

DERLEME

Yoğun bakım ünitesinde donör bakımı  
Donor care in intensive care unit

Ayşen Erdoğan

Isparta Devlet Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Isparta, Türkiye.

Özet

Organ nakli günden güne artış göstermektedir. Fakat hala potansiyel organ verici sayısı ile nakil planında olan hasta sayısı arasında büyük bir fark vardır. Bu yüzden, potansiyel organ vericisi havuzunun genişletilmesi önemlidir. Potansiyel organ vericisi, beyin ölümü gerçekleşmiş olan veya önemli oranda beyin hasarı olan hastalardır. Nakil yapılan hastalarda sonuçların başarılı olması için organların korunması zorunludur. Bunun için, potansiyel donör bakımının en iyi şekilde yapılması gereklidir. Bu derlemede, beyin ölümü gerçekleşmiş organ donörlerinin bakımı için klinisyenlere patofizyolojik yaklaşım hususunda bilgiler sunulması amaçlandı.

Abstract

Organ transplantation has been increasing day by day. However, there has still been a huge discrepancy between the numbers of potential organ donor and patients candidate for transplant recipient. Therefore, it is highly important to gain organ donor pool. A potential organ donor is defined by the presence of either brain death or a catastrophic injury to the brain. It is mandatory to retrieve organs that offer the greatest likelihood of successful outcomes for the recipients. This strategy necessitates the optimal care of the potential donor, that is, even after brain death has occurred. In this review we present a pathophysiologic approach to the key issues for the clinicians involved in the care of the brain-dead organ donor.

Giriş

Teknolojik gelişimlere paralel olarak tıp biliminde de önemli atılımlar vuku bulmaktadır. Medikal teknolojideki gelişmeler ışığında hem hastalıkların teşhisi daha hızlı ve doğru konulabilmekte hem de hastalıklar daha başarılı tedavi edilebilmektedir. Bu gelişmeler özellikle yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaları çok daha fazla olumlu olarak etkilemekte ve hastaların sağ kalımlarına olumlu katkı sağlamaktadır. Her ne kadar yoğun bakım ünitelerinin daha donanımlı hale gelmesi ile yoğun bakım hastaları daha başarılı olarak tedavi edilir hale gelmiş ve hastaların yoğun bakımda kalış süreleri uzamış olsa da, yoğun bakımda takip edilen komalı hastaların bazılarının esasında beyin fonksiyonlarının geri dönmediği gözlenmiştir. İlk olarak 2 Fransız doktor tarafından tanımlanan ve “coma de’passe (respirator brain)” olarak adlandırılan bu klinik durum, beyin ölümü tanımının temelini oluşturmuştur (1, 2). Böylece geri dönüşü olmayan koma tablosundaki hastalar, organ yetersizliği nedeniyle hayat kalitesi bozulan ve yaşam süreleri kısıtlanan birçok hasta için umut kaynağı olmuştur. İnsandan insana başarılı ilk organ nakillerinin gerçekleştirildiği 20.

yüzyılın ikinci yarısından sonra enfeksiyon ve organ rejeksiyonlarına karşı ilerlemeler kaydedildikçe transplantasyon sonrası yaşamlarını normal şekilde sürdürebilen bireyler var olmaya başlamıştır. Bu durum organ naklinin daha çok tercih edilmesini sağlamış ve daha sık uygulanmasına yol açmıştır. Ancak arz arttıkça talep karşılanamaz hale gelmiş ve sonuçta tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de organ nakli bekleme listeleri giderek uzamıştır. Organ taleplerinin karşılanabilmesi için organ bağışında artış sağlamanın yanı sıra yoğun bakımlarda izlenen potansiyel donörlerin tanınmadan kaybedilmesinin önlenmesi ve potansiyel donör takibinin uygun yapılması da önem arz etmektedir. Zira yetersiz donör izlenmesine bağlı olarak organların ¼’ü kaybedilmektedir. Bu nedenle beyin ölümü tespit edilen hastaların tıbbi tedavi yönetimlerinin gözden geçirilmesi ve donör olduklarında organların alıcıda iyi fonksiyon görmelerinin sağlanması ana hedef olmalıdır. Bu derlemede, yoğun bakımlarda donör takibinin nasıl yapılması gerektiği, donör adayında meydana gelebilecek fizyopatolojik süreçler eşliğinde özetlendi.

## Yoğun Bakım Ünitelerinde Beyin Ölümünün Tespiti

Beyin ölümü kısaca beyin ve beyin sapı fonksiyonlarının geri dönüşsüz olarak durması olarak tanımlanabilir. Ülkemizde, 1979 yılında çıkan ve halen yürürlükte olan kanuna göre beyin ölümünün tespiti şöyle tanımlanmıştır: tıbbi ölüm hali, bilimin ülkede ulaştığı düzeydeki kuralları ve yöntemleri uygulamak suretiyle, kardiyoloji, nöroloji, beyin ve sinir cerrahisi ve anesteziyoloji ve reanimasyon uzmanından oluşan 4 kişilik hekimler kurulunca oy birliği ile saptanır. Olası organ donörlerinin saptanması, organ naklinde kullanılacak organların yarısının kaybedildiği aşamadır. Bu nedenle bu aşama üzerinde önemle durulmalı ve organ nakil koordinatörleri tarafından günlük yoğun bakım ziyaretleri yapılarak Glasgow Koma Skalası (GCS) 7 ve altında olan olgular yakından izlenmelidir. Potansiyel hastalar, subaraknoid kanama dahil serebrovasküler olay geçirmiş olan hastalar, kafa travmalı hastalar ve hipoksik ensefalopatili hastalardır.

Tanı koymak için önce yapısal beyin hasarı saptanır, hasarın kalıcı olduğu muayene ve gözlem süresi ile teyit edilir. Hastanın bilinci kapalıdır, GCS 3'tür. Spontan veya uyaran ile göz açma yoktur. İlaç zehirlenmesi, sedatif, hipnotik veya kas gevşetici kullanımı gibi geri dönüşebilir koma sebepleri dışlanır. Son 24 saatte bu tür ajan kullanımı varsa genel olarak ilacın yarılama süresinin 4 katı kadar süre beklenmelidir. Ciddi metabolik bozukluk varsa gerekli destek tedavi yapılarak düzeltilmeye çalışılır. Vücut ısısı  $<32^{\circ}\text{C}$  ise varsa hasta ısıtılır. Hipotansiyon varsa gerekli inotrop ajanlarla serebral ve kardiyak perfüzyon basıncı sürdürülmeye çalışılır. Nörolojik muayene yapılarak klinik veriler elde edilir. Supraorbital bölge, tırnak yatakları gibi bölgelere ağrılı uyaran verilerek ağrılı uyaranlara cevap alınamadığı gösterilir. Beyin sapı refleksleri test edilir. Pupiller parlak, ışığa yanıtız ve dilatedir (4-9 mm). Kornea refleksi yoktur. Vestibülo-oküler refleks yoktur. Okulosefalik refleks yoktur. Faringeal ve trakeal refleksler yoktur. Son olarak apne testi ile beyin sapı reflekslerinin hiçbirinin olmadığı gösterilir. Apne testi için ön koşullar sağlanmalıdır: hasta stabil olmalıdır, hipotansiyon ve hipoksemi olmamalıdır.

Bu ön koşullar sağlandıktan sonra kan gazlarının değerlendirmesinde hipoksi ve hiperkarbi olmamalıdır (Pa  $\text{CO}_2 \geq 40$  mmHg). Daha sonra hasta 10-30 dk süresince %100  $\text{O}_2$  ile ventile edilerek  $\text{Fi O}_2$ 'nin  $\geq 200$  mmHg olması sağlanmalıdır. Hasta, kanülden 8-10 lt/dk oksijen verilmek suretiyle hemodinamik parametreleri ve saturasyonu sıkı takip ederek ventilatörden ayrılır. Disritmi, hipotansiyon, desaturasyon olmaması durumunda yaklaşık 6 dk. boyunca spontan solunumun olmadığı gözlenerek kan gazı analizi yapılır. Pa  $\text{CO}_2$ 'nin  $\geq 60$  mmHg ve üzerinde olması durumunda apne testi pozitif kabul edilir. Altta yatan akciğer hastalığı varsa bazal  $\text{CO}_2$  değerinin  $\geq 20$  artışı pozitif kabul edilir.

## Fizyopatolojik Bulgular Eşliğinde Donör Takibi

Donör bakımının temel prensipleri Tablo 1'de özetlendi.

Tablo 1. Temel prensipler.

1. Kalp debisinin optimal düzeyde tutulması ve doku Per füzyonunun sağlanması
<ul style="list-style-type: none"><li>Ortalama kan basıncı <math>&gt;65</math> mmHg olmalı (ideali 70-90 mmHg)</li><li>Santral venöz basınç 6-8 mmHg olmalı</li></ul>
2. Sıvı ve elektrolit dengesinin sürdürülmesi
<ul style="list-style-type: none"><li>İdrar çıkışı 1-2 ml/kg/saat olmalı</li></ul>
3. Yeterli ventilasyon ve pulmoner stabilizasyonun sağlanması
<ul style="list-style-type: none"><li>Parsiyel oksijen basıncı 80-100 mmHg arası olmalı</li><li>Parsiyel karbondioksit basıncı 35-40 mmHg olmalı</li><li>Oksijen saturasyonu <math>&gt;95</math> olmalı</li><li>pH 7.35-7.45 aralığında tutulmalı</li><li>Laktat seviyesi normal tutulmalı</li></ul>
4. Donörün enfeksiyonlardan korunması
5. Diyabetes insipidus gelişmesinin önlenmesi
6. Organların fonksiyonların sürdürüleceği vücut ısısının korunması ( $35-37^{\circ}\text{C}$ )
7. Nefrotoksik ilaçlardan (Aminoglikozid) ve non-steroid anti-enflamatuar ilaçlardan kaçınılması

Kafa içi kanama, kafa travması veya serebrovasküler olay sonrası kafa içi basınç akut olarak artar ve artış kademeli olarak devam eder. Artan basınç kitle etkisi ile bozulmuş olan serebral dolaşımı daha da kötüleştirir ve bir kısır döngü ortaya çıkar. İskeminin tetiklediği ödem kafa içi basıncını daha da artırır. Bu kısır döngü kafa içi dolaşım tamamen duruncaya kadar progresif olarak devam eder. Artmış kafa içi basınç beyin sapının kafa tabanında sıkışmasına ve herniasyonuna neden olur (3). Bu süreçte meydana gelen patofizyolojik değişiklikler, hastadan hastaya, beyin ölümünün nedenine ve süresine bağlı olarak değişir. Ponsta iskemi oluşması ile Cushing cevabı meydana gelir ve bradikardi ve hipertansiyon oluşur (Şekil 1). Medulla ileylen iskemi sempatik uyarı artışı ile sonuçlanır ve artmış sempatik aktivite sonucu taşikardi ve hipertansiyon oluşur. Öte yandan, spinal sempatik yolun kesintiye uğraması sonucu sempatik denervasyon meydana gelir. Hipofiz ve hipotalamus işlevleri değişik oranlarda etkilenir (Şekil 1).



**Kardiyovasküler değişiklikler:** Beyin iskemisi veya artmış kafa içi basınca bağlı olarak vazomotor kontrol kaybolur ve dolaşımdaki katekolamin seviyeleri hızla artar. Otonom aktivitenin yoğun olduğu bu dönem "katekolamin fırtınası" olarak adlandırılır. Hipertansiyon, taşikardi, kalp debisinde ve sistemik damar direncinde artış meydana gelir (4). Bu evreyi kardiyovasküler kollaps evresi takip eder. Sempatik aktivitenin kaybolması ve sistemik vasküler direncin hızla azalması ile hipotansiyon başlar (Şekil 1). Her hastada farklı semptomlar görülebilmekle birlikte hipertansiyonu izleyen hipotansiyon, taşikardi-bradikardi atakları, EKG'de atriyal ve ventriküler aritmiler, ileti bozuklukları, ST ve T dalga değişiklikleri meydana gelebilir. Akabinde miyokard iskemisi, miyokard fonksiyonlarında bozulma, pulmoner hipertansiyon, akciğer ödemi ve kardiyak arrest gelişebilir (Şekil 1). Bu aşamada öncelikle altta yatan neden tespit edilmeli ve altta yatan nedene yönelik tedavi yapılmalıdır. Bunun yanında destek tedavisine başlanmalıdır. Özellikle katekolamin fırtınası döneminin geçici bir evre olduğu göz önüne alınarak esmolol gibi kısa etkili  $\beta$  blokörler verilmelidir. Supraventriküler taşikardi varsa amiodaron verilebilir. Ventriküler aritmilerde lidokain iyi bir seçenektir. Hasta verapamil veya diltiazem türü kalsiyum kanal blokörü kullanılıyorsa negatif kronotrop etkileri göz önüne alınmalıdır. Digoksinin proaritmijenik etkisi vardır ve splanknik yatakta vazokonstriksiyon yaparak organ iskemilerine yol açabilir. Hastada bradikardi varsa hemodinamiye göre tedavi düzenlenmelidir. Eğer hemodinamiyi bozuyorsa tedavi edilmelidir. Atropin etkisizdir, fayda/zarar oranı dikkate alınarak dopamin, izoprenalin ve adrenalin gibi pozitif inotropik ajanlar kullanılabilir. Kardiyovasküler sisteme yönelik tedavide amaç, organların metabolik ihtiyaçlarını karşılamak ve organ iskemisini önlemek veya azaltmaktır. Hemodinamik hedefler, 100'ler kuralı olarak tanımlanmıştır: sistolik kan basıncı  $>100$  mmHg (ortalama arter basıncı  $>65$  mmHg), kalp hızı  $<100$  atım/dk, idrar çıkışı  $>100$  ml/saat, hematokrit  $>30$ ,  $pO_2 >100$  mmHg ve santral venöz basınç  $10$  mmHg.

**Pulmoner değişiklikler:** Kafa travması sonrası aspirasyon pnömonisi, akciğer hasarı ve nörojenik akciğer ödemi nedeniyle pulmoner komplikasyonlar sık gelişir (Şekil 1) (5). Sempatik aktivitenin arttığı hastalarda ortaya çıkan sistemik enflamatuar yanıt pulmoner kapiller geçirgenliği artırır. Tedavide amaç, enfeksiyonla mücadele, öksürük refleksi olmadığından mukus birikimini önlemek için yeterli aspirasyon, atelektaziyi önlemek için yeterli pozitif basınç uygulamak, akciğer içi basınçların artmasını önlemek, yeterli oksijenizasyon sağlamak ve karbondioksit birikimini engellemektir. Mümkün olduğunca  $PaO_2 \geq 100$  mmHg olmalı, pH 7.35-7.45 ve  $PaCO_2$  de 35-45 mmHg aralığında tutulmalıdır. Bronkospazm varsa tedavi edilmelidir. Sıvı dengesini sağlarken pulmoner konjesyonun gelişmemesine dikkat edilmelidir.

Hipoksi varsa ayırıcı tanıya gidilerek tedavi sağlanmalıdır (6).

**Endokrin sistemdeki değişiklikler ve sıvı elektrolit dengesi:** Hipofiz fonksiyon kaybı nedeniyle endokrin sistemde bazı patofizyolojik değişiklikler meydana gelir. Arka hipofizden salgılanan anti-diüretik hormon (ADH) eksikliği sonucu santral diabetes insipitus (Dİ) ortaya çıkar ve hemodinamik instabilite oluşur. Bu durumda poliüri meydana gelir saatlik idrar çıkışı artar ( $>4$  ml/kg) üzerindedir. İdrar dansitesi genellikle  $<1005$ 'tir. Eş zamanlı alınan numunelerde idrar ozmolaritesi  $\leq 300$  mOsm/lt iken serum ozmolaritesi  $\geq 300$  mOsm/lt'dir. Aşırı idrar çıkışı sonucu hipovolemi, hipernatremi, hiperozmolarite oluşur. Beyin ölümünde Dİ gelişmesi şart değildir ancak sıklıkla ortaya çıkar. Tedavide, hipotonik solüsyonlarla sıvı replasmanı yapılmalı, glisemik oynamalar ve potasyum değişikliklerini en aza indirmek için nazogastrik yolla musluk suyu verilmeli, idrar çıkışı 1-2 ml/saat düzeyinde tutulmaya çalışılmalıdır. Şiddetli vakalarda agresif sıvı replasmanına rağmen yeterli balans sağlanamayabilir. Bu durumda, desmopressin asetat (Minirin®) 2-4  $\mu$ g/gün dozunda verilebilir. Etki süresinin uzun olması ve vazopressör etkilerinin olmaması avantajdır. Tedavi etkinliği, sıkı elektrolit ve ozmolarite takipleri ile yapılır (6, 7). Ön hipofiz hormonlarının etkisi ile insülin salınımı artar, kortizol ve tiroid hormonlarının seviyeleri düşer. Buna bağlı olarak hiperglisemi, anerob metabolizmasında artış olur ve metabolik asidoz görülebilir. Kafa içi basınç artışını azaltmak için kullanılan mannitol ve kortizolün de etkisi ile periferik insülin direnci artar ve hipernatremi görülebilir. Hipernatremi tedavisi için glikozlu hipotonik sıvı kullanımı sonucu tablo daha da karmaşıklaşır. Kan sodyum seviyesinin  $>155$  meq/lt olması durumunda mannitol tedavisi kesilmeli ve kontrendikasyon yoksa gastrointestinal sistemden sıvı replasmanı yapılmalıdır. Diürezin kontrol edilmekte zorlanıldığı vakalarda gastrik yoldan yoğun sıvı verilmesi vazomotor tonus kaybı sonucu emilim hızını aşabilir. İntravenöz sıvı yönetimi kristaloid ve kolloid sıvılarla yapılabilir. Kanamaya bağlı hemodinamik instabilite durumunda kan ürünleri kullanımı düşünülmeli ancak antijenik uyarılmaya yol açabileceği unutulmamalıdır. Santral venöz basıncın  $10$  mmHg ve hematokritin  $\%30$  civarında tutulması hedeflenmelidir.

Hiperglisemi için insülin infüzyonu verilerek kan şekeri en azından  $<200$  mg/dl'de tutulmaya çalışılmalıdır. Daha yüksek glisemi seviyeleri osmotik diürez yoluyla tabloyu daha da içinden çıkılmaz hale getirebilir. Hiperozmolarite durumunda karaciğer hücreleri ozmotik basınç etkisi ile dehidrate hale gelir. Bu durum, nakil sonrası karaciğer fonksiyonlarında bozulmaya yol açabilir (6-8). Tüm tedavi girişimlerine rağmen hipotansiyonu kontrol edilemeyen olgularda artmış sempatik aktivasyonun tiroid hormonlarındaki sorundan kaynaklanabileceği akılda tutulmalıdır (9).

Beyin ölümü sonrası genellikle T3 ve T4 düzeyleri düşer. Tiroid hormon tedavisi henüz standart bir tedavi seçeneği olmasa da kardiyak allogreft fonksiyonunu iyileştirir (9). Endokrin sistem bozukluklarını önleyerek kardiyovasküler stabilite sağlamalıdır.

Böylece donör başına elde edilebilecek organ sayısını artırabiliriz. Bunun için, insülin (en az 1 ünite/saat, kan şekeri 80-150 mg/dl aralığında tutulacak şekilde), T3/T4 (4/20 µg bolus + 3/10 µg/saat infüzyon), metilprednizolon (15 mg/kg/gün) ve vazopresin (1 ünite bolus, 0.5-2.4 ünite/saat) verilebilir.

**Hipotermi:** Beyin ölümü gerçekleşmiş olan olgularda vücut ısısı genellikle 31.5-34°C arasındadır. Bu değerler hastada vazokonstriksiyon ve miyokard depresyonuna yol açabilir, aritmi ve koagülopatiyi tetikleyebilir. Hipotermide durumunda enzimatik aktivitede yavaşlama ve ilaçların metabolizmasında azalma meydana gelir. Hemoglobinin disosiyasyon eğrisinin sola kayması ile dokulara O<sub>2</sub> verilmesi zorlaşır. Böbrek fonksiyonlarında bozulma ve elektrolit dengesizliği oluşur. Hastayı hipoterminin sistemik etkilerinden korumanın en kolay yolu hipotermiyi engellemektir. Amaç vücut sıcaklığını 36°C civarında tutmaktır. Hasta derhal pasif ısıtmaya alınmalıdır. Bu amaçla, ısıtıcı battaniyeler kullanılmalı, ortam sıcaklığı artırılmalı, solunan gazları ısıtılmalı ve intravenöz sıvılar ısıtılarak verilmelidir (6, 7).

**Koagülasyon değişiklikleri:** Beyin ölümünde endotel hücreleri, lökositler ve trombositler aktive olur. Hasarlı beyin dokusundan salınan doku tromboplastini ile yoğun damar içi pıhtılaşma gelişebilir. İnotropik ajanlardan dopaminin 10 µg/kg/dakikanın altında kullanımında transplantasyon sonrası nakledilen organlarda olumsuz bir etkiye neden olmadığı gösterilmiştir. Dobutamin, miyokard kontüzyonu ve/veya kalp yetersizliği varsa tercih edilir. Splanknik yatakta vazokonstriktör etki olabileceği akıldaki tutulmalıdır. Son yıllarda kullanıma giren noradrenalinin sempatik aktivasyon yapmaksızın tansiyonu yükseltici etkileri kullanımını popüler hale getirmiştir (6, 7).

Sonuç olarak, Ülkemizde oldukça düşük olan organ bağıışı oranını artırmak için öncelikle yoğun bakım hekimlerinin potansiyel donör olabilecek hastalar konusunda dikkatli olmaları gerekmektedir. Beyin ölümünün gerçekleştiğinin hızlı ve doğru bir şekilde teşhis edilmesi, beyin ölümü teşhis edildikten sonra mümkün olan en kısa sürede kesin beyin ölümü olduğunu bildiren raporun düzenlenmesi önemlidir. Aile görüşmelerini mutlaka deneyimli ve eğitimli bir organ nakli koordinatörünce yapılmalı ve medyayı da kullanarak toplumun organ bağıışı konusunda eğitilmesi gerekmektedir. Donör adayları belirlendikten sonra, donör bakımının en iyi şekilde yapılmalı, nakil gerçekleşinceye kadar nakil edilecek organların fonksiyonlarının iyi korunması için süreç iyi yönetilmelidir.

Her ne kadar donör bakımı yakın takip gerektiren temel kritik hasta bakımı ile aynı olsa da beyin ölümü patofizyolojisinin iyi bilinmesi gereklidir. Donörü organ transplantasyonu için uygun durumda tutabilmek, yeterli destek tedavisi ve iyi bir bakımla mümkün olabilecektir.

Bunun için, donör adaylarının takibi en uygun yoğun bakım şartlarında deneyimli ekiplerce yapılmalı ve patofizyolojik süreçler dikkate alınarak tedavi stratejileri belirlenmelidir. Tüm bu basamaklar başarı ile sağlandığı takdirde, ülkemizde de donör sayısı artacak, organ bekleme listeleri kısalacak ve gelişmiş ülkeler düzeyinde organ nakil oranlarına ulaşmak mümkün olabilecektir.

#### Kaynaklar

1. Moseley JI, Molinari GF, Walker AE. Respirator brain. Report of a survey and review of current concepts. Arch Pathol Lab Med. 1976; 100: 61-64.
2. Halevy A, Brody B. Brain death: reconciling definitions, criteria, and tests. Ann Intern Med. 1993; 119: 519-525.
3. Smith M. Physiologic changes during brain stem death-lessons for management of the organ donor. J Heart Lung Transplant. 2004; 23(9 Suppl): S217-22.
4. Tuttle-Newhall JE, Collins BH, Kuo PC, Schoeder R. Organ donation and treatment of the multi-organ donor. Curr Probl Surg. 2003; 40: 266-310.
5. Bratton SL, Davis RL. Acute lung injury in isolated traumatic brain injury. Neurosurgery. 1997; 40: 707-712.
6. Wood KE, Becker BN, McCartney JG, D'Alessandro AM, Coursin DB. Care of the potential organ donor. N Engl J Med. 2004; 351: 2730-2739.
7. Kutsogiannis DJ, Pagliarello G, Doig C, Ross H, Shemie SD. Medical management to optimize donor organ potential: review of the literature. Can J Anaesth. 2006; 53: 820-830.
8. Salim A, Velmahos GC, Brown C, Belzberg H, Demetriades D. Aggressive organ donor management significantly increases the number of organs available for transplantation. J Trauma. 2005; 58: 991-994.
9. Salim A, Martin M, Brown C, Inaba K, Roth B, Hadjizacharia P, Mascarenhas A, Rhee P, Demetriades D. Using thyroid hormone in brain-dead donors to maximize the number of organs available for transplantation. Clin Transplant. 2007; 21: 405-409.