

Transplantacija bubrega i utjecaj hladne ishemije na preživljenje presatka

Buljan, Dominik

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:184:570293>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-18**



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

Dominik Buljan

TRANSPLANTACIJA BUBREGA I UTJECAJ HLADNE ISHEMIJE NA PREŽIVLJENJE
PRESATKA

Diplomski rad

U Rijeci, 2016.g.

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Dominik Buljan

TRANSPLANTACIJA BUBREGA I UTJECAJ HLADNE ISHEMIJE NA PREŽIVLJENJE
PRESATKA

Diplomski rad

U Rijeci, 2016.g.

MENTOR : doc. dr. sc. Dean Markić, dr. med.

Diplomski rad ocijenjen je dana _____ u/ na _____

_____, pred povjerenstvom u sastavu:

1. _____

2. _____

3. _____

Rad sadrži _____stranica, _____slika, _____tablica,_____literaturnih
navoda.

Prije svega zahvaljujem svome mentoru doc. dr. sc. Deanu Markiću na uloženom trudu i vremenu kojim je pridonio izradi mojeg diplomskog rada. Zahvaljujem i svima onima koji su na bilo koji način sudjelovali u mom fakultetskom obrazovanju te ga svojom prisutnošću učinili zanimljivim i kvalitetnim. To su redom svi moji profesori, asistenti, kolege i prijatelji. Naposljetku, posebno zahvaljujem svojim bližnjima koji su mi bili najveća potpora, kako u životu, tako i tijekom studija.

SADRŽAJ:

1.	UVOD	1
1.1	BUBREG	1
1.1.1	Anatomija	1
1.1.2	Histologija	4
1.1.3	Embriologija	8
1.1.4	Fiziologija	10
1.2	KRONIČNA BUBREŽNA BOLEST	12
1.2.1	Etiologija	13
1.2.2	Patogeneza	13
1.2.3	Patofiziološki stadiji	14
1.2.4	Klinička slika	15
1.2.5	Dijagnoza	17
1.2.6	Liječenje	17
1.3	TRANSPLANTACIJA BUBREGA	20
1.3.1	Hladna ishemija	22
2.	SVRHA RADA	24
3.	ISPITANICI I POSTUPCI	25
4.	REZULTATI	26
5.	RASPRAVA	28
6.	ZAKLJUČAK	32
7.	SAŽETAK	33
8.	SUMMARY	34
9.	LITERATURA	35
10.	ŽIVOTOPIS	38

KRATICE:

ADH – antidiuretski hormon

RAAS – renin-angiotenzin-aldosteronski sustav

ACE – angiotenzin-konvertirajući enzim

ACTH – adrenokortikotropni hormon

KBB – kronična bubrežna bolest

GF – glomerularna filtracija

KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcome

EKG – elektrokardiogram

CŽS – centralni živčani sustav

PŽS – periferni živčani sustav

IPD – intermitentna peritonealna dijaliza

CAPD – kontinuirana ambulantna peritonealna dijaliza

HLA – ljudski leukocitni antigeni

MHC – glavni sustav histokompatibilnosti

ATP – adenzin trifosfat

DGF – odgođena funkcija presatka

mTOR – mechanistic target of rapamycin

1. UVOD

Ovaj znanstveni rad napisan je u svrhu određivanja utjecaja hladne ishemije na preživljenje bubrega transplantiranih u pacijenata na Klinici za urologiju KBC-a Rijeka. U radu su izneseni podaci o građi i funkciji bubrega, kroničnoj bubrežnoj bolesti te njezinom liječenju. Posebno je obrađen završni stadij kronične bubrežne bolesti i prikazane mogućnosti nadomještanja bubrežne funkcije s naglaskom na transplantaciju bubrega.

1.1 BUBREG

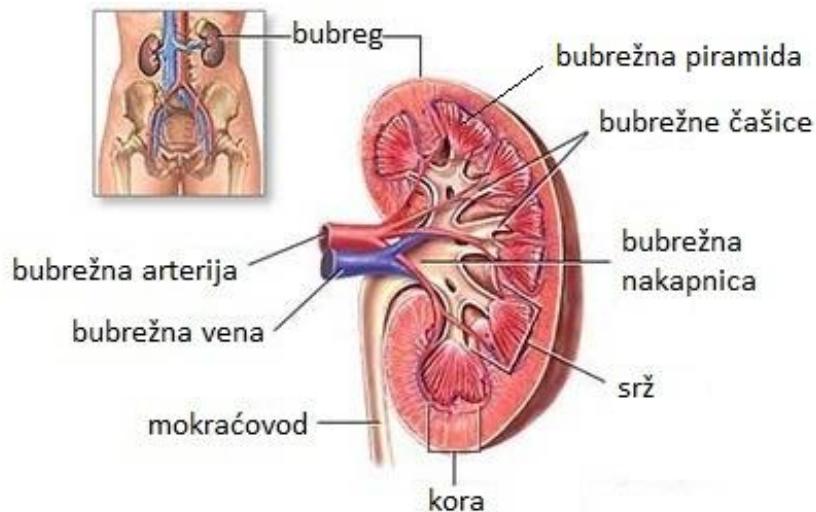
Bubreg je parni organ smješten retroperitonealno u truhu. Dio je mokraćnog sustava u kojem ima središnju ulogu te je zaslužan za niz fizioloških procesa neophodnih za neometano funkcioniranje organizma. Osnovni među tim procesima unutar bubrega je stvaranje mokraće. No, i ostali procesi doprinose održavanju homeostaze u organizmu. Ukoliko se poremeti pravovaljano odvijanje tih procesa kao posljedica određenog kroničnog patološkog entiteta, postupno će doći do razvoja kronične bubrežne bolesti koja sa sobom nosi i niz posljedica za ostale organske sustave ugrožavajući u konačnici i sam život oboljele osobe. Stoga se takvi pacijenti podvrgavaju transplantaciji bubrega kao konačnom obliku liječenja.

1.1.1 Anatomija

Bubreg ima oblik zrna graha crveno-smeđe boje. Dimenzije su mu 12:6:3 cm, a masa oko 160g u prosjeku. Na bubregu se razlikuju dvije površine: prednja ili *facies anterior* te stražnja ili *facies posterior*. Nadalje, bubreg ima dva zaobljena kraja: gornji ili *extremitas superior* i donji ili *extremitas inferior* te dva ruba: *margo lateralis* i *margo medialis*. Lateralni rub je konveksan za razliku od konkavnog medijalnog u čijem se središtu nalazi *hilus renalis* koji predstavlja ulaz u jamu *sinus renalis*. Na tom mjestu u bubreg ulaze i iz njega izlaze krvne i limfne žile te živci, a također započinje i sustav odvodnih mokraćnih kanala (slika 1.).⁽¹⁾

Na površini bubrega nalazi se ovojnica građena od vezivnog tkiva, *capsula fibrosa*. Samu strukturu bubrega sačinjavaju morfološki dva različita dijela: tamnija srž i svjetlija kora. Srž, *medulla renalis*, podijeljena je u 10 do 20 jedinica koje se s obzirom na oblik zovu *pyramides renales*. Njihove su baze orijentirane prema vanjskoj površini bubrega, a suprotno orijentirani zaobljeni vrhovi strše u sinus kao *papillae renales*. Ušća odvodnih kanala, *foramina papillaria*, smješteni su na vršku papile koji stoga ima izgled sita (*area cribrosa*). U piramidama se nalaze ravni dijelovi bubrežnih kanalića (slika 1.).⁽¹⁾

Kora, *cortex renalis*, nalazi se periferno od piramida te između njih sve do sinusa tvoreći *columnae renales*. Zrnate je površine zbog Malpighijevih bubrežnih tjelešaca, a sadrži i zavijene dijelove bubrežnih kanalića (*pars convoluta*). Od baze piramida u koru ulaze radijarni izdanci srži, *striae medullares corticis*, koji su isprugani jer ih izgrađuju ravni kanalići (*pars radiata*). Svaka piramida s pripadajućom okolnom korom čini *lobus renalis*.⁽¹⁾



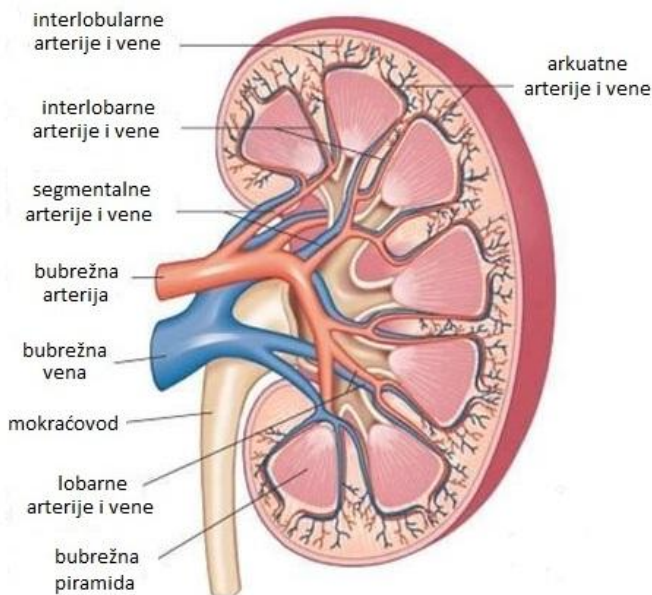
Slika 1. Anatomska građa bubrega

Za irigaciju bubrega zadužena je *a. renalis* koja se u blizini hilusa podijeli na nekoliko grana. Iz njih u sinusu nastaju *aa. interlobares* koje su u parenhimu usmjerene između piramida do njihovih baza gdje se dijele u *aa. arcuatae*. One su smještene na granici kore i srži usporodno

s površinom bubrega. Iz njih se izdvajaju *aa. interlobulares* koje odlaze u koru okomito prema površini te daju *arteriolae afferentes* u Malpighijeva tjelešca te malobrojne *rr. capsulares* u fibroznu čahuru. *Arteriolae efferentes* prelaze u kapilarnu mrežu kore u koju ulaze i pojedine grančice interlobularnih arterija. Eferentne arteriole se iz Malpighijevih tjelešaca spuštaju u srž i granaju u *arteriolae rectae* koje su paralelne s kanalicima (slika 2.).⁽¹⁾

U odvodnom sustavu vena krv najprije primaju *vv. interlobulares* smještene ispod vezivne ovojnice bubrega. One nastaju konvergencijom tankih radijarnih žila koje se stoga nazivaju *venulae stellatae*. Interlobularne vene se ulijevaju u *vv. arcuatae* koje se nadalje spajaju u *vv. interlobares*, a one u konačnici daju *v. renalis*. Krv iz srži *venulae rectae* vode u *vv. arcuatae* (slika 2.).⁽¹⁾

Bubrežne limfne žile vode limfu u *lnn. lumbales*, dok simpatičkoj i parasimpatičkoj inervaciji bubrega služi *plexus renalis*, sekundarni splet plexusa celijakusa.⁽¹⁾

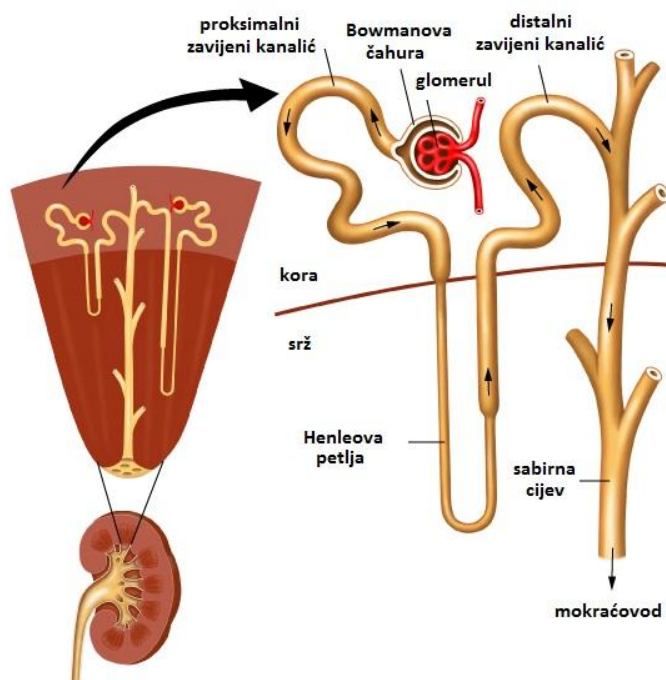


Slika 2. Sustav bubrežnih arterija i vena

1.1.2 Histologija

Osnovna funkcionalna jedinica bubrega je nefron (grč. *nephros* = bubreg) kojeg sačinjavaju: bubrežno tjelešće, proksimalni zavijeni kanalić, Henleova petlja, distalni zavijeni kanalić te sabirne cjevčice i cijevi (slika 3.). Svaki bubreg sadrži između 1 i 4 milijuna nefrona.⁽²⁾

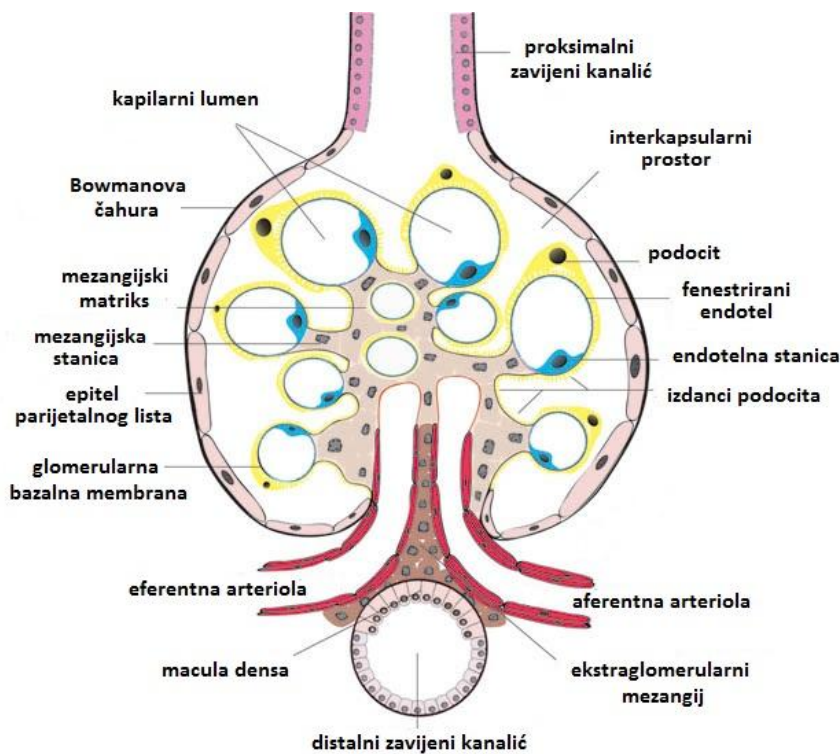
Bubrežno tjelešće, promjera oko 200 μm , sačinjeno je od klupka krvnih kapilara, glomerula, okruženog dvoslojnom epitelnom ovojnicom - glomerularnom (Bowmanovom) čahuricom. Unutarnji (visceralni) list čahure obavija kapilare glomerula, dok vanjski (parijetalni) list predstavlja vanjsku granicu bubrežnog tjelešca. Oni omeđuju interkapsularni prostor u koji se kroz stijenke kapilara i visceralni list filtrira tekućina nazvana glomerularni filtrat. Svako bubrežno tjelešće ima žilni i mokraćni pol. Na žilnom polu ulazi aferentna, a izlazi eferentna arteriola, dok od mokraćnog pola polazi proksimalni zavijeni kanalić (slika 3.).



Slika 3. Prikaz građe nefrona

Parijetalni list glomerularne čahure čini jednoslojni pločasti epitel koji na mokraćnom polu prelazi u jednoslojni kubični ili niski cilindrični epitel karakterističan za proksimalni kanalić.

Stanice visceralnog lista, podociti, sadrže primarne izdanke od kojih se pružaju sekundarni izdanci, nožice, koje obuhvaćaju kapilare glomerula. Prostor između nožica predstavlja filtracijske pukotine. Podociti sadrže snopove aktinskih mikrofilamenata u citoplazmi koji im omogućuju kontrakciju. Između fenestriranih endotelnih stanica kapilara glomerula i podocita nalazi se debela bazalna membrana koja predstavlja filtracijsku barijeru između mokraćnog prostora i lumena kapilara. Takva membrana predstavlja selektivni makromolekularni filter s obzirom na negativno nabijene gradivne komponente. Čestice promjera iznad 10 nm ne prolaze kroz bazalnu membranu u fiziološkim uvjetima, dok negativno nabijene bjelančevine molekularne mase veće od albumina (69kDa) prolaze oskudno (slika 4.).⁽²⁾



Slika 4. Prikaz grade glomerula

Osim endotelnih stanica i podocita, u interkapsularnom prostoru nalaze se i mezangijske stanice koje prijanjaju uz stijenke glomerularnih kapilara (slika 4.). Te stanice imaju sposobnost kontrakcije i posjeduju receptore za angiotenzin II. Također, sadržavaju i

receptore za natriuretski čimbenik kojeg stvaraju srčani miociti u atriju zbog čega posjeduju sposobnost relaksacije. Osim toga, mezangijske stanice imaju još nekoliko funkcija: strukturna potpora glomerulu, sinteza međustanične tvari, endocitoza te uklanjanje imunih kompleksa koji su se zadržali unutar glomerularne bazalne membrane.⁽²⁾

Na bubrežno tjelešce nadovezan je proksimalni zavijeni kanalić za koji je karakterističan kubični ili niski cilindrični epitel. Stanice ovog epitela imaju acidofilnu citoplazmu jer sadržavaju brojne mitohondrije. Brojni mikrovili strše u lumen kanalića sa slobodne plohe stanica čineći četkastu prevlaku (slika 4.). Ovi su kanalići širokog lumena te su okruženi peritubularnim kapilarama. Također, stanice ovog kanalića sadržavaju i pinocitotske mjehuriće koji nastaju uvrnućem apikalnih membrana te stapanjem s lizosomima. U njima se razgrađuju makromolekule čiji se monomeri vraćaju u krvotok. Bazolateralni dijelovi membrana ovih stanica sadrže Na^+/K^+ -ATP-aze odgovorne za aktivni prijenos iona natrija.⁽²⁾

Proksimalni zavijeni kanalić prelazi u Henleovu petlju koja ima oblik slova U, a sastoji se od debelog i tankog dijela silaznog kraka te tankog i debelog dijela uzlaznog kraka. Oko 85% nefrona su kortikalni, dok je preostalih 15% smješteno u blizini kortikomedularne granice pa se stoga zovu jukstamedularni nefroni. Specifični su po dugim Henleovim petljama koje se sastoje od kratkog debelog dijela silaznog kraka, dugog silaznog i uzlaznog tankog dijela te debelog uzlaznog dijela. Te Henleove petlje jukstamedularnih nefrona sežu duboko u srž bubrega što im osigurava primat u stvaranju gradijenta hipertoničnosti u intersticiju srži. Nasuprot njima, kortikalni nefroni imaju vrlo kratke tanke silazne dijelove te ne sadrže tanke uzlazne dijelove. Tanki dio silaznog kraka Henleove petlje u potpunosti je propustan za vodu, dok je cijeli uzlazni krak za nju nepropustan. Debeli dio uzlaznog kraka karakterizira aktivan prijenos natrijeva klorida iz kanalića što rezultira stvaranjem gradijenta hipertoničnosti u intersticiju potrebnog za koncentriranje mokraće.⁽²⁾

Debeli uzlazni krak Henleove petlje ulazi u koru prelazeći u distalni zavijeni kanalić koji se tako zove s obzirom da nakon kratkog toka postaje zavijen. Taj kanalić je obložen jednoslojnim kubičnim epitelom kao i uzlazni krak petlje. Razlikuje se od proksimalnog zavijenog kanalića po tome što nema četkastu prevlaku niti apikalne kanaliće. Također, stanice distalnog kanalića plosnatije su i manje od onih u proksimalnom kanaliću što se na presjeku očituje većim brojem jezgara. Njegove stanice sadrže i složena uvrnuća bazalnog dijela membrane povezana s mitohondrijima što upućuje na njihovu ulogu u prijenosu iona.⁽²⁾

Na mjestu gdje distalni zavijeni kanalić priliježe uz žilni pol bubrežnog tjelešca svog nefrona, nalaze se promijenjene stanice i kanalića i dovodne arteriole. To je jukstaglomerularno područje cilindričnih stanica zbijenih jezgara zbog čega se i naziva *macula densa* (slika 4.). Njezine stanice osjetljive su na ionski sastav i volumen vode u kanaliću što im omogućuje stvaranje adekvatnih molekularnih signala koji pospješuju oslobađanje enzima renina u krvotok koji potom regulira razinu plazmatskog aldosterona. Ovaj mehanizam djeluje na razinu ukupne količine soli i vode u organizmu. Osim toga, distalni kanalić ima i ulogu u održavanju acidobazne ravnoteže u krvi izlučivanjem vodika i amonijevih iona.⁽²⁾

Na distalne zavijene kanaliće nastavljaju se sabirne cjevčice koje se potom udružuju u veće ravne sabirne cijevi čiji se lumen proširuje približavajući se vrhovima piramida. Epitel sabirnih cjevčica je kubičan te na putu kroz srž postupno prelazi u cilindrični. U sabirne cijevi u kori ulazi nekoliko generacija manjih odvodnih kanalića, koji dolaze iz svakog sržnog tračka. Epitel sabirnih cijevi pod utjecajem je antidiuretskog hormona (ADH) ili vazopresina kojeg izlučuje neurohipofiza. Uslijed nedovoljne hidracije, izlučuje se ADH koji osigurava propusnost epitela sabirnih cijevi čime se voda zadržava u organizmu.⁽²⁾

Na mjestu gdje dodiruje bubrežno tjelešce, tunika medija dovodne arteriole ima promijenjene glatke mišićne stanice koje se nazivaju jukstaglomerularnim stanicama. One sudjeluju u

održavanju krvnog tlaka putem enzima renina. Macula densa distalnog zavijenog kanalića nalazi se u blizini jukstaglomerularnih stanica s kojima čini jukstaglomerularni aparat. Ovom aparatu pripadaju i ekstraglomerularne mezangijske stanice čija uloga nije sasvim poznata (slika 4.).⁽²⁾ Prostor između mokraćnih kanalića te krvnih i limfnih žila, naziva se intersticij bubrega. Njegov volumen je znatno veći u srži nego li u kori bubrega. Sadrži malo vezivnog tkiva te žljezdane stanice, tzv. intersticijske stanice.⁽²⁾

1.1.3 Embriologija

Tijekom embrionalnog razvoja organizma nastaju tri generacije bubrega koje se djelomično vremenski preklapaju: *pronephros* ili predbubreg, *mesonephros* ili prabubreg i *metanephros* ili definitivni bubreg.⁽³⁾

1.1.3.1 Pronephros

Pronefros nastaje početkom četvrtog tjedna embrionalnog razvoja te ga sačinjava 7 do 10 nakupina stanica, nefrotoma, smještenih u predijelu vrata. Od nefrotoma ostaju rudimentarni kanalići koji iščezavaju krajem četvrtog tjedna razvoja.⁽³⁾

1.1.3.2 Mesonephros

Mezonefros se razvija iz intermedijarnog mezoderma od gornjih prsnih do gornjih slabinskih segmenata. Istovremeno s nestajanjem pronefrosa nastaju prvi sekretni kanalići u mezonefrosu. Na medijalnom kraju u njih urasta klupko kapilara čineći glomerul, a lateralni krajevi ulijevaju se u uzdužno postavljen odvodni, tzv. Wolffov kanal koji se dalje ulijeva u kloaku. Sredinom drugog mjeseca razvija se osnova spolne žlijezde. Smještene su na medijalnoj strani mezonefrosa te se skupa izbočuju u celom kao urogenitalni nabor. S obzirom da se razvijaju prije donjih kanalića, gornji kanalići propadaju skupa s glomerulima i potkraj drugog mjeseca većina ih iščezava. No, u muškim plodovima dio se donjih kanalića i kanal mezonefrosa zadržava sudjelujući u nastajanju spolnih organa.⁽³⁾

1.1.3.3 Metanephros

Definitivni bubreg, metanefros, pojavljuje se u petom tjednu razvoja. Sekretni kanalići metanefrosa razvijaju se iz metanefrogenog mezoderma istim načinom kao u mezonefrosu, dok je razvoj sustava odvodnih kanalića znatno složeniji nego u prethodna dva bubrega.⁽³⁾

1.1.3.4 Sustav odvodnih kanala

Odvodni kanali definitivnog bubrega razvijaju se od mokraćovodnog pupoljka koji izrasta iz donjeg dijela Wolffova kanala. Mokraćovodni pupoljak prodire u metanefrogeno tkivo te se distalnim krajem proširi čineći primitivnu bubrežnu nakapnicu, a potom se podijeli u preteče velikih bubrežnih vrčeva. Tijekom prodiranja u metanefrogeno tkivo, svaki se vrč podijeli u dva nova pupoljka koji se nastavljaju dijeliti sve dok ne nastane 12 ili više generacija kanalića. Taj proces traje sve do kraja petog mjeseca. Mali bubrežni vrčevi nastaju uslijed apsorpcije kanalića treće i četvrte generacije od strane kanalića druge generacije. Tijekom daljnjeg razvoja odvodni, tj. sabirni kanalići pete i sljedećih generacija bivaju sve dulji konvergirajući prema malom bubrežnom vrču. Time se oblikuje bubrežna piramida.⁽³⁾

1.1.3.5 Nefroni

Nefroni nastaju zgušnjavanjem metanefrogenog tkiva oko distalnog kraja novonastalih odvodnih kanalića. U tim se zgusnućima, koja se nazivaju kapama metanefrogenog tkiva, oblikuju mali bubrežni mjehurići koji se potom izdužuju u kanaliće oblika slova S. Svaki od tih kanalića obuhvati klupko kapilara, tj. glomerul s kojim čini nefron. Proksimalnim krajem nefron se utiskuje u Bowmannovu čahuru, dok se distalnim spaja s jednim od odvodnih kanalića čineći cijeli sustav prohodnim. Izduživanjem i savijanjem sekretnog kanalića nastaju proksimalni zavijeni kanalić, Henleova petlja te distalni zavijeni kanalić. Zaključno, bubreg se razvija iz dviju različitih osnova: mokraćnog pupoljka od kojeg nastaje sustav odvodnih kanala te metanefrogenog mezoderma od kojeg nastaju nefroni. Međusobno djelovanje obaju osnova preduvjet je razvoja konačnih bubrega i mokraćovoda.⁽³⁾

1.1.3.6 Položaj bubrega

Zbog smanjenja zakrivljenosti embrija i pojačanog rasta slabinskog i križnog dijela tijela, bubreg se pomiče iz područja zdjelice prema gornjem dijelu trbuha. Taj se fenomen naziva *ascensus renis*. To uspinjanje bubrega prati i irigacijski sustav kojeg u početku čini zdjelični ogranak aorte, a poslije arterije sa sve viših razina trbušne aorte.⁽³⁾

1.1.4 Fiziologija

Bubrezi imaju zadaću održavanja homeostaze kroz mnogobrojne procese. Jedan od njih je uklanjanje otpadnih tvari unesenih hranom ili proizvedenih metabolizmom. Drugi, ne manje bitan, je nadzor nad volumenom i sastavom tjelesnih tekućina. Razgradni proizvodi metabolizma koje bubrezi izlučuju mokraćom su: ureja, kreatinin, mokraćna kiselina, urobilin te metaboliti različitih hormona. Ove dvije zadaće bubrezi izvršavaju stvaranjem mokraće koja je rezultat triju procesa: glomerularne filtracije, tubularne reapsorpcije te tubularnog izlučivanja.⁽⁴⁾

Različite tvari podliježu bubrežnoj obradi na jedan od četiriju mogućih načina. Prvi tip bubrežne obrade odnosi se na tvari koje se u glomerularnim kapilarama slobodno filtriraju, ali se ne reapsorbiraju niti izlučuju. Veličina izlučivanja takvih tvari mokraćom jednaka je veličini filtracije. Primjer tvari koja podliježe bubrežnoj obradi na takav način je kreatinin. Drugi tip obrade odnosi se na tvari koje se slobodno filtriraju, a zatim djelomično reapsorbiraju natrag u krvotok. Veličina izlučivanja takvih tvari mokraćom stoga je manja od veličine filtracije. Takav oblik obrade tipičan je za mnoge elektrolite. Treći tip obrade obuhvaća slobodnu filtraciju te potpunu reapsorpciju tvari u krvotok što je tipično za aminokiseline i glukozu. Četvrti tip bubrežne obrade odnosi se na tvari koje se slobodno filtriraju, a potom se ne reapsorbiraju, već se dodatno izlučuju iz krvotoka. Veličina izlučivanja takvih tvari jednaka je zbroju veličine filtracije i tubularnog izlučivanja. Organske kiseline i lužine izlučuju se ovim načinom.⁽⁴⁾

Bubrezi također reguliraju i arterijski tlak. Tu zadaću vrše dvojako: dugoročno i kratkoročno. Dugoročnu regulaciju arterijskog tlaka obavljaju izlučivanjem promjenjive količine natrija i vode, a kratkoročnu lučenjem vazoaktivnih čimbenika, prvenstveno renina koji je dio renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS). Supstrat renina je angiotenzinogen od kojeg odcjepljuje dekaeptid angiotenzin I, a on se cijepa angiotenzin – konvertirajućim enzimom (ACE) pri čemu nastaje aktivni vazokonstriktor, oktapeptid angiotenzin II, koji glavni učinak ostvaruje preko tipa 1 angiotenzinskih receptora. To su: vazokonstrikcija, povećavanje simpatičke aktivnosti i osjećaja žeđi, poticanje lučenja ADH i ACTH iz hipofize, reapsorpcija natrija i klora, retencija vode, ekskrecija kalija te poticanje izlučivanja aldosterona i glukokortikoida. Drugi vršitelj učinaka RAAS-a je aldosteron koji se sintetizira u zoni glomerulozi kore nadbubrežne žlijezde. On postiže: reapsorpciju natrija, klora i vode te izlučivanje kalija i vodika djelovanjem na glavne odnosno umetnute stanice distalnog tubula i sabirnih cijevi. Također, povećava propusnost apikalne stanične membrane preko epitelnih natrijskih kanala.⁽⁴⁾

Bubrezi sudjeluju i u regulaciji acidobazne ravnoteže zajedno s plućima i tjelesnim puferima. Tu ulogu obavljaju izlučivanjem kiselina i nadziranjem zaliha pufera u tjelesnim tekućinama. Nadalje, lučenjem eritropoetina sudjeluju i u eritropoezi. Oko 90% cjelokupnog eritropoetina u organizmu potječe iz bubrega što ih čini glavnim organima zaduženim za poticanje proizvodnje eritrocita. Osim eritropoeze nadziru i proizvodnju 1,25-dihidroksi-vitamina D₃ s obzirom da se hidroksiliranje vitamina D na položaju „1“ odvija upravo u bubrezima. Tako nastaje djelatni oblik vitamina D – kalcitriol. Još se jedan veoma važan proces odvija u bubrezima, a to je glukoneogeneza. Ova zadaća, koju bubrezi obavljaju zajedno s jetrom, dolazi do izražaja za vrijeme dugotrajnog gladovanja kada se u njima sintetizira glukoza iz aminokiselina i drugih preteča.⁽⁴⁾

1.2 KRONIČNA BUBREŽNA BOLEST

Kronična bubrežna bolest (KBB) klinički je sindrom koji obuhvaća cijeli niz patofizioloških procesa koji dovode do postupnog i trajnog propadanja nefrona te, posljedično, abnormalne bubrežne funkcije i progresivnog smanjivanja glomerularne filtracije (GF) kroz najmanje 3 mjeseca. Stadij KBB određuje se pomoću GF, ali i razine albuminurije (tablice 1. i 2.).^(6,7) Klinički simptomi bolesti javljaju se tek kada propadne više od 80% nefrona zbog čega se velik dio bolesnika otkriva u uznapredovaloj bolesti.⁽⁵⁾

Tablica 1. Klasifikacija KBB prema GF (Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO))

Stadij	Opis	GF ml/min/1,73m ²
1	oštećenje bubrega uz normalnu GF	≥90
2	blago smanjenje GF	60-89
3a	blago do umjereno smanjenje GF	45-59
3b	umjereno do znatno smanjenje GF	30-44
4	znatno smanjenje GF	15-29
5	završni stadij bubrežne bolesti	<15

Tablica 2. Klasifikacija KBB prema razini albuminurije (KDIGO)

Razina albuminurije		
A1	A2	A3
normalna ili blago povišena	umjereno povišena	znatno povišena
<30 mg/dan	30-300 mg/dan	>300 mg/dan

Posljedice KBB očituju se na razini svih triju bubrežnih funkcija: ekskretorne, endokrine i metaboličke. Zbog ekskretorne insuficijencije bubrega onemogućeno je uklanjanje krajnjih metabolita poput uree i kreatinina, ali i vode te elektrolita, što uzrokuje poremećaj sastava tjelesnih tekućina. Endokrinu insuficijenciju bubrega karakterizira smanjena sinteza aktivnog metabolita D₃ vitamina čime se mijenja plazmatska koncentracija kalcija i fosfata. Nadalje,

zmanjena je sinteza eritropoetina u bubrežima što je glavni uzrok razvoja anemije u bolesnika s KBB. Smanjena je i sinteza vazodilatatornih prostaglandina čime je omogućen razvoj hipertenzije. Metabolička insuficijencija bubrega uzrok je nagomilavanja biološki aktivnih tvari poput gastrina što potiče nastanak peptičkih ulkusa želuca i duodenuma te doprinosi razvoju anemije u takvih bolesnika s obzirom na učestala krvarenja iz spomenutih organa. Nagomilavaju se i lijekovi pa je potrebno smanjiti njihove doze kako bi se izbjegli potencijalno toksični učinci na organizam.⁽⁵⁾

1.2.1 Etiologija

U etiologiji KBB mogu se nalaziti različite bolesti, i sustavne i bubrežne, od kojih su najčešće šećerna bolest te hipertenzija. Dijabetička i hipertenzivna nefropatija prisutne su u više od polovine oboljelih. Njihov udio kao uzroka KBB među pacijentima na dijalizi te onih s transplantiranim bubregom u SAD-u je 42% za šećernu bolest, odnosno 25% za hipertenziju.⁽⁵⁾ Ostali uzroci KBB su bolesti glomerula, policistični bubrezi, opstruktivna uropatija koja može biti uzrokovana kamencima, hipertrofijom prostate, kongenitalnim anomalijama i sl. Rjeđi uzroci KBB su intersticijski nefritis, nefropatija uzrokovana lijekovima ili nefrotoksičnim tvarima, vaskulitisi, amiloidoza, hemolitičko-uremički sindrom te endemska nefropatija tipična za istočne krajeve naše države te susjedna područja zemalja u okruženju. U nerazvijenim zemljama kao uzroci KBB dominiraju bakterijske infekcije, kamenci, tuberkuloza te parazitarne bolesti (shistosomijaza, malarija).^(5,6,7)

1.2.2 Patogeneza

Patogeneza KBB objašnjena je hipotezom o intaktnom nefronu koja govori da preostali nefroni, koji podliježu kompenzacijskim mehanizmima tako da funkcionalno i anatomski hipertrofiraju, nadomještaju funkciju propalih nefrona. Takav kompenzacijski mehanizam održiv je sve dok bubrežna funkcija ne dosegne kritičnu razinu (klirens kreatinina manji od 30ml/min) kad KBB ulazi u nepovratan stadij napredujući neovisno o statusu primarne

bolesti. Za daljnji tijek KBB odgovorni su sekundarni čimbenici: sustavna i intraglomerularna hipertenzija, glomerularna hiperperfuzija, proteinurija, patološke promjene intersticija, hiperlipidemija, anemija, retencija toksina, elektrolitni disbalans i metabolička acidoza te poremećen metabolizam prostanoida.⁽⁵⁾

1.2.3 Patofiziološki stadiji

Razlikuju se četiri patofiziološka stadija KBB ovisno o broju propalih nefrona, tj. o smanjenju glomerularne filtracije. Ti stadiji su: smanjena bubrežna rezerva, azotemija, klinički očitovana insuficijencija i završni stadij.⁽⁵⁾

U stadiju smanjene bubrežne rezerve homeostaza je očuvana unatoč mjerljivom gubitku bubrežne funkcije. Stoga su bolesnici u tom stadiju bez simptoma. Klirens kreatinina može poslužiti kao objektivni pokazatelj bubrežne insuficijencije početnog stadija, dok je GF smanjena na 35-75% od normale.⁽⁵⁾

Azotemija predstavlja porast dušičnih spojeva u krvi, prvenstveno ureje i kreatinina. U oboljelih se javljaju opći simptomi bolesti poput slabosti, malaksalosti i nikturije zbog nemogućnosti koncentriranja mokraće. Ovaj stadij se može očitovati hipertenzijom, anemijom, nepodnošljivosti glukoze, hiperuricemijom i hipertrigliceridemijom. GF dodatno je smanjena te iznosi 25-35% od normalnih vrijednosti.⁽⁵⁾

Klinički očitovana insuficijencija karakterizirana je poremećajem u sastavu tjelesnih tekućina, elektrolita, acidobaznog statusa te pogoršanjem hipertenzije i anemije. Dolazi do poremećaja u radu različitih organskih sustava poput kardiovaskularnog, probavnog, hematološkog te endokrinog. GF dodatno je smanjena na 20-25% od normale.⁽⁵⁾

Završni stadij KBB nastupa kad se GF smanji na 5-10% od normalnih vrijednosti. U tom stadiju potrebno je provoditi aktivno liječenje oboljelih dijalizom te u konačnici transplantacijom bubrega.⁽⁵⁾

1.2.4 Klinička slika

Najčešći prvi simptom KBB je nikturija, a nakon nje razvijaju se i edemi. U početnim stadijima bolesti prisutni su nespecifični simptomi poput umora, malaksalosti, mučnine, povraćanja i konstipacije, dok su u razvijenoj bolesti zahvaćeni brojni organi i organski sustavi što se očituje poremećajem tekućine i elektrolita, kardiovaskularnog i respiratornog sustava, gastrointestinalnog sustava, hematološkog i imunološkog sustava, neurološkim, metaboličko-endokrinim te dermatološkim poremećajima.^(5,7)

Elektrolitni poremećaji obuhvaćaju ione natrija, kalija, kalcija i fosfata koji su ujedno i glavni elektroliti u organizmu. Gubitak natrija i posljedičnu hipotenziju uzrokuju intersticijske bolesti, pijelonefritis, hidronefroza te medularna cistična bolest, dok je retencija natrija posljedica glomerularnih bolesti te dovodi do razvoja hipertenzije, perifernih edema, plućne kongestije i zatajivanja srca. Simptomi hiperkalijemije javljaju se kad koncentracija kalija prijeđe 7 mmol/L. Prisutna je slabost mišićne mase, ali ozbiljnije komplikacije predstavljaju poremećaji EKG-a koji mogu napredovati sve do fatalnih aritmija. Poremećaji mjene iona fosfata očituju se hiperfosfatemijom zbog njihovog smanjenog izlučivanja te hipokalcemijom prouzročenom vezanjem retiniranih fosfata s kalcijem u krvi. Posljedično se pojačano izlučuje parathormon čiji je adaptacijski mehanizam nedostatan za ispravljanje mjene fosfata i kalcija. Smanjena sinteza aktivnog metabolita vitamina D₃ dodatno pogoršava hipokalcemiju što skupa s pojačanom sintezom parathormona i metaboličkom acidozom dovodi do renalne osteodistrofije koja se očituje kao osteomalacija, osteitis fibrosa cystica, osteoskleroza te oslabljeni rast kostiju u djece.^(5,7)

Poremećaj acidobazne ravnoteže očituje se kao metabolička acidoza koja nastaje zbog smanjene resorpcije i sinteze bikarbonata te smanjene sinteze amonijaka. U kliničkoj slici dominiraju povećanje dubine, a kasnije i frekvencije disanja. Napredovanje acidoze može dovesti do poremećaja svijesti, sve do kome.^(5,7)

Poremećaj kardiovaskularnog i respiratornog sustava u uznapredovaloj KBB očituje se kongestivnim srčanim zatajenjem i plućnim edemom kao posljedicom hipervolemije uslijed retencije natrija i vode. U svih bolesnika je prisutna i hipertenzija - dijelom volumna, a dijelom vazokonstriktorna zbog hiperreninemije. Ubrzana ateroskleroza nastaje uslijed dugotrajne hipertenzije, hiperlipidemije te nepodnošljivosti glukoze uzrokujući preuranjene srčane, moždane i periferne arterijske bolesti. Moguća je i pojava uremičnog perikarditisa uzrokovanog metaboličkim toksinima koji se danas rijetko javlja zbog ranog dijaliziranja.^(5,7)

Gastrointestinalni simptomi koji se javljaju u sklopu KBB su gubitak teka, mučnina i povraćanje, a kasnije i proljev ili opstipacija. Karakterističan je amonijakalni zadah koji nastaje uslijed razgradnje ureje u usnoj šupljini pod utjecajem bakterijske ureaze. Kao posljedica povišene koncentracije gastrina mogu se javiti erozivni gastritis i peptički ulkusi koji se očituju gastrointestinalnim krvarenjem.^(5,7)

Glavni hematološki poremećaj u sklopu KBB je normocitna normokromna anemija, a moguća je i hemoragična dijateza te produljeno vrijeme krvarenja zbog smanjenog broja trombocita. Veća je sklonost infekcijama uslijed smanjenja nespecifične, ali i stanične imunosti.^(5,7)

Neurološki poremećaji uzrokovani KBB uključuju simptome SŽS-a: umor, nesanicu, psihološke poremećaje poput uznemirenosti, razdražljivosti i depresije, simptome PŽS-a: parestezije udova, senzorni deficit i gubitak dubokog senzibiliteta te slabost mišića.^(5,7)

Koža je blijeda zbog anemije, a može biti i žućkasta zbog taloženja kromogena u nju. Moguća je pojava hematoma i ekhimoza uslijed hemoragijske dijateze. Čest je i svrbež uzrokovan uremijom i odlaganjem kalcijevih soli u kožu zbog sekundarnog paratiroidizma.^(5,7)

Metaboličko-endokrini poremećaji uključuju sniženu razinu eritropoetina te povišenu razinu parathormona, renina i inzulina. U oboljelih žena moguća je amenoreja zbog potiskivanja ovulacije, dok je u muškaraca smanjen libido uz hipospermiju.^(5,7)

1.2.5 Dijagnoza

Za dijagnozu su prije svega važna saznanja o bolestima koje uzrokuju KBB, pogotovo šećernoj bolesti, hipertenziji, bubrežnim bolestima u obitelji te uzimanju nefrotoksičnih lijekova. Fizikalni pregled mora biti temeljit i sveobuhvatan s obzirom na zahvaćenost brojnih organa i organskih sustava. Laboratorijske pretrage služe za procjenu funkcije bubrega, a od velikog su značaja tijekom prvih dvaju stadija bolesti kad još nema simptoma i promjena u sastavu krvi. U kliničkoj praksi najčešće se izvodi klirens endogenog kreatinina za procjenu glomerularne filtracije pomoću Cocroft-Gaultove jednadžbe. Drugi funkcionalni testovi su pokus koncentracije i osmolalnost mokraće. Osim laboratorijskih, koristan je i ultrazvučni pregled kojim se može odrediti veličina bubrega, ali i otkriti policistoza te hidronefroza bubrega. Retrogradna urografija i određivanje rezidualne mokraće koriste se kod sumnje na opstrukciju, dok je mikcijska cistouretrografija indicirana kod sumnje na refluks. Biopsija bubrega izvodi se kad KBB nije uznapredovala, a bubrezi su uredne veličine. Indicirana je kod nefrotskog sindroma, sustavnih bolesti te brzoprogresivnog glomerulonefritisa.⁽⁵⁾

1.2.6 Liječenje

Napredovanje KBB moguće je usporiti primjenom farmakoloških i nefarmakoloških mjera koje uključuju liječenje hipertenzije i smanjivanje proteinurije, regulaciju metabolizma šećera i lipoproteina zajedno s kontrolom tjelesne težine, prestankom pušenja i povećanjem tjelesne aktivnosti. Liječenje bolesnika s uznapredovalom KBB provodi se nadomještanjem funkcije bubrega pomoću hemodijalize, peritonealne dijalize ili transplantacije bubrega. Najpovoljniji postupak dijalize potrebno je odabrati za svakog pacijenta ponaosob. S liječenjem je potrebno započeti što je prije moguće kako bi se spriječio razvoj nepopravljivih oštećenja ciljnih organa.

Hemodijaliza je postupak kojim se iz krvi uklanjaju razgradni produkti, toksini te višak elektrolita i vode, a istovremeno nadomještaju važne tvari koje nedostaju u organizmu. Sam

postupak sastoji se od protjecanja heparinirane krvi kroz dijalizator brzinom 300-500 mL/min, dok je brzina protoka u protustrujnom smjeru 500-800 mL/min.⁽⁶⁾ Temeljni princip hemodijalize je difuzija na čiju učinkovitost utječu koncentracijski gradijent, veličina molekula u odnosu na veličinu pora, brzina kretanja molekula, građa membrane dijalizatora te odlaganje bjelančevina na površinu membrane. Kao krvožilni pristup rabi se izravna ili neizravna arteriovenska fistula, dok se centralni venski kateter koristi u bolesnika kod kojih je onemogućena izrada fistule. Količina ureje odstranjena iz bolesnikove krvi tijekom pojedinačne dijalize predstavlja mjeru primjerenosti dijalize. Akutne komplikacije do kojih može doći tijekom hemodijalize su: hipertenzija, grčevi, mučnina i povraćanje, glavobolja, bol u prsima, bol u leđima, svrbež i vrućica, dok su zračna embolija, toničko-klonički grčevi, hemoliza, sindrom disekvilibracija i nagla smrt vrlo rijetke komplikacije.⁽⁵⁾

Peritonealna dijaliza koristi se peritonealnom membranom kao polupropusnom membranom za izmjenu tvari. Temelji se na utakanju otopine s elektrolitima i glukozom ili ikodekstrinom, kao osmotske tvari, u trbušnu šupljinu pod djelovanjem sile teže. Uremički toksini prelaze iz krvi u dijalizat niz koncentracijski gradijent postupkom difuzije, dok osmolalnost dijalizata određuje prelazak vode. Dijalizat se potom istače iz trbušne šupljine i čitav se postupak ponavlja. Kako bi se peritonealna dijaliza mogla provoditi, potrebno je postaviti peritonealni kateter u trbušnu šupljinu s vrhom smještenim u maloj zdjelici. Kandidat za ovaj oblik dijalize mora biti tjelesno i psihički spreman za samostalno provođenje cjelokupnog postupka. Također, mora biti educiran i motiviran te ne smije imati priraslice u trbušnoj šupljini. Dvije su osnovne vrste peritonealne dijalize: intermitentna peritonealna dijaliza (IPD) te kontinuirana ambulantna peritonealna dijaliza (CAPD). Prva traje 20 ili više sati i provodi se 2 do 3 puta u tjednu, dok druga traje neprekidno s 4 promjene otopina u danu. Najčešća, ujedno i najozbiljnija, komplikacija peritonealne dijalize je peritonitis koji se očituje zamućenjem dijalizata ili razvijenom kliničkom slikom. Ostale komplikacije su: upala izlaza

i/ili tunela peritonealnog katetera, hernije, curenje dijalizata, neodgovarajući položaj katetera te sklerozirajući peritonitis kao rijetka, ali teška komplikacija dugotrajne peritonealne dijalize s učestalim peritonitisima.⁽⁵⁾

1.3 TRANSPLANTACIJA BUBREGA

Transplantacija bubrega predstavlja metodu izbora liječenja uznapredovale KBB s obzirom da jedan transplantirani bubreg može nadomjestiti narušene funkcije vlastitih bubrega. Unatoč tome, transplantacija bubrega zahtijeva dugotrajno imunosupresivno liječenje te redovne kontrole nalaza kako bi se spriječilo odbacivanje presatka.

Oko 25-30% bolesnika na dijalizi odgovara kriterijima za transplantaciju bubrega, a svega je 5-10% oboljelih kojima transplantiranje može biti prvi oblik liječenja, bez prethodne dijalize. Takav postupak naziva se preemtivna transplantacija.⁽⁵⁾

Darivatelj bubrega može biti živa ili mrtva osoba, prilikom čega živa osoba mora biti psihički i tjelesno zdrava. Živi darivatelj bubrega može biti punoljetni srodnik, emocionalno povezana ili nepovezana nesrodna osoba, dok je umrli darivatelj osoba s dokazanom smrću mozga. Kontraindikacije su: sustavne zloćudne novotvorine, teška i kronična hipertenzija, sustavne bolesti kao što su šećerna bolest i bolesti vezivnog tkiva te nekontrolirane infekcije poput septikemije, upale pluća i uroinfekcije. Osobe zaražene virusima hepatitisa B ili C mogu biti darivatelji ukoliko je zaražen i sam primatelj koji mora prethodno biti upoznat s time. Također, relativna kontraindikacija je narušena funkcija bubrega s razinom kreatinina u krvi iznad 200 $\mu\text{mol/L}$. No, unatoč kontraindikacijama moguće je i darivateljstvo prema proširenim kriterijima (granični darivatelji) kad je umrli darivatelj imao neko od stanja koja utječu na funkciju i preživljenje bubrega.⁽⁵⁾

Primatelj ne smije bolovati od težih udruženih bolesti te imati akutna infekcijska žarišta radi neophodnog imunosupresivnog liječenja. Stoga se takvi bolesnici ne podvrgavaju transplantaciji, nego se i dalje liječe dijalizama. Kontraindikacije za transplantaciju bubrega u primatelja dijele se na apsolutne i relativne, a navedene su u tablici 3.⁽⁵⁾

Tablica 3. Kontraindikacije za transplantaciju bubrega u primatelja

APSOLUTNE	RELATIVNE
kontraindikacija za opću anesteziju ili zahvat	kronična infekcija
metastatska zloćudna bolest	aktivna ulkusna bolest
odbijanje transplantacije od strane primatelja	aktivni virusni hepatitis
refraktorna kardijalna dekompenzacija	neregulirana arterijska hipertenzija
kronična respiratorna insuficijencija	veći izljevi (pleuralni, perikardijalni, ascites)
uznapredovala koronarna ili cerebrovask. bolest	mentalna retardacija s IQ<50
	psihoza, alkoholizam, narkomanija

Kako bi se spriječilo odbacivanje presatka, određuje se stupanj podudarnosti darivatelja i primatelja u molekulama HLA - ljudskim leukocitnim antigenima smještenim na 6. kromosomu, a koji predstavljaju glavni sustav histokompatibilnosti (MHC). Pomoću ovih površinskih staničnih bjelančevina imunološki sustav razlikuje vlastita tkiva od stranih te pokreće imune procese koji uzrokuju odbacivanje presatka uslijed nepodudarnosti.⁽⁸⁾ Da bi se to spriječilo, provodi se trajno imunosupresivno liječenje. Temelj imunosupresivnog liječenja čini kalcineurinski blokator (ciklosporin ili takrolimus) u kombinaciji sa steroidima i mikofenolat mofetilom. Najčešću kombinaciju imunosupresiva koja se danas koristi čine takrolimus, mikofenolat mofetil i steroidi.⁽⁹⁾ Novu generaciju imunosupresivnih lijekova predvode protutijela protiv receptora interleukina-2 (daklizumab i baziliksimumab), inhibitori mTOR (sirolimus i everolimus) te anti B7 antitijela (belatacept).⁽⁵⁾ Kao posljedica imunosupresivnog liječenja mogu nastati različite komplikacije: infekcije, novotvorine, dislipidemija, šećerna bolest, osteopenija, bolesti jetre te hipertenzija.^(5,9)

1.3.1 Hladna ishemija

Nekoliko je čimbenika koji utječu na preživljenje transplantiranog presatka: dob darivatelja i primatelja, klirens kreatinina, hipertenzija i drugi komorbiditeti, HLA podudarnost, etnička pripadnost primatelja, uzrok smrti darivatelja, prethodno neuspjele transplantacije, trajanje hladne ishemije te topli ishemijski udar kad je u pitanju darivatelj s nekucajućim srcem.^(9,10) Od svih navedenih čimbenika hladna ishemija je vjerojatno jedini promjenjivi čimbenik koji može značajno utjecati na preživljenje presatka. Stoga se razvio sustav održavanja organa u hipotermičkim uvjetima prije nego što se transplantira u primatelja.

Održavanje organa u hipotermičkim uvjetima se u osnovi može podijeliti na dva sustava. Prvi, jednostavniji, je pakiranje bubrega nakon eksplantacije u posebne vrećice u kojima je budući presadak okružen posebnom tekućinom, dok se oko njih nalazi led. Na taj način se postiže temperatura presatka od oko 4°C. Drugi sustav, koji je i kompliciraniji, sastoji se od posebne crpke kojom se bubreg neprekidno perfundira. Iako prema nekim drugim organima (srce, jetra) bubreg puno bolje podnosi hladnu ishemiju, preporuča se transplantaciju obaviti u što kraćem roku (poželjno ne dulje od 24 sata).

Glavno načelo hipotermičkog čuvanja organa za transplantaciju je inhibicija enzimskih procesa. Metabolička aktivnost se dva do tri puta smanjuje sa svakim sniženjem od 10°C što bitno usporava potrošnju ATP-a te inhibira razgradne procese. No, u takvim uvjetima dolazi do oštećenja organa uslijed nastanka hladne ishemije.⁽¹⁰⁾

Smanjenje ATP-a inhibicijom oksidativnih procesa uzrokuje porast unutarstaničnog adenozina, inozina i hipoksantina te posljedičnu laktacidozu. To dovodi do nestabilnosti lizosoma iz kojih se oslobađaju razgradni enzimi koji oštećuju stanicu. Smanjenjem ATP-a onemogućeno je odvijanje znatnog broja staničnih procesa. Nadalje, inaktivacija Na^+/K^+ -ATP-azne crpke dovodi do unutarstaničnog nakupljanja iona kalcija i natrija te vode što

rezultira bubrenjem stanica. Također je i onemogućeno vezanje iona željeza za prijenosne bjelančevine, transferin i feritin, što uzrokuje porast njegovih slobodnih iona unutar stanice te, posljedično, porast slobodnih kisikovih radikala. Time se dodatno oštećuju stanične organele što pogoduje daljnjem narušavanju stanične homeostaze.⁽¹⁰⁾

Utjecaj hladne ishemije vidljiv je netom po transplantaciji bubrega kada oksigenirana krv dođe do presatka uslijed čega ishemično-reperfuzijska ozljeda uzrokuje tubularna i vaskularna oštećenja sa smanjenjem krvnog protoka i količine novonastalog urina. U uvjetima hladne ishemije bubreg može preživjeti do 48 sati, ali u većini transplantacijskih centara to vrijeme se nastoji skratiti najviše do 24 sata.⁽¹⁰⁾

Na preživljenje presatka utječe i pojava odgođene funkcije presatka (DGF) u ranom poslijetransplantacijskom razdoblju. DGF predstavlja potrebu za dijalizom unutar prvog tjedna po transplantaciji. Čimbenici koji uvjetuju potrebu za dijalizom su nedostatna diureza, sporije snižavanje serumskog kreatinina te povećana metabolička nestabilnost.⁽¹⁰⁾ Akutna tubularna nekroza nastala kao posljedica ishemijske ozljede glavni je uzrok DGF-a. Stoga je trajanje hladne ishemije potrebno što je moguće više skratiti. Ukoliko je riječ o umrlom darivatelju, stopa DGF-a kreće se između 5 i 40% za razliku od živih darivatelja kada iznosi 2 do 5%.⁽¹⁰⁾ Razlog tome su kraće trajanje hladne ishemije i činjenica da su živi darivatelji u boljem zdravstvenom stanju. Također, DGF može skratiti preživljenje presatka. Dok jedna multicentrična istraživanja govore da samo hipotermičko održavanje bubrega dulje od 18 sati utječe na preživljenje presatka, druga tvrde da hladna ishemija i DGF nemaju značajan utjecaj na njegovo preživljenje. S druge pak strane postoje istraživanja koja navode da hladna ishemija i DGF smanjuju preživljenje presatka neovisno o trajanju hipotermičkog održavanja bubrega.⁽¹⁰⁾

2. SVRHA RADA

Transplantacija bubrega najbolja je metoda liječenja bolesnika s uznapredovalom KBB. No, unatoč unaprijeđenju transplantacijske tehnike te poboljšanom ranom preživljenju presatka incidencija njegova odbacivanja nije se značajno promijenila, osobito u slučaju presadaka dobivenih od umrlih darivatelja. Nekoliko je bitnih čimbenika koji utječu na preživljenje presatka: dob darivatelja i primatelja, imunosupresivno liječenje, HLA podudarnost, hipertenzija, trajanje hladne ishemije presatka te DGF.^(9,10) Upravo je produljeno trajanje hladne ishemije snažan čimbenik rizika za pojavu DGF. Oba čimbenika uzrok su produženog bolničkog liječenja, akutnog odbacivanja presatka te povećane smrtnosti nakon transplantacije.⁽¹¹⁾ Stoga je svrha ovog istraživačkog rada utvrditi povezanost trajanja hladne ishemije s preživljenjem presatka kod pacijenata podvrgnutim transplantaciji bubrega u KBC-u Rijeka te, ukoliko postoji povezanost, ustanoviti je li statistički značajna.

3. ISPITANICI I POSTUPCI

Ovo retrospektivno istraživanje, provedeno na Klinici za urologiju KBC-a u Rijeci, obuhvatilo je 155 pacijenata s uznapređovalom KBB koji su podvrgnuti transplantaciji bubrega u razdoblju od kolovoza 2007. godine do prosinca 2013. godine. Pacijenti su praćeni od 6 do 72 mjeseca tijekom kojih su praćene posljedice hladne ishemije ovisne o njenom trajanju.

Podaci o ispitanicima preuzeti su iz medicinske dokumentacije, a odnose se na osobitosti primatelja i darivatelja, eksplantacijsko-transplantacijski postupak te poslijetransplantacijski tijek. To su:

- osnovni podaci o primateljima: ime, datum rođenja, spol i osnovna bubrežna bolest,
- osnovni podaci o darivateljima: vrsta darivatelja,
- osnovni podaci eksplantacijsko-transplantacijskog postupka: podrijetlo presatka, datum transplantacije, imunosupresivni lijekovi, trajanje operativnog zahvata te trajanje hladne ishemije,
- osobitosti poslijetransplantacijskog tijeka: rane komplikacije, trajanje bolničkog liječenja, preživljenje presatka i datum smrti primatelja.

Osnovni podaci analizirani su deskriptivnom statistikom, a preživljenje presadaka određeno je Kaplan-Meierovom metodom uz pomoć statističkog programa MedCalc Version 16.4.3. (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgija). Razina statističke značajnosti prihvaćena je za $p < 0,05$.

4. REZULTATI

Istraživanje je obuhvatilo 155 ispitanika od čega 90 (58%) muškaraca i 65 (42%) žena. Prosječna dob primatelja bila je 55 (15–78) godina. Najčešći uzrok KBB bio je kronični glomerulonefritis koji je uočen u 56 (36%) ispitanika. Jedan presadak dobiven je od živog (otac), a preostali od mrtvih darivatelja. Od darivatelja iz Hrvatske dobivena su 103 (66%) presatka, dok su preostala 52 (34%) dobivena od darivatelja iz zemalja članica Eurotransplanta. Također, ukupno je 16 (10%) ispitanika starijih od 65 godina transplantirano u okviru *Eurotransplant senior programa*, a za koje vrijede posebni kriteriji.⁽¹²⁾

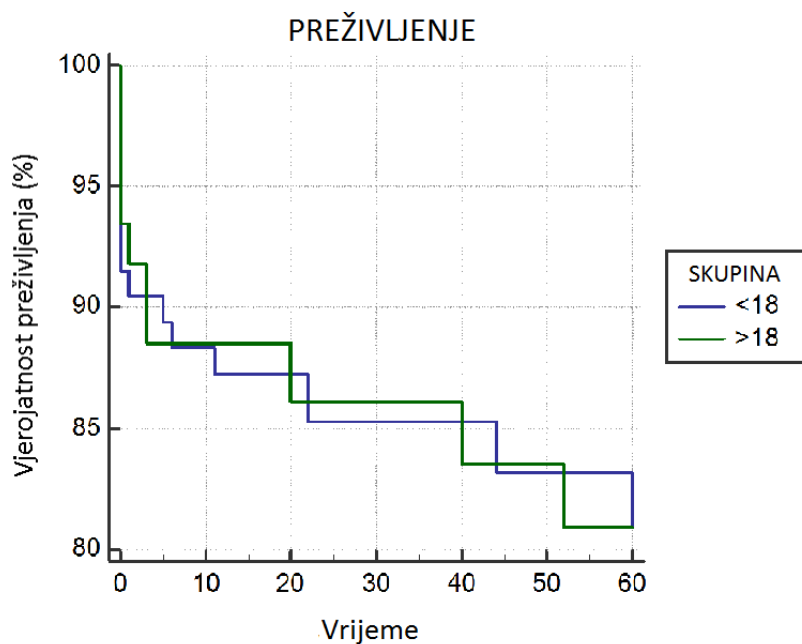
Prosječno trajanje hladne ishemije iznosilo je 16 sati i 6 minuta (3–30 sati). Hladna ishemija kraća od 18 sati bila je prisutna u 97 (63%), a kraća od 12 sati u 36 (23%) ispitanika. S druge pak strane samo je u 16 (10%) ispitanika hladna ishemija bila dulja od 24 sata.

U 12 (8%) ispitanika zabilježena je DGF. Prosječno trajanje hladne ishemije kojoj su bili izloženi ti pacijenti iznosilo je 16 sati i 45 minuta (4–26 sati).

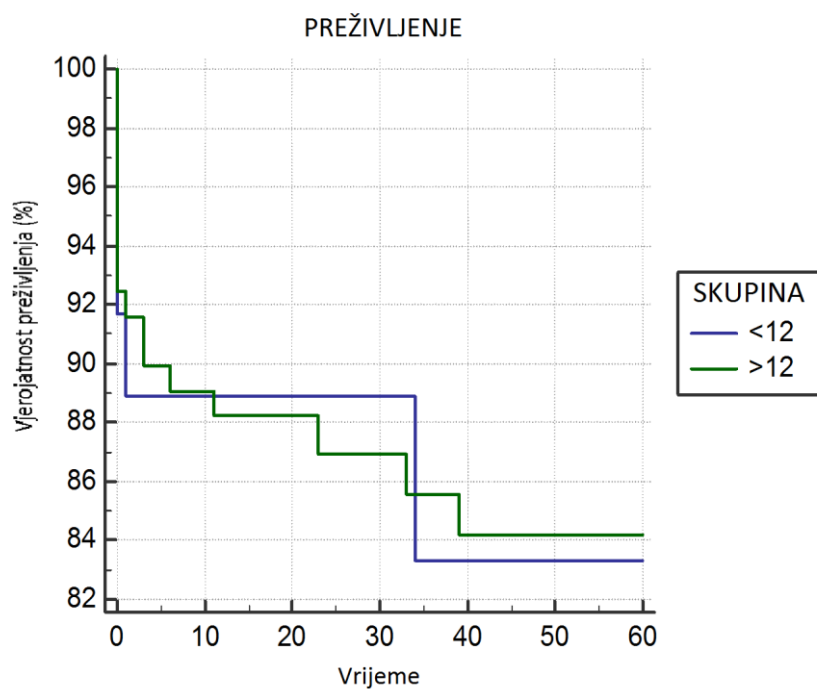
Većina ispitanika (136; 88%) uzimala je standardnu trojnu imunosupresivnu terapiju koja je uključivala takrolimus, mikofenolat mofetil i kortikosteroide. Ostali ispitanici imali su razne druge kombinacije imunosupresivnih lijekova. Bolničko liječenje ispitanika prosječno je trajalo 35 dana.

Ukupno jednogodišnje preživljenje presadaka bilo je 88% (136/155), a ukupno petogodišnje preživljenje 76% (47/62).

Jednogodišnje i petogodišnje preživljenje presadaka s hladnom ishemijom u trajanju duljem od 18 sati statistički se značajno ne razlikuje u odnosu na preživljenje presadaka s hladnom ishemijom u trajanju kraćem od 18 sati (slika 5.). Također, nema statistički značajne razlike u preživljenju presadaka nakon 12, odnosno 24-satnog trajanja hladne ishemije (slika 6.).



Slika 5. Kaplan-Meierovom metodom nije utvrđena statistički značajna razlika u preživljenju presadaka s trajanjem hladne ishemije kraćem od 18 sati u odnosu na presatke s trajanjem hladne ishemije duljem od 18 sati ($p=0.181$).



Slika 6. Kaplan-Meierovom metodom nije utvrđena statistički značajna razlika u preživljenju presadaka s trajanjem hladne ishemije kraćem od 12 sati u odnosu na presatke s trajanjem hladne ishemije duljem od 12 sati ($p=0.297$).

5. RASPRAVA

Transplantacija bubrega najbolji je oblik liječenja uznapredovale KBB. S napretkom transplantacije javljaju se nove spoznaje koje stavljaju nove izazove pred transplantacijske timove. Potreba za organima u stalnom je porastu pa se sve češće uzimaju u obzir i darivatelji prema proširenim kriterijima te umrli darivatelji. Time je povećana učestalost DGF koja sa sobom nosi niz nepogodnosti za primatelja presatka: raniji gubitak funkcije presatka, produljeno vrijeme bolničkog liječenja primatelja što ujedno poskupljuje njegovo liječenje te povećanu smrtnost nakon transplantacije.

Vrijeme trajanja hladne ishemije presatka neposredno utječe na pojavu DGF. Prosječno trajanje hladne ishemije u naših ispitanika iznosi 16 sati i 6 minuta za razliku od 20 sati i 36 minuta koliko iznosi u istraživanju Debouta i suradnika.⁽¹³⁾ Prema njihovim rezultatima rizik za pojavu DGF u pacijenata s hladnom ishemijom u trajanju od 6 do 16 sati iznosi 22%, za razliku od pacijenata s hladnom ishemijom u trajanju od 24 i više sati, a u kojih je taj rizik 40%.⁽¹³⁾ U našem istraživanju DGF je zabilježena kod 12 (8%) ispitanika. Prosječno vrijeme hladne ishemije kojoj su bili izloženi iznosilo je 16 sati i 45 minuta što nije statistički značajno u odnosu na ukupno prosječno trajanje hladne ishemije. I druga istraživanja upućuju na statistički značajnu povezanost duljeg trajanja hladne ishemije i veće pojavnosti DGF.^(14,15,16) Ounissi i suradnici su to utvrdili svojim istraživanjem – hladna ishemija je prosječno trajala 23 sata u ispitanika s DGF te 18 sati i 12 minuta u onih bez DGF.⁽¹⁴⁾ Takav učinak hladne ishemije na pojavnost DGF statistički je značajan kod ispitanika s hladnom ishemijom u trajanju između 20 i 30 te dulje od 30 sati što su ustanovili Sert i suradnici.⁽¹⁵⁾ Prosječno trajanje hladne ishemije kod njihovih ispitanika iznosi 14 sati i 36 minuta što je manje nego kod naših ispitanika. Kayler i suradnici su u svom istraživanju razdijelili ispitanike na one s kraćim (15 sati) te duljim (23 sata) prosječnim trajanjem hladne ishemije. Ispitanici s duljim trajanjem hladne ishemije, kao i u drugim istraživanjima, imaju statistički

značajno veću pojavnost DGF.⁽¹⁶⁾ Također, utvrđeno je da presadak dobiven od umrlog darivatelja predstavlja zaseban čimbenik rizika za pojavu DGF.⁽¹⁴⁾ U odnosu na većinu spomenutih rezultata, vrijeme trajanja hladne ishemije u naših ispitanika je kraće što se može pripisati dobroj organiziranosti alociranja presadaka između zemalja članica Eurotransplanta, ali i činjenici da je 103 (66%) presatka dobiveno od darivatelja iz Hrvatske što je skratilo vrijeme njihove dopreme.

Kod naših ispitanika jednogodišnje i petogodišnje preživljenje presadaka s hladnom ishemijom u trajanju duljem od 18 sati statistički se značajno ne razlikuje u odnosu na preživljenje presadaka s hladnom ishemijom u trajanju kraćem od 18 sati. Također, nema statistički značajne razlike u preživljenju presadaka nakon 12, odnosno 24-satnog trajanja hladne ishemije. S druge pak strane istraživanje Debouta i suradnika pokazuje statistički značajnu povezanost duljeg trajanja hladne ishemije i veće pojavnosti akutnog odbacivanja presatka.⁽¹³⁾ Pacijenti s hladnom ishemijom u trajanju od 12 sati imaju 8% veću vjerojatnost odbacivanja presatka u odnosu na pacijente s hladnom ishemijom u trajanju od 6 sati. Takva vjerojatnost odbacivanja presatka podjednaka je i u pacijenata s hladnom ishemijom u trajanju od 30 sati u odnosu na one u kojih iznosi 24 sata.⁽¹³⁾ Utvrđeno je da se rizik odbacivanja presatka povećava za 1,3% sa svakim dodatnim satom hladne ishemije.⁽¹³⁾ Druga istraživanja ne pokazuju statistički značajnu povezanost duljeg trajanja hladne ishemije i veće pojavnosti akutnog odbacivanja presatka.^(14,15,16) Preživljenje presatka nakon 1, 3, 5 i 10 godina iznosi 100%, 93%, 88% i 78% u ispitanika s DGF te 100%, 96%, 93% i 82% u onih bez DGF što nije statistički značajno.⁽¹⁴⁾ Drugo istraživanje ustanovilo je 89% preživljenje presatka nakon prve godine po transplantaciji što je slično našim rezultatima.⁽¹⁶⁾ Dobiveni podatak, kao niti naš, nije statistički značajan. Istraživanje Serta i suradnika ukazuje na samo jedan slučaj gubitka presatka.⁽¹⁵⁾ Ostali ispitanici suočeni s akutnim odbacivanjem presatka dobro su odgovorili na imunosupresivno liječenje. Češće su u takvu opasnost dolazili ispitanici s DGF,

ali također bez statističke značajnosti.⁽¹⁵⁾ Razlog tome je uvođenje novih imunosupresivnih lijekova poput mikofenolat mofetila, protutijela protiv receptora interleukina-2 te kalcineurinskih blokatora čime je uvelike smanjena pojavnost akutnog odbacivanja presatka, s 50% na 10-15%.⁽¹⁷⁾

Rizik smrtnosti također ovisi o trajanju hladne ishemije.^(13,14) Njena vjerojatnost povećava se za 1,8% sa svakim dodatnim satom hladne ishemije.⁽¹³⁾ Tako pacijenti s hladnom ishemijom u trajanju od 30 ili više sati imaju 53% veći rizik smrtnosti u odnosu na pacijente s hladnom ishemijom u trajanju od 6 sati.⁽¹³⁾ Preživljenje primatelja 1, 3, 5 i 10 godina po transplantaciji statistički se značajno razlikuje s obzirom na prisutnost DGF: 100%, 91%, 83% i 74% naspram 100%, 96%, 94% i 83%.⁽¹⁴⁾ Druga istraživanja ne pokazuju statistički značajnu povezanost duljeg trajanja hladne ishemije i većeg rizika smrtnosti.⁽¹⁶⁾

Dob i spol primatelja ne utječu na pojavu DGF za razliku od povećane tjelesne mase koja ima negativan učinak.⁽¹⁵⁾ Također, dob i tjelesna masa darivatelja predstavljaju značajne čimbenike rizika za pojavu DGF, baš kao i pozitivna povijest bolesti o primitku krvnih pripravaka.⁽¹⁵⁾ Vrijednosti kreatinina više su u primatelja s DGF, i to u ispitanika s hladnom ishemijom u trajanju između 20 i 30 te više od 30 sati.⁽¹⁵⁾ Unatoč tome njegova vrijednost nije statistički značajna. Našim istraživanjem spomenuti parametri nisu obuhvaćeni.

Ukupno je 16 (10%) ispitanika starijih od 65 godina transplantirano u okviru *Eurotransplant senior programa*, a za koje vrijede posebni kriteriji. Ukoliko je i darivatelj stariji od 65 godina, organi se za takve primatelje prosljeđuju samo prema krvnoj grupi i vremenu čekanja na listi za transplantaciju. Dok se u slučaju mlađih darivatelja u obzir uzimaju HLA podudarnost, vrijeme čekanja te predviđeno vrijeme hladne ishemije.⁽¹²⁾

Naši ispitanici po transplantaciji provedu prosječno 35 dana u bolnici što je znatno više u odnosu na 7 dana koliko provedu pacijenti transplantirani u SAD-u.⁽¹⁸⁾ Rezultati drugih

istraživanja variraju. Jedno ukazuje da je prosječan broj dana provedenih u bolnici iznosio 19 za ispitanike s DGF te 13 za one bez DGF.⁽¹⁵⁾ Drugo govori o znatno duljem boravku u bolnici - 55 naspram 33 dana.⁽¹⁴⁾ Stoga je dugotrajnost bolničkog liječenja još jedan razlog zbog kojeg je potrebno ograničiti trajanje hladne ishemije.

6. ZAKLJUČAK

Presadci transplantirani pacijentima u KBC-u Rijeka izloženi su relativno kratkoj hladnoj ishemiji. No, bez obzira na njeno trajanje dobiveni podaci ukazuju da hladna ishemija nema statistički značajan utjecaj na preživljenje presadaka. Unatoč ovakvim rezultatima, potrebno je ograničiti trajanje hladne ishemije najviše do 24 sata jer druga istraživanja, od kojih su neka provedena na većem broju ispitanika, pokazuju statistički značajnu povezanost duljeg trajanja hladne ishemije i veće pojavnosti DGF te posljedičnog akutnog odbacivanja presatka kao i smrtnosti primatelja.

7. SAŽETAK

Transplantacija bubrega najbolja je metoda liječenja bolesnika s uznapredovalom kroničnom bubrežnom bolešću. No, veliki se naponi moraju uložiti kako bi se poboljšalo rano preživljenje presatka, osobito u slučaju presadaka dobivenih od umrlih darivatelja. Od svih čimbenika, hladna ishemija je vjerojatno jedini promjenjivi čimbenik koji može značajno utjecati na njihovo preživljenje. Smanjenjem trajanja hladne ishemije smanjuje se i mogućnost pojave odgođene funkcije presatka te posljedično akutnog odbacivanja presatka kao i smrtnosti primatelja. U radu ćemo prikazati mogući utjecaj hladne ishemije na preživljenje presadaka.

Retrospektivno smo analizirali 155 pacijenata s uznapredovalom kroničnom bubrežnom bolešću koji su podvrgnuti transplantaciji bubrega na Klinici za urologiju KBC-a Rijeka u razdoblju od kolovoza 2007. godine do prosinca 2013. godine. Ispitanici su praćeni od 6 do 72 mjeseca kako bi se utvrdio utjecaj trajanja hladne ishemije na preživljenje presadaka.

Od ukupno 155 ispitanika, njih 90 (58%) je bilo muškog, a 65 (42%) ženskog spola. Prosječna dob primatelja bila je 55 (15–78) godina. Samo je jedan presadak dobiven od živog (otac), dok su preostali dobiveni od mrtvih darivatelja. Nije bilo statistički značajne razlike u jednogodišnjem i petogodišnjem preživljenju presadaka izloženih 12, 18, odnosno 24-satnoj hladnoj ishemiji.

Hladna ishemija je čimbenik koji značajno utječe na preživljenje presatka. Presadci transplantirani našim pacijentima izloženi su relativno kratkoj hladnoj ishemiji (16 sati i 6 minuta), ali potrebno je ograničiti trajanje hladne ishemije do najviše 24 sata kako bi rizik akutnog odbacivanja presatka bio što manji.

Ključne riječi: transplantacija bubrega, uznapredovala kronična bubrežna bolest, preživljenje presatka, hladna ishemija, odgođena funkcija presatka

8. SUMMARY

Kidney transplantation represents the best method of treatment for patients with end-stage renal disease. However, big efforts should be done to improve early graft survival, especially in the case of grafts obtained from deceased donors. Cold ischemia time is probably the only variable factor that can significantly affect the graft survival. Delayed graft function probability and the consequent acute graft rejection as well as recipient mortality are reduced by lower cold ischemia time. This study demonstrates the potential influence of cold ischemia time on graft survival.

We have retrospectively analyzed 155 patients with end-stage renal disease who underwent kidney transplantation from August 2007 to December 2013 at Department of Urology, University Hospital Rijeka. The recipients were observed from 6 to 72 months in order to determine the effect of cold ischemia time on graft survival.

Of the total of 155 patients, 90 (58%) were male while 65 (42%) were female. The mean age of the recipients was 55 (15-78) years. Only one graft was obtained from a living (father) donor, while others were obtained from deceased donors. No statistically significant difference was found in one-year and five-year graft survival after 12, 18 and 24 hours of cold ischemia time.

Cold ischemia time is a factor which significantly affects the graft survival. Grafts transplanted in our patients were exposed to relatively short cold ischemia time (16 hours and 6 minutes), but it should be limited to a maximum of 24 hours in order to reduce the acute graft rejection possibility.

Key words: kidney transplantation, end-stage renal disease, graft survival, cold ischemia time, delayed graft function

9. LITERATURA

1. Križan Z. Kompendij anatomije čovjeka III. dio: Pregled građe grudi, trbuha, zdjelice, noge i ruke, treće izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 1997., str. 120-124.
2. Grbeša Đ. Mokraćni sustav. U: Junqueira LC, Carneiro J. Osnove histologije, udžbenik i atlas prema desetome američkom izdanju. Zagreb: Školska knjiga; 2005., str. 383-398.
3. Banek LJ. Urogenitalni sustav. U: Sadler TW. Medicinska embriologija, prijevod desetog izdanja. Zagreb: Školska knjiga; 2008., str. 231-238.
4. Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija udžbenik, jedanaesto izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2006., str. 307-400.
5. Galešić K, Matovinović MS. Kronična bubrežna bolest. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. Interna medicina, četvrto promijenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008., str. 1087-1102.
6. Bargman JM, Skorecki K. Chronic kidney disease. U: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine, 19th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2015., str. 1812.
7. Yaqoob MM. Kidney and urinary tract disease. U: Kumar P, Clark M. Kumar and Clark's Clinical Medicine, 8th ed. Edinburgh: Elsevier Saunders; 2012., str. 615-621.
8. Marušić M, Grčević D. Presadba tkiva i organa. U: Andreis I, Batinić D, Čulo F, Grčević D, Škudar VL, Marušić M, Taradi M, Višnjić D. Imunologija, sedmo obnovljeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2010., str. 352-353.
9. Flechner SM. Renal transplantation. U: McAninch JW, Lue TF. Smith & Tanagho's General Urology, 18th ed. San Francisco, CA: McGraw-Hill; 2013., str. 550-569.

10. Hosgood SA, Hunter JP, Nicholson ML. Cold ischaemic injury in kidney transplantation. U: Kapur S, Afaneh C, Aull MJ. Current Concepts in Kidney Transplantation. New York, NY: InTech; 2012., str. 217-231.
11. Lukinac P, Zibar L. Utjecaj odgođene funkcije bubrežnog transplantata na funkciju šest mjeseci nakon transplantacije. *Acta Medica Croatica*. 2013;66(2):12-16.
12. Kocman IB, Perić M, Goluža E, Kocman I, Kaštelan Ž, Pasini J, Kes P, Jukić NB. Transplantacija bubrega kod starijih osoba – važnost obilježja darivatelja i primatelja. *Acta Medica Croatica*. 2013;66(3):203-6.
13. Debout A, Foucher Y, Trébern-Launay K, Legendre C, Kreis H, Mourad G, Garrigue V, Morelon E, Buron F, Rostaing L, Kamar N, Kessler M, Ladrière M, Poignas A, Blidi A, Soulillou JP, Giral M, Dantan E. Each additional hour of cold ischemia time significantly increases the risk of graft failure and mortality following renal transplantation. *Kidney International*. 2015;87(2):343-9.
14. Ounissi M, Cherif M, Abdallah TB, Bacha M, Hedri H, Abderrahim E, Goucha R, Kheder A, Slama RB, Derouiche A, Chebil M, Bardi R, Sfar I, Gorgi Y. Risk factors and consequences of delayed graft function. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2013;24(2):243-6.
15. Sert I, Colak H, Tugmen C, Dogan SM, Karaca C. The effect of cold ischemia time on delayed graft function and acute rejection in kidney transplantation. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2014;25(5):960-6.
16. Kayler LK, Srinivas TR, Schold JD. Influence of CIT-induced DGF on kidney transplant outcomes. *American Journal of Transplantation*. 2011;11(12):2657-64.

17. Mikhalski D, Wissing KM, Ghisdal L, Broeders N, Touly M, Hoang AD, Loi P, Mboti F, Donckier V, Vereerstraeten P, Abramowicz D. Cold ischemia is a major determinant of acute rejection and renal graft survival in the modern era of immunosuppression. *Transplantation* 2008;85(7S):S3-9.
18. Bentley TS. 2014. U.S. organ and tissue transplant cost estimates and discussion. Brookfield, WI: Milliman Inc. 2014.

10.ŽIVOTOPIS

Dominik Buljan rođen je u Pakracu 17. kolovoza 1990. godine kao drugo od troje djece Alojza i Cecilije Buljan. Osnovnu školu i opću gimnaziju završio je u Novskoj nakon čega se 2010. godine upisuje na Medicinski fakultet u Rijeci, smjer integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij medicine. Tijekom studija bio je demonstrator na Katedri za anatomiju te je sudjelovao na nekoliko studentskih kongresa. Sudjelovao je i u pisanju dvaju stručnih radova iz područja urologije pod mentorstvom doc. dr. sc. Deana Markića.