



Beyin Ölümü ve Organ Donör Bakımı

Dr. Tuğhan Utku

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

ÖZET

Donor havuzunu genişletmek amacıyla çeşitli girişimler yapılmasına karşın, organ bekleyen hasta sayısı ile bağışlar arasındaki fark giderek artmaktadır. Beyin ölümünün saptanması ve donör bakımı genellikle yoğun bakım doktorlarının sorumluluğundadır. Yoğun bakım hekimlerinin en önemli görevlerinden biri beyin ölümünün tanınması ve potansiyel donörlerin bakımının yapılmasıdır. Bu derleme yazısında, beyin ölümünün tanımlanması ve organ donör bakımı özellenmiştir.

SUMMARY

Despite various attempts to expand the donor pool, the gap between organ demand and supply continues to widen. Brain death certification and donor care are commonly the responsibility of the critical care physician. One of the most important duty of a critical care physician is know to determinate the brain death and donor care. In present review, brain death determination and organ donor care are intended to summarize.

“KALPTEN BEYİNE” ÖLÜM

İnsanlık tarihi ile birlikte başlayan temel sorun, var olmak ve yok olmanın diyalektik ilişkisidir. Doğumla başlayan ölümle sonlanan süreç, tıbbın da bir anlamda var olma nedenidir. İnsanoğlunun, ölüme karşı olan ilgisi, tarihin derinliklerinde ilk yazılı kayıtlardan itibaren dikkat çekici bir yer tutmuştur. Görelî olarak çok daha yakın zamanlara kadar ölüm denildiğinde kastedilen “somatik” ölümdür. Kalıcı olarak kalp atışlarının ve solunumun durması olarak tanımlanan somatik ölüm, gözle görülebilir yaşamsal işlevlere odaklanmış bir tanımlama çabasıdır. Bu tanım çok uzun süreler gereksinimi karşılayan bir nitelikte olmasına karşın, tıp bilimindeki gelişmeler sonucu yetersiz kalmaya başlamıştır.

Leyden oldukça eski sayılabilecek bir zamanda (1866), hayvan deneyinde kafa içi basıncını (KİB) başarı ile ölçmüş, KİB artığında bradikardi, ağrı, uykuya eğilim, koma, nöbet, pupillerin dilatasyonu, düzensiz soluma ve solunum

durmasını izleyen kalp durmasının geliştiğini saptamıştır (1). Sonuç olarak ortaya koyduğu yorum, aslında çağdaş yoğun bakım biliminin hareket noktasını en iyi şekilde tanımlamaktadır; “eğer yapay solutma devam edebilse, kafa içi basıncının artmasına bağlı olarak bir hayvanın ölmesi imkansız olurdu”.

Bjorn Ibsen’in gereksinimi olan hastaları yapay olarak solutmaya başlaması ile birlikte tüm dünyada mekanik ventilasyonun uygulanmaya başlanması ve aslında ölmeleri çok olası olan hastaların yaşam şanslarının artması, ölümün “kadim” tanımlamalarını yetersiz kılmaya başlamıştır. İşte bu noktadan sonra “kalp atışlarının” durması ile karakterize edilmiş somatik ölüm yerine beyin işlevlerinin geri dönüşümsüz yitilmesi ile karakterize “beyin ölümü” kavramı tartışılmaya başlanmıştır. Bir başka deyişle ölüm kavramı “kalpten beyine” doğru yer değiştirmiş gibi görünmektedir.

Çok da doğal sayılamayacak bir süreç başlamış olmaktadır. Bryan Jennett’in ifade ettiği gibi “beyin ölümü, medikal teknolojinin ölüm sürecini uzatması ve doğasını bozması sonucu oluşturduğu bir artefaktır” (2). Konuyla ilgili hemen tüm kaynaklarda beyin ölümü benzer şekilde tanımlanır; “beyin sapı da dahil olmak üzere beyin işlevlerinin tam ve geri dönüşümsüz olarak durmasıdır”.

Bu yeni bakış açısı yönünden “milad” olan bilimsel veri 1959 yılında Mollaret ve Goullon tarafından kaleme alınmıştır (3). Yazarlar Paris Claude Bernard Hastanesi’nde 23 olguda karşılaştıkları “le coma dépassé” (komadan öte) olarak isimlendirdikleri yeni bir koma tipi tanımlamışlardır. Geri dönüşüne olanağı bulunmadığına inandıkları bu durum, tüm beyin sapı reflekslerinin kaybı, spontan solunumun olmayışı ve düz EEG kaydı ile karakterize idi. Sonraları buna benzer klinik durumlar için başka yazarlar “deanimasyon ensefalopatisi”, “suprakoma”, akut nekrotik anensefali” ve “aperseptif areaktif apatik ve atonik sendrom” gibi isimleri kullanmışlardır.

Yeni gözlemler yapmaktan öteye transplantasyon tıbbının gelişmeye başlaması ile birlikte, beyin ölümünün tanımı daha da önem kazandı. “Ölü beyin” kavramı, 1965 yılında, kalbi atan bir beyin ölümü olgusundan alınan böbreğin nakli için kullanıldı (4). Tanımlara nesnel ölçütler verme



çabası, ilk sonucunu "Harvard Ölçütleri" olarak bilinen çalışmada verdi. Harvard Tıp Fakültesi Ad Hoc Komitesi 1968 yılında, ardılları için kaynak oluşturacak önemli bir belge oluşturdu. Temel amaç olarak "ölüm için yeni bir ölçüt olarak geri dönüşümsüz komanın tanımlanması" konmuş ve aşağıda belirtilmiş nesnel ölçütler sıralanmıştır⁽⁵⁾.

HARVARD ÖLÇÜTLERİ

Uyarılara karşı duyarlılık ve yanıtızlık

Solunum ve hareketin var olmaması

Beyin sapı ve spinal reflekslerin bulunmaması

Düz EEG

Yukarıdaki testlerin tekrarlanarak 24 saat sonra da değişmediklerinin gösterilmesi

MSS depresanlarının kullanılmadığı ve hipotermi ($< 32,2^{\circ}\text{C}$) olmadığından emin olunması

Ölümü beyin temelli tanımlama çabalarının en önemli amaçlarından birinin de organ nakillerine kaynak olabilecek potansiyel hastaların saptanması olduğunu söylemek hatalı olmaz. İnsanların yakınlarının öldüklerine inanmaları çok farklı dinamiklerin yer aldığı karmaşık bir süreçtir. Bu süreçte sine qua non olan "güven duygusu"dur. "Gerçekten öldüğünden emin olmak". Birçok hasta yakını, organ bağışu nedeni ile, tam uygun şekilde değerlendirilmeden hastalarının beyin ölümü olarak bildirildiklerine inanmaktadırlar⁽⁶⁾. Birleşik Devletler'de, beyin ölümü kendilerine bildirilmiş hasta yakınlarının % 52'sinin, hastalarının düzeleceğine inandıkları bildirilmektedir⁽⁷⁾. Bu bakış açısı ile geridönüşümsüz bir durumu ifade eden "beyin ölümü" tanımlamasının da kuşku götürmez şekilde nesnel ve geridönüşümsüz olması gerekir.

Harvard ölçütleri ile başlayan tanımlar, tarih süreci içinde, öncüllerini kısıtlı oranda değiştiren, fakat hem nesnellik konusunda daha iddialı olmaya çalışan hem de tanımlama aşamasında zaman kaybını en aza indirmeye çalışan niteliktedirler. Minnesota Ölçütleri'nde (1971)⁽⁸⁾, en belirgin değişiklik; apnenin süresinin tanımlanması (4 dakika aydıktan sonra), metabolik etkenlerin dışlanması ve daha kısa süre gözlem (12 saat) önerilmesidir. Birleşik Krallık Ölçütleri'nde beyin ölümü kavramı beyin sapı ölümüne doğru değişiklik gösterir⁽⁹⁾.

BİRLEŞİK KRALLIK ÖLÇÜTLERİ

Hasta derin komada

-Depresan yok

-Hipotermi yok

-Neden olarak endokrin veya metabolik bozukluk yok

Spontan solunum yok

-Depresan ilaçlar ve Nöromusküler blokör kullanımı

olasılığı dışlanmış

Neden belirlenmiş (yapısal beyin hasarı)

Tamsal testler

-Pupiller ışığa yanıtız

-Kornea refleksi yok

-Vestibulooküler refleksi yok

-Herhangi bir noktadan verilen ağrıya kafa çiftlerinden

kaynaklanan motor yanıt yok

-Gag refleksi ya da aspirasyona yanıt yok

-Mekanik Ventilatör ayrıldığında ve PaCO₂ eşik değeri 50

mmHg üzerinde iken solunum yok

Birleşik Devletler Ortak Çalışma Ölçütleri'nde (1977)⁽¹⁰⁾, farklı olarak, koma ve apnenin başlamasından 6 saat sonra 30 dakika ile 1 saat süre ile bulguların devam etmesi koşulu dikkat çekmektedir. Zaman kazancı anlamına gelen bu kural, "isteğe" bağlı olarak beyin dolaşımının olmadığını gösteren destekleyici testlerin kullanılması önerisini de içermektedir.

Başkanlar Komisyonu Ölçütleri'nde (1981)⁽¹¹⁾, geri dönüşümsüz komanın nedeninin ve bu duruma neden olabilecek geri dönüştürülebilir nedenlerin elenmesi zorunluluğu, gözlem süresinin klinik değerlendirme ile belirleneceği, beyin sapı reflekslerinin değerlendirilemediği durumlarda, yeterli neden ortaya konmadığında, gözlem süresini kısaltmak amacıyla, beyin kan akımı testlerinin kullanılabilmesi, dikkat çekmektedir. Amerikan Nöroloji Akademisi Kılavuzu'nda⁽¹²⁾ ve Kanada Nöro-Yoğun bakım Grubu Kılavuzu'nda⁽¹³⁾, temel olarak benzer ölçütler ortaya konurken; komanın nedeninin ortaya konması, testlerin belirli bir süre de tekrarlanması fakat bu sürenin klinik verilere göre belirlenmesi, destekleyici testlerin klinik değerlendirmenin tam olarak yapılamadığı durumlarda düşünülebileceği bildirilmektedir.

Bütün bu nesnel ölçütlerde, belirgin ortak özellikler mevcuttur.

1- Beyin hasarının nedeni bilinmelidir ve klinik koşul ile uyumlu olmalıdır. "Beyin hasarlanmamışsa, beyin ölmez"⁽¹⁴⁾.

2- Bazı karmaşık medikal etkenlerin bu duruma neden olmadığı gösterilmesi gerekir

a. Endokrin nedenler:

i. Hiperglisemi, hipoglisemi

ii. Hipotiroidi

iii. Panhipopitüitarizm

iv. Miksödem

v. Adrenokortikal yetersizlik

vi. Hiperozmolar koma

b. Sıvı elektrolit, asid-baz bozuklukları

i. Ağır metabolik asidoz

ii. Hiperkalsemi

iii. Hiponatremi

c. Metabolik bozukluklar

i. Karaciğer yetersizliği

ii. Üremi

3- Bazı ilaçların bu duruma neden olmadığı gösterilmesi gerekir

a. Barbitürat

b. Benzodiazepin

c. Anestezik ilaçlar

d. Alkol

e. Nöromusküler blokörler

f. Antikonvülsanlar

4- Hipotermi bu duruma neden olmamalıdır ($T^{\circ} > 32^{\circ}\text{C}$)

5- Hipoksi bu duruma neden olmamalıdır (Uygun sürede uygun mekanik ventilasyon tedavisi sonrasında)

6- Hipotansiyon bu duruma neden olmamalıdır (Sistolik arter basıncı $> 90\text{mmHg}$)



Bazı klinik durumlar, beyin ölümünü taklit eder; hipotermi, akut zehirlenmeler, akut metabolik ensefalopati, izole medulla oblongata, akinetik mutizm, persistan vejetatif durum, içe kitlenme.

Yine bazı durumlar, beyin ölümü tamsını etkileyebilir;

1. Ağır yüz travması
2. Önceden varolan pupilla anormallikleri
3. Sedatif ilaçların, aminoglikozidlerin, trisiklik antidepressanların, antikolinergiklerin, antiepileptiklerin, kemoterapötiklerin veya nöromusküler blokörlerin toksik düzeyleri
4. Kronik PaCO₂ yüksekliğine neden olan uyku apne veya ağır akciğer hastalıkları.

BEYİN ÖLÜMÜ KLİNİK TANISI

Beyin ölümü tanısı için kardinal bulguların sağlanması gerekir;

- 1- koma ve yanıtızlık
- 2- beyin sapı reflekslerinin olmaması
- 3- apne

1- Beyin ölümü tanısı için ilk ölçüt kendiliğinden veya uyarı ile hareket olmamasıdır. Uyarılara yanıtızlık hali mevcuttur. Deserebre veya dekortike postür değişimleri varlığında beyin ölümü tanısı konamaz. Buna karşın bazı spinal etkinlik düşündürülen hareketlerin varlığı da beyin ölümü olmadığını göstermez. Ölümünden sonra da hareket olduğu gözlenmiştir⁽¹⁵⁾.

Beyin ölümünde görülebilen spinal hareketler ve refleksler¹⁵:

- Boyun omuru
- Tonik boyun refleksleri (boyun fleksiyonu)
- Boyun-karın kas kontraksiyonu
- Boyun-kalça fleksiyonu
- Boyun-kol fleksiyonu
- Boyun-omuz protruzyonu
- Kafanın yana çevrilmesi
- Üst uzuv
- Fleksiyon-geri çekme refleksi
- Tek taraflı ekstansiyon-pronasyon
- İzole parmak çekmeleri
- Kolun fleksiyon elevasyonu
- Gövde
- Asimetrik opüstotonik postür
- Fleksiyon, kısmi oturma hareketi
- Karın refleksleri

- Alt uzuv
- Vurmadan sonra ayak baş parmağının plantar fleksiyonu
- Üçlü fleksiyon, babinski belirtisi
- 2- Beyin sapı reflekslerinin bulunmaması:
- a. Her iki gözde de pupiller parlak ışığa yanıtızdır. Yuvarlak, oval veya düzensiz şekilde pupiller beyin ölümü ile uyumludur. Pupiller çoğunlukla orta hatta ve 4-6mm boyutundadır. Önceden bir pupil anomalisi ya da operasyon olmadığı belirlenmelidir. Özellikle topikal midriyatik kullanılmadığından (göz dibi muayenesi için) emin olunmalıdır.
- b. Kornea refleksinin olmaması, göze pamuk sürüldüğünde

göz kırpmasının olmamasıyla tanınır.

c. Vestibülo-oküler refleksin olmaması. Buzlu su ile kulak kanalının irige edilmesi sonrasında göz hareketinin olmamasıdır. Kalorik test olarak da bilinen bu testte; baş 30° kaldırılır, her iki kulak kanalına da 50mL buzlu su verilir. Normal yanıt, soğuk uyarının verildiği yöne doğru yavaş deviyasyon iken beyin ölümünde yanıt yoktur. Soğuk su verildikten sonra 1 dakika süre ile yanıt gözlemlenmelidir. İki kulak kanalına soğuk su verilmeden 5 dakika beklenmesi yanıtı payımı azaltır. Bu test yapılmadan önce mutlaka travmaya bağlı kulak yolu hasarlanması olup olmadığı denetlenmelidir. Kanal içinde yer alan hematoma veya tıkaç yanıtı azaltabilir.

d. Okülo-sefalik refleksin olmaması. Beyin ölümü tanısı için her türlü niştagmus dahil olmak üzere göz küresi hareketi bulunmamalıdır. Okülo-sefalik refleks, başın her iki yöne orta hatta 90° hızla döndürülmesi ile test edilir. Servikal aksta bir travma ya da kararsızlık durumu olmamalıdır. Normal yanıt, önce çevrilen yönün tersine sonra yavaş olarak başlangıç noktasına doğru göz küresi hareketidir. Beyin ölümünde ise yatay ve dikey düzlemde göz küresi hareketi olmaz. Bu duruma taş bebek fenomeni ismi de verilir.

e. Farengal ve trakeal reflekslerin olmaması. Öksürme ve öğürme refleksi, diğer refleksler gibi beyin ölümü durumunda bulunmaz. Bunu test etmek amacıyla çoğunlukla entübasyon tüpü içinden aspirasyon sondası ileletilerek uyarı verilir.

3- Apne varlığı. En önemli beyin sapı refleks testlerindedir. Solunum dürtüsünün olmadığı gösterilmesi için sıklıkla apneik oksijenasyon yöntemi kullanılır. Test yapılmadan önce hastanın, vücut sıcaklığının (kor ısısı) $\geq 36,5^{\circ}\text{C}$, sistolik arter basıncının $\geq 90\text{mmHg}$, hipovolemisinin olmaması, normokapni ve normoksi koşulunda olması gerekir. Bu koşulların sağlandığı hastaya 10-30 dakika süre ile %100 O₂ verilir. Bu aşamada ventilatörde solunum sayısı dakikada 10, tidal hacim kilo başına 10mL olarak ayarlanır. Hedeflenen PaO₂ $\geq 200\text{mmHg}$, PaCO₂ $\geq 40\text{mmHg}$ olmalıdır. Hasta ventilatörden ayrılır karınaya uzatılan bir kateter ile 6L/dak akımda 8-10 dakika süre ile %100 O₂ verilir. Batın ve göğüs hareketleri izlenir. Solunum hareketlerinin 8 dakika süre ile görülmemesi ve alınan arter kan gazlarında PaCO₂ $\geq 60\text{mmHg}$ iken hareketlerin olmaması, apne testinin pozitif olması bir başka deyişle beyin ölümü demektir. Test boyunca hipoksi ve hipotansiyon açısından hasta yakın olarak izlenmelidir. Batın ve göğüs hareketlerinin net olarak değerlendirilebilmesi için ortamın yeterince aydınlık ve sakin olduğundan emin olunması gerekir, şüphe halinde ikinci bir göz yararlı olur.

Komanın geri dönüştürülebilir nedenlerinin varlığı düşünülüyorsa, klinik testlerin yapılmasında zorluklar varsa, beyin hasarının birineil nedeni tatmin edici olmaktan uzaksa, apne testi hastanın klinik koşulları nedeniyle yapılamıyorsa, beyin ölümü tanısı koyabilmek için destekleyici testlerden yararlanılabilir. Bu testler elektrofizyolojik (EEG, beyin sapı uyarılmış potansiyelleri) veya beyin perfüzyon çalışmaları (kontrast anjiyografi, SPECT, transkranyal dopler USG, MRI) şeklinde olabilir. Bu testlerin zorunluluğu konusunda ortak bir fikir olmadığı ve beyin ölümü tamsını geciktirebileceği unutulmamalıdır.



TÜRKİYE'DE DURUM (KANUN NE DİYOR?):

Ülkemizde beyin ölümü tanısının konması, ve sonrasında organ nakline kadar giden süreç kanunlarla belirlenmiştir. Bu konudaki kanun 29.05.1979 tarihli 2238 sayılı Organ ve Doku Alınması, Saklanması ve Nakli Hakkında Kanun dur. Takip eden yıllarda Organ ve Doku Nakli Hizmetleri Yönetmeliği ilaveler ile güncellenmiş olup temelde beyin ölümü tanımını ilgilendiren kısmı çağdaş sayılabilecek niteliktedir.

Buna göre; beyin ölümü klinik bir tanıdır ve beyin fonksiyonlarının tam ve irreversibl kaybıdır.

Madde 11: Bu kanunun uygulaması ile ilgili olarak tıbbi ölüm hali, bilimin ülkede ulaştığı düzeydeki kuralları ve yöntemleri uygulamak suretiyle, biri kardiyolog, biri nörolog, biri nöroşirürjiyen ve biri de anesteziyoloji ve reanimasyon uzmanından oluşan 4 kişilik hekimler kuruluna oy birliği ile saptılır.

Madde 12: Alıcının müdavi hekimi ile organ ve doku alınması, saklanması, aşılması ve naklini gerçekleştirecek olan hekimlerin, ölüm halini saptayacak olan hekimler kurulunda yer alması yasaktır.

Madde 13: 11. Maddeye göre ölüm halini saptayan hekimlerin ölüm tarihini, saatini ve ölüm halini nasıl saptandığını gösteren ve imzalarını taşıyan bir tutanak düzenleyip organ ve dokunun alındığı sağlık kurumuna vermek zorundadırlar. Bu tutanak ve ekleri ilgili sağlık kurumunda on yıl süre ile saklanır.

Madde 15: Bu kanuna aykırı şekilde organ ve doku alan, saklayan, aşıl原因 ve nakledenlerle bunların alım satımını yapanlar, alım satımına aracılık edenler veya bunun komisyonculuğunu yapanlar hakkında, fiil daha ağır bir cezayı gerektirmediği takdirde iki yıldan dört yıla kadar hapis ve 50.000 liradan 100.000 liraya kadar ağır para cezasına hükmolunur.

Tablo 1-'de Yönetmeliğe göre İrreversible Komanın Temel Bulguları gösterilmiştir.

ORGAN VE DOKU NAKLİ HİZMETLERİ YÖNETMELİĞİ

1 Haziran 2000 Tarih ve 24066 Sayılı Resmî Gazetede yayımlanarak yürürlüğe girmiştir. (*) 07.03.2005 Tarih ve 25748 Sayılı Resmî Gazetede yayımlanarak yürürlüğe girmiştir.

İrreversible komanın temel bulguları :

D) Beyin ölümüne karar vermek için komanın aşağıdaki nedenlere bağlı olması,

- Primer hipotermi,
 - Hipovolemik ya da hipotansif şok,
 - Gençe dönüştürme sağlayabilmeye intoksikasyonlar (barbitürat ve diğer sedatifler, depresan ve nörotik ilaçlar) ile metabolik ve endokrin bozukluklar.
- II) Bilinci tam kaybı,
- III) Spontan hareketin bulunmaması. Aşağıda bulunan durumlar beyin ölümü tanımını ekarte etmez.
- Derin tendon reflekslerinin alınması,
 - Yüzeysel reflekslerin alınması,
 - Babinski refleksi alınması.
- d) Solunum benzeri hareketler alınması, (omuz elevasyon ve addüksiyonu, önemli tidal volüm değişikliği olmaksızın interkostal genişleme)
- e) Patolojik fleksiyon ve ekstensiyon cevap dışındaki spontan ekstremitate hareketleri.
- IV) Ağrılı uyaranlara serebral-motor cevap alınmaması,
- V) Spontan solunum bulunmaması,
- VI) Beyin saptı reflekslerinin tamamen kaybolması,
- VI) Beyin ölümünde pupiller parlak isize yanısız ve dilatadır (4-9 mm)
- Kornea refleksi yokluğu,
 - Vestibulo-oküler refleks yokluğu,
 - Oktalosefali refleks yokluğu,
 - Faringeal ve trakeal reflekslerin yokluğu,
- VII) Apne testi
- Apne testi uygulanabilmesi için, Arteriel pO₂ ve pCO₂ değerleri normal olmalıdır (pCO₂ 40 mmHg ve üzerinde). Bu koşullarda hasta 10-30 dakika süre ile %100 oksijen ile ventilite ediliyerek arteriyel oksijen basıncının 200 mmHg üzerinden olması sağlanmalıdır. Bu koşullar sağlandıktan sonra hasta mekanik solunum desteğinden ayrılarak trakea içerisine en az 8-10 dakika süre ile 6 lt. dakikada oksijen uygulanmalıdır. Bu uygulamalara rağmen spontan solunum yoksa apne veya kan gazlarında pCO₂ basıncı 60 mmHg veya üzerinde ise spontan solunum hareketi yoksa apne testi pozitifdir.

Tablo 2-'de Yönetmeliğe göre Beyin Ölümü Bildirim Formu gösterilmiştir. Bu yazı hazırlandığı zaman diliminde Sağlık Bakanlığı'nda hekim heyetinin 2 hekime indirilmesi ile ilgili bir değişiklik taslağının hazırlandığını fakat henüz yürürlükte olmadığını bildirmek gerekir. Olasılıkla Anesteziyoloji ve Reanimasyon Uzmanı ve Nöroloji veya Nöroşirürji Uzmanı olmak üzere 2 hekim beyin ölümüne karar verecek.

Tablo 2- Organ ve Doku Nakli Hizmetleri Yönetmeliği Beyin Ölümü Bildirim Formu

(28.06.2004 tarih ve 4690 sayılı Makam Onayı ile değiştirilmiştir) Ek : 2
BEYİN ÖLÜMÜ BİLDİRİM FORMU

Tarih :

DONÖR MERKEZİ :
PROTOKOL NO:

DONÖRÜN:
Adı Soyadı :
Cinsiyeti :
Doğum Yeri Tarihi :
Baba Adı :
Anne Adı :

BAŞKA KURUMDAN SEVK EDİLEN HASTALAR İÇİN;
Sevk Edildiği Kurum :
Sevk Nedeni :
Sevk Tarihi :
Sevk Saati :

İzleme Başlangıç tarihi/saat :

1- KOMA NEDENİ :
-Şüman tam kaybı :

2-SPONTAN SOLUNUM :

3-GÖRSEL, İŞİTSEL ve AĞRILI UYARANLARA YANIT :
-Spontan hareket :

4-BEYİN SAPI REFLEKSİLERİ :
-Pupillalar :
-Kornea refleksi :
-Okulo-vestibüler refleks :
-Okulo-sefalik refleks :
-Faringeal ve trakeal refleksler :

5-APNE TESTİ :

6-DİĞER :

Yukarıda belirtilen kriterlere göre doğumlu, min
..... tarihinde, saat 'de tıbbi ölümüne gerçekleştiğini bildiren tutanaktır.

NÖROLOJİ UZMANI : İMZA :
DR.

NÖROŞİRÜRJİ UZMANI : İMZA :
DR.

ANESTEZİ UZMANI : İMZA :

Beyin ölümü tanısı konan hastalarda izlenecek yol da aynı Yönetmelikte belirlenmiş durumda;

* Daha önce tanısı konulmuş bir nedenle hasta irreversible koma tablosuna girmişse en az 12 saat, etyolojisi bilinmeden gelişen tablolarda en az 24 saat bu koşulların değişmeden devamlılığı gözlenmelidir.

* Klinik beyin ölümü tanısı almış hastalarda, hekimler kurulunun uygun göreceği bir laboratuvar yöntemiyle beyin ölümü teyid edilmelidir

* Hasta yakınına beyin ölümü deklare edildikten sonra hastaya uygulanan tıbbi destekler kesilebilir

* Hasta yakınına beyin ölümü deklare edildikten sonra yaşam desteğinin kesildiği durumlar:

1- Hastanın organ veya organlarının transplantasyon için kullanılmasına hasta yakınının izin vermesi

2- Hasta yakınlarının yaşam desteğinin kesilmesine izin vermesidir.



ORGAN DONÖR BAKIMI:

Tüm dünyada, transplantasyon bekleme listeleri giderek uzamakta ve listede bekleyen hastalarda ölüm oranı artmakta iken organ bağıışı artışı görelî olarak son derece kısıtlı artmaktadır. "Organ kıtlığının" nedenleri arasında potansiyel donörlerin tanınmadan kaybedilmesi, ailelere organ bağıışı olanağının tanınmaması ya da reddetmeleri yanında, potansiyel donörlerin tıbbî yönetimlerının uygunsuz yapılması nedeniyle de olumsuzluklar yaşanması olasıdır. Organ donör bakımının anlaşılmasında ilk aşama beyin ölümü fizyopatolojisinin anlaşılmasıdır. Sıklıkla potansiyel organ donörleri belirgin nörolojik sorunu olan hastalar arasından çıkmaktadır; subaraknoid kanama, kafa travması, serebrovasküler olay, anoksi, beyin enfarktı veya beyin tümörü gibi.

Klinik tablo kafa içi basıncının (KİB) ani veya tedricî artışı ile ortaya çıkmaktadır. Akut kafa içi kanama veya kafa travması sonrasında KİB artar. Kafa içi basıncı artışına bağılı olarak beyinde ilerleyici nitelikte kitle etkisi ve buna bağılı beyin iskemisinde kötüleşme ve sonuç olarak beyin ödemi gelişir. Beyin ödemi nedeniyle, beyin sapının kafa tabanı çıkışında sıkışması ile arter basıncı ve doku iskemisi kötüleşir. Bu durum beyin ödemi artırır ve KİB artıran bir kısır döngüye sokar. Kısır döngü kafa içi dolaşım durana kadar devam eder⁽¹⁶⁾.

Bu sürecin etkilediğı farklı beyin sapı alanlarının, iskemik hale gelmesi ile ortaya çıkan fizyolojik değişiklikler de farklılık gösterir. Ponsta iskemî; Cushing yanıtı (karışık vagal ve sempatik uyarı) bradikardi, hipertansiyon, düzensiz soluma, iskemî Medulla'nın alt kısmını kapsarsa; vagal ve kardiyomotor çekirdek etkilenmesi ile karşılığın bulmamış sempatik uyarı, spinal sempatik yolağın ilerleyici kaybı ve total sempatik denervasyon oluşur. İskemî ilerlerse hipofiz ve hipotalamusun çeşitli işlevleri etkilenir.

Fizyolojik değişikliklerin tümü her hastada görülmez. Değişikliklerin sıklığı ve şiddeti, beyin sapı ölümü nedenine ve zaman sürecine bağılıdır.

Beyin sapı ölümü sonrası gelişen fizyolojik değişiklikler:

KARDİYOVASKÜLER DEĞİŞİKLİKLER

Sempatik aktivite artışı ve azalması ile karakterize farklı iki evre görülür. Hiperdinamik evre bütün hastalarda görülmeyebilir. Beyin sapı ölümü ile birlikte dolaşımdaki katekolamin düzeyi hızla artar. Bir hayvan deneyinde, sırasıyla dopamin düzeyinin %800, adrenalin düzeyinin %700 ve noradrenalin düzeyinin %100 artışı gösterilmiştir (17). "Katekolamin fırtınası" belirgin vazokonstriksiyon ve buna bağılı hipertansiyon, taşikardi, kalp debisinde ve sistemik damar direncinde artışa neden olur. Bu değişimler, myokardın oksijen sunum ve tüketim dengesini bozar.

Beyin sapı ölümünden sonra myokard dokusunda gelişen hasar; myositolizis, kontraksiyon band nekrozu, subendokard kanama, ödem ve interstisyel mononükleer hücre infiltrasyonu ile karakterizedir⁽¹⁸⁾. Başlangıç evresinde otonom aktivitenin yoğun olduğu evreyi takip eden kardiyovasküler kolaps evresi, sempatik tonusun kaybolması ve sistemik damar direncinin şiddetle azalması ile belirginleşen bir evredir. Hipotansiyonun en önemli nedenleri arasında, diabetes insipidusa, tedavi planında yer alan ozmotik diüretik (mannitol tedavisi), tedavi amaçlı sıvı kısıtlamasına ve hiperglisemiye bağılı hipovolemi : bozulmuş ATP üretimi, mitokondri baskılanması, triiodotironin üretiminin azalması ve elektrolit bozukluklarına bağılı gelişen myokard depresyonu sayılabilir.

Beyin sapı ölümünden sonra EKG değişiklikleri siktir. Atrial ve ventriküler aritmiler, ileti bozuklukları, ST ve T dalgası değişiklikleri saptanabilir. Süreçte yaşanan sorunlar ve tedavi amaçlı kullanılan bir çok etkene bağılı olarak gelişebilen bu değişiklikler geri dönüşümlü ve geçici nitelikte olabilirler.

PULMONER DEĞİŞİKLİKLER

Beyin sapı ölümünden sonra, akciğere ilişkin komplikasyonlar yaşama olasılığı siktir. Bunun en önemli nedeni, şiddetli kafa travması sırasında yaşanan pnömoni, aspirasyon, akciğer travması ve nörojenik akciğer ödemidir⁽¹⁹⁾. Akut olarak sistemik damar direncinin artması myokard iskemisine neden olduğu gibi, akut mitral yetersizliğine ve sol atrium basıncının artmasına neden olabilir. Ani basınç artışı pulmoner damar yatağında kapiller bütünlüğü bozarak nörojenik akciğer ödemine neden olur⁽²⁰⁾. Sempatik aktivitenin yoğun olduğu durumda gelişen yaygın enflamatuvar yanıt akciğer kapiller geçirgenliğini olumsuz etkiler. Sıvı resüsitasyonu sırasında verilecek fazla hacimde sıvı da akciğer ödemi kolaylaştırabilir.

ENDOKRİN DEĞİŞİKLİKLER

Beyin sapı ölümüne bağılı hipotalamus hasarlarında birincil ısı ayarlama merkezinin etkilenmesi ile belirgin hipotermî gelişebilir⁽²¹⁾. Hipotermînin gelişmesi ile birlikte var olan diğer sistem sorunları olumsuz etkilenir. Kalp ileti sorunları, aritmiler, damar tonus düzensizlikleri artar sıvı yönetimi zorlaşır.

Hipotalamo-hipofiz aksı beyin sapı ölümü ile birlikte ciddi olarak etkilenir. Arter perfüzyonunun bozulması hipotalamustaki nörosekretuvar hücreleri zarara uğratar. Hipofiz hasarlandığında sıklıkla arka lob etkilenir. Ön lob sella tursika içinde korunduğundan kafa travmasından etkilenmeyebilir. Hipofiz kanlanmasındaki dura dışı kaynaklar nedeniyle, birçok beyin ölümü olgusunda kafa içi basıncın artışına bağılı olarak akım durmasına rağmen, normal hormon üretimi devam edebilir⁽²²⁾.



En sık karşılaşılan sorunlardan biri hipofiz arka lobundan salınan antidiüretik hormon (ADH) eksikliğine bağlı olarak gelişen diabetes insipidusdur. Beyin sapı ölümlü olgularında %80 oranında görüldüğü bildirilmiştir⁽¹⁶⁾. Böbreklerde idrar yoğunlaştırılmaz ve bol miktarda seyreltik idrar çıkışı olur. Buna bağlı hipovolemi, hiperozmolarite, hipernatremi, hipokalemi, hipokalsemi ve hipomagnezemi görülebilir. Tablo 3-'de ADH yetersizliğine bağlı gelişen poliüri ile ozmotik diürez tedavisine bağlı poliürinin kıyaslanması gösterilmiştir⁽⁶⁾.

Tablo 3- Santral diabetes insipidus (DI) ve ozmotik diürezin (mannitol tedavisi) laboratuvar olarak karşılaştırılması*

	Santral DI	Mannitol	Herikisi birlikte
Ozmolalite	> 292 mOsm / kg	> 292 mOsm / kg	> 292 mOsm / kg
Ozmolar gap	5 – 10 mOsm / kg	> 10 mOsm / kg	> 10 mOsm / kg
İdrar debisi	> 4 mL / kg	> 4 mL / kg	> 4 mL / kg
Serum sodyum	> 150 mmol / L	> 150 mmol / L	> 150 mmol / L
İdrar sodyum	< 10 mmol / L	50 – 70 mmol / L	10 – 50 mmol / L
Spesifik gravite	< 1010	1020	1010 – 1020
İdrar ozmolalitesi	< 300 mOsm	Serum ozmolalitesine eşit	Değişken

Ön hipofiz etkilenmesi ile başlıca kortizol, insülin ve tiroid hormonları azalması ve bunlarla ilişkili klinik durumlarla karşılaşılır. İnsülin seviyesinin düşmesi ile birlikte hücre içi glukoz seviyesi de düşer. Buna bağlı enerji metabolizmasında bozulma, anaerob metabolizma ve asidoz ile karşılaşılabilir. Hipernatremi tedavisi amacıyla kullanılacak glukoz içeren serum tedavilerinde bu durum daha da belirginleşir. Belirgin kortizol azalması donörlerin stres yanıtını olumsuz etkiler.

Beyin sapı ölümlünden sonra, tiroid stimulan hormon (TSH) salınımının bozulması ve tetraiodotironinin (T4) periferik dönüşümünün bozulması nedenleriyle, triiodotironin (T3) hızla belirgin olarak azalır^(17,23).

KOAGÜLASYON DEĞİŞİKLİKLERİ:

İskemik ve nekrotik beyin dokularından salınan doku tromboplastinini damar içi pıhtılaşmasına neden olabilir. Yaygın damar içi pıhtılaşmanın gelişmesi ile kontrolü güç kanamalar gelişebilir. Beyin ölümlünde endotel hücreleri ve lökositler aktive olduğu gibi trombositler de aktive olur. Bu hasta grubunda sıklıkla hipotermi görülmesi, katekolamin kullanılması trombosit işlevlerini olumsuz etkiler ve kanamaya eğilim artabilir.

Organ sistemlerinin desteklenmesi:

Beyin ölümlü gerçekleşen hastalarda organ sistemlerinde gelişen sorunlar hızla kötüleşir. Organ sistemlerini koruyacak önlemler alınmadığı takdirde, organ transplantasyonundan söz edecek koşullar oluşamaz. Transplantasyon sonrasında organların işlev görebilmesi için, potansiyel donör adaylarının yoğun bakım ünitesine alındıkları andan itibaren organ sistemlerinin desteklenmesi gerekir. Temel olarak,

kadavra donör destek tedavisi ile kritik hasta yönetimi açısından belirgin bir farklılık yoktur.

Beyin sapı ölümlünde gerçekleşen fizyopatolojik süreç öz önüne alındığında, özellikle üzerinde hassasiyetle durulacak noktalar da belirginleşir. Anılan süreçte en sık karşılaşılan sorunlar, özenle yönetilmesi gereken durumları tanımlar.

KARDİYOVASKÜLER DESTEK:

Burada amaç, organ sistemlerinin metabolik gereksinimlerini karşılayacak perfüzyonun sağlanmasıdır. Bu amaçla, kalp debisinin, ön ve ard yükün, myokard oksijen sunum ve tüketim dengesinin gözetilmesi gerekir. Hemodinamik yönetimin yapılabilmesi için hedeflerin nesnel olarak izlenmelerine olanak tanıyan invazif monitorizasyon uygulanmalıdır. Hemodinamik hedefler "100'ler kuralı" olarak tanımlanmıştır⁽²⁴⁾. Sistolik kan basıncı minimum 90-100 mmHg (ortalama arter basıncı 65 mmHg), santral ven basıncı < 10 mmHg, pulmoner kapiller uç basıncı < 10mmHg, sistemik vasküler direnç < 1000 dyn/s⁵, kalp atım hızı < 100 atım/dak ve idrar debisi > 100mL/saat hedeflerinin sağlanması amaçlanır. Hedeflerin yönetiminde, santral ven kateteri, pulmoner arter kateteri, ekokardiyografi, özofageal Doppler gibi izlem ve inceleme araçları kullanılabilir. Sıvı yönetimi, kristalloid sıvılar ve sentetik kolloidler kullanılarak yapılır. Kanama nedeniyle gelişen hemodinamik kararsızlıkta geleneksel sıvı resisitasyonuna karşın düzelme sağlanmayan hastalarda, kullanılan kan transfüzyon kılavuzlarının öngördüğü hedefe ulaşmak amaçlı kan transfüzyonu uygulanabilir.

Hemodinamik hedeflere ulaşmak amacıyla, izlem araçlarının rehberliğinde vazoaktif ajanlar kullanılabilir. Ajan seçimi sırasında invazif izlem verileri değerlendirilmelidir. Seçim yaparken, yüksek doz adrenalinin organ sistemlerinde perfüzyonu olumsuz etkileyecek vazokonstriksiyona neden olabileceğini, dobutaminin vazodilatör etkisi nedeni ile hipotansiyon ve taşikardiye neden olabileceğini akılda tutmak gerekir.

Hemodinamik kararsızlığa neden olabilecek aritmiler, öncelikle alta yatan sorunların giderilmesi ve sonra uygun antiaritmik ajan kullanımı ile çözümlenmelidir.

PULMONER DESTEK:

Mekanik ventilasyon ile ulaşılmaya çalışılan hedef basitçe normoksi, normokapni olarak tanımlanabilir. Bu hedefe ulaşmaya çalışırken, geleneksel ventilatör stratejilerinden farklı bir uygulamanın yapılmasını haklı kılacak yeterli kanıt olmadığından hastalara çağdaş yaklaşımlı ventilasyon modelleri uygulanması yeterlidir. Dikkat edilmesi gereken noktalar; solutulan gaz karışımı içindeki oksijen oranını minimumda tutmaya çalışmak, mutlaka PEEP uygulamak ama titre ederek fazlasından sakınmak, yüksek basınçlardan sakınmak önerilir^(16,25,26,27). Mekanik ventilasyon



uygularken, enfeksiyona karşı önlemlerin maksimum düzeyde alınması, akciğer enfeksiyonu var ise tanımlanması ve tedavisinin etkin yapılması, bronş temizliğinin özenle uygulanması, fizyoterapi, sıvı dengesinin sağlanması, tedavinin etkinliğinin ve mevcut hipoksinin ayırıcı tanısının yapılarak düzeltilmesi gereklidir.

ENDOKRİN DESTEK:

Diabetes insipidus tedavisinde hipotonik solusyonlar vererek, serum sodyum değeri 155 mmol/L hedefi korunmaya çalışılır. İdrar debisi için hedef 1-2 mL/kg/saat dir. Fazla idrar çıkartmanın neden olduğu hipokalemi düzeltilmelidir. İdrar debisi 200 mL/saat veya 3 mL/kg/saat aşarsa antidiüretik ajanlar kullanılmalıdır. Antidiüretik ajan olarak vazopresin veya onun bir analogu olan 1-dezamin-D-arginin-vazopresin (DDAVP) kullanılır. Vazopresine oranla, DDAVP'nin antidiüretik etkinliğinin fazla olması, vazopresör etkisinin olmaması, yarı ömrünün ve etki süresinin uzun olması nedeniyle tercih edilir. Aköz vazopresin (AVP) devamlı infüzyon olarak kullanılır (1 ünite bolus, 0.5-4ü/saat infüzyon). Dezmpresin (DDAVP) aralıkli olarak uygulanır (0.3 g başlangıç için, 10-40g 24 saatte, 6-8 saat aralıklarla). Tedavinin etkinliğinin değerlendirilebilmesi için aralıkli elektrolit ve ozmolarite takibi yapılmalıdır^(28,29).

Serum glukoz, potasyum ve keton izlemi ile kan şeker regülasyonu insülin infüzyonu ile sağlanabilir. Hastalarda varolan stres, dekstrozu sıvı tedavisi, periferik insülin direnci, katekolamin kullanımı, steroid tedavisi gibi nedenler kan şekerinin yüksek seyretmesine neden olabilir.

Tedavinin en tartışmalı kısmı hormon replasman tedavisidir. Özellikle son yıllarda yayımlanan bazı yazılarda agresif organ yönetimi uygulamasının bir bileşeni olarak hormon replasman tedavisinin, kardiyovasküler kolaps nedeniyle kaybedilme oranını azalttığı ve potansiyel donör başına alınan organ sayısının arttığı bildirilmektedir. Agresif organ yönetimi uygulamasında yer alan hormon tedavisi, steroid, insülin, tiroid ve vazopresini kapsamaktadır^(30,31,32,33). Standart organ yönetimine oranla başarılı olduğuna ilişkin yazılar artmasına karşın rutin tedavi olarak kabul edilmesi açısından ileri çalışmaların sonuçlarının değerlendirilmesi uygun olacaktır.

TERMOREGÜLASYON:

Beyin sapı ölümünde hipotermi sıkça görülmesi ve hipoterminin diğer tüm organ sistemlerini tehdit edecek sorunlara neden olması, bu açıdan da hastaların tedavi almasını zorunlu kılmaktadır. İlk önlem hastanın ısı kaybının en aza indirilmesidir. Vücut sıcaklığı 36-38°C arasında tutulmalıdır²⁶. Bu amaçla ısıtılmış intravenöz sıvı verilmesi, ısıtıcı battaniyeler, solutulan gazın ısıtılması, ortam sıcaklığının artırılması gibi yöntemler kullanılabilir.

ÖZETLE:

Beyin sapı ölümünün saptanması, hastalara verilen tedavinin yönlendirilmesi ve organ transplantasyon şansının kullanılması açısından önemlidir. Beyin sapı ölümü tanısı, belirli kuralların yerine getirilmesi sonrasında, çağdaş tıbbın olanakları kullanarak verilecek bir karardır. Organ transplantasyonunda yaşanan sıkıntılar nedeni ile potansiyel hastalar yoğun bakıma yatırıldıklarından itibaren özel bakıma alınmalıdırlar. Organ donör bakımı, temelde yoğun bakımlarda uygulanan kritik hasta bakımından farklı olmamakla birlikte, beyin ölümüne bağlı gelişen sürecin iyi bilinmesi gerekir. Yoğun bakımda iyi donör bakımı ile, sınırlı sayıda elde edilen bağışlardan etkin yararlanma ve süreç devamında hasta kaybının en aza indirilmesi olanaklıdır.

KAYNAKLAR

- 1-) Settergren G (2003). Brain death: an important paradigm shift in the 20th century. *Aeta Anaesthesiol Scand* 47:1053-1058
- 2-) Jennett B (1981). Brain death. *Br J Anaesth* 53: 1111-1119
- 3-) Mollaret P, Goulton M (1959). Le coma dépassé. *Rev Neurol* 101:3-15
- 4-) Powner DJ, Ackerman BM, Grenvik A (1996). Medical diagnosis of death in adults: historical contributions to current controversies. *Lancet* 348:1219-1223
- 5-) A definition of irreversible coma. Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to examine the definition of brain death. (1968) *JAMA* 205:337-340
- 6-) Booij LHDJ (1999). *Current Anaesth Crit Care* 10:312-318
- 7-) DeJong W (1998). *Am J Crit Care* 7:13-23
- 8-) Mohandas A, Chou SN (1971). Brain death – a clinical and pathological study. *J Neurosurg* 35:211-218
- 9-) Conference of Medical Royal Colleges and Faculties of the United Kingdom. Diagnosis of brain death (1976). *BMJ* 2:1187-1188
- 10-) An appraisal of the criteria of cerebral death, a summary statement of a collaborative study (1977). *JAMA* 237:982-986
- 11-) Guidelines for determination of death: report of the medical consultants on the diagnosis of death to the President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral research (1981). *JAMA* 246: 2184-2186
- 12-) American Academy of Neurology Practice Parameters for Determining Brain Death in Adults (summary statement) (1995) *Neurology* 45:1012-1014
- 13-) Canadian Neurocritical Care Group. Guidelines for the diagnosis of brain death (2000). *Can J Neurol Sci* 26:64-66
- 14-) Williams MA (1997). *Crit Care Med* 25(1):1787
- 15-) Goulton M, Nouailhat F, Babinet P (1971). Irreversible coma. *Ann Med Interne* 122:479-486
- 16-) Smith M (2004) Physiologic changes during brain stem death- Lessons for management of the organ donor. *J Heart and Lung Transp* 23:9S:S217-222
- 17-) Chen EP, Bittner HB, Kendall SW, Van Tright P (1996) Hormonal and hemodynamic changes in a validated model of brain death. *Crit Care Med* 24:1352-1359
- 18-) Shivalkar B, Van Loon J, Wieland W et al. (1993) Variable effects of explosive or gradual increase of intracranial pressure on myocardial structure and function. *Circulation* 87:230-239
- 19-) Bratton SL, Davis RL. (1997) Acute lung injury in



- isolated traumatic brain injury. *Neurosurgery* 40: 707-712
- 20-) Novitzky D (1997) Donor management :state of the art. *Transplant Proc* 29: 3773-3775
- 21-) Powers BM, van Heerden PV. (1995) The physiological changes associated with brain death: current concepts and implications for treatment of the brain dead donor. *Anesth Intensive Care* 23:26-36
- 22-) Gram HJ, Meinhold H, Bickel U et al. (1992) Acute endocrine failure after brain death? *Transplantation* 54: 851-857
- 23-) Powner DJ, Hendricj A, Lagler RG et al. (1990) Hormonal changes in brain dead patients. *Crit Care Med* 18: 702-708
- 24-) Boyd GL, Phillips MG, Henry ML. (1996) Cadaver donor management. In: Phillips MG, Ed. *Organ procurement, preservation and distribution in transplantation*. 2nd ed Richmond, VA: United Network of Organ Sharing. 81-93
- 25-) Arbour R (2005) Clinical management of the organ donor. *AACN* 16(4):551-580
- 26-) Cohen J, Chemov K, Ben-Shimon O, Singer P (2002). Management of the Brain - dead, heart - beating donor. *IMAJ* 4:243-246
- 27-) Wood KE, Becker BN, McCartney JG et al. (2004) Care of the potential organ donor. *N Engl J Med* 351(26):2730-2739
- 28-) Pennefather SH, Bullock RE, Mantle D et al. (1995) Use of low dose arginine vaopressin to support brain-dead organ donors. *Transplantation* 59:58-62
- 29-) Kutsogiannis DJ, Pagliarella G, Doig C et al. (2006) Medical management to optimize donor organ potential: review of the literature. *Can J Anaesth* 53(8):820-830
- 30-) Salim A, Martin M, Brown C et al. (2006) The effect of a protocol of aggressive donor management: implications for the National organ donor shortage. *J Trauma* 61:429-435
- 31-) Salim A, Martin M, Brown C et al. (2007) Using thyroid hormone in brain-dead donors to maximize the number of organ available for transplantation *Clin Transplant* 21:405-409
- 32-) Rosendale JD, Kauffman HM, McBride MA et al. (2003) Aggressive pharmacological donor management results in more transplanted organs. *Transplantation* 75(4):482-487
- 33-) Salim A, Velmahos GC, Brown C et al. (2005) Aggressive organ donor management significantly increases the number of organs available for transplantation. *J Trauma* 58:991-994