

ARTICOL DE CERCETARE

## Managementul donatorului marginal în moarte cerebrală: experiența Republicii Moldova

Cornelia Guțu-Bahov<sup>1,3\*</sup>, Radu Avădăni<sup>1,3</sup>,  
Tatiana Dumitraș<sup>1,2</sup>, Victor Garbuz<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Catedra de anesteziologie și reanimatologie nr. 2, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

<sup>2</sup>Disciplina sinteze clinice, Departamentul de medicină internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

<sup>3</sup>Secția de terapie intensivă, Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 31.03.2017

Data acceptării spre publicare: 01.06.2017

### Autor corespondent:

Cornelia Guțu-Bahov, conf. univ., dr. șt. med.

Catedra de anesteziologie și reanimatologie nr. 2

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

e-mail: cornelia.bahov@gmail.com

### Ce nu este, deocamdată, cunoscut la subiectul abordat

Menținerea donatorului marginal în moarte cerebrală este o practică relativ nouă atât în Republica Moldova, cât și în România. Donatorul marginal permite creșterea numărului de organe efectiv transplantate. În rezultat, crește rata de supraviețuire a pacienților, aflați pe lista de așteptare pentru un transplant.

### Ipoteza de cercetare

Abordarea mai permisivă a contraindicațiilor relative pentru donarea de organe ar crește numărul de organe efectiv transplantate.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Managementul țintit și contracararea complicațiilor apărute în menținerea într-un timp oportun al donatorului marginal în moarte cerebrală a demonstrat rezultate clinice posttransplant satisfăcătoare, fapt ce argumentează necesitatea unei abordări multidisciplinare și subliniază rolul decisiv, în acest proces, al specialistului în anestezie și terapie intensivă.

### Rezumat

**Introducere.** Din cauza deficitului acut de organe transplantabile, în ultimul timp este acceptat transplantul de organe în baza criteriilor extinse; termenul utilizat pentru donatorii respectivi este cel de „donator marginal” (l. engl. *extended donor*).

RESEARCH ARTICLE

## Management of the brain-dead extended donor: the experience of Republic of Moldova

Cornelia Gutu-Bahov<sup>1,3\*</sup>, Radu Avadani<sup>1,3</sup>,  
Tatiana Dumitras<sup>1,2</sup>, Victor Garbuz<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Chair of anaesthesiology and intensive care no. 2, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

<sup>2</sup>Discipline of clinical synthesis, Department of internal medicine, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

<sup>3</sup>Intensive Care Unit, Clinical Municipal Hospital “Sfanta Treime”, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 31.03.2017

Accepted for publication on: 01.06.2017

### Corresponding author:

Cornelia Gutu-Bahov, PhD, associate professor

Chair of anaesthesiology and intensive care no. 2

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Stefan cel Mare si Sfanta ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: cornelia.bahov@gmail.com

### What is not known yet, about the topic

Maintaining of the marginal brain-dead donor is a relatively new experience both for Republic of Moldova and Romania, being an important premise in increasing the number of effectively transplanted organs, thereby increasing the survival rate of patients in the waiting list.

### Research hypothesis

Impact of relative contraindications for organs` donation on the number of effectively transplanted organs.

### Article's added novelty on this scientific topic

The targeted management and counteraction of the complications that occurred in the timely maintenance of the marginal brain-dead donor proved satisfactory post-transplant clinical results, which argues the need for a multidisciplinary approach and the decisive role in this process of the anesthesiologist and intensive care specialist.

### Abstract

**Introduction.** Due to an acute deficit of transplantable organs, new extended criteria are accepted now for organ donation, and this kind of donors are defined as marginal (*extended*) donors.

**Material și metode.** În perioada anilor 2014-2016, în Secția de terapie intensivă a Spitalului Clinic Municipal „Sfânta Treime” au fost menținuți 49 de donatori în moarte cerebrală, 48 dintre ei fiind donatori marginali. Studiul, de tip descriptiv, s-a efectuat retrospectiv, pe baza datelor sistemului informațional *SIA Transplant* și ale dosarelor donatorilor de organe.

**Rezultate.** Vârsta medie a celor 48 de donatori marginali menținuți a fost de  $62,3 \pm 11,3$  ani. Examenul primar al donatorului s-a efectuat în baza fișei medicale, a anamnezei medicale și sociale. Totodată, au fost evaluați parametrii clinici și paraclinici ai donatorului – presiunea arterială (PA), presiunea venoasă centrală (PVC), hemoglobina (Hb), echilibrul acido-bazic (EAB), analiza biochimică a sângelui. De asemenea, a fost examinat sângele donatorului la o serie de infecții (hepatitele virale B și C, citomegalovirus, toxoplasmoză, HIV) prin metoda de depistare imunologică a anticorpilor cu ajutorul testelor expres în laboratorul „Synevo”. Până la constatarea morții cerebrale, toți pacienții au beneficiat de tratament non-chirurgical, conform consultului neurologului și neurochirurgului. Durata tratamentului până la declararea morții cerebrale a constituit mai puțin de 48 de ore în 51,0% (26/48) din cazuri, până la 3 zile – în 37,3% (19/48) din cazuri, mai mult de 4 zile – în 11,8% (6/48) din cazuri. Principalele comorbidități ale donatorilor au fost: hipertensiunea arterială gradul III, risc adițional înalt (89,6%), cardiopatia ischemică (43,6%), fibrilația atrială permanentă (27,1%), diabetul zaharat tip 2 insulinodependent (4,2%) dintre cazuri. Complicațiile survenite la menținerea donatorului în moarte cerebrală au fost: hipotensiune arterială (89,6%), hipokaliemie (50,0%), acidoză metabolică (31,3%), aritmii (27,1%), diabet insipid (27,1%), asistolie (2,1%). O durată a menținerii donatorului în moarte cerebrală mai puțin de 24 de ore s-a înregistrat în 29,2% de cazuri, până la 12 ore – în 11 (22,9%) cazuri, mai mult de 24 de ore – în 23 (47,9%) de cazuri.

**Concluzii.** Donatorii marginali, corect menținuți, reprezintă un suport considerabil în tacticile medicale de prelungire a vieții pacienților cu insuficiență de organ. De aici reiese necesitatea monitorizării țintite a donatorilor marginali aflați în moarte cerebrală, cu corecția imediată a instabilității hemodinamice și dereglărilor metabolice.

**Cuvinte cheie:** donator marginal, moarte cerebrală, menținere, organe efective.

## Introducere

Insuficiența ireversibilă de organ și alte patologii grave, care necesită un tratament prin transplant de organ, țesut sau celule umane, rămâne o problemă extrem de importantă pentru Republica Moldova [1].

În prezent, pe lista de așteptare a Agenției Naționale de Transplant din Republica Moldova sunt aproximativ 800-900 de pacienți care necesită transplant de organe; dintre acestea, 450 se află la tratament prin hemodializă, dintre care, 250 necesită transplant renal; alți 300 de pacienți suferă de insuficiență hepatică [2]. Diferența dintre numărul de donatori efectivi și numărul pacienților în așteptarea unui transplant de organ

**Material and methods.** Between the years 2014-2016, in Intensive Care Unit of Clinical Municipal Hospital “Sfanta Treime” 49 brain-dead donors were maintained, 48 of them were marginal donors. The descriptive retrospective study was performed on the basis of SIA Transplant Information System data and organ donors` files.

**Results.** According to the data obtained, the mean age of those 48 marginal donors maintained was  $62.3 \pm 11.3$  years. The primary donor's examination was based on the medical record, the medical and social history. Clinical and paraclinical parameters of the donor: blood pressure (BP) and central venous pressure (CVP), hemoglobin (Hb), acid-base balance (ABB), biochemical analysis of blood were also evaluated. Simultaneously, the donor's blood was examined for infections (viral hepatitis B, viral hepatitis C, cytomegalovirus, toxoplasmosis, HIV) by immunological antibody detection using express assays in the “Synevo” laboratory. All patients were subjected to the non-surgical treatment method after consulting the neurologist and neurosurgeon. The duration of treatment until the brain death was less than 48 hours in 51% (26/48) of cases, up to 3 days in 37.3% (19/48) of cases, more than 4 days – in 8% (6/48) of cases. The main comorbidities diagnosed in donors were: 3<sup>rd</sup> degree arterial hypertension (89.6%), ischaemic heart disease (43.6%), permanent atrial fibrillation (27.1%), type 2 insulin-requiring diabetes mellitus (4.2%). According to the obtained data, the complications appeared during donor' maintenance in brain death were: hypotension (89.6%), hypokalemia (50.0%), metabolic acidosis (31.3%), arrhythmias (27.1%), insipid diabetes (27.1%) and asystole (2.1%). The duration of donor maintenance in brain death less than 24 hours was recorded in 29.2% of cases, up to 12 hours – 11 (22.9%) cases, more than 24 hours – in 23 (47.9%) cases.

**Conclusions.** Properly maintained marginal brain-dead donors represent a considerable support in medical tactics to extend the life of patients with organ failure. Hence the need for targeted monitoring of marginal donors in brain death with immediate correction of hemodynamic instability and metabolic disturbances.

**Key words:** marginal donor, brain death, maintaining, effective organs.

## Introduction

Irreversible organic insufficiencies and other severe diseases requiring organ, tissue, or human cell transplantation remain extremely important for Republic of Moldova [1].

Today, the waiting list of the National Transplant Agency of Republic of Moldova has approximately 800-900 patients requiring organ transplantation, of which 450 are undergoing hemodialysis, approximately 250 requiring renal transplantation and 300 patients suffer from hepatic failure [2]. The difference between the number of effective donors and the number of patients waiting for an organ transplant continues to expand in the last decade worldwide. At the same time, the

continuă să crească, în ultima decadă, în toată lumea. Simultan, se atestă creșterea timpului individual de așteptare și a numărului de decese ale persoanelor din lista de așteptare. Cauza principală a acestui fenomen este deficitul de organe transplantabile. Din acest motiv, actualmente, sunt revăzute criteriile de acceptare a donatorilor de organe. În rezultat, este acceptat transplantul de organe în baza unor criterii extinse, iar donatorii respectivi sunt definiți drept „donatori marginali” (l. engl. „*extended donor*”).

Totodată, au fost propuse contraindicații relative pentru donatorul marginal. De exemplu, vârsta, instabilitatea hemodinamică, suportul inotrop cu doze crescute, durata de spitalizare în unitatea de terapie intensivă, suprainfecția donatorului, hipernatriemia, incompatibilitatea grupei sangvine, steatoza hepatică și, chiar prelevarea unui organ de la un donator în stop cardiac, au devenit contraindicații relative pentru donarea de organe. Este evident că factorii menționați cresc gradul de hipoxie și frecvența complicațiilor funcționale, ce țin de reperfuție în grefa de organ. Un alt aspect important îl reprezintă limitele criteriilor de acceptabilitate a donatorului marginal, care, de fapt, deocamdată nu sunt clar definite. În acest context, Cameron A. și colegii (2006), au propus utilizarea indicelui donatorului (l. engl. “*donor index*”, DI) pentru aprecierea scorului donatorului (Tabelul 1) [3].

**Tabelul 1.** Evaluarea indicelui donatorului (după Cameron A. *et al.*, 2006) [3].

Criterii relative	Scorul donatorului
Vârsta donatorului >55 de ani	0 – nu există criterii extinse
Durata aflării în spital >5 zile	1 – donator cu un criteriu
Durata ischemiei reci >10 ore	2 – donator cu 2 criterii
Durata de ischemie secundară >40 min	3 – donator cu 3 criterii
	4 – donator cu 4 criterii

Astfel, statutul de donator marginal poate fi atribuit oricărui donator cu vârstă mai mare de 60 de ani, sau donatorului de vârstă tânără, cu 2 din următoarele criterii: anamneză de hipertensiune arterială, creatinina serică nu mai mare de 1,5 ori față de valoarea normală, moarte cerebrală prin boală cerebrală acută.

În același timp, moartea cerebrală este asociată cu o serie de complicații, care conduc la deteriorarea organelor donatorului multiplu. Aceste complicații limitează numărul de organe efective pentru transplant și contribuie la creșterea morbidității și mortalității asociate transplantului de organe. Mecanismele care accentuează leziunea de organe sunt: instabilitatea hemodinamică, insuficiența endocrină, răspunsul inflamator sistemic, aritmiile, hipotermia, coagulopatia. Din acest motiv, menținerea conform unor obiective-țintă a donatorului în moarte cerebrală va ameliora calitatea organelor prelevate și va mări numărul de donatori efectivi.

## Material și metode

În perioada anilor 2014-2016, în Secția de terapie intensivă a Spitalului Clinic Municipal „Sfânta Treime” au fost menținuți 49 de donatori în moarte cerebrală, 48 dintre ei fiind donatori

individual waiting times and the number of deaths of people in the waiting list are increased. The main cause of this phenomenon is the lack of transplantable organs. For this reason, acceptance criteria for organ donors are now being revised, as a result, organ transplantation with extended criteria is accepted, and this kind of donors are defined as marginal (extended) donors.

At the same time, relative contraindications for the marginal donor have been proposed. For example, age, hemodynamic instability (inotropic support – increased doses of inotropes), length of hospitalization in the intensive care unit, donor superinfection, hypernatremia, blood group incompatibility, hepatic steatosis and even organ donation from a cardiac arrest donor have become relative contraindications for organ donation. Obviously, these factors increase the degree of hypoxia and the frequency of functional complications related to reperfusion in the organ graft. Another important aspect is the limitations of marginal donor acceptability criteria, which, in fact, are not yet defined. In this context, in 2006, Cameron A. *et al.* (2006) proposed applying the donor index (DI) to assess the donor’s score (Table 1) [3].

**Table 1.** Evaluation of the donor index (according to Cameron A. *et al.*, 2006) [3].

Relative criteria	Donor’s score
Donor’s age >55 years	0 – no extended criteria
Donor’s hospital stay >5 days	1 – donor with 1 criteria
Cold ischemia >10 h	2 – donor with 2 criteria
Warm ischemia >40 min	3 – donor with 3 criteria
	4 – donor with 4 criteria

Thus, marginal donor status can be attributed to any donor older than 60 years, or to the younger donor with 2 of the following criteria: a history of hypertension, serum creatinine not more than 1.5 times from the normal values and death from cerebrovascular accident.

At the same time, cerebral death is associated with a number of complications that have a negative impact on multiple organ donor management. These complications limit the number of effective organs for transplantation and contribute to increased morbidity and mortality associated with organ transplantation. Mechanisms that affect organ damage include: hemodynamic instability, endocrine failure, systemic inflammatory response, arrhythmias, hypothermia and coagulopathy. For this reason, maintaining the donor in the targeted brain death will optimize organ procurement and increase the number of effective donors.

## Material and methods

Between the years 2014-2016, in intensive care unit of Clinical Municipal Hospital “Sfanta Treime” 49 brain-dead donors were maintained, 48 of them were marginal donors. The descriptive retrospective study was performed on the basis of *SIA Transplant Information System* data and organ donors’ files.

marginali. Studiul de tip descriptiv, a fost efectuat retrospectiv, pe baza datelor sistemului informațional *SIA Transplant* și ale dosarelor donatorilor de organe.

Condițiile standard pentru donatorii marginali efectivi, de la care s-au prelevat ficatul și rinichii, au fost următoarele:

- vârsta >55 de ani;
- durata ventilării pulmonare artificiale <5 zile;
- lipsa perioadelor de asistolie sau hipotensiune (PA ≤80/60 mmHg mai mult de 2 ore);
- suport inotrop cu dopamină ≤10 μg/kg/min;
- suport vasopresor cu noradrenalină <500 ng/kg/min;
- lipsa necesității de utilizare a 2 vasopresoare, în doze mari;
- valori normale sau cu mici devieri ale bilirubinei, AST, ALT, ale trombocitelor, ale indicelui protrombinic (la donatorii potențiali de ficat);
- ecogenitatea ficatului normală sau cu mici devieri;
- Na<sup>+</sup> seric <155 mmol/l;
- valorile creatininei serice nu mai mari de 1,5 ori (la donatori de rinichi) față de referință;
- lipsa schimbărilor degenerative, obstructive, inflamatorii în rinichi;
- diureza >100 ml/oră.

Totodată, selecția donatorilor s-a realizat conform „criteriilor minime de 100” (regula lui Gelb): presiunea arterială sistolică >100 mmHg, PaO<sub>2</sub> >100 mmHg, debitul urinar orar ≥100 ml.

Managementul potențialului donator în condițiile secției de terapie intensivă a cuprins următoarele etape:

- aprecierea stării donatorului la examenul primar;
- terapia intensivă țintită și monitorizarea funcției sistemelor de organe;
- investigații adiacente;
- coordonarea cu Agenția Națională de Transplant;
- concluzia de prelevare a anumitor organe;
- intervenția chirurgicală (prelevarea).

Examenul primar al donatorului s-a efectuat în baza fișei medicale, a anamnezei medicale și sociale. În timpul evaluării fizice, s-a atras atenția asupra corespunderii vârstei biologice și vârstei calendaristice (conform buletinului de identitate), la prezența traumatismului cutiei toracice și abdomenului, la urme de intervenții chirurgicale în antecedente. Patologia pulmonară a fost evaluată clinic, prin radiografie toracică de ansamblu și echilibrul acido-bazic. De asemenea, au fost evaluați parametrii clinici și paraclinici ai donatorului (presiunea arterială, presiunea venoasă centrală, hemoglobina, gazometria sanguină, echilibrul acido-bazic, electroliții, creatinina, ureea, ALAT, ASAT, bilirubina). A fost examinat sângele donatorului la unele infecții (hepatitele virale B și C, citomegalovirus, toxoplasmoză, HIV) prin metoda de depistare imunologică a anticorpilor, cu ajutorul testelor expres, în laboratorul „Synevo”.

Drept contraindicații absolute pentru prelevarea de organe au servit:

- infecția sistemică (sepsis);
- afecțiunile oncologice;
- bolile infecțioase (hepatita virală C, sifilisul, SIDA, tuberculoza etc.);

The standard conditions for effective marginal donors, from which the liver and kidneys were sampled, were as follows:

- age >55 years old;
- duration of mechanical ventilation duration <5 days;
- lack of periods of asystole or arterial hypotension (BP ≤80/60 mmHg for more than 2 hours);
- inotropic support with dopamine 10 μg/kg/min;
- norepinephrine vasopressor support <500 ng/kg/min;
- no need of 2 vasopressors in large doses;
- normal or small deviations of bilirubin, AST, ALT, platelets, prothrombin index (in potential liver donors);
- normal or small deviations of the liver echodensity;
- Na<sup>+</sup> serum levels <155 mmol/l;
- serum creatinine values not more than 1.5 times from normal values (in kidney donors);
- lack of degenerative, obstructive and inflammatory changes of the kidneys;
- urine output >100 ml/hour.

At the same time, donors selection was performed according to the «minimum criteria of 100» (Gelb's rule): systolic blood pressure >100 mmHg, PaO<sub>2</sub> >100 mmHg, urinary output ≥100 ml.

The assessment of the potential of the donor under the conditions of the intensive care unit included the following steps:

- assessment of the donor's condition at the primary examination;
- intensive care and monitoring;
- adjacent investigations;
- coordination with the National Transplant Agency;
- the conclusion of harvesting of certain organs;
- surgery (organs prelevation).

The primary donor's examination was based on the medical record, the medical and social history. During physical examination, attention was paid to the correspondence of physical and passport age, trauma of the chest and abdomen and signs of surgery. The presence of pulmonary disease was analyzed clinically, by chest X-ray and acid-base balance. Clinical and paraclinical parameters of the donor (blood pressure and central venous pressure, hemoglobin, blood gases, acid-base balance, electrolytes, creatinine, urea, ALAT, ASAT, bilirubine) were also evaluated. The donor's blood was examined for infections (viral hepatitis B and C, cytomegalovirus, toxoplasmosis, HIV) by immunological antibody detection using express assays in the *Synevo* laboratory.

As absolute contraindications for organ procurement served:

- systemic infection (sepsis);
- oncological diseases;
- infectious diseases such as viral hepatitis C, syphilis, AIDS, tuberculosis etc.;
- MODS (Multiple Organ Dysfunction Syndrome);
- prolonged arterial hypotension.

To monitor the potential of the donor, the central vein and the radial artery were catheterized. Correction of hydroelec-



- MODS (sindromul insuficienței multiple de organe);
- hipotensiunea arterială persistentă.

Pentru monitorizarea potențialului donator, a fost montată o linie venoasă centrală, o linie arterială (a. radială). Compoziția ionică a sângelui a fost menținută și corectată, la necesitate, în funcție de datele de laborator. Cel mai frecvent, au fost utilizate soluțiile de glucoză fără sodiu, pentru a evita sau a combate hipernatremia. Pentru profilaxia diabetului insipid, s-a administrat desmopresină intranasal. Terapia hormonală de substituție s-a efectuat cu metilprednizolon. Episoadele de hiperglicemie au fost contracarate prin perfuzarea intravenoasă continuă de insulină. Anemia a fost corectată prin transfuzie de concentrat eritocitar. Temperatura corpului s-a menținut stabilă cu ajutorul soluțiilor perfuzabile calde și a termofoarelor [3].

### Rezultate

Din cei 48 de donatori marginali, 32 (66,7%) au fost considerați ca fiind efectivi, dintre care 13 (40,6%) au fost bărbați și 19 (59,4%) – femei. Vârsta donatorilor a variat de la 30 de ani până la 75 de ani, media de vârstă fiind de  $62,3 \pm 11,3$  de ani. Astfel, majoritatea donatorilor marginali – 34 de cazuri (70,8%), au avut o vârstă mai mare de 60 de ani.

Cauza principală a decesului donatorilor a constituit-o boala cerebro-vasculară acută – 46 de cazuri (97,9%). Conform datelor obținute, moartea cerebrală a fost constatată, mai frecvent, în rândul femeilor (61,8% dintre cazuri).

De menționat că, în 14 (43,8%) cazuri de donatori efectivi (9 bărbați și 5 femei), s-a renunțat la prelevarea de ficat. Cauzele refuzului de prelevare a ficatului, în peste jumătate din cazuri (60%), au fost hepatopatiile cronice avansate, dintre care steatoza hepatică cu grad avansat (60% dintre cazuri) și ciroza hepatică (40% dintre cazuri). Steatoza hepatică și ciroza hepatică s-au diagnosticat în urma examenului ultrasonografic abdominal (9 cazuri) și intraoperator (5 cazuri). În aceste circumstanțe, au fost luate în considerație și datele de laborator (de exemplu, trombocitopenia, indexul protrombinic).

Cauzele declanșatoare ale morții cerebrale au fost hemoragiile intracerebrale cu erupere în ventricole – 29 (56,8%) de cazuri, ictusuri ischemice masive – 18 (35,3%) cazuri, traumatisme cranio-cerebrale severe, incompatibile cu viața – 4 (7,8%) cazuri.

Toți pacienții au beneficiat de tratament nechirurgical, prescriș în urma consultației comune a neurologului, neurochirurgului, internistului și cardiologului [4]. Durata tratamentului până la declararea morții cerebrale a fost mai mică de 48 de ore în 26 (51%) de cazuri, până la 3 zile – în 19 (37,3%) cazuri, mai mare de 4 zile – în 6 (11,8%) cazuri.

Referindu-ne la comorbiditățile diagnosticate, menționăm predominarea patologiei cardiovasculare, pe prim plan fiind plasată hipertensiunea arterială de gradul III, cu risc adițional înalt – la 43 (89,6%) dintre donatori, urmată de cardiopatia ischemică – la 21 (43,6%) dintre donatori și fibrilația atrială permanentă – la 13 (27,1%) dintre donatori (Tabelul 2). Tratatamentul comorbidităților a fost efectuat conform Protocoalelor Clinice Naționale în vigoare [5]. Donatorii cu insuficiență cardiacă au fost menținuți cu dobutamină și noradrenalină, pe lângă

trolite balance was performed under the control of electrolytes in the blood with the preferred application of glucose solutions without  $\text{Na}^+$  ions to counteract hypernatremia. For the prevention of diabetes insipidus, intranasal desmopressin was applied. Hormone replacement therapy was performed with methylprednisolone. Episodes of hyperglycaemia were counteracted by insulin administration via continuous infusion, anemia was corrected by erythrocyte concentrate substitution. Body temperature was maintained through heated infusions and heat pumps with gradual increase of body temperature [3].

### Results

Of the 48 marginal donors, 32 (66.7%) were considered to be effective, of whom 13 (40.6%) were men and 19 (59.4%) were women. The donor age ranged from 30 to 75 years, the mean age being  $62.3 \pm 11.3$  years, so most marginal donors – 34 cases (70.8%) were older than 60 years.

The main cause of donor death in 46 cases (97.9%) was acute cerebrovascular disease. According to the data obtained, brain death was recorded more frequently among women (61.8% of cases).

It is worth mentioning that in 14 (43.8%) cases of effective donors, of which 9 men and 5 women, we decided not to perform liver sampling. Causes of liver refusals in over half of the cases (60%) were advanced chronic liver disease, of which advanced hepatic steatosis – in 60% of cases and liver cirrhosis – in 40% of cases. Hepatic steatosis and liver cirrhosis were diagnosed by abdominal ultrasound in 9 cases and intraoperatively in 5 cases. In these cases, laboratory tests (e.g., prothrombin index, platelet count etc.) were taken into consideration.

The causes of brain death were intracerebral hemorrhage with eruption in ventricles in 29 (56.8%) cases, massive ischemic strokes – in 18 (35.3%) cases, craniocerebral trauma incompatible with life – in 4 (7.8%) cases.

All patients were subjected to the non-surgical method of treatment after neurologist and neurosurgeon consultation in coordination with internists and cardiologists [4]. The duration of treatment until the brain death was less than 48 hours in 26 (51%) cases, up to 3 days – in 19 (37.3%), more than 4 days – in 6 (11.8%) cases.

Regarding the comorbidities diagnosed, we mention the predominance of cardiovascular diseases, third degree arterial hypertension with high additional risk being ranked first – 43 (89.6%) donors, followed by ischemic heart disease – 21 donors (43.6%) and permanent atrial fibrillation – 13 donors (27.1%) (Table 2). Correction of concomitant diseases was performed according to existing National Clinical Protocols [5]. Donors with heart failure were maintained with dobutamine and noradrenaline on a background of volumetric repletion. It is worth mentioning that 6.25% of potential donors were diagnosed with positive HBsAg, 2.1% of cases were HIV-positive, which are absolute contraindication for organ donation.

repleția volemică de menținere. De menționat că 6,25% dintre potențialii donatori au fost diagnosticați cu AgHBs pozitiv, 2,1% – cu HIV pozitiv, cazuri cu contraindicații absolute pentru donarea de organe.

**Tabelul 2.** Comorbiditățile donatorului în moarte cerebrală.

Comorbidități	anul 2014	anul 2015	anul 2016	Total (%)
Cardiopatie ischemică	6 (12,5%)	5 (10,4%)	10 (20,8%)	21 (43,6%)
HTA <sup>†</sup> gr. III	14 (29,2%)	12 (25%)	17 (35,4%)	43 (89,6%)
Fibrilație atrială	4 (8,3%)	3 (6,3%)	6 (12,5%)	13 (27,1%)
DZ <sup>‡</sup> insulinodependent	1 (2,1%)	1 (2,1%)	5 (10,4%)	2 (4,2%)
ICC <sup>#</sup> cu FE <sup>§</sup> <40%	0	0	3 (6,3%)	3 (6,3%)
Ciroză hepatică	0	2 (4,2%)	3 (6,3%)	5 (10,4%)
BPOC <sup>¶</sup>	2 (4,2%)	2 (4,2%)	2 (4,2%)	6 (12,5%)

Notă: <sup>†</sup>– hipertensiune arterială; <sup>‡</sup>– diabet zaharat; <sup>#</sup>– insuficiență cardiacă congestivă; <sup>§</sup>– fracție de ejeție; <sup>¶</sup>– bronhopneumopatie obstructivă cronică.

Valorile medii ± devierile standard ale parametrilor biochimici principali, determinați în serul donatorilor, au constiuit: creatinina – 113,28±31,43 μmol/l, ALAT – 43,22±10,68 U/l, ASAT – 46,27±19,19 U/l, γ-GGTP – 79,43±61,38 U/l.

Complicațiile, care au fost înregistrate în menținerea donatorului în moartea cerebrală, au fost: hipertensiune arterială tanzitorie – 43 (89,6%) de cazuri, hipokalemie – 24 (50%) de cazuri, acidoză metabolică – 15 (31,3%) cazuri, diabet insipid – 13 (27,1%) cazuri, aritmii – 13 (27,1%) cazuri, asistolie – 1 caz (2,1%), poikilothermie – 1 caz (2,1%).

O durată de menținere a donatorului în moarte cerebrală de 24 de ore s-a înregistrat în 14 (29,2%) cazuri, 12 ore – în 11 (22,9%) cazuri, ≥24 de ore – în 23 (47,9%) de cazuri. Un timp de așteptare a decizei familiei de 24 de ore s-a constatat în 41 (85,3%) de cazuri, 10 ore – în 28 (58,3%) de cazuri, 3 ore – în 4 (8,3%) cazuri.

Refuzuri din partea familiei s-au înregistrat la 11 (22,9%) donatori potențiali, iar în 2 (4,5%) cazuri nu a fost obținut acceptul din partea medicinei legale. Prin urmare, acordul pentru donare a fost obținut în 34 (70,8%) de cazuri.

Echipa de transplantologi a fost prezentă în cel mai scurt timp după decizia pozitivă a familiei, fiind, astfel, minimalizată durata de menținere a donatorului marginal în moarte cerebrală, fapt ce a permis ca prelevarea de organe să decurgă pe un fundal de stabilitate a funcțiilor. În rezultat, au fost prelevate 31 de organe (14 ficăți, 17 rinichi), iar după transplantarea lor nu a fost înregistrat niciun deces în rândul recipientilor.

## Discuții

Conform rezultatelor studiului, menținerea donatorului marginal în moarte cerebrală oferă rezultate certe. Acest tip de donator reprezintă o rezervă imensă, cu un potențial deocamdată, neexplorat. Donatorul marginal permite salvarea multor vieți suplimentare din rândul persoanelor care se află în așteptarea unui organ. Datele noastre sunt similare cu rezultatele raportate de Cameron A. și colegii (2006) [3].

Evaluarea contraindicațiilor relative pentru donare a demonstrat că vârsta, durata ventilării pulmonare artificiale a donatorului nu au avut un impact negativ în menținerea do-

**Table 2.** Comorbidities of the brain dead donors.

Comorbidities	year 2014	year 2015	year 2016	Total (%)
Ischemic cardiopathy	6 (12.5%)	5 (10.4%)	10 (20.8%)	21 (43.6%)
AHT <sup>†</sup> III degree	14 (29.2%)	12 (25%)	17 (35.4%)	43 (89.6%)
Atrial fibrillation	4 (8.3%)	3 (6.3%)	6 (12.5%)	13 (27.1%)
DM <sup>‡</sup> insulin-dependant	1 (2.1%)	1 (2.1%)	5 (10.4%)	2 (4.2%)
CHF <sup>#</sup> cu EF <sup>§</sup> <40%	0	0	3 (6.3%)	3 (6.3%)
Liver cirrhosis	0	2 (4.2%)	3 (6.3%)	5 (10.4%)
COPD	2 (4.2%)	2 (4.2%)	2 (4.2%)	6 (12.5%)

Notă: <sup>†</sup>– arterial hypertension; <sup>‡</sup>– diabetes mellitus; <sup>#</sup>– congestive heart failure; <sup>§</sup>– ejection fraction; <sup>¶</sup>– chronic obstructive pulmonary disease..

The mean values with standard deviation of the main biochemical parameters determined in the donor serum were: creatinine 113.28±31.43 μmol/l, ALAT – 43.22±10.68 U/l, ASAT – 46.27±19.19 U/l, γ-GGTP – 79.43±61.38 U/l.

Complications that were recorded during donor maintenance in brain death were presented by transient hypotension in 43 (89.6%) cases, hypokalemia – in 24 (50%) cases, metabolic acidosis – in 15 (31.3%) cases, insipid diabetes – in 13 cases (27.1%), arrhythmias – in 13 (27.1%), asystole – in one case (2.1%) and poikilothermia – in one case (2.1%).

The duration of donor maintenance in brain death less than 24 hours was recorded in 14 (29.2%) cases, up to 12 hours – in 11 (22.9%) cases, greater than 24 hours – in 23 (47.9%) cases. The waiting time of the family decision less than 24 hours was established in 41 (85.3%) cases, up to 10 hours – in 28 (58.3%) cases, less than 3 hours – in 4 (8.3%) cases.

Family refusals were recorded in 11 (22.9%) potential donors, and in 2 (4.5%) cases, no permission from forensic medicine was obtained. Therefore, the donation agreement was obtained in 34 (70.8%) cases.

The team of transplantologists was present as soon as possible after the positive decision of the family, thus minimizing the donor's maintenance period, which allowed the organ donation procedure in the cerebral death to proceed without destabilizing the donor. As a result, 31 organs (14 livers, 17 kidneys) were taken, and no post-transplant death was recorded for the organ recipient.

## Discussion

According to the results of the study, there are certain advantages in marginal brain-dead donor maintenance activities. This type of donor represents a colossal reserve, with an unrevealed potential yet. This donors can save lives of patients waiting for an organ. Our data being in agreement with the research done by Cameron A. and colleagues (2006) [3].

The evaluation of the relative contraindications for donation showed that age, duration of the donor's mechanical ventilation did not have a negative impact on the maintenance of the marginal donor. Also, comorbidities found in the donor diagnosed with brain death, such as third degree high additional risk arterial hypertension, ischaemic heart disease did not play an important role in decompensation of hemodynamic status.

natorului marginal. De asemenea, comorbiditățile menționate ale donatorului în moarte cerebrală nu au avut vreun rol important în decompensarea hemodinamicii.

În opinia noastră, menținerea donatorului marginal cu debit cardiac redus (fracția de ejeție sub 40%), cu fibrilație atrială permanentă, cu diabet zaharat insulino-dependent sau cu ciroză hepatică trebuie să fie cu o durată cât mai scurtă posibil.

Este necesar de menționat faptul că dezvoltarea complicațiilor survenite în menținerea donatorului marginal în moarte cerebrală este, practic, inevitabilă, survenirea lor fiind în strânsă legătură cu particularitățile maladiei de bază și ale comorbidităților care au contribuit la decesul pacientului. În același timp, diminuarea și contracararea cât mai rapidă a complicațiilor frecvente, survenite în timpul menținerii donatorului (acidoza metabolică, hipokaliemia, hipernatriemia, diabetul insipid, paroxisme ale fibrilației arteriale, edemul pulmonar, asistolia), în majoritatea absolută a cazurilor, este responsabilă față de măsurile terapeutice, fapt constatat în cadrul cercetării de față.

### Concluzii

Donatorii marginali în moarte cerebrală, corect menținuți, reprezintă un suport considerabil în tacticile medicale de prelungire a vieții pacienților cu insuficiență de organ. De aici reiese necesitatea monitorizării țintite a donatorilor marginali aflați în moarte cerebrală, cu corecția imediată a instabilității hemodinamice și dereglărilor metabolice.

Conduita donatorului marginal în moarte cerebrală va lua în considerație vârsta, rezerva biologică de după decompensarea comorbidităților cronice. Menținerea stabilității hemodinamice, perfuziei și oxigenării tisulare adecvate, compoziției electrolitice echilibrate, indicatorilor metabolici și a temperaturii corporale se va face în baza unor obiective terapeutice țintă.

Totodată, menținerea donatorului marginal aflat în moarte cerebrală necesită o abordare multidisciplinară, efectuată de o echipă bine antrenată, rolul principal fiind atribuit medicului reanimatolog și medicului coordonator de transplant, fapt ce va contribui la extinderea donării de organe efective în Republica Moldova.

### Declarația de conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictelor de interese.

### Contribuția autorilor

Toți autorii au contribuit în mod egal la elaborarea și scrierea manuscrisului. Versiunea finală a fost citită și acceptată de toți autorii.

### Referințe / references

1. Legea nr. 42-XVI din 06.03.2008 privind transplantul de organe, țesuturi și celule umane. *Monitorul Oficial al Republicii Moldova*, nr. 81/273 din 25.04.2008, modificată prin LP nr.103 din 12.06.2014. MO nr. 185-199 din 18.07.2014, art. 438. (Disponibil la: <http://lex.justice.md/md/327709>).
2. Codreanu I. Managementul sistemului național de transplant. Chișinău, 2015; p. 3
3. Cameron A., Ghobrial R., Yersiz H. *et al.* Optimal utilization of donor grafts with extended criteria. *Ann. Surg.*, 2006; 243 (6): 748-755.
4. Gavriluc M., Grumeza A. ș. a. Moartea cerebrală. Protocol Clinic Standardizat. Chișinău, 2012.
5. Cojocar V., Șandru S. ș. a. Menținerea potențialului donator aflat în moarte cerebrală. Protocol Clinic Standardizat. Chișinău, 2012.

In our opinion, maintaining the marginal donor with a low cardiac output (less than 40% ejection fraction) with permanent atrial fibrillation, with insulin-requiring diabetes mellitus or with liver cirrhosis should be as short as possible.

It is worth mentioning that the development of complications in maintaining the marginal donor in brain death is often inevitable, triggering them closely related to the particularities of the underlying disease and the comorbidities that have contributed to the patient's death. At the same time, the reduction and counteraction of the classical complications during donor maintenance (metabolic acidosis, hypokalemia, hypernatremia, diabetes insipidus, paroxysms of arterial fibrillation, pulmonary edema and asystole) are a realistic goal in a large majority of cases, as was proved in this research.

### Conclusions

Properly maintained marginal brain-dead donors represent a considerable support in medical tactics to extend the life of patients with organ failure. Therefore, it is necessary to perform a targeted monitoring of marginal donors in brain death with immediate correction of hemodynamic instability and metabolic disturbances.

Perioperative management will take into account the donor age reserves, the degree of decompensation of chronic diseases. Hemodynamic stability, appropriate perfusion and tissue oxygenation, electrolyte balance, body temperature and metabolic indices should be maintained based on goal-directed therapeutical objectives.

At the same time, the maintenance of the marginal donor in brain death requires a multidisciplinary approach by well-trained staff, the main role being assigned to the reanimatologist and the transplant coordinating physician, which will contribute to the expansion of effective organ donation in the Republic of Moldova.

### Declaration of conflict of interests

The authors declare no conflicts of interests.

### Authors' contribution

All authors equally contributed to elaborating and writing of the manuscript. The final version was read and accepted by all authors.