

# Razvoj kirurških tehnika u transplantaciji bubrega

---

Vrebac, Ilinko

Master's thesis / Diplomski rad

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:838077>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-06-17**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Ilinko Vrebac

RAZVOJ KIRURŠKIH TEHNIKA U TRANSPLANTACIJI BUBREGA

Diplomski rad

Rijeka, 2016.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Ilinko Vrebac

RAZVOJ KIRURŠKIH TEHNIKA U TRANSPLANTACIJI BUBREGA

Diplomski rad

Rijeka, 2016.

Mentor rada: **Doc. dr. sc. Josip Španjol, dr. med.**

Diplomski rad ocijenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_ pred povjerenstvom u sastavu:

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

Rad sadrži 30 stranica, 8 slika, 3 tablice, 22 literaturna navoda.

*Ovaj rad posvećujem mom najvećem heroju mojem ocu  
i mojoj majci koja me naučila vjerovati u bezuvjetnu ljubav i život.*

*Duboko zahvaljujem svim svojim učiteljima  
na znanju kojeg su mi nesebično prenijeli,  
a posebno mentoru ovog rada, Doc. dr. sc. Josipu Španjolu.*

## Sadržaj

1. Uvod.....	1
2. Svrha rada.....	6
3. Pregled literature .....	7
3.1. Kronična bubrežna bolest.....	7
3.2. Donor - primatelj - HLA.....	11
3.3. Transplantacija bubrega .....	16
4. Rasprava.....	23
5. Zaključci .....	25
6. Sažetak .....	26
7. Summary.....	27
8. Literatura .....	28
9. Životopis.....	30

## **Popis skraćenica i akronima**

KBB = kronična bubrežna bolest

TSKBB = terminalni stadij kronične bubrežne bolesti

NBF = nadomještanje bubrežne funkcije

HLA = humani leukocitni antigen

6-MP = 6-merkaptopurin

KBC = Klinički bolnički centar

NIDDB = Nacionalni institut za dijabetes digestivne i bubrežne bolesti

GF = glomerularna filtracija



## 1. Uvod

Kronična bubrežna bolest (KBB) ili kronično renalno zatajenje kako se nekada zvalo pojam je koji objedinjuje sve stupnjeve oštećenja renalne funkcije, od blagog i umjerenog pa sve do teškog oštećenja što naposljetku dovodi do bubrežnog zatajenja. Zadnjih par desetljeća ova kronična bolest postala je jedan od vodećih javnozdravstvenih problema kod nas i u svijetu (1). Svakodnevno naši bubrezi filtriraju oko 180 litara krvi. Kada znamo da u prosjeku čovjek ima od 7 do 8 litara krvi to znači da se naš cjelokupni volumen krvi filtrira 20 do 25 puta na dan (1). Osim ove nevjerojatno zadivljujuće i životno važne funkcije naši bubrezi važna su karika u stvaranju novih krvnih stanica, čvrstoći kostiju, kontroli krvnog tlaka, regulaciji acido-bazne ravnoteže i mnogim drugim funkcijama koje su zaslužne za održavanje homeostaze u organizmu. Istraživanja provedena u svijetu u više zemalja i gotovo na svim rasama pokazala su nam kako otprilike 1 od 9 osoba ima neki oblik oštećenja bubrega (1). Terminalni stadij kronične bubrežne bolesti (TSKBB) je posljednji nivo oštećenja bubrega i njihove funkcije koji dovodi do ozbiljnih posljedica za ljudski organizam pa i do smrti a sve zbog zatajenog funkcioniranja bubrega. Usprkos razvoju znanosti, tehnologija i metoda u polju nadomještanja bubrežne funkcije (NBF) i dalje postoji visoki broj ne bubrežnih komplikacija TSKBB koje znatno imaju utjecaj na oboljenje i smrtni ishod u pacijenata sa KBB . Najučestalije komplikacije su u vaskularnoj i srčanoj domeni, prema većini podataka iz nacionalnih registara oko 50% smrtnosti u TSKBB uzrokovati će upravo srčano-žilne komplikacije (1).

Zanimljiva informacija je da je porast srčanih i vaskularnih bolesti u posljednjih 20 godina doveo i do veće pojavnosti TSKBB. Što nam dokazuje kako je cijeli srčano-vaskularno-renalni sustav povezan i kvar u jednom dijelu ovog delikatnog sustava uzrokovati će probleme nakon nekog vremena i u ostalim dijelovima kruga.

Kako bi se uspješno borili protiv TSKBB danas koristimo osim medikamenata, specijalnih dijeta, holističkog pristupa i 3 metode NBF. Prve metode koje smo otkrili jesu hemodijaliza i peritonejska dijaliza, a nakon njih razvili smo i transplantaciju bubrega o kojoj će se detaljnije govoriti u nastavku ovog rada.

Priča o transplantaciji bubrega započinje sa nekoliko prvih pokušaja ksenotransplantacija i eksperimenata u transplantiranju u raznim europskim gradovima kao što su Berlin, Beč i Lyon (2). Zahvaljujući napretku kirurgije krajem 19. stoljeća došlo je i do razvoja kirurških tehnika na krvnim žilama što je motiviralo liječnike na pokušaje prvih transplantacija. Matheiu Jaboulay 1906. koristeći bubrege koze i svinje napravio je jedne od prvih ksenotransplantacija na čovjeku, ali nažalost oba su bubrega vrlo brzo zakazala (3). No ključnim za razvoj bubrežne transplantacije upravo se pokazao njegov učenik Alexis Carrel, koji je već tada shvatio da je kirurški dio transplantacije riješen i dobar ali da biološka reakcija (odbacivanje) koja dolazi nakon same transplantacije koči potpuni uspjeh transplantacije (3). Za svoja otkrića, znanje i rad u polju vaskularne kirurgije i transplantacije organa i krvnih žila biva nagrađen Nobelovom nagradom 1912. godine.

Posebno je imao dobru kiruršku tehniku, znanje o venskim transplantatima i vaskularnim anastomozama. Njegov uporni rad doveo je do toga da je uspješno replantirao ekstremitete pasa 60 godina ranije nego su drugi uspjeli isto na čovjeku (slika 1).



Slika 1: Alexis Carrel sa psima kojima je uspješno replantirao ekstremitete (1)

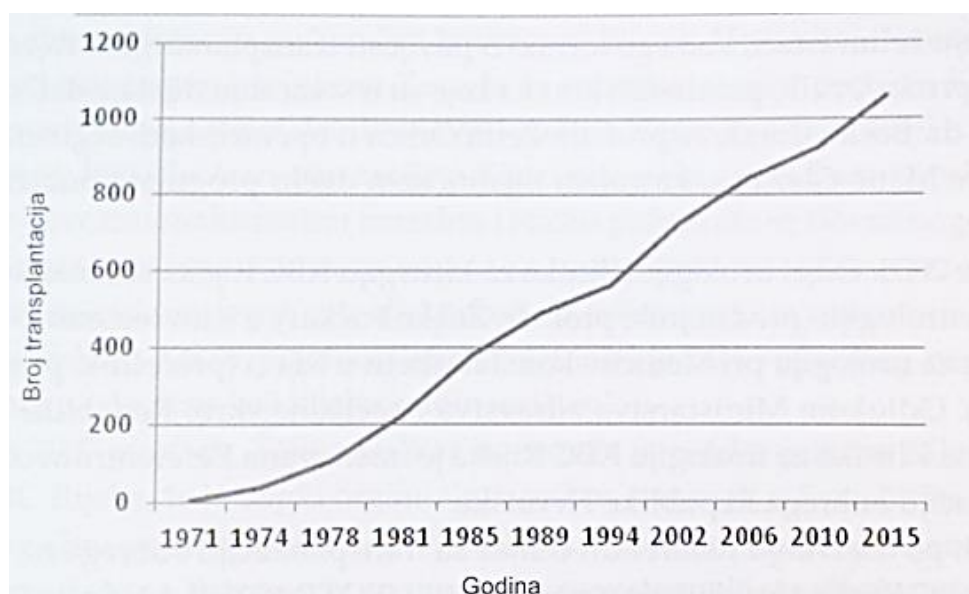
Sljedeći značajniji napredak dolazi kada Murray surađujući s Merrilom 1954. izvršava transplantaciju bubrega od identičnog blizanca. Primatelj je živio sljedećih 8 godina a umire od infarkta miokarda uz potpuno funkcionalni graft. Ovaj događaj se smatra prvom uspješnom izvedenom transplantacijom i oba liječnika su dobili Nobelovu nagradu za medicinu (2). Današnja era metoda NBF započinje krajem 50-ih pojavom hemodijalize. Dausset 1958. otkriva prve humane leukocitne antigene (HLA) što je ubrzo dovelo do raznih otkrića na polju imunosupresivne terapije. Otkriva se 6-merkaptopurin (6-MP) i njegovo imunosupresivno svojstvo. 6-MP počinje se primjenjivati u transplantacijskim programima ali bez prevelikog uspjeha (3).

Zatim Hitching i Elion razvijaju derivat 6-MP kojeg nazivaju azatioprin. Mollaret i Goulon 1959. objavljuju informacije o fenomenu smrti moždane smrti. Što je potaklo Hamburgera da 1962. presadi i prvi bubreg uzet od moždano mrtvog pacijenta. 1966. godine Kissmeyer-Nielsen otkriva hiperakutno odbacivanje presađenog bubrega zbog AB0 inkompatibilnosti (3).

Borel 80-ih otkriva jako imunosupresivno svojstvo ciklosporina. Ciklosporin je značajno povećao preživljenje primatelja nakon transplantacije bubrega što je potaklo i učestalije presađivanje ostalih organa u tijelu. U današnje vrijeme pojava takrolimusa u prvom redu ali i ostalih imunosupresiva unaprijedila je mogućnost izbora na polju imunosupresije.

U Hrvatskoj i Rijeci priča o transplantaciji bubrega započinje na Sušaku zahvaljujući prof. dr. Vinku Frančiškoviću. Ovaj izniman čovjek pokrenuo je razvoj hemodijalize i eksperimentalne transplantacije na animalnim modelima (2). Nakon dugo vremena i iscrpnih priprema došlo je i do prve transplantacije učinjene 30. siječnja 1971. godine. 1994. godine učinjena je prva simultana transplantacija bubrega i gušterače. Od tada na impresivnu listu uspješnih transplantacija dodane su još i prva transplantacija dječjeg bubrega, prva transplantacija dvaju bubrega jednoj osobi, te prva ortotopna transplantacija (3). Klinika za urologiju Kliničkog bolničkog centra (KBC) Rijeka utemeljena je 2005. a 2007. postaje Referentni centar za transplantaciju bubrega Republike Hrvatske.

Od prve transplantacije pa sve do danas broj transplantacija na Klinici za urologiju podigao se na 1061 transplantaciju (slika 2). No nije se stalo na tome nego je 2008. uveden i eksperimentalni program istraživanja raznih problema u transplantaciji na malim animalnim modelima koji bi u budućnosti mogao dovesti do značajnih pomaka u transplantaciji bubrega.



Slika 2: Broj transplantacija bubrega učinjenih u KBC Rijeka od 30.01.1971 do 13.07.2015 (3)

## **2. Svrha rada**

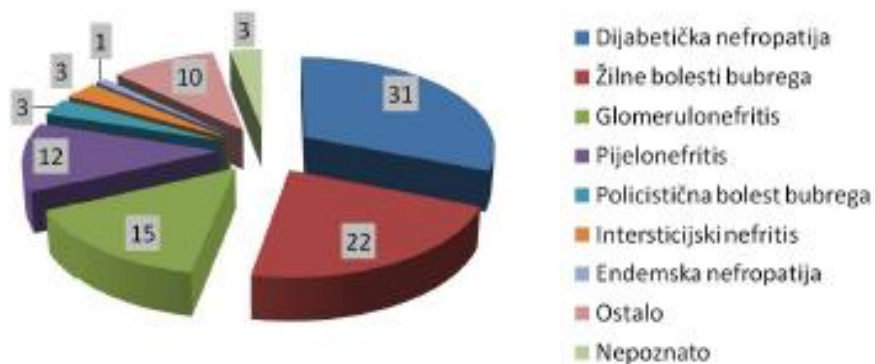
Svrha mog rada je uz detaljan pregled sveukupne literature dostupne u medicinskim knjigama, znanstvenim člancima, statistički značajnim rezultatima otkrivenim u novijim znanstvenim istraživanjima i relevantnim podacima iz raznih udruženja liječnika objediniti znanje o transplantaciji bubrega. Kroz sažeta poglavlja objasniti razvoj tehnika i protokola, te visoki napredak medicinske struke u cjelokupnom polju renalne transplantacije.

### 3. Pregled literature

#### 3.1. Kronična bubrežna bolest

Kronična bubrežna bolest u današnjem svijetu nažalost još uvijek je u visokom postotku pojavnosti. Jasno je da kod ove bolesti projekcija razvoja oštećenja uvijek je uzlazna i nakon određenog vremena stanje pacijenta će se pogoršati, ali to ne znači da nema rješenja, naprotiv uznapredovanje bolesti možemo usporiti ili renalnom transplantacijom potpuno izliječiti bolesnika od KBB (4). Nekada u prošlosti metode NBF koristile su se samo sporadično u ljudi sa posebnim indikacijama, ali danas razvojem medicine i znanosti one se primjenjuju rutinski. Metode koje su nam na raspolaganju su metode dijalize i transplantacija bubrega. Pacijenti koji su dobro pripremljeni mogu uspješno i cjeloživotno liječiti KBB i doživjeti duboku starost sa svim čarima koje život donosi (5). Kako bi shvatili ozbiljnost i porast pojave KBB do razine koja poprima obrise pandemije najbolje je pogledati rezultate istraživanja američkog Nacionalnog instituta za dijabetes digestivne i bubrežne bolesti (NIDDB ili am. Nacional Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases NIDDK) koji nam govore da 1 od 10 osoba ima neko od oštećenja bubrežne funkcije (3). Kod njih uzrok smrti od bubrežne bolesti je na 9 mjestu. Zanimljivo je da kod mlađih osoba (20-64 god.) incidencija prepoznate KBB je oko 0,5% i nije previše rasla u zadnjih par godina dok je kod starijih od 65 incidencija porasla sa 1,8% na 4,3%!

Također bitno je naglasiti da po podacima NIDDB prevalencija KBB drastično raste s godinama pa kod starijih od 70 imamo prevalenciju od 47%. Incidencija TSKBB polako raste od 1980 da bi do danas dosegla i zadržala se na oko 340 ljudi na milijun stanovnika. Od ostalih podataka moram izdvojiti 4 puta veću incidenciju TSKBB kod pripadnika crne rase, dok je kod spolova incidencija KBB podjednaka ali je zato veća incidencija TSKBB kod muškaraca nego kod žena. Bolesti i uzroci koji dovode do KBB i oštećuju bubrege su razni, među njima najviše su se istaknuli dijabetička nefropatija, hipertenzija, razne vaskularne bolesti te glomerularna bolest (primarna i sekundarna) (6). Relevantne podatke najčešćih uzroka KBB u Hrvatskoj pronašao sam za 2008. godinu (slika 3).



Slika 3. Najčešći uroci KBB kod pacijenata na dijalizi u Hrvatskoj u postocima (1)



U prošlosti vrlo često se događalo da se KBB ne prepozna na vrijeme i pogotovo ne liječi adekvatno (2). Jedan od glavnih razloga tomu bio je nedostatak točne definicije KBB i nepostojanje opće prihvaćene klasifikacije stadija KBB. No 2002. godine američka Nacionalna renalna zaklada (National Kidney Foundation NKF) objavila je definiciju, kriterije, liječenje i prevenciju te razne komplikacije KBB. Njihova definicija je da KBB predstavlja bubrežno oštećenje ili smanjenje funkcije duže od 3 mjeseca (1). Predložili su da se glomerularna filtracija (GF) uzme kao parametar za mjerenje renalne funkcije. Osim smanjenja GF koji je glavni kriterij za postavljanje dijagnoze KBB tu se nalaze i bitni parametri poput biokemijske pretrage krvi, patološkog nalaza u mokraći, radioloških i pato-morfoloških nalaza (tablica 1).

Tablica 1. Proteinski biomarkeri bubrežnog oštećenja (rana detekcija) (1)

Biomarker	Pridružena ozljeda
Cystatin C	Ozljeda proksimalnog tubula
NGAL	Ishemija i nefrotoksičnost
KIM-1	Ishemija i nefrotoksičnost
NHI3	Ishemija, pre i post-renalno akutno zatajenje
Citokini (IL-6, IL-8, IL-18)	Nefrotoksičnost, odgođena funkcija grafta
Actin-actin depolimeraza F	Ishemija i odgođena funkcija grafta
$\alpha$ - GST	Ozljeda proksimalnog tubula, akutno odbacivanje
$\pi$ - GST	Ozljeda distalnog tubula, akutno odbacivanje
L-FABP	Ishemija i nefrotoksičnost
Netrin-1	Ishemija i nefrotoksičnost, sepsa
Keratin-derivirani kemokin	Ishemija i odgođena funkcija grafta

Kratice: NGAL= lipokalin neutrofila povezan s gelatinazom, KIM= molekula ozljede bubrega, NHI= natrij-hidrogen izmjenjivač, GST = glutation S-transferaza, L-FABP= protein vezan za masne kis. L tip

GF se mjeri složenom formulom koja mjeri koncentraciju kreatinina u plazmi. Primjena ove formule je složena i komplicirana pa zato postoje računalni programi koji je izračunavaju za nas. Stadije KBB odredit ćemo prema smanjenju GF (tablica 2).

Tablica 2. Stadiji KBB (1)

Stadij	Opis	GF ml/min/1,73 m <sup>2</sup>
1	Oštećenje bubrega uz normalnu GF	≥ 90
2	Blago smanjenje GF	60 – 89
3	Umjereno smanjenje GF	30 – 59
4	Znatno smanjenje GF	15 – 29
5	Završni stadij bubrežne bolesti	< 15

GF = glomerulska filtracija

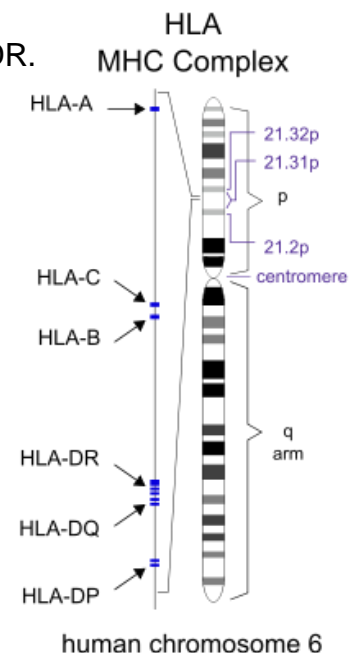
Pravovremeno postavljanje dijagnoze KBB i adekvatno liječenje može usporiti napredovanje bolesti i olakšati život pacijenta. U 1 i 2 stadiju pacijenti se još i mogu kontrolirati kod obiteljskog liječnika, no od 3 stadija potrebno je uključiti specijalista. U 3 stadiju mogu se pojaviti poremećaji metabolizma minerala ili anemija pa je bitno detaljnije pratiti stanje pacijenta. 4 stadij je uvod u TSKBB i u ovom stadiju pacijenta upoznajemo s metodama NBF i pripremamo ga za jednu ili više njih (7) (tablica 3).

Tablica 3. metode NBF u TSKBB (1)

Metoda nadomjesnog liječenja	Vrsta nadomjesnog liječenja
Hemodijaliza (HD)	HD u centru HD u satelitskom centru Kućna HD
Peritonejska dijaliza (PD)	Kontinuirana ambulantna PD (CAPD) Automatizirana PD (APD)
Transplantacija bubrega (Tx)	Tx od umrle osobe Tx od živućeg srodnika Tx od nesrodne živuće osobe

### 3.2. Donor - primatelj - HLA

Uspješna renalna transplantacija najbolja je metoda NBF (8). Naravno da bi transplantacija bila uspješna potrebno je slijediti protokole i visoko razvijeni postupak pripreme pacijenta za samu operaciju te brige za pacijenta nakon operacije (9). Najčešće pacijent odlazi na transplantaciju nakon jedne od metoda dijalize dok se pre-emptivna transplantacija (kada se prvo izabere transplantacija kao metoda NBF) rijetko radi u nas. Da bi smo shvatili zašto se transplantacija bubrega i općenito transplantacija solidnih organa unaprijedila i broj operacija povećao trebamo pogledati prema imunologiji koja je jedna od glavnih okosnica transplantacije (10). Razvoj ovog medicinskog polja omogućio je bolje spoznaje o našem imunološkom sustavu i pronašao nova rješenja za problem odbacivanja presađenih organa. Ključnu ulogu u imunološkoj priči igra HLA sustav (slika 4). Da bi odabrali idealnog donora i primatelja moramo imati informacije o AB0 sustavu krvnih grupa i HLA sustavu. U praksi želimo postići što veću podudarnost ova dva sustava između donora i primatelja a pogotovo podudarnost gena HLA – DR.



Slika 4. HLA regija 6 kromosoma(13)

Donor je prva karika koja nam je vrlo važna. Sam donor može bit živi ili preminuli. U svijetu a i kod nas u Hrvatskoj samo oko 25% doniranih bubrega je od živog darivatelja, ova činjenica je jako važna jer bubreg doniran od živog darivatelja je uvijek bolja opcija od bubrega mrtvog donora (3). To je zato jer se renalna funkcija puno bolje i brže oporavi nakon presađivanja, također preživljenje grafta je u većem postotku i daje se manje imunosupresijske terapije što će za posljedicu imati umanjeње štetnih posljedica iste, te će sam primatelj brže dobiti potreban bubreg (11). Potencijalni donor mora proći kroz vrlo detaljnu obradu i pretrage, neke od njih su; anamneza i fizikalni pregled, razne hematološke i serološke pretrage, analize urina i funkcije bubrega, ultrazvuk i CT/MR sa ili bez angiografije, također treba ustvrditi psihološke karakteristike donora i njegove motive, financijska korist je zabranjena i ne smije se dozvoliti! Neke od apsolutnih kontraindikacija za doniranje su osobe mlađe od 18, razne bolesti bubrega, hipertenzija i dijabetes, HIV pozitivne osobe, visok komorbiditet, rizik od tromboembolije (2). Kroz istu visoko detaljnu i stručnu obradu mora proći i primatelj. Apsolutne kontraindikacije za primatelja su: HIV pozitivni pacijenti, pacijenti sa aktivnom infektivnom ili bilo kojom drugom bolešću kod koji se smatra da ne mogu preživjeti dulje od godinu dana te maligni bolesnici sa proširenim malignitetom koji imaju kratki predviđeni životni vijek (1).

Kao što sam spomenuo ranije, danas u svijetu i kod nas sve je više oboljelih od KBB i sve više imamo pacijenata koji ulaze u TSKBB. To je stvorilo visoke potrebe za samom transplantacijom bubrega i broj pacijenata koji trebaju novi bubreg porastao je na razine gdje dolazi do nestašice organa za transplantaciju (1).

Liste čekanja se u velikoj većini zemalja ne smanjuju a procjena je da bi se lista počela smanjivati potrebno je imati 40 donora na milijun stanovnika godišnje. Povećati broj donora može se učiniti na razne načine. Vrlo je važno imati zakonsku podršku i regulativu, najčešće se koriste dva načina; informirani i predmnijevani pristanak (12). U predmnijevanom svaki bolesnik sa moždanom smrću je potencijalni donor ako se za života nije izjasnio suprotno dok kod informiranog pristanka obitelj odlučuje da li će donirati organ. U Hrvatskoj trenutno na snazi je predmnijevani pristanak iako se u praksi ipak u većini slučajeva traži pristanak obitelji (12). Jako važna karika u priči je i medicinski tim/medicinski stručnjaci koji se bave transplantacijom. Oni se moraju stručno i pravovremeno educirati, unaprjeđivati svoja znanja i vještine te obratiti posebnu pažnju na bolničke odjele poput jedinice za intenzivnu skrb gdje je i najveći broj mogućih donora (13). Postoje i razne kampanje, registri i donorske kartice koje populariziraju ovu temu kod šireg stanovništva (slika 5).

Potvrđujem da je **moja želja** darovati organe svoga tijela za liječenje ljudi.

ime i prezime / čitljivo:  vlastoručni potpis:

u slučaju moje smrti obavijestiti navedenu osobu:  na telefon broj:

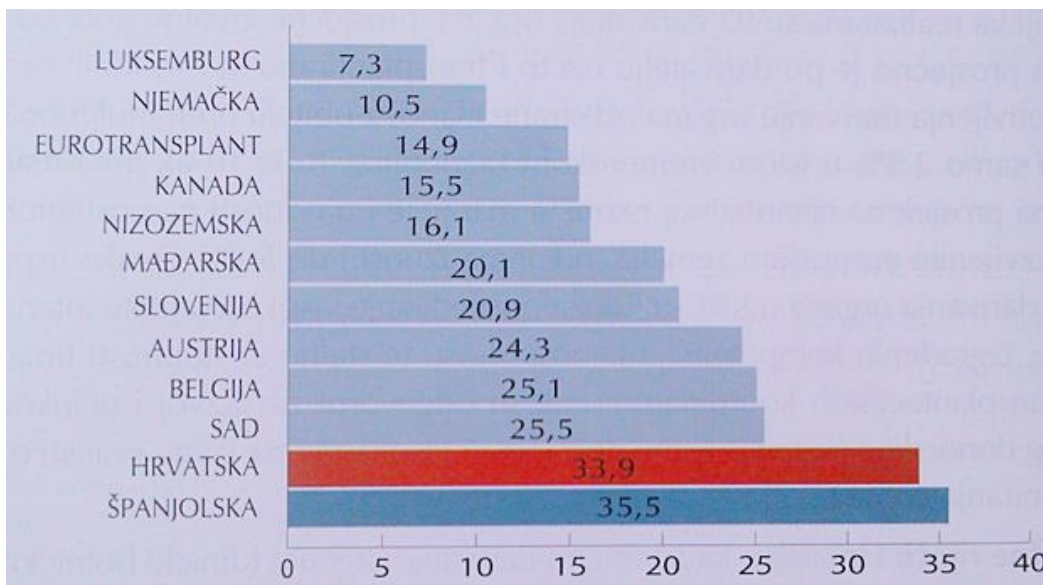
mjesto i datum:

**HDM**  **DNC**

*Molimo Vas da karticu nosite sa sobom.*

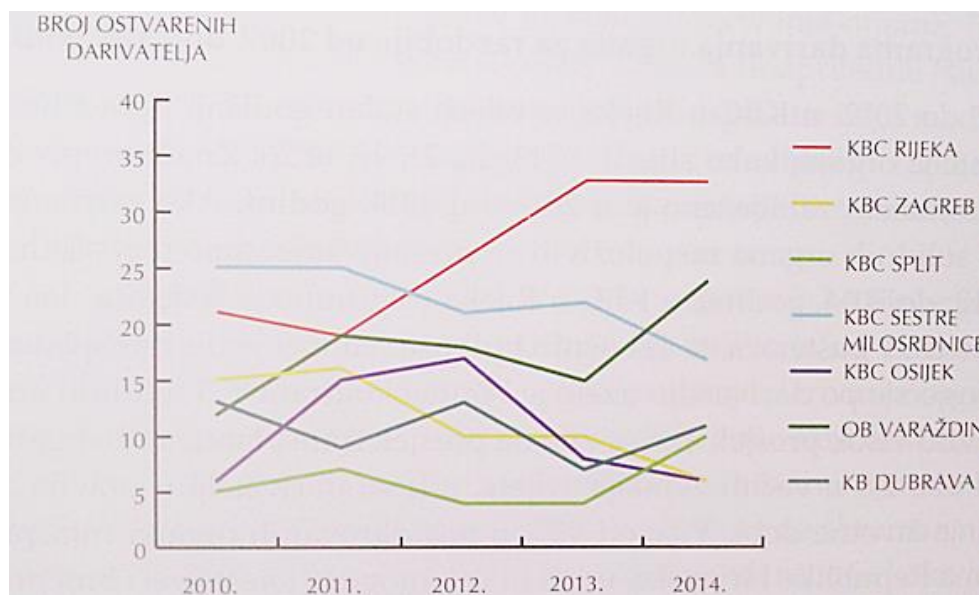
Slika 5. hrvatska donorska kartica (12)

S posebnim ponosom mogu naglasiti da je Hrvatska jedna od vodećih zemalja u svijetu po broju realiziranih kadaveričnih darivatelja sa brojem oko 90 izvedenih presađivanja tijekom zadnjih 5 godina na milijun stanovnika (slika 6). Ako uzmemo razdoblje od 2010. do 2014. imamo nevjerojatno dobre rezultate sa 30 i više ostvarenih darivatelja godišnje na milijun stanovnika. Od kada je Hrvatska punopravni član Eurotransplant-a zauzela je vodeće mjesto po broju ostvarenih kadaveričnih donora (3).



Slika 6. Stopa darivanja organa na milijun stanovnika godišnje u 2014 god. u Europi i svijetu (3)

No sa još većim zadovoljstvom i ponosom moram naglasiti da je KBC Rijeka nekoliko godina za redom najbolja hrvatska bolnica sa izvanrednim rezultatima u broju ostvarenih darivatelja i transplantaciji organa (slika 7), prepoznatim na svjetskoj razini i visoko priznatim, a sve zahvaljujući našem stručnom i visoko osposobljenom transplantacijskom koordinacijskom timu (3).



Slika 7. Prikaz broja realiziranih donora organa po bolnicama u Hrvatskoj u razdoblju od 2010. do 2014. godine prema podacima Ministarstva zdravlja (3)

### 3.3. Transplantacija bubrega

Transplantacija označava pojam kada se presađuje organ ili tkivo na istom organizmu ili između različitih organizama. Prema odnosu donora i primatelja dijelimo ju na; autotransplantaciju (na istom organizmu), alo(homo)transplantaciju (između dva organizma iste vrste) i na hetero(kseno)transplantaciju (između organizama koji pripadaju različitim vrstama). Današnja praksa u kliničkim okvirima ali i znanstvenim istraživanjima gotovo uvijek se temelji na alo(homo)transplantaciji.

Proces transplantacije zahtjeva multidisciplinarni pristup i važno je da u njemu sudjeluju niz medicinskog osoblja raznih specijalizacija (7). Kod razvijenih država a tu spada i Republika Hrvatska postoji veliki broj zakona, podzakonskih akata i pravilnika koji reguliraju sve vezano uz eksplantaciju organa i njihovo transplantiranje. U Hrvatskoj imamo četiri transplantacijska centra koji obavljaju transplantaciju bubrega: KBC Rijeka, KBC Zagreb, KB Merkur i KBC Osijek. Sami centri odrađuju probir i kompletnu obradu potencijalnih primatelja i darivatelja u što je moguće kraćem roku. Uz prvo odgovorni su također za proces transplantacije, brigu o pacijentu nakon operacijskog zahvata i doživotno praćenje donora i primatelja bubrežnog transplantata.



Program transplantacije bubrega čine: voditelj programa, klinički koordinator, administrator, psiholog i uži transplantacijski tim; transplantacijski nefrolozi, transplantacijski urolozi/kirurzi i anesteziolozi. Svaki član tima/programa mora obavezno imati visoko znanje i kvalitetu, točno određene stručne kompetencije iz područja transplantacije (8).

Bubrezi su parni organi i nalaze se u retroperitonealnom prostoru. Prosječna težina jednog bubrega u odraslog čovjeka iznosi oko 155 grama (9). Straga oba bubrega su u kontaktu sa stražnjom trbušnom stjenkom dok se sprijeda odnosi razlikuju. Lijevi bubreg je u kontaktu sa slezenom, želucem, lijenalnom fleksurom kolona i repom gušterače, a desni dodiruju hepatalna fleksura kolona, jetra i duodenum. Zbog pritiska jetre desni bubreg je smješten 1-2 cm niže od lijevog. Bubrežni hilus kojeg nalazimo na medijalnoj površini bubrega sadrži nakapnicu iz koje izlazi ureter, a također putem hilusa krvne žile ulaze u bubreg. Na gornjem polu bubrega pronaći ćemo nadbubrežnu žlijezdu. Bitno je naglasiti da bubrezi mijenjaju svoj položaj ovisno o disanju i položaju tijela (8). Poznavanje svih anatomskih odnosa bubrega je vrlo važno pri eksplantaciji (vađenju bubrega iz tijela). Bubreg možemo gledati kao egzokrinu žlijezdu čija je temeljna građevna jedinica nefron. Sam nefron građen je od glomerula, proksimalnog tubula, Henley-eve petlje i distalnog tubula. Unutar bubrega nalazimo korteks i medulu. Medula je sastavljena od piramida koje pokriva korteks, a vrhovi piramida se otvaraju u male bubrežne čašice koje se otvaraju u velike čašice a velike onda u bubrežnu nakapnicu. Međusobna komunikacija ostvarena je putem brojnih infundibula (9). Kao što možemo vidjeti građa bubrega je vrlo složena i zato se bubreg presađuje u cijelosti (in toto) i jedino tako može preuzeti funkciju.

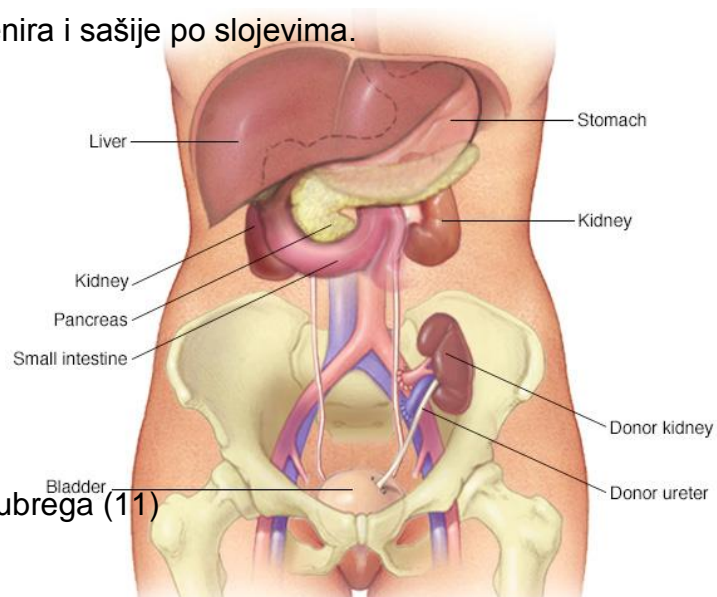
Kod živog donora kirurg ima više opcija kako eksplantirati bubreg: klasični transperitonealni pristup, sub/suprakostalni ekstraperitonealni pristup, dorzo-lumbalni pristup i laparoskopski pristup (ekstrapleuralni, ekstraperitonealni). Koji od ovih pristupa će kirurg odabrati ovisi o njegovom znanju i iskustvu (14). Najčešće se izabire ekstraperitonealni lumbotomijski pristup ili u visoko izvrsnim centrima laparoskopski zahvat. Velika većina europskih transplantacijskih centara preporučuje vađenje lijevog bubrega u živog donora zbog veće duljine lijeve renalne vene. Prije vađenja anesteziolog treba povećati diurezu donora za što se najčešće koristi manitol 25 g. dok arterijalni spazam može poboljšati sa papaverinom. Želim naglasiti da je laparoskopski pristup puno manje traumatičan za tijelo, pojavnost boli je manja, a oporavak i odlazak iz bolnice brži. Sva provedena ispitivanja do sada pokazuju da živi donor nema povećani kratkoročni ili dugoročni rizik od obolijevanja. Smrtni ishod je rijedak (1:3000), dok je rizik pojave pneumotoraksa 5%, infekcije 2% ili postoperacijske hernije 5%. Nakon eksplantacije donor se otpušta kući između 6. do 8. dana. Kontrola se preporučuje jednom godišnje kod lokalnog liječnika obiteljske medicine (krvni tlak, GF) (1).

Pohrana i prezervacija bubrega također su vrlo visoko razvijeni kao i ostala polja u transplantaciji. Prezervacijom želimo održati vitalnost i smanjiti oštećenja bubrega sve do trenutka dok se ne nađe u primatelju (15). Prijeko potrebno je bubreg držati na niskoj temperaturi oko 4 °C stupnja, na ovoj temperaturi smanjujemo metabolizam stanica i čuvamo energetske rezerve. Prilikom eksplantacije moramo isprati bubreg prezervacijskom otopinom.

Današnje otopine sastavom su slične intracelularnoj tekućini. Sadrže najčešće osmotski aktivne sastojke koji sprječavaju edem, tvari koje štite od slobodnih kisikovih radikala, pufere koji sprječavaju acidozu i tvari koje služe za hranjenje stanici. Najpoznatije otopine su EuroCollins (EC) i University of Wisconsin (UW). EC otopina koristi se samo kod organa živog donora i kod eksplantacije samo bubrega (kidney-only) mrtvog donora (16). Kod multi-organskog donora poželjno je koristiti UW soluciju zbog postizanja najbolje prezervacije organa jetre i bubrega. Pohrana se radi na način da bubreg spremamo u 3 odvojene vrećice. Prvu ispunimo hladnom prezervacijskom solucijom (UW najčešće). Drugu ispunimo hladnom fiziološkom otopinom, a treću možemo također ispuniti hladnom fiziološkom ali se preporučuje da bude suha. Svaka vrećica treba biti dobro zavezana i moramo istisnuti višak zraka iz njih. Tako upakirani organ stavljamo u kutiju s ledom i važno je da bude dobro prekriven ledom.

S ovim postupcima želimo smanjiti oštećenja organa koja nastaju kao posljedica tople i hladne ishemije. Topla ishemija štetnija je od hladne (17). Topla ishemija predstavlja vrijeme od početka cirkulacijskog aresta do početka hladne perfuzije organa. Današnjim modernim tehnikama eksplantacije organa toplu ishemiju smo praktički iskorijenili. Organ može podnijeti toplu ishemiju do 20 minuta, nakon toga dolazi do teških oštećenja. Početak hladne ishemije obilježava gubitak bubrežne vlastite cirkulacije, dok ga mi perfundiramo jednom od perfuzijskih solucija. Prilikom transplantacije bubrega, a nakon preparacije krvnih žila primatelja bubreg polažemo u ilijačnu jamu i započinjemo s vaskularnim anastomozama, kada pustimo cirkulaciju kroz anastomoze završava razdoblje hladne ishemije. Trajanje hladne ishemije je od 12 do 24 sata u prosjeku.

Bubreg se transplantira u ilijačnu jamu (slika 8). Preporuka je da se lijevi bubreg transplantira u desnu jamu i obrnuto, radi toga da bi se postigla blizina pijelona prednjoj trbušnoj stijenci a udaljenost od vaskularnih anastomoza i na taj način omogućilo lakši pristup i dostupnost za eventualne post-transplantacijske zahvate. Bubreg se transplantira ekstraperitonealno i zato započinjemo pararektalnim rezom ili Gibsonovom incizijom. Funikulus spermaticus se mora sačuvati, također poželjno je sačuvati i epigastrične krvne žile ali ako to nije moguće onda se podvežu. U žena ligamentum rotundum se podvezuje. Kada se prikažu arterija ilijaka eksterna i vena moramo ih osloboditi, a za to je potrebno podvezati limfne žile radi sprječavanja limfocele. Prvo se učini anastomoza vena a zatim arterija, žile ćemo sašiti neresorptivnim koncem produženim šavom. Prije nego se cirkulacija propusti, mora se pacijent heparinizirati (10,000-30,000 IJ), primijeniti manitol radi poticanja diureze te dati metilprednizolon radi sprječavanja odbacivanja u bolusu (oko 500 mg). Nakon puštanja cirkulacije pratimo bubreg i oporavak od ishemije (boja, konzistencija). Pred kraj učinimo anastomozu uretera s mokraćnim mjehurom. Može se postaviti proteza koja osigurava uretero-vezikalnu anastomozu. Rana se drenira i sašije po slojevima.



Slika 8. Smještaj transplantiranog bubrega (11)

© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.

Post-operativne komplikacije koje se mogu dogoditi su kirurške, infekcije, maligne i imunološke. Neke od kirurških su arterijska i venska tromboza, urinarna fistula, stenoza uretera, bubrežni kamenci, ostale stenoze, vezikoureteralni refluks i pijelonefritis. Slabiji uvjeti rada, imunosupresija i strana tijela (kateteri, dren, endoproteze) pridonose razvoju infekcija. Zato je potrebno imati visoki standard pri transplantaciji i sterilne uvjete rada (18). Pojavnost malignih promjena de novo veća je nego kod opće populacije zato moramo detaljno pratiti pacijenta i napraviti kvalitetnu obradu prije operacije. Smanjiti doze imunosupresiva koji pomažu razvoju malignoma i smanjiti duljinu dijalize prije operacije (5). Imunološke reakcije su vrlo ozbiljne i pod svaku cijenu ih izbjegavamo. Može doći do hiperakutnog, akutnog ili kroničnog odbacivanja. Hiperakutno bi primijetili odmah za vrijeme operacije, a akutno u prvih 6 mjeseci. Za kronično nemamo adekvatno liječenje, dok kod akutnog možemo upotrijebiti visoke doze kortikosteroida, poliklonalna tijela (stanični tip odbacivanja) ili plazmaferezu (humoralni tip). Neki od simptoma odbacivanja su temperatura, bolnost u području grafta i uvećanje istog. Koristimo ultrazvuk i scintigrafiju za postavljanje sumnje, a definitivnu potvrdu dobit ćemo biopsijom bubrega. Danas postoje razne studije i istraživanja koji imunosupresijski protokol koristiti, važno je smanjiti doze i vrijeme imunosupresije te štetne posljedice (3).

Standardni protokol kod imunosupresije danas se sastoji od kortikosteroida, mikofenolat mofetila i inhibitora kalcineurina (takrolimus). Prvi mjesec doze su najveće a kasnije doze kortikosteroida se mogu spuštati postepeno. Imunosupresijska terapija mora se uzimati od trenutka transplantacije pa sve dok graft funkcioniра, moramo zaštititi sluznicu želuca i organizam od infekcija davanjem antibiotika (3).

Prosječno vrijeme preživljavanja grafta je 80% u prvoj godini, 60% nakon pet godina, 45% nakon deset godina. Preživljavanje pacijenta je odličnih 90% tijekom prve godine, 80% nakon pet godina i 60% nakon deset godina. Preživljavanje grafta i pacijenta je bolje kod organa koji je doniran od živog donora. Ako su primatelj ili donor stariji od 70 godina preživljavanje je manje (3). Želim naglasiti ulogu HLA sustava pogotovo u DR lokusu. Čak 10% je razlika u preživljavanju ovisno o HLA podudarnosti. Razvoj imunologije i usporedno imunosupresiva omogućio je također bolje preživljenje pacijenata. Učestale transplantacije smanjiti će svakom operacijom preživljenje za 5%. Najčešći uzroci smrti nakon transplantacije kao što sam naveo u ranijem poglavlju su kardiovaskularni oko 40%, infektivni oko 18%, maligni 12% te ostali 30% (1).

## 4. Rasprava

Kronična bubrežna bolest jedna je od bolesti koje se u današnjem modernom svijetu sve više pojavljuju. Njezini razmjeri širenja poprimaju obrise pandemije. Procjenjuje se da jedna od deset osoba ima neki oblik oštećenja bubrega (19). Razvoj ove bolesti može se usporiti a oboljele osobe mogu imati normalan i uravnotežen život. Ako se KBB razvija na više stupnjeve oštećenja naposljetku dolazi do terminalnog stadija KBB. U TSKBB pacijenta se priprema i educira o metodama NBF (20). Kada prođe detaljnu obradu i ako nema kontraindikacija pacijent se smješta na listu čekanja za novi bubrež. Dok pacijent čeka najčešće se započinje jednom od metoda dijalize (hemodijaliza ili peritonejska dijaliza) i ne prestaje se s ovom metodom do dobivanja novog organa.

Transplantacija organa najbolja je metoda NBF (21). Zato je danas visoko poželjno odmah započeti NBF sa metodom transplantacije tj. povećati razvoj i broj pre-emptivnih transplantacija. Sam postupak transplantacije razvijao se desetljećima. Počeci sežu daleko u 1900. godine a od tada pa do danas postoji veliki broj liječnika i znanstvenika koji su pridonijeli ovom polju. Neki od najznačajnijih su Alexis Carrel, Murray i Merrill, Dausset, Mollaret i Goulon, J. Hamburger, Kissmeyer-Nielsen i ostali. Kod nas začetnik prvih renalnih transplantacija je legenda medicine prof. Vinko Frančišković. KBC Rijeka i Hrvatska općenito imaju veliki uspjeh u polju transplantacije. Nalazimo se u samom vrhu europskog i svjetskog broja ostvarenih transplantacija.

Naše medicinsko osoblje, transplantacijski tim i program, briga o pacijentu pre i post operacije, protokoli znanje i tehnike su na najvišim nivoima i njima dugujemo zahvalnost na izvanrednom uspjehu koji nas smješta u svjetske vrhove uspješnih eksplantacija i transplantacija bubrega.

Razvoj imunologije i imunosupresiva poboljšao je rezultate preživljavanja pacijenta i grafta (22). Smanjene su štetne posljedice za organizam i povećana učinkovitost imunosupresije. Razvoj tehnika transplantacije i boljih protokola omogućio je također smanjenje komplikacija nakon operacije. Visoko znanje i nova otkrića omogućila su nam uzimanje organa od živih i mrtvih donora. Prezervacija eksplantiranih organa vrlo je važna i u tom polju smo napravili velike pomake, razvojem novih protokola, prezervacijskih solucija i način skladištenja poboljšali smo očuvanje funkcije i smanjili štetne posljedice ishemije na funkciju i građu bubrega do trenutka ugradnje u primatelja.

Veliki broj oboljelih od KBB i TSKBB stvorio je i veliku potražnju za novim bubrežima i načinima kako doći do organa (19). Bubrež eksplantiran od živog darivatelja uvijek je bolja opcija nego bubrež od mrtvog darivatelja zbog niza razloga. Također sve je više kampanja koje za cilj imaju osvijestiti širu javnost i potaknuti ljude na doniranje i učestale preglede bubrežne funkcije i bubrega radi sprječavanja TSKBB. Ciljevi razvoja transplantacije bubrega budućnosti je povećati preživljavanje grafta i pacijenta, učiniti sve više eksplantacija bubrega sa živog donora i povećati broj pre-emptivnih transplantacija.



## 5. Zaključci

- ◆ Broj oboljelih od KBB u svijetu svakim danom sve je veći
- ◆ Broj pacijenata koji dosegnu TSKBB također raste
- ◆ Cilj je na vrijeme otkriti KBB i spriječiti ulazak pacijenta u TSKBB, zato je bitno razviti kampanje sa ciljem razvijanja svijesti u šire populacije gdje je poželjno redovno pratiti funkciju bubrega
- ◆ Ako pacijent uđe u TSKBB gdje je nepovratno izgubljena ili drastično smanjena funkcija bubrega postoje metode NBF (dijalize i transplantacija)
- ◆ Svjetski priznato najbolja i najekonomičnija metoda nadomještanja bubrežne funkcije je renalna transplantacija
- ◆ Razvoj transplantacijskih timova i programa nužan je za visoki stupanj uspješne eksplantacije i transplantacije
- ◆ Razvoj imunosupresiva, konzervacijskih otopina i skladištenja organa povećao je preživljenje i očuvanje funkcije grafta
- ◆ Bubrežni organ doniran od živog darivaoca povećava uspjeh transplantacije, preživljenje i brži oporavak funkcije grafta
- ◆ Cilj moderne transplantacije je povećati pre-emptivne zahvate (transplantacija kao prvi izbor NBF)
- ◆ Razvoj animalnih modela transplantacije ključ je budućnosti razvoja renalne transplantacije

## 6. Sažetak

Pacijent sa KBB koji na vrijeme nije počeo s liječenjem zasigurno će dosegnuti TSKBB. U ovom posljednjem petom stadiju funkcija bubrega je nepovratno izgubljena ili drastično smanjena i bez NBF pacijent bi vrlo brzo izgubio život. Zato je neizmjerljivo važno upozoriti širu populaciju na važnost redovnih pregleda i mogućnost usporavanja razvoja KBB i sprječavanja ulaska u terminalni stadij. Ako do TSKBB i dođe imamo razvijene metode nadomještanja bubrežne funkcije (hemo i peritonejska dijaliza) a za najbolju i najisplativiju metodu dokazala se renalna transplantacija.

Transplantacija ima bogatu prošlost, velike liječnike i znanstvenike koji su posvetili svoj život razvijanju ove izvanredne metode liječenja. Danas sa visokim razvojem polja imunosupresije, prezervacije i skladištenja organa, tehnika i protokola, transplantacijskih programa i timova dosegnulo se zaista impresivne razine uspjeha. Republika Hrvatska nalazi se u samom svjetskom vrhu transplantacije. KBC Rijeka i Klinika za urologiju perjanica su Hrvatske i kao takva vodeća je bolnica u Hrvatskoj po broju uspješnih ostvarenih eksplantacija i transplantacija. Budući ciljevi transplantacije su povećati broj živih darivatelja, povećati broj pre-emptivnih transplantacija i povećati preživljenje pacijenta i grafta. Eksperimentalni animalni modeli renalne transplantacije ključ su budućnosti razvoja transplantacije. Uz visoko obrazovane i stručno osposobljene transplantacijske timove i znanstvenike budućnost transplantacije je svijetla.

Ključne riječi: terminalni stadij kronične bubrežne bolesti, nadomještanje bubrežne funkcije, transplantacija bubrega

## 7. Summary

Patient with CKD that didn't start his treatment on time will reach ESRD for sure. In this last fifth stage function of kidneys is irreversibly lost or drastically diminished and without renal replacement therapy patient would soon lose his life. That's why we need to warn basic population how important regular controls of kidney function is in discovering and slowing down the progress of CKD and progression to ESRD. When patient reach ESRD we have highly developed methods of renal replacement therapy (hemo and peritoneal dialysis) and renal transplantation which is proven to be the best method.

Transplantation have rich history, great doctors and scientists who dedicated their lives to developing this extraordinary method of treatment. Today with development of fields like immunosuppression, preservation and storage of organ, techniques and protocols, transplantation teams and programs we reached high stages of success. Republic of Croatia is in top of world transplantation. KBC Rijeka and Urology department are flagship of Croatian hospitals with highest number of successful explantations and transplantations. Future goals of transplantation are to increase number of living donors, increase number of pre-emptive transplantations and increase patient and graft survivability. Experimental animal models of renal transplantation are the key of future transplantation development. With highly educated and professionally trained transplantation teams and scientist future of transplantation is bright.

Key words: end stage renal disease, renal replacement therapy, renal transplantation

## 8. Literatura

1. Fučkar Ž, Španjol J. Urologija I i II. Medicinski fakultet u Rijeci: Rijeka, 2013.
2. Fučkar Ž. Povijest urologije na Sušaku. Digital Point: Rijeka, 2006.
3. Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti, Zavod za kliničku i transplantacijsku imunologiju i molekularnu medicinu u Rijeci. Transplantacija bubrega u Rijeci, povijesni osvrt i sadašnje stanje, Zagreb - Rijeka, 2016.
4. <http://www.uroweb.org/nc/professionalresources/guidelines/online/>
5. Fučkar Ž i dr. Sonografija urogenitalnog sustava I i II. Digital Point: Rijeka, 2001.
6. Vrhovac B i sur. Interna medicina. Naklada Ljevak: Zagreb, 2008.
7. Harrison's Principles of Internal Medicine, 19th Edition. The McGraw-Hill Companies: USA, 2015.
8. Šoša T i sur. Kirurgija. Medicinska biblioteka. Udžbenici Sveučilišta u Zagrebu: Zagreb, 2007.
9. Brunicardi F, Andresen D, Biliar T, et al. Schwartz's Principles of Surgery, 9th edition. The McGraw-Hill Companies: New York, 2009.
10. <http://emedicine.medscape.com/article/430128-overview#a1> (pogledano 28. svibnja 2016.)
11. <http://www.mayoclinic.org/tests-procedures/kidney-transplant/basics/definition/prc-20014007> (pogledano 28. svibnja 2016.)

12. <http://www.hdm.hr/donorska-kartica/> (pogledano 28. svibnja 2016.)
13. [https://en.wikipedia.org/wiki/Human\\_leukocyte\\_antigen](https://en.wikipedia.org/wiki/Human_leukocyte_antigen) (pogledano 29. svibnja 2016.)
14. Chandraker A. Overview of care of the adult kidney transplant recipient. <http://www.uptodate.com>. 13.05.2016.
15. McDonald R. A. General principles of renal transplantation in children. <http://www.uptodate.com>. 13.05.2016.
16. Vella J. Patient survival after renal transplantation. <http://www.uptodate.com>. 13.05.2016.
17. Kadambi P. V, Brennan D. C. Differential diagnosis of renal allograft dysfunction <http://www.uptodate.com>. 13.05.2016.
18. Shapiro r. Deceased and living donor renal allograft recovery. <http://www.uptodate.com>. 13.05.2016.
19. <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000500.htm> (pogledano 30. svibnja 2016.)
20. <http://www.humanosphere.org/science/2015/01/visualizing-the-rise-of-chronic-kidney-disease-worldwide> (pogledano 30. svibnja 2016.)
21. <http://www.europeanurology.com/article/S0302-2838%2804%2900400-2/fulltext/eau-guidelines-on-renal-transplantation> (pogledano 30. svibnja 2016.)
22. Čohar F. Imunosupresivna terapija u transplantaciji bubrega , 1980. Doktorska disertacija

## 9. Životopis

Ilinko Vrebac rođen je 6. kolovoza 1990. godine u Sarajevu, BiH. Od 1997. do 2005. pohađa Osnovnu školu Nikola Tesla u Rijeci. Od 2006. učenik je Medicinske škole u Rijeci smjer Medicinski tehničar. Godine 2010. završava srednjoškolsko obrazovanje i iste upisuje integrirani preddiplomski i diplomski studij Medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci.