od 1 – 4, verbalni odgovor od 1 – 5 te motorički odgovor od 1 – 6), pri čemu broj 1 označava odsustvo odgovora, a najveća vrijednosti uredan odgovor. Rezultati spomenute tri komponente zbrajaju se dajući konačnu vrijednost GCS – a od najmanje 3 do najviše 15. Vrijednosti GCS – a od 13 do 14 govore u prilog blažoj ozljedi mozga, od 9 do 12 srednje teškoj ozljedi mozga, a vrijednosti od 3 – 8 o teškoj ozljedi mozga (32). Komorbiditeti ispitanika zabilježeni su iz povijesti bolesti i grupirani u sedam sljedećih skupina: hipertenzija, ostale kardiovaskularne bolesti, dijabetes, nefrološke bolesti, hepatobilijarne bolesti, maligne i ostale bolesti. Vrijednosti laktata preuzete su iz laboratorijskih nalaza. U skupini darivatelja vrijednosti laktata koje su unesene u bazu podataka obuhvaćaju vremenski period od 24 sata prije eksplantacije organa. U skupini nedarivatelja zabilježene su vrijednosti laktata nakon prijave bolesnika u komi. Ako je bilo prisutno više laboratorijskih mjerenja i vrijednosti laktata, naposljetku je zabilježena njihova srednja vrijednost (33). S terapijskih lista preuzeti su podaci o primjeni sljedećih vazoaktivnih lijekova: adrenalina, noradrenalina i vazopresina. Obzirom na to da iz medicinske dokumentacije nije bilo moguće retrospektivno odrediti težinu pacijenta, točna primijenjena doza lijekova nije zabilježena. Iz navedenih razloga primjena lijekova klasificirana je kao primijenjena / neprimijenjena. Eksplantirani organi i tkiva u skupini darivatelja uključuju srce, pluća, jetru, bubrege, gušteraču i rožnicu. Podaci o eksplantiranim organima preuzeti su iz Eurotransplant formulara koji se popunjava prilikom prijave darivatelja u sustav. Duljina hospitalizacije zabilježena je u danima od prvog dana hospitalizacije, zaključno s danom kada je provedena eksplantacija u skupinu darivatelja, odnosno danom kada je nastupio smrtni ishod ili je bolesnik premješten u skupinu nedarivatelja. Tri su moguća ishoda liječenja kategorizirana kao smrt, moždana smrt i premještaj.

3.4. Statističke metode

Kategorijski podaci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podaci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike kategorijskih varijabli testirane su Hi – kvadrat testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli bit će testirana Shapiro – Wilkovim testom. Razlike numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina testirane su Mann – Whitneyevim testom. Ocjena povezanosti iskazana je Spearmanovim koeficijentom korelacije (Rho). Sve P vrijednosti su dvostrane.

Razina značajnosti postavljena je na $\alpha = 0,05$. Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc Statistical Software version 18.11.3 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2019).

4. REZULTATI

U istraživanje je ukupno uključeno 123 ispitanika s GCS – om < 7, od kojih se u skupini nedarivatelja nalazi njih 87 (70,7 %), a u skupini darivatelja 36 (29,3 %). Nakon provedene eksplantacije 36 darivatelja, ukupni broj eksplantiranih organa iznosio je 89, a redoslijed po učestalosti je sljedeći: jetra, bubrezi, srce, rožnica, pluća, gušterača. Prisutna je statistički značajna razlika između eksplantiranih i neeksplantiranih organa (Tablica 1.).

Tablica 1. Raspodjela broja darivatelja prema organu i provedenoj eksplantaciji

| Organ | Broj (%) darivatelja | | | p * |
|-----------|----------------------|---------------|----------|-------------------|
| | Bez eksplantacije | Eksplantacija | Ukupno | |
| Srce | 24 (66,7) | 12 (33,3) | | |
| Pluća | 30 (83,3) | 6 (16,7) | | |
| Jetra | 4 (11,1) | 32 (88,9) | 36 (100) | < 0,001 |
| Bubrezi | 8 (22,2) | 28 (77,8) | | |
| Gušterača | 33 (91,7) | 3 (8,3) | | |
| Rožnica | 28 (77,8) | 8 (22,2) | | |

* χ^2 test

Od ukupnog broja ispitanika, njih 77 (62,6 %) bili su muškarci, a 46 (37,4 %) žene. Nije pronađena statistički značajna razlika u spolnim skupinama u odnosu na darivanje organa (Tablica 2.).

Tablica 2. Raspodjela broja ispitanika prema spolu i doniranju organa

| Spol | Broj (%) ispitanika | | | p * |
|------------|---------------------|-------------|-----------|------|
| | Nedarivatelji | Darivatelji | Ukupno | |
| Muškarci | 54 (62,1) | 23 (63,9) | 77 (62,6) | 0,85 |
| Žene | 33 (37,9) | 13 (36,1) | 46 (37,4) | |
| Ukupno (%) | 87 (100) | 36 (100) | 123 (100) | |

* χ^2 test

U skupini nedarivatelja najmlađi ispitanik imao je 18 godina, a najstariji 89 godina. U skupini darivatelja situacija je slična. U ovoj je skupini najmlađi ispitanik imao 21 godinu, dok je najstariji imao 89 godina. Zaključno, nije pronađena statistički značajna razlika u dobi. Broj dana provedenih u JIL – u u skupini nedarivatelja iznosio je najviše 114 dana, a u slučaju darivatelja 7 dana te je prisutna statistički značajna razlika između skupina. Vrijednost GCS – a pri prijavi bolesnika u komi iznosila je u rasponu od 3 – 7 za nedarivatelje odnosno 3 – 4 za darivatelje te je utvrđena statistički značajna razlika između darivatelja i nedarivatelja (Tablica 3.).

Tablica 3. Dob i broj dana provedenih u JIL – u po skupinama

| | Medijan (interkvartilni raspon) | | Razlika | 95 % CI | | p * |
|-----------------------|---------------------------------|--------------|---------|---------|----|---------|
| | Nedarivatelji | Darivatelji | | Od | Do | |
| Dob (godine) | 66 (51 – 75) | 61 (49 – 73) | 3 | - 4 | 9 | 0,42 |
| Broj dana u JIL – u † | 8 (5 – 18) | 2 (1 – 4) | 7 | 4 | 11 | < 0,001 |
| GCS ‡ | 4 (3 – 4) | 3 (3 – 3) | 1 | 0 | 1 | < 0,001 |

* Mann – Whitney U test

† JIL – jedinica intenzivnog liječenja

‡ GCS – pri prijavi kome

U odnosu na prijavljeni uzrok kome, prisutna je statistički značajna razlika između skupina nedarivatelja i darivatelja (Tablica 4.).

Tablica 4. Raspodjela broja ispitanika prema uzroku kome i skupinama ispitanika

| Uzrok kome | Broj (%) ispitanika | | | p * |
|---------------------------|---------------------|-------------|-----------|-------------------|
| | Nedarivatelji | Darivatelji | Ukupno | |
| Ishemija mozga | 11 (12,6) | 5 (13,9) | 16 (13) | |
| Intracerebralno krvarenje | 28 (32,2) | 19 (52,8) | 47 (38,2) | |
| Subarahnoidalno krvarenje | 13 (14,9) | 8 (22,2) | 21 (17,1) | |
| Traumatska ozljeda mozga | 26 (29,9) | 4 (11,1) | 30 (24,4) | < 0,001 |
| Anoksično oštećenje mozga | 6 (6,9) | 0 | 6 (4,9) | |
| Tumor mozga | 2 (2,3) | 0 | 2 (4,9) | |
| Intoksikacija lijekovima | 1 (1,1) | 0 | 1 (0,8) | |
| Ukupno | 87 (100) | 36 (100) | 123 (100) | |

* χ^2 test

Između skupina nedarivatelja i darivatelja nije pronađena statistički značajna razlika u odnosu na komorbiditete, s iznimkom infektivnih komorbiditeta. Komorbiditeti koji su se češće pojavljivali navedeni su pojedinačno, dok su ostali svrstani u skupine ovisno o zahvaćanju organskog sustava te su navedeni na dnu tablice (Tablica 5.).

Tablica 5. Raspodjela broja ispitanika po komorbiditetima i skupinama ispitanika

| Komorbiditet/i | Broj (%) ispitanika | | | p * |
|-------------------------|---------------------|-------------|-----------|-------------------|
| | Nedarivatelji | Darivatelji | Ukupno | |
| Arterijska hipertenzija | 51 (58,6) | 14 (61,1) | 73 (59,3) | 0,81 |
| Ostali | | | | |
| kardiovaskularni † | 23 (26,4) | 11 (30,6) | 34 (27,6) | 0,64 |
| Dijabetes | 18 (20,7) | 3 (8,3) | 21 (17,1) | 0,09 |
| Nefrološki ‡ | 9 (10,3) | 3 (8,3) | 12 (9,8) | 0,73 |
| Hepatobilijarni § | 10 (11,5) | 4 (11,1) | 14 (11,4) | 0,95 |
| Maligni | 15 (17,2) | 2 (5,6) | 17 (13,8) | 0,09 |
| Infektivni ¶ | 33 (37,9) | 2 (5,6) | 35 (28,5) | < 0,001 |
| Ostali ** | 9 (10,3) | 3 (8,3) | 12 (9,8) | 0,73 |

* χ^2 test

† ostali kardiovaskularni – fibrilacija atrijska, kardiomiopatija, angina pektoris, koronarna bolest, srčana dekompenzacija

‡ nefrološki – bubrežne ciste, kronično zatajenje bubrega, nefrolitijaza

§ hepatobilijarni – ciroza jetre, jetrene ciste, lezija jetre posredovana alkoholizmom

|| maligni – stanja nakon operacije tumora hipofize / tubularnog adenoma debelog crijeva / karcinoma kolona, karcinom prostate, meningeom, kraniofaringeom, karcinom vrata maternice

¶ infektivni – pneumonija, sepsa, meningitis, uroinfekcija, HIV, hepatitis C

** ostali – hiperlipidemija, astma, KOPB

Statistički značajna razlika između nedarivatelja i darivatelja prisutna je u liječenju noradrenalinom. Za razliku od navedenog, pri primjeni adrenalina i vazopresina nije pronađena statistički značajna razlika između darivatelja i nedarivatelja (Tablica 6.).

Tablica 6. Raspodjela broja ispitanika po liječenju i skupinama ispitanika

| Liječenje | Broj (%) ispitanika | | | p * |
|--------------|---------------------|-------------|-----------|----------------|
| | Nedarivatelji | Darivatelji | Ukupno | |
| Adrenalin | 10 (11,5) | 1 (2,8) | 11 (8,9) | 0,13 |
| Noradrenalin | 57 (65,5) | 32 (88,9) | 89 (72,4) | < 0,001 |
| Vazopresin | 9 (10,3) | 7 (19,4) | 16 (13) | 0,17 |

* χ^2 test

Spearmanovim koeficijentom korelacije procijenjena je povezanost laktata i GCS – a te nije dokazana statistički značajna povezanost dviju varijabli (Tablica 7.).

Tablica 7. Povezanost vrijednosti laktata s razinom GCS – a

| Spearmanov koeficijent korelacije Rho (p vrijednost) | |
|--|----------------|
| | Laktati |
| GCS | - 0,022 (0,89) |

Raspon vrijednosti laktata u skupini nedarivatelja od najniže do najviše vrijednosti iznosio je 0,3 – 4,5. U slučaju darivatelja navedeni raspon za pojedine organe iznosi: srce (0,4 – 2), pluća (0,4 – 1,9), jetra (0,4 – 2,8), bubrezi (0,4 – 2,3), gušterača (0,4 – 1,3), rožnica (0,6 – 2,3). Iako je raspon vrijednosti niži u nedarivatelja u odnosu na darivatelje organa, nije pronađena statistički značajna razlika između skupina (Tablica 8.).

Tablica 8. Vrijednosti laktata u odnosu na donirane organe

| | Medijan (interkvartilni raspon) | | Razlika | 95 % CI | | p * |
|---------------|---------------------------------|-----------------|---------|---------|------|------|
| | Nedarivatelji | | | Od | Do | |
| Laktati | Srce | | | | | |
| | 1 (0,7 – 1,6) | 0,8 (0,7 – 1,3) | - 0,2 | - 0,5 | 0,1 | 0,26 |
| | Pluća | | | | | |
| | 1 (0,7 – 1,6) | 1,2 (0,8 – 1,3) | 0 | - 0,5 | 0,5 | 0,87 |
| | Jetra | | | | | |
| | 1 (0,7 – 1,6) | 0,9 (0,7 – 1,3) | - 0,1 | - 0,3 | 0,1 | 0,36 |
| | Bubrezi | | | | | |
| 1 (0,7 – 1,8) | 0,8 (0,7 – 1,2) | - 0,2 | - 0,4 | 0,1 | 0,16 | |
| Gušterača | | | | | | |
| 1 (0,7 – 1,6) | 1,2 | - 0,1 | | | 0,73 | |
| Rožnica | | | | | | |
| 1 (0,7 – 1,5) | 1,2 (0,8 – 1,6) | 0,1 | - 0,4 | 0,5 | 0,69 | |

* Mann – Whitney U test

Vrijednosti laktata (od najniže do najviše) u skupini bolesnika koji imaju pozitivan ishod liječenja tj. premješteni su na drugi odjel iznosio je 0,3 – 2,9. Za razliku od njih bolesnici sa smrtnim ishodom imali su više vrijednosti laktata: 0,4 – 3,8, međutim nije pronađena statistički značajna razlika između navedenih skupina (Tablica 9.)

Tablica 9. Vrijednosti laktata u odnosu na ishod liječenja

| | Medijan (interkvartilni raspon) | | Razlika | 95 % CI | | p * |
|---------|---------------------------------|-----------------|---------|---------|-----|------|
| | Premještaj | Smrt | | Od | Do | |
| Laktati | 0,9 (0,7 – 1,2) | 1,1 (0,8 – 1,6) | 0,2 | 0 | 0,4 | 0,11 |

* Mann – Whitney U test

Najviša dob donora bubrega iznosila je 84 godine, bez statistički značajne razlike između nedarivatelja i darivatelja. Eksplantacija srca u starijih od 55 godina, u skupini darivatelja provedena je samo jednom i to u ispitanika starosti 57 godina (Tablica 10.).

Tablica 10. Dob (> 55 godina) s obzirom na darivanje srca i bubrega

| | Medijan (interkvartilni raspon) | | Razlika | 95 % CI | | p * |
|----------------------|---------------------------------|--------------|---------|---------|----|------|
| | Nedarivatelji | | | Od | Do | |
| Dob (> 55 godina) | Srce | | | | | |
| | 71 (64 - 78) | 57 (N = 1) | | | | |
| | Bubrezi | | | | | |
| | 71 (65 - 78) | 70 (61 - 75) | - 1 | - 7 | 4 | 0,63 |

* Mann – Whitney U test

5. RASPRAVA

Kritični nedostatak kadaveričnih darivatelja organa predstavlja jedan od glavnih transplantacijskih problema u svijetu. Nesrazmjer između broja dostupnih kadaveričnih organa i pacijenata na listi čekanja nastavlja se povećavati. S ciljem smanjenja navedenog nesrazmjera uvedeni su prošireni kriteriji za darivanje organa te formirani protokoli održavanja darivatelja za povećanje broja i kvalitete eksplantiranih organa (34). Od ukupno 123 ispitanika prijavljena u komi s GCS – om < 7, njih 36 (29,3 %) čine stvarni darivatelji, a kod 6 ispitanika se odustalo od eksplantacije zbog nepristanka obitelji.

Po učestalosti darivanja organa i tkiva u ovom istraživanju prednjače jetra (88,9 %) i bubrezi (77,8 %), slijede srce (33,3 %) i rožnica (22,2 %), dok su pluća (16,7 %) i gušterača (8,3 %) najrjeđe eksplantirane. Navedene učestalosti odgovaraju rezultatima istraživanja koja su proveli Bodi i suradnici te Nakamura i suradnici (34, 35). Značajna razlika potvrđena ovim istraživanjem između broja eksplantiranih i neeksplantiranih organa predstavlja posljedicu širenja selekcijskih kriterija koji povećavaju mogućnost darivanja pojedinog organa. Kriteriji, iako prošireni mogu isključivati mogućnost darivanja drugog organa u pojedinim slučajevima.

Srednja dob u ovom istraživanju iznosila je 66 godina za nedarivatelje i 61 godinu za darivatelje. U usporedbi s ovim rezultatima srednja dob ispitanika viša je nego u istraživanju koje su proveli Sadegh i suradnici u kojem je srednja dob iznosila 45 godina. Uspoređujući rezultate ova dva istraživanja, vidljivo je odstupanje u dobi, koje se može objasniti ustrojem ove studije i kriterijem isključivanja osoba mlađih od 18 godina. U istraživanje Sadegh i suradnika bili su uključeni ispitanici stariji od 17 mjeseci života tj. i pedijatrijski pacijenti (36). Najstariji ispitanik iz skupine darivatelja imao je 89 godina, što također predstavlja jednu od posljedica uvođenja proširenih kriterija za darivanje organa te je općenito prisutan trend povećanja srednje dobi darivatelja u posljednjih deset godina što je vidljivo i iz istraživanja koje su proveli Thomson i suradnici (37).

Iako značajna razlika u spolu između darivatelja i nedarivatelja nije utvrđena, vidljiv je veći broj muških darivatelja što je indirektno povezano s njihovim ukupno većim brojem u istraživanju. U studijama koji su proveli Zhang i suradnici te Öztürk i suradnici također nije potvrđena razlika u spolu, ali je prisutna predominacija muškaraca (38, 39).

Kao mogući uzrok većeg broj muškaraca darivatelja, Thomason i suradnici navode pretpostavku o dužem životnom vijeku žena i većem broju komorbiditeta u muškaraca koji precipitiraju cerebrovaskularne i kardiovaskularne incidente. Navedena pretpostavka o spolnim razlikama još treba biti istražena (37).

Najčešći uzroci kome u skupini darivatelja utvrđeni ovim istraživanjem jesu intracerebralno i subarahnoidalno krvarenje, ishemija mozga i traumatske ozljede mozga te se oni kao najčešći uzrok smrti i kome pronalaze i u rezultatima istraživanja koje su proveli Sadegh i suradnici te Öztürk i suradnici (36, 39). Značajna razlika kod uzroka kome u skupinama darivatelja i nedarivatelja proizlazi i iz specifične patofiziologije pojedinog uzroka. Naime, niti jedan darivatelj nije imao kao glavnu dijagnozu anoksično oštećenje mozga, tumor mozga te intoksikacije lijekovima jer se navedene dijagnoze vežu uz oštećenja i smanjenu kvalitetu organa te kontraindikacije za darivanje organa. Nakamura i suradnici navode kako uzrok kome ovisi i o socioekonomskom stanju države. Naime, u razvijenim državama najčešći uzrok kome predstavljaju cerebrovaskularni incidenti i njihove posljedice, kao što je to slučaj u ovom istraživanju. Za razliku od navedenog, u zemljama u razvoju vodeći uzrok predstavljaju traume (35).

Manji broj dana provedenih u JIL – u korelira s većom vjerojatnosti darivanja organa kao što je prikazano u rezultatima ovog istraživanja. Značajno manji broj dana provedenih u JIL – u u skupini darivatelja predstavlja posljedicu pravovremenog prepoznavanja potencijalnog darivatelja, adekvatne organizacijske strukture i primijenjene terapije održavanja što zajedno omogućuje brzu realizaciju darivatelja. U istraživanju iz literature također je prikazan veći medijan vremena provedenog u JIL – u u skupini ispitanika koji su premješteni na drugi odjel tj. nedarivatelja od ispitanika kojima je dokazana moždana smrt i koji su uključeni u skupinu darivatelja (36, 39).

U skupini darivatelja organa vrijednosti GCS – a pri prijavi bolesnika bile su niže (medijan 3) od vrijednosti u skupini nedarivatelja (medijan 4). Navedena potvrđena razlika iako mala u skladu je s rezultatima istraživanja koje su proveli Öztürk i suradnici, a u kojem je u skupini darivatelja medijan GCS – a iznosio 4, dok je drugoj skupini iznosio 6. Ovo opažanje nam ukazuje na veću vjerojatnost lošeg ishoda i moždane smrti ako je inicijalna vrijednost GCS – a niža, te je potrebno obratiti pozornost i pratiti takve pacijente. Preporučuje se adekvatno i sveobuhvatno informiranje obitelji pacijenta o stanju u kojem se pacijent nalazi, osobito ako se GCS brzo smanjuje.

Na taj način se obitelj priprema na potencijalno loš ishod te navedeno informiranje predstavlja uvod u razgovor s obitelji ako nastupi smrt mozga i otvori se mogućnost darivanja organa (39).

Značajna razlika u komorbiditetima između nedarivatelja i darivatelja nije potvrđena što je vrlo vjerojatno posljedica regrutiranja marginalnih darivatelja koje ponekad ne ograničava postojanje komorbiditeta. Broj komorbiditeta u skupini darivatelja ne odstupa u velikoj mjeri od skupine nedarivatelja, na što upućuju i druga istraživanja (35, 37). Potvrđena razlika u infektivnim komorbiditetima odgovara rezultatima istraživanja Nakamure i suradnika. Oni naime kao neke od mogućih razloga uočene razlike navode obeshrabenje eksplantacijsko - transplantacijskog tima i strah od prijenosa infekcije te smatraju kako veća učestalost infekcija u skupini nedarivatelja reflektira veću disfunkciju organa (35). Za razliku od istraživanja iz literature gdje je potvrđen povećan broj malignih komorbiditeta u skupini nedarivatelja, u ovom istraživanju prisutan je samo veći broj u skupini nedarivatelja bez značajne razlike između skupina. U slučaju hipertenzije i dijabetesa također nije potvrđena značajna razlika u skupinama, što odgovara rezultatima iz literature. Tore i suradnici smatraju kako povećanje broja komorbiditeta u skupini darivatelja predstavlja posljedicu općeg povećanja broja komorbiditeta u populaciji. Također, prisutnost jednog komorbiditeta može ograničivati darivanje jednog organa, ali ima manji utjecaj na drugi organ (37, 40).

Vazoaktivno liječenje od iznimne je važnosti u terapiji hemodinamski nestabilnih bolesnika. Značajna razlika u ovom istraživanju između darivatelja i nedarivatelja potvrđena je u primjeni noradrenalina. Naime, u skupini darivatelja češće je u terapiju uključen noradrenalin s ciljem hemodinamske stabilizacije i optimalne perfuzije organa. Uključivanje adrenergičkih agonista, osim hemodinamske stabilizacije povezuje se s optimalnom funkcijom organa nakon transplantacije. Iako je njegova upotreba neupitna, istraživanja Abuanzeh i suradnika te Schnuelle i suradnika navode kako visoke doze noradrenalina mogu djelovati kardiotskično te smanjiti funkciju srca nakon transplantacije te preporučuju uključivanje hormonskog nadomjesnog liječenja da bi se smanjile potrebe za noradrenalinom (41, 42). Iz rezultata je vidljivo da nije prisutna razlika između skupina darivatelja i nedarivatelja u primjeni vazopresina, što se ne podudara s rezultatima drugih istraživanja. Naime, u istraživanju Plurada i suradnika upotreba vazopresina povezuje se s većom incidencijom darivanja organa koja je povezana s boljom hemodinamskom stabilnošću i optimalnom funkcijom organa (43).

Pri procjeni povezanosti GCS – a i vrijednosti laktata prisutna je vrlo mala negativna korelacija, što znači da se u pacijenata koji imaju niže vrijednosti GCS – a očekuju više vrijednosti laktata. Slično, ali iz statistički značajnih rezultata istraživanja Curetona i suradnika također proizlazi da niže vrijednosti GCS – a idu u prilog većem neurološkom oštećenju i shodno tome dolazi do viših vrijednosti laktata (44). Rezultati istraživanja Konga i suradnika ukazuju na značajnu negativnu korelaciju između vrijednosti laktata i GCS – a. Osim toga, pojedinačno povišene vrijednosti lakta i snižene vrijednosti GCS – a povezuju se s povećanim mortalitetom (45).

U skupini nedarivatelja vrijednosti laktata bile su više od darivatelja pojedinih organa. Niže vrijednosti laktata zabilježene su u slučajevima darivanja gušterače, pluća i srca, dok u slučaju darivanja jetre najviša vrijednost laktata iznosila je i 2,8. U istraživanjima Nakamure i suradnika te Zhang i suradnika potvrđena je korelacija između visokih razina laktata i nedarivanja organa. Smatra se kako laktati predstavljaju indikator disfunkcije organa kada ostali se hemodinamski parametri nalaze u optimalnim vrijednostima te iz tog razloga mogu predstavljati i kontraindikaciju za darivanje organa (35, 38).

Slično, u procjeni laktata kao prognostičkog biomarkera, niže vrijednosti laktata bile su prisutne u skupini ispitanika s povoljnim ishodom tj. premještajem. Istraživanje Zhanga i suradnika dokazalo je jaku povezanost klirensa laktata i ishoda liječenja. Naime visoke razine laktata koje se ne smanjuju ili se smanjuju sporo predstavljaju indikator lošeg ishoda pacijenta (38). Iz istraživanja Ndieugnou i suradnika vidljivo je kako povišene vrijednosti laktata (> 1 mmol/L) te snižene vrijednosti GUK – a ukazuju na prisutnu ishemiju mozga te se povezuju s lošim ishodom pacijenata. Naime vrijednosti laktata i GUK – a su povezane tako što u anaerobnom okolišu glikolizom iz glukoze nastaje laktat koji predstavlja alternativni izvor energije mozgu u hipoksiji (46).

Pri ispitivanju učestalosti darivanja bubrega i srca nakon 55. godine života, vidljivo je kako nema značajne razlike između srednje dobi darivatelja i nedarivatelja u slučaju eksplantacije bubrega. Istraživanja upućuju na to da starija dob darivatelja ima utjecaj na funkciju bubrežnog presatka. Bez obzira na navedeno, smatra se da je i to bolja opcija od dugotrajne dijalize i moguće smrti tijekom čekanja na listi, osobito u starijih pacijenata (37). U slučaju darivanja srca, od 12 eksplantiranih srca, samo je jedno bilo od darivatelja starijeg od 55 godina. Istraživanje Guihaire i suradnika upućuju na trend porast dobi darivatelja srca s najvišom dobi od 55 godina.

Iako su donori stariji od 50 godina češće izloženi većem broj kardiovaskularnih rizika nije uočena razlika u ranom posttransplantacijskom periodu u usporedbi s darivateljima mlađe dobi (47). Međutim iz rezultata istraživanja Daniela i suradnika vidljivo je manje petogodišnje preživljavanje primatelja u slučaju darivatelja starijeg od 50 godina. Bez obzira na navedeno, smatra se da je srce darivatelja starijeg od 50 godina još uvijek optimalno rješenje u potencijalnih primatelja s visokim rizikom od smrtnog ishoda, osobito ako su starije životne dobi (48).

Ova studija ima ograničenja koja otežavaju generalizaciju podataka na populaciju. S obzirom na ustroj studije i korištenje povijesnih podataka u određenom broju slučajeva nije postojala mogućnost utvrđivanja pojedinih vrijednosti ako one nisu bile zabilježene u materijalima, poput npr. vrijednosti laktata. Također za precizniju procjenu povezanosti laktata s GCS – om, ishodom liječenja i doniranim organima bilo bio korisno određivanje vrijednosti laktata u više navrata (pri prijemu, najvišu vrijednost tijekom boravka te vrijednost laktata prije eksplantacija organa). Mali broj ispitanika je još jedno ograničenje ove studije, koje u budućim istraživanjima treba povećati kako bi se obradom podataka dobili što točniji rezultati. Povećanje broja ispitanika trebalo bi se provesti uključivanjem i drugih ustanova koje se bave eksplantacijom i transplantacijom. Također u budućim istraživanjima bilo bi korisno evaluirati ishod nakon transplantacije, kako bi se s većom sigurnošću moglo utvrditi koje kliničke karakteristike uspješnije određuju potencijalnog darivatelja organa i kvalitetu eksplantiranih organa ako dođe do neželjenog ishoda tj. smrti mozga.

6. ZAKLJUČAK

Zaključci koji se mogu izvesti na temelju dobivenih rezultata proizašlih iz provedenog istraživanja su sljedeći:

- Ne postoji značajna razlika između skupina darivatelja i nedarivatelja s obzirom na spol i dob ispitanika.
- Uočena je značajna razlika u uzrocima kome između skupina nedarivatelja i darivatelja.
- Zbog porasta broja komorbiditeta u općoj populaciji nije prisutna razlika između skupina darivatelja i nedarivatelja, s iznimkom infektivnih komorbiditeta.
- Pri primjeni vazoaktivnih lijekova (adrenalin, noradrenalin, vazopresin) uočena je značajna razlika između skupina darivatelja i nedarivatelja samo u slučaju primjene noradrenalina.
- Duljina boravka u JIL – u je u skupini darivatelja značajno kraća nego u skupini nedarivatelja te se značajno niže vrijednosti GCS – a pri prijavi bolesnika u komi također nalaze u skupini darivatelja.
- Najčešće eksplantirani organi u darivatelja jesu jetra i bubrezi te je uočena značajna razlika između eksplantiranih i neeksplantiranih organa u darivatelja.
- Iako je prisutna vrlo mala negativna korelacija, povezanost razine laktata i vrijednosti GCS – a nije potvrđena.
- Također, nije uočena značajna povezanost niskih razina laktata s darivanjem pojedinih organa i boljim ishodom pacijenata.
- Nakon provedene selekcije ispitanika po dobi (stariji od 55 godina), vidljiv je veći utjecaj dobi na eksplantaciju srca u usporedbi s eksplantacijama ostalih organa.

7. SAŽETAK

Cilj istraživanja: U populaciji komatoznih bolesnika ispitati razlike u kliničkim karakteristikama između darivatelja i nedarivatelja te povezanost razine laktata i vrijednosti GCS – a, ishoda liječenja i eksplantiranih organa.

Nacrt studije: Presječno istraživanje s povijesnim podacima.

Ispitanici i metode: U istraživanje je uključeno 123 ispitanika čiji je GCS pri prijavi kome iznosio manje od 7. Ispitanici su podijeljeni u dvije skupine: 87 nedarivatelja i 36 darivatelja. Kriterij za uključivanje bolesnika u skupine darivatelja uključivao je darivanje barem jednog organa ili tkiva. Iz dostupne medicinske dokumentacije zabilježeni su demografski i klinički podatci: dob, spol, uzrok kome, komorbiditeti, vrijednosti GCS – a i laktata, održavanje adrenalinom, noradrenalinom i vazopresinom, darivani organi i tkiva, duljina hospitalizacije te ishod liječenja.

Rezultati: Istraživanjem razlika pronađena je značajna razlika između skupina nedarivatelja i darivatelja u sljedećim kliničkim karakteristikama: duljini hospitalizacije, vrijednosti GCS – a pri prijavi kome, uzroku kome, infektivnim komorbiditetima, liječenju noradrenalinom ($p < 0,001$). Povezanost razine laktata i istraživanih kliničkih karakteristika nije potvrđena.

Zaključak: Rezultati istraživanja potvrdili su postojanje razlika između skupina darivatelja i nedarivatelja koje su ovisne o kliničkim karakteristikama. Za bolje razumijevanje povezanosti laktata s kliničkim karakteristikama potreban je veći broj ispitanika te mjerenje njihove vrijednosti u više navrata.

Ključne riječi: darivanje organa; jedinica intenzivnog liječenja; koma; smrt mozga.

8. SUMMARY

Correlation between clinical characteristics and organ donation among comatose patients in the intensive care unit KBC Osijek

Objectives: The aim of the study was to investigate the population of comatose patients, the differences in clinical characteristics between donor and non-donor, and the relationship between lactate levels and GCS values, treatment outcomes and explanted organs.

Study Design: Cross-sectional study with historical data.

Participants and methods: The study included 123 patients whose GCS was less than 7 at the time of inclusion. Patients were divided into two groups: 87 non – donors and 36 donors. Criterium for inclusion of patients in the donor groups was a donation of at least one organ or tissue. Demographic and clinical data were collected from available medical documentation: age, sex, cause of coma, comorbidities, GCS and lactate levels, maintenance with epinephrine, norepinephrine, vasopressin, donated organs and tissues, length of hospital stay, and treatment outcome.

Results: There was a significant difference between the non-donor and donor groups in the following clinical characteristics: length of hospital stay, GCS scores at coma onset, cause of coma, infectious comorbidities, noradrenaline treatment ($p < 0,001$). The association between lactate levels and the clinical characteristics studied could not be confirmed.

Conclusion: The results of the study confirmed that there were differences between donor and non-donor groups depending on clinical characteristics. For better understanding the relationship between lactate levels and clinical characteristics, it is necessary to have a larger number of patients and to measure the value several times.

Key words: brain death; coma; intensive care unit; organ donation.

9. LITERATURA

1. Živčić-Ćosić S, Bušić M, Župan Ž, Pelčić G, Anušić Juričić M, Jurčić Ž, i sur. Development of the Croatian model of organ donation and transplantation. *Croat Med J.* 2013;54(1):65–70.
2. Središnji državni portal. Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske. Dostupno na adresi: <https://zdravlje.gov.hr/UserDocsImages//dokumenti/Tekstovi%20razni//NACIONALNI%20TRANSPLANTACIJSKI%20PRGRAM%202020.%20PRELIMINARNI%20REZULTATI.pdf>. Datum pristupa: 19. 04. 2021.
3. Citerio G, Cypel M, Dobb GJ, Dominguez-Gil B, Frontera JA, Greer DM, i sur. Organ donation in adults: a critical care perspective. *Intensive Care Med.* 2016;42(3):305–15.
4. Domínguez-Gil B, Murphy P, Procaccio F. Ten changes that could improve organ donation in the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2016;42(2):264–7.
5. Westphal GA, Garcia VD, Souza RL de, Franke CA, Vieira KD, Birckholz VRZ, i sur. Guidelines for the assessment and acceptance of potential brain-dead organ donors. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2016;28(3):220–55.
6. Grzonka P, Tisljar K, Rüegg S, Marsch S, Sutter R. What to exclude when brain death is suspected. *J Crit Care.* 2019;53:212–7.
7. Novitzky D, Cooper DKC, Rosendale JD, Kauffman HM. Hormonal therapy of the brain-dead organ donor: experimental and clinical studies. *Transplantation.* 2006;82(11):1396–401.
8. Narodne novine. Pravilnik o načinu, postupku i medicinskim kriterijima za utvrđivanje smrti osobe čiji se dijelovi tijela mogu uzimati radi presađivanja. Dostupno na adresi: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2006_01_3_92.html. Datum pristupa: 12. 04. 2021.
9. Essien E-O, Fioretti K, Scalea TM, Stein DM. Physiologic features of brain death. *Am Surg.* 2017;83(8):850–4.
10. Cameron EJ, Bellini A, Damian MS, Breen DP. Confirmation of brainstem death. *Pract Neurol.* 2016;16(2):129–35.
11. Busl KM, Bleck TP. Neurogenic pulmonary edema. *Crit Care Med.* 2015;43(8):1710–5.
12. Dominguez-Roldan JM, Jimenez-Gonzalez PI, Garcia-Alfaro C, Hernandez-Hazañas F, Fernandez-Hinojosa E, Bellido-Sanchez R. Electrolytic disorders, hyperosmolar states, and lactic acidosis in brain-dead patients. *Transplant Proc.* 2005;37(5):1987–9.

13. Chudoba P, Krajewski W, Wojciechowska J, Kamińska D. Brain death-associated pathological events and therapeutic options. *Adv Clin Exp Med*. 2017;26(9):1457–64.
14. Depret J, Teboul JL, Benoit G, Mercat A, Richard C. Global energetic failure in brain-dead patients. *Transplantation*. 1995;60(9):966–71.
15. Government of Malta. Health.gov.mt. Dostupno na adresi: https://deputyprimeminister.gov.mt/en/hcs/Documents/Tissues%20Cells%20and%20Organs/Guide_to_the_Quality_and_Safety_of_Organs_for_Transplantation.pdf. Datum pristupa: 12. 04. 2021.
16. Guglin M. How to increase the utilization of donor hearts? *Heart Fail Rev*. 2015;20(1):95–105.
17. Dorent R, Gandjbakhch E, Goéminne C, Ivanes F, Sebbag L, Bauer F, i sur. Assessment of potential heart donors: A statement from the French heart transplant community. *Arch Cardiovasc Dis*. 2018;111(2):126–39.
18. Courtwright A, Cantu E. Evaluation and management of the potential lung donor. *Clin Chest Med*. 2017;38(4):751–9.
19. Miñambres E, Pérez-Villares JM, Chico-Fernández M, Zabalegui A, Dueñas-Jurado JM, Misis M, i sur. Lung donor treatment protocol in brain dead-donors: A multicenter study. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(6):773–80.
20. Kukreja J, Chen J, Brzezinski M. Redefining marginality: donor lung criteria. *Curr Opin Organ Transplant*. 2020;25(3):280–4.
21. Pérez-Sáez MJ, Montero N, Redondo-Pachón D, Crespo M, Pascual J. Strategies for an expanded use of kidneys from elderly donors. *Transplantation*. 2017;101(4):727–45.
22. Metzger RA, Delmonico FL, Feng S, Port FK, Wynn JJ, Merion RM. Expanded criteria donors for kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2003;3 Suppl 4:114–25.
23. Sawinski D, Locke JE. Evaluation of kidney donors: Core curriculum 2018. *Am J Kidney Dis*. 2018;71(5):737–47.
24. Dickson KM, Martins PN. Implications of liver donor age on ischemia reperfusion injury and clinical outcomes. *Transplant Rev (Orlando)*. 2020;34(3):100549.
25. Elnaggar AS, Guarrera JV. The marginal liver donor and organ preservation strategies. In: *Liver Anesthesiology and Critical Care Medicine*. Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 207–20.
26. Braat AE, Blok JJ, Putter H, Adam R, Burroughs AK, Rahmel AO, i sur. The Eurotransplant donor risk index in liver transplantation: ET-DRI: Donor risk factors in liver transplantation within eurotransplant. *Am J Transplant*. 2012;12(10):2789–96.

27. Blok JJ, Kopp WH, Verhagen MJ, Schaapherder AF, de Fijter JW, Putter H, i sur. The value of PDRI and P-PASS as predictors of outcome after pancreas transplantation in a large European pancreas transplantation center. *Pancreas*. 2016;45(3):331–6.
28. Maciel CB, Greer DM. ICU management of the potential organ donor: State of the art. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016;16(9):86.
29. Kotloff RM, Blosser S, Fulda GJ, Malinoski D, Ahya VN, Angel L, i sur. 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;43(6):1291–325.
30. Meyfroidt G, Gunst J, Martin-Loeches I, Smith M, Robba C, Taccone FS, i sur. Management of the brain-dead donor in the ICU: general and specific therapy to improve transplantable organ quality. *Intensive Care Med*. 2019;45(3):343–53.
31. Marušić M, Petrovečki M, Lukić IK, Sambunjak D, Grčević D, Bilić-Zulle L, i sur. Uvod u znanstveni rad u medicini. 4. izd. Udžbenik. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
32. Rabinstein AA. Coma and brain death. *Continuum (Minneap Minn)*. 2018;24(6):1708–31.
33. Pino RM, Singh J. Appropriate clinical use of lactate measurements. *Anesthesiology*. 2021;134(4):637–44.
34. Bodí MA, Pont T, Sandiumenge A, Oliver E, Gener J, Badía M, et al. Brain death organ donation potential and life support therapy limitation in neurocritical patients. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2015;39(6):337–44.
35. Nakamura MT, Rodio GE, Tchaicka C, Padilha EF, Jorge AC, Duarte PAD. Predictors of organ donation among patients with brain death in the intensive care unit. *Transplant Proc*. 2018;50(5):1220–6.
36. Sadegh Beigee F, Mohsenzadeh M, Shahryari S, Mojtbaee M. Role of more active identification of brain-dead cases in increasing organ donation. *Exp Clin Transplant*. 2017;15(Suppl 1):60–2.
37. Thomson IK, Rosales BM, Kelly PJ, Wyburn K, Waller KMJ, Hirsch D, et al. Epidemiology and comorbidity burden of organ donor referrals in Australia: Cohort study 2010–2015: Cohort study 2010–2015. *Transplant Direct*. 2019;5(11):e504.
38. Zhang Z, Xu X. Lactate clearance is a useful biomarker for the prediction of all-cause mortality in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2014;42(9):2118–25.

39. Öztürk ÇE, Pehlivanlar Küçük M, Eyüpoğlu S, Yüksel Ü, Ülger F. Evaluation of organ donation rates among in patients with anticipated imminent brain death. *Türk yoğun bakım derg.* 2020;18(4):205–12.
40. Tore Altun G, Corman Dincer P, Birtan D, Arslantas R, Kasap Yakin D, Ozdemir I, et al. Reasons why organs from deceased donors were not accepted for transplantation. *Transplant Proc.* 2019;51(7):2202–4.
41. Abuanzeh R, Hashmi F, Dimarakis I, Khasati N, Machaal A, Yonan N, et al. Early donor management increases the retrieval rate of hearts for transplantation in marginal donors. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015;47(1):72–7; discussion 77.
42. Schnuelle P, Berger S, de Boer J, Persijn G, van der Woude FJ. Effects of catecholamine application to brain-dead donors on graft survival in solid organ transplantation1. *Transplantation.* 2001;72(3):455–63.
43. Plurad DS, Bricker S, Neville A, Bongard F, Putnam B. Arginine vasopressin significantly increases the rate of successful organ procurement in potential donors. *Am J Surg.* 2012;204(6):856–60; discussion 860-1.
44. Cureton EL, Kwan RO, Dozier KC, Sadjadi J, Pal JD, Victorino GP. A different view of lactate in trauma patients: protecting the injured brain. *J Surg Res.* 2010;159(1):468–73.
45. Kong VY, Weale RD, Laing GL, Bruce JL, Oosthuizen GV, Sartorius B, et al. A raised serum lactate level is an independent predictor of in-hospital mortality in patients with isolated cerebral gunshot wounds. *S Afr Med J.* 2018;108(5):413–7.
46. Ndieugnou Djangang N, Ramunno P, Izzi A, Garufi A, Menozzi M, Diaferia D, et al. The prognostic role of lactate concentrations after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Brain Sci.* 2020;10(12):1004.
47. Guihaire J, Noly PE, Martin A, Rojo M, Aymami M, Ingels A, et al. Impact of donor comorbidities on heart transplant outcomes in the modern era. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2017;24(6):898–904.
48. Daniel M, Chen C, Chung J, Goldberg L, Acker MA, Atluri P. Interaction of donor and recipient age: Do older heart transplant recipients require younger hearts? *Ann Thorac Surg.* 2019;107(1):62–6.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI

Ime i prezime: Ivana Hršak

Adresa: Slavonska 67, 33 000 Virovitica

e – mail: ivana.hrsak96@gmail.com

Datum i mjesto rođenja: 29. veljače 1996., Virovitica

OBRAZOVANJE

2015. – 2021. Sveučilišni integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine,
Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište J.J.Strossmayera u Osijeku

2010. – 2015. Medicinska sestra / tehničar opće njege, Tehnička škola Virovitica