

# Transplantacija bubrega u dječjoj dobi

---

**Debelić, Lucija**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

*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:184:280149>

*Rights / Prava:* [Attribution 4.0 International](#)/[Imenovanje 4.0 međunarodna](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-08-30**



*Repository / Repozitorij:*

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



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

STUDIJ MEDICINA

Lucija Debelić

TRANSPLANTACIJA BUBREGA U DJEČJOJ DOBI

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

STUDIJ MEDICINA

Lucija Debelić

TRANSPLANTACIJA BUBREGA U DJEČJOJ DOBI

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

Mentor rada: Izv. prof. dr. sc. Dean Markić, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ pred povjerenstvom u sastavu:

1. Nasl. doc. dr. sc. Stanislav Sotošek, dr. med. (predsjednik Povjerenstva)

2. Izv. prof. dr. sc. Romano Oguić, dr. med.

3. Izv. prof. dr. sc. Josip Španjol, dr. med.

Rad sadrži 54 stranice, 2 slike, 1 tablicu, 33 literaturna navoda.

*Zahvaljujem se svome mentoru, izv. prof. dr. sc. Deanu Markiću, dr. med., na ukazanom strpljenju i pomoći u izradi ovog diplomskog rada.*

*Zahvaljujem se svojoj obitelji, posebno mami, tati i noni, što su proživljavali sa mnom svaki od ispita, davali neizmjernu podršku i omogućili mi da uspješno završim fakultet. Nije bilo lako, ali isplatilo se.*

*Zahvaljujem se svojim prijateljima, posebno sestričnima i prijateljicama iz Jušića, te prijateljima s faksa, posebno mom Anti, na ublažavanju fakultetskih briga i uljepšavanju studentskih dana. Bez vas ovo ne bi bilo jedno od najljepših razdoblja u mom životu.*

## SADRŽAJ

UVOD .....	9
SVRHA RADA .....	10
TRANSPLANTACIJA BUBREGA U DJEČJOJ DOBI .....	11
ANATOMIJA I FIZIOLOGIJA BUBREGA .....	11
Anatomija .....	11
Fiziologija .....	12
POVIJESNI PREGLED TRANSPLANTACIJE BUBREGA U DJEČJOJ DOBI.....	13
Imunosupresivna terapija u pedijatriji kroz godine .....	14
Ishodi transplantacije bubrega u djece kroz godine .....	15
KRONIČNA BOLEST BUBREGA .....	16
Indikacije za transplantaciju bubrega .....	17
Kontraindikacije za transplantaciju bubrega .....	17
PRIPREMA ZA TRANSPLANTACIJU BUBREGA .....	18
Procjena imunološkog rizika.....	19
Procjena komorbiditeta .....	20
Procjena malignih bolesti.....	20
Procjena infekcija i cijepljenja.....	21
Kirurška razmatranja .....	21
Urološka razmatranja .....	21
Psihosocijalna razmatranja.....	22
Križna reakcija .....	22
IZBOR ODGOVARAJUĆEG DONORA BUBREGA.....	23
Živi donor.....	23
Umrli (kadaverični) donor .....	23
Odrasli umrli donor .....	23
Pedijatrijski umrli donor .....	24
LISTA ČEKANJA .....	24
KIRURŠKA TEHNIKA TRANSPLANTACIJE BUBREGA .....	25
Eksplantacija bubrega.....	26
Pretransplantacijska nativna nefrektomija .....	27
Transplantacija bubrega .....	28
Anestezija prilikom transplantacije .....	30
Retransplantacija bubrega .....	31

SPECIFIČNOSTI TRANSPLANTACIJE BUBREGA U MALE DJECE .....	32
KOMPLIKACIJE TRANSPLANTACIJE BUBREGA .....	33
Imunološke komplikacije – odbacivanje organa .....	34
Infekcije.....	35
Vezikoureteralni refluks (VUR).....	36
Maligne bolesti .....	36
Kardiovaskularne bolesti.....	37
Usporeni rast .....	38
Posttransplantacijska anemija .....	38
Poremećaji funkcije mokraćnog mjehura.....	39
ŽIVOT NAKON TRANSPLANTACIJE BUBREGA.....	39
Uloga roditelja u procesu skrbi za dijete nakon transplantacije .....	41
PROŠLOST, SADAŠNJOST I BUDUĆNOST TRANSPLANTACIJE BUBREGA U DJECE U REPUBLICI HRVATSKOJ .....	41
ŠTO DONOSI BUDUĆNOST? .....	44
RASPRAVA.....	45
ZAKLJUČAK .....	47
SAŽETAK .....	48
SUMMARY .....	49
LITERATURA .....	50
ŽIVOTOPIS .....	54

## POPIS SKRAĆENICA

*m.* – lat. *musculus* (hrv. mišić)

CMV – citomegalovirus

EBV – Epstein- Barrov virus

KBB – kronična bolest bubrega

eGFR – stopa glomerularne filtracije

FSGS – fokalna segmentalna glomeruloskleroza

HIV – humani virus imunodeficijencije

RTG – rentgen

EKG – elektrokardiogram

MICUG – mikcijska cistouretrografija

HBV – hepatitis B virus

HCV – hepatitis C virus

VZV – varicela- zoster virus

HSV – herpes simplex virus

RNA – ribonukleinska kiselina

DŠV – donja šuplja vena

MR – magnetska rezonancija

PRA – panel- reaktivna protutijela

CT – kompjutorizirana tomografija



VUR – vezikoureteralni refluks

CVP – centralni venski tlak

mmHg – milimetar živina stupca

SBP – sistolički krvni tlak

pH – lat. *potentia hydrogenii*

JIL – jedinica intenzivnog liječenja

HPV – humani papiloma virus

IGF – engl. insulin- like growth factor

PTSP – posttraumatski stresni poremećaj

KBC – klinički bolnički centar

KB – klinička bolnica

HZZO – Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje

## UVOD

Transplantacija bubrega je metoda izbora i zlatni standard u liječenju terminalnog zatajenja bubrega, osobito kada se radi o djeci. Dok se kod odraslih često koristi dijaliza kao dugoročna terapija, kod djece je transplantacija jedina trajna opcija koja omogućava normalan rast i razvoj. Svake godine broj djece kojima je potrebna transplantacija bubrega raste, a time raste potreba za specijaliziranom skrbi i stručnim znanjem u ovom području.

Bitna pitanja vezana uz transplantaciju bubrega u dječjoj dobi uključuju indikacije i kontraindikacije, odgovarajuću pripremu djeteta, specifičnosti kirurškog postupka, izazove u pronalaženju odgovarajućeg donora, komplikacije jedinstvene za pedijatrijske pacijente, dugoročne ishode te izazove koje nosi život nakon oporavka od postupka transplantacije.

Razumijevanje navedenih elemenata je ključno za unaprjeđenje ishoda transplantacije i poboljšanje kvalitete života djece koja se suočavaju s ovom ozbiljnom zdravstvenom problematikom. Također, potrebno je naglasiti važnost multidisciplinarnog pristupa koji uključuje ne samo medicinsku, već i psihološku, socijalnu i edukativnu podršku, kako bi se osigurao cjelokupan pristup skrbi za transplantirane pedijatrijske pacijente.

## SVRHA RADA

Svrha ovog diplomskog rada je pružiti sveobuhvatan pregled transplantacije bubrega u dječjoj dobi, s ciljem da se pregledno prikažu medicinske indikacije i kontraindikacije, uključujući najčešće uzroke bubrežnog zatajenja u dječjoj populaciji, opišu suvremene kirurške tehnike, s naglaskom na specifične izazove koje nosi anatomija i fiziologija dječjih bubrega, analiziraju postoperativni ishodi i dugoročna prognoza, uključujući stopu preživljavanja, kvalitetu života i eventualne komplikacije, razmotre psihološki i socijalni utjecaji transplantacije na djecu i njihove obitelji, uključujući kvalitetu podrške koju pružaju zdravstveni radnici i djetetova okolina, procijeni važnost edukacije i podrške za pacijente i njihove obitelji prije, tijekom i nakon transplantacije, s naglaskom na strategije za poboljšanje ishoda i prilagodbe na život s transplantiranim organom.

Krajnji je cilj ovoga rada identificirati najvažnije izazove u području transplantacije bubrega u dječjoj dobi te istaknuti određene mogućnosti za buduće unaprjeđenje liječenja djece koja boluju od terminalnog zatajenja bubrega.

# TRANSPLANTACIJA BUBREGA U DJEČJOJ DOBI

## ANATOMIJA I FIZIOLOGIJA BUBREGA

### Anatomija

Bubreg (lat. *ren*) je parni organ koji se nalazi u retroperitonealnom prostoru. Tu stoji na način da mu se uzdužna os pruža od medijalno i gore prema lateralno i dolje, a poprečna os od naprijed i medijalno prema natrag i lateralno. Prednja površina bubrega je konveksna, stražnja ravna, razlikuju se gornji i donji pol, te lateralni i medijalni rub. Prateći medijalni rub, na njegovoj sredini nalazi se hilus bubrega, odnosno mjesto gdje u bubreg ulaze i iz njega izlaze krvne žile koje ga irigiraju (*arteria renalis* i *vena renalis*), živci koji ga inerviraju (*plexus renalis*), limfne žile te mokraćovod. Bubreg je izvana prekriven vezivnom ovojnicom, *capsula fibrosa*, koja je izvana obavijena ovojnicom građenom od vezivnog i masnog tkiva, *capsula adiposa*. Nju prekriva vezivna ovojnica s prednje i stražnje strane, *fascia renalis*. (1)

Topografski, prednja površina desnog bubrega u odnosu je s jetrom preko primarnog parijetalnog peritoneuma, duodenumom koji je prirastao na prednju površinu bubrega, završnim dijelom uzlaznog kolona, poprečnim kolonom i desnim pregibom kolona preko sekundarnog parijetalnog peritoneuma trokutnog polja. Prednja površina lijevog bubrega u dodiru je sa želudcem preko sekundarnog parijetalnog peritoneuma ovalnog polja, slezenom preko primarnog parijetalnog peritoneuma, gušteračom koja je prirasla na prednju površinu bubrega te poprečnim kolonom i lijevim pregibom kolona preko sekundarnog parijetalnog peritoneuma četverokutnog polja. Stražnja površina oba bubrega graniči s dijafragmom, *m. psoas major*, *m. quadratus lumborum*, *m. transversus abdominis* te 12. rebrom. Zbog nešto nižeg položaja desnog bubrega u odnosu na lijevi, lijevi je dijelom u dodiru s 11. rebrom. (1)

Na gornjem polu oba bubrega nalazi se po jedna nadbubrežna žlijezda.

## Fiziologija

Osnovna funkcionalna jedinica bubrega je nefron. Nefron se sastoji od glomerula, Bowmanove čahure, proksimalnog zavijenog kanalića, Henleove petlje i distalnog zavijenog kanalića koji se nastavlja u sabirnu cijev. Glomerulu krv dovodi *arteriola afferens* pri čemu oko milijun nefrona u svakom bubregu obavlja svoju glavnu ulogu, filtracijom krv pretvaraju u mokraću što dovodi do izlučivanja štetnih produkata metabolizma iz organizma. Dakle, osnovna uloga bubrega je uklanjanje razgradnih proizvoda metabolizma (urea, kreatinin, mokraćna kiselina, bilirubin, metaboliti hormona...), kemikalija stranih tijelu i lijekova. Također, bubrezi sudjeluju u regulaciji ravnoteže vode i elektrolita u organizmu. Vrlo je bitno da unos tih tvari bude proporcionalan njihovom izlučivanju iz organizma kako ne bi došlo do njihovog pretjeranog nakupljanja, što može dovesti do razvoja brojnih patoloških stanja. Slijedeća vrlo bitna uloga bubrega je regulacija arterijskog tlaka, koju bubrezi postižu izlučivanjem promjenjivih količina natrija i vode, te aktivacijom sustava renin-angiotenzin-aldosteron. Potom, bubrezi sudjeluju u regulaciji acidobazne ravnoteže u organizmu, pri čemu održavaju tjelesne tekućine idealnih pH vrijednosti za uspostavljanje uvjeta homeostaze. Još jedna funkcija bubrega je pomoć u proizvodnji eritrocita. U stanjima smanjene količine kisika u organizmu, odnosno hipoksije, bubrezi dobivaju poticaj za pojačano lučenje hormona eritropoetina koji djeluje na koštanu srž u smislu pojačane proizvodnje eritrocita. Također, u bubrezima se stvara aktivan oblik vitamina D (kalcitriol), koji je potreban za normalnu funkciju kostiju. Kada je organizam u stanju dugotrajnog gladovanja, bubrezi imaju sposobnost glukoneogeneze, odnosno stvaraju glukozu koja daje energiju stanicama. (2)

Kada su bubrezi zahvaćeni bolešću, bilo akutnom ili kroničnom, opisane homeostatske uloge bubrega prestaju funkcionirati te dolazi do nakupljanja vode i ostalih štetnih tvari u organizmu, pri čemu kroz samo nekoliko dana može nastupiti smrtni ishod, ukoliko se ne započne s hitnim postupkom nadomještanja bubrežne funkcije, dijalizom.

## POVIJESNI PREGLED TRANSPLANTACIJE BUBREGA U DJEČJOJ DOBI

Transplantacija bubrega u djece, kao terapijska opcija terminalnog zatajenja bubrega, doživjela je svoj veliki napredak u posljednjih 60 godina. Naime, u ne tako dalekoj prošlosti smatralo se ispravnim prepustiti djecu posljedicama zatajenja bubrega bez pokušaja transplantacije, zbog velikog rizika od odbacivanja organa. U današnje vrijeme ista prepreka je prisutna u mnogim nerazvijenim zemljama, no većina ipak nudi mogućnost transplantacije. Na bolje preživljenje presatka najviše je utjecao razvoj imunosupresivne i antivirusne terapije, pri čemu se danas u djece postižu bolji rezultati transplantacije bubrega nego u odraslih. (3) Međutim, na putu do zadovoljavajućih rezultata kroz povijest se događalo mnogo pogrešaka iz kojih su se donosili zaključci, a koji su doveli do razvoja optimalne metode i skrbi nakon transplantacije.

Godine 1954. plastični kirurg Joseph Murray izveo je prvu uspješnu transplantaciju bubrega na odraslim jednojajčanim blizancima, braći Herrick. Pet godina kasnije Gordon Murray u Torontu bio je uspješan u prvoj transplantaciji bubrega na nejednojajčanim blizancima. Samo par godina kasnije izvedena je prva transplantacija od donora s potvrđenom moždanom smrću i kucajućim srcem. Godine 1982. čak 12 djece, mase ispod 9 kilograma, dobilo je bubreg odrasle osobe, sa samo 2 smrtna slučaja i 2 gubitka presatka, što je bilo usporedivo s odraslom populacijom toga doba. (3)

Dugotrajna hemodijaliza djeci nosi brojne negativne posljedice, poput problema s pristupom krvnim žilama za dijalizu, prehranom, bolestima kostiju, rastom te usporenim neurološkim i kognitivnim razvojem. Usprkos tome, u prošlosti je transplantacija imala gore ishode u usporedbi s dugotrajnom dijalizom zbog uvjerenja da ukoliko je primatelj dijete i donor mora biti dijete. (3) Premali broj pedijatrijskih umrlih darivatelja, kao i pedijatrijskih živih darivatelja, stavljao je djecu u nepovoljni položaj dok čekaju bubreg. Također,

otežavajuća okolnost je bila visoka stopa gubitka presatka, često zbog tromboze krvnih žila uslijed spajanja bubrega vrlo mladih darivatelja s vrlo mladim primateljima.

Na poboljšanje ishoda nakon transplantacije utjecalo je veće posvećivanje pažnje pripremi pacijenta prije transplantacije i kraćem trajanju dijalize. Također, uvidjelo se da na uspješnost transplantacije utječu odgovarajuće podudaranje darivatelja i primatelja, da prednost imaju živi srodni darivatelji te da ključnu ulogu ima multidisciplinarni tim pedijatrijskih nefrologa, transplantacijskih kirurga, anesteziologa, pedijatrijskih infektologa, socijalnih radnika, psihologa, nutricionista. (3)

Imunosupresivna terapija u pedijatriji kroz godine

Većina neuspješnih transplantacija bubrega s gubitkom presatka je bila povezana s neodgovarajućom imunosupresivnom terapijom. U početku se imunosupresija provodila izlaganjem cijelog tijela zračenju i provođenjem splenektomije, što je dovelo do velikog broja smrtnih slučajeva te se nije pokazalo uspješnim rješenjem. Uslijedio je pokušaj primjene kortikosteroida kao samostalne terapije, što je dovelo do velikog broja odbacivanja presađaka. Od šezdesetih godina 20. stoljeća započinje moderna era uporabe imunosupresivnih lijekova koji se i danas koriste. U početku se uspješnom pokazala kombinacija azatioprina i kortikosteroida, zatim je došlo do razvoja poliklonalnih i monoklonalnih protutijela, potom je azatioprinu i kortikosteroidima dodan ciklosporin, s vremenom je azatioprin zamijenjen mikofenolat mofetilom, a ciklosporin takrolimusom. (3) Razvoj imunosupresivne terapije, zajedno s razvojem testiranja sustava tkivne podudarnosti i citotoksičnih protutijela, doveo je do niza uspješnih transplantacija. Danas je na tržištu dostupan širok repertoar raznih imunosupresivnih lijekova, no i dalje je potreban oprez prilikom njihove uporabe pošto se radi o osjetljivoj dobnoj skupini, djeci. Izazov i dalje ostaje balans između prevelikih i premalih doza terapije, kao i uspostava antigen-specifične tolerancije prema presatku.

## Ishodi transplantacije bubrega u djece kroz godine

Prvi pokušaji transplantacije bubrega nisu davali zadovoljavajuće rezultate. Kroz povijest, a tako je ostalo i do današnjeg dana, glavni uzrok hospitalizacije i smrti nakon transplantacije su infekcije. „Transplantacijska pluća“ su pojam koji se povezuje s ranim pokušajima transplantacije. Sindrom je karakteriziran pojavom povišene tjelesne temperature i simptomima od strane dišnog sustava, a uzrok je citomegalovirus (CMV). (3) CMV uzrokuje infekcije posebno u dječjoj dobi, zbog većeg postotka seronegativnosti nego što je slučaj u odrasloj dobi. Učestale posttransplantacijske infekcije dovele su do razvoja odgovarajuće terapije, koja i danas ostaje univerzalnom profilaksom protiv CMV-a, a to je valganciklovir. Neki od ostalih virusa uzročnika infekcija nakon transplantacije uključuju Epstein-Barrov virus (EBV), poznat po svom potencijalu da izazove premaligni posttransplantacijski limfoproliferativni poremećaj, te BK virus koji može izazvati BK nefropatiju koja dovodi do gubitka presatka. (3) Slijedeća važna prepreka do uspješne transplantacije je osigurati preživljenje presatka, odnosno spriječiti njegovo odbacivanje. U počecima transplantacije stopa odbacivanja iznosila je čak 80-90%, dok danas iznosi svega 10% u većini modernih transplantacijskih centara. (3) Za tako zamjetno poboljšanje zaslužni su razvoj kirurških tehnika, bolja pretransplantacijska priprema primatelja, presađivanje bubrega odraslih osoba djeci, bolja indukcija i održavanje imunosupresije, posvećivanje pažnje podudarnosti između donora i primatelja. Također, veliki značaj ima i sigurnija uporaba ultrazvukom vođene biopsije bubrega, koja se koristi u praćenju odbacivanja presatka. Trenutno se provode istraživanja s ciljem pronalaska neinvazivnih biomarkera koji bi ukazivali na akutno odbacivanje te pritom zamijenili invazivnu biopsiju. (3)

Dolaskom novih cjepiva, novih generacija imunosupresivnih lijekova, kao i razvojem studija koje se bave ulogom donora u prijenosu infekcije primatelju, grana transplantacije bubrega u pedijatriji nastavlja se kontinuirano razvijati.



## KRONIČNA BOLEST BUBREGA

Kroničnom bolesti bubrega (KBB) naziva se spektar patofizioloških procesa povezanih s abnormalnom funkcijom bubrega, koju često slijedi progresivni pad stope glomerularne filtracije (eGFR). Rizik za pogoršanje kronične bolesti bubrega je u korelaciji s padom eGFR-a i količinom albuminurije. Terminalni stadij bubrežne bolesti predstavlja stadij KBB-a u kojem nakupljanje toksina, tekućine i elektrolita, koje inače izlučuju bubrezi, dovodi do smrti, osim ako se isti ne uklone nadomjesnom bubrežnom terapijom, dijalizom ili transplantacijom bubrega. Rjeđa je pojava u djece nego u odraslih, s incidencijom od 14 na milijun u dobnoj skupini između 0 i 19 godina. (4, 5)

Terminalni stadij KBB-a nosi sa sobom mnoge komplikacije, uključujući zastoj u rastu, slabiju nutritivnu potporu, bubrežnu osteodistrofiju, kardiovaskularne bolesti, anemiju, negativne neurološke i kognitivne učinke. KBB može dovesti do značajnog zastoja u rastu, pri čemu je učinak izraženiji ukoliko je zatajenje bubrega nastupilo u vrlo ranoj dobi. Početak puberteta je često odgođen za otprilike 2 godine i rezultira smanjenom brzinom i trajanjem rasta. Primjena hormona rasta pokazala se korisnom u dostizanju visine odraslih osoba. Važno je napomenuti da transplantacija bubrega neće u potpunosti ispraviti poremećaj rasta te da je rast nakon presađivanja ograničen. Kardiovaskularne bolesti su vodeći uzrok smrti u djece s KBB-om. Rizik smrtnog ishoda je čak 1000 puta veći u odnosu na pedijatrijsku populaciju koja ne boluje od KBB-a. Prevalencija hipertenzije u djece koja boluju od KBB-a iznosi čak 54%. (6) Skoro polovica djece s KBB-om ima anemiju, koja je povezana s lošijim ishodom i lošijom neurološkom i kognitivnom sposobnošću.

Najčešći uzroci terminalnog stadija bubrežne bolesti u djece su kongenitalne anomalije, poput aplastičnih, hipoplastičnih ili displastičnih bubrega, opstruktivna nefropatija i glomerulonefritisi, poput fokalne segmentalne glomeruloskleroze (FSGS), što zajedno čini 60% slučajeva (tablica 1). U populaciji djece mlađe od 5 godina, gotovo 50% ima neku od

kongenitalnih anomalija kao uzrok zatajenja bubrega, u usporedbi sa starijom djecom (13-17 godina), gdje su najčešći različiti oblici glomerulonefritisa. (5, 7)

Tablica 1. Dijagnoze primarnih bolesti bubrega u pedijatrijskih u odnosu na odrasle primatelje presatka (5)

PEDIJATRIJSKA POPULACIJA	ODRASLA POPULACIJA
Aplastični/ hipoplastični/ displastični bubrezi	Dijabetes melitus
Opstruktivna nefropatija	Glomerulonefritis
Fokalna segmentalna glomeruloskleroza	Sekundarni glomerulonefritis/ vaskulitis
Refluksna nefropatija	Intersticijski nefritis/ pijelonefritis
Kronični glomerulonefritis	Hipertenzija
Policistična bolest bubrega	Cistična/ kongenitalna bolest
Medularna cistična bolest bubrega	Neoplazma/ tumor

#### Indikacije za transplantaciju bubrega

Najčešće indikacije za transplantaciju bubrega u dječjoj dobi su: pacijenti s terminalnom fazom KBB-a koja ne reagira na preostale metode liječenja, pacijenti sa zastojem u rastu unatoč maksimalno mogućoj nutritivnoj potpori, pacijenti s progresivnom bubrežnom osteodistrofijom unatoč optimalnim metodama liječenja, te pacijenti sa zastojem u napredovanju. Navedene indikacije objavljene su od strane Pedijatrijskog povjerenstva Američkog društva za transplantaciju bubrega 1998. godine. (5)

#### Kontraindikacije za transplantaciju bubrega

Kontraindikacije za transplantaciju bubrega u dječjoj dobi dijele se na apsolutne i relativne. U apsolutne spadaju aktivne infekcije, nedavna ili nekontrolirana maligna bolest, nekompatibilnost u sustavu ABO, pozitivna limfocitotoksična križna proba, progresivni neurološki poremećaj i višestruko zatajenje organa. Relativne kontraindikacije uključuju

malignu bolest u prošlosti, uključujući Wilmsov tumor, infekciju humanim virusom imunodeficijencije (HIV), virusima hepatitisa B ili C, dob mlađu od 6 mjeseci, ozbiljno zaostajanje u mentalnom razvoju i veliku vjerojatnost nepridržavanja plana liječenja. (8) Izolirano blago mentalno zaostajanje ne smatra se apsolutnom kontraindikacijom zbog velike vjerojatnosti poboljšanja kognitivnih sposobnosti što se često viđa u pedijatrijskoj populaciji.

## PRIPREMA ZA TRANSPLANTACIJU BUBREGA

Priprema za transplantaciju bubrega je ključna u prevenciji komplikacija i poboljšanju preživljavanja. Postoje bitne razlike u procesu pripreme između različitih dobnih skupina. Važna imunološka, kirurška, urološka, psihosocijalna te pitanja vezana uz maligne bolesti i komorbiditete treba uzeti u obzir u obradi prije transplantacije.

Popis pretraga koje je potrebno učiniti u obradi za transplantaciju bubrega je slijedeći; detaljna anamneza, detaljan fizikalni pregled svih organskih sustava, posebno obratiti pozornost na status kardiovaskularnog sustava i pluća, žarišta infekcija i arterijske pulzacije, sveobuhvatne laboratorijske pretrage, radiogram grudnih organa, snimka abdomena na prazno, ultrazvuk abdomena, dopler ultrazvuk arterija zdjelice, RTG paranazalnih sinusa, ortopantomogram, elektrokardiogram (EKG), analiza urina, urinokultura, sakupljanje 24-satnog urina, mikcijska cistouretrografija (MICUG), HLA tipizacija i HLA senzibilizacija, test križne reakcije, u određenim slučajevima biopsija bubrega s patohistološkom dijagnostikom, ovisno o komorbiditetima evaluacija srca, pluća, zuba, protutijela na HIV, hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV), CMV, EBV, varicela- zoster virus (VZV), herpes simplex virus (HSV), markeri hepatitisa B (HBs antigen, anti- HBs protutijela), markeri hepatitisa C (anti- HCV protutijela, HCV- RNA), testiranje na sifilis, testiranje na tuberkulozu, procjena psihosocijalnog statusa. Procjena sustava zgrušavanja krvi, koja uključuje antikardiolipinska protutijela, razine faktora VIII i homocisteina, aktivnost proteina S i C, te antitrombina III, te mutacije protrombina, faktora V Leiden i gena za metiltetrahidrofolat reduktazu, određuje se

posebno u slučajevima problema s pristupom krvnim žilama, prethodnim operacijama abdominalne šupljine, poput bilateralne nefrektomije, ili tromboze velikih intraabdominalnih krvnih žila poput donje šuplje vene (DŠV). Kod navedenih skupina pacijenata preporuča se učiniti preoperativnu MR angiografiju za vizualizaciju kolateralne venske cirkulacije koja se drenira u donje ekstremitete i zdjelicu. Također pomaže u odabiru bubrega donora odgovarajuće veličine koji se može prilagoditi manjim kolateralnim krvnim žilama unutar abdomena djeteta. (8, 9)

#### Procjena imunološkog rizika

U svim dobnim skupinama, procjena imunološkog rizika prije transplantacije bubrega je ključna. U pravilu, za djecu se smatra da su u niskom riziku zbog većeg broja presađak podrijetla živućih donora s boljom HLA podudarnosti. Za procjenu imunološkog rizika koriste se podatci o prethodnim mogućim senzibilizacijama, poput prilikom transfuzija krvnih pripravaka, trudnoća, prethodnih transplantacija, te mjerenje panel-reaktivnih protutijela (PRA). Vrlo je bitno dokazati prisutnost donor-specifičnih protutijela, posebno prije retransplantacije, u visoko senzibiliziranih pojedinaca. Ukoliko je prisutnost PRA veća od 80%, dijete se smatra visoko senzibiliziranim, te je potrebno učiniti pretransplantacijsku desenzitizaciju, koja se sastoji od primjene visokih doza imunoglobulina, sa ili bez dodatka rituksimaba. (8) Djetinjstvo i adolescencija su karakterizirani dinamičnim razvojem imunološkog sustava, što rezultira jačim imunološkim odgovorom. Prelaskom u odraslu dob, dolazi do dramatičnog smanjenja adaptivnog staničnog imunološkog sustava koji se pomiče s naivnog na memorijski repertoar, s povećanjem broja antigen-specifičnih limfocita T u usporedbi s naivnim limfocitima T. Što se tiče limfocita B, njihove subpopulacije u djece još nisu do kraja funkcionalno sazrele. Incidencija de novo donor-specifičnih protutijela postepeno opada s dobi, pri čemu stariji primatelji imaju značajno manji rizik u usporedbi s mlađom pedijatrijskom populacijom. (10)

Postoje noviji pristupi za poboljšanje kompatibilnosti između primatelja i donora, poput analize opterećenja molekularne neusklađenosti, te ponovne provjere HLA-DR i HLA-DQ kompatibilnosti. Dokazano je da bolja podudarnost, posebno HLA-DR, ima pozitivan učinak na preživljenje presatka. Ukoliko nema podudarnosti u HLA-DR sustavu, razvijaju se donor-specifična protutijela, veći je rizik razvoja akutnog i kroničnog odbacivanja posredovanog protutijelima, stoga dolazi do ranijeg gubitka funkcije presatka. Također, postoje dokazi da mlađa dob donora, kao i živog donora, može poništiti neke od učinaka HLA nekompatibilnosti, što pogoduje dugoročnom preživljenju presatka. Stoga postoji opravdani razlog dužeg vremena čekanja na transplantaciju kako bi se pronašao odgovarajući donor. (11)

#### Procjena komorbiditeta

Najznačajniji komorbiditet u pedijatrijskoj populaciji koja boluje od završnog stadija zatajenja bubrega su kardiovaskularne bolesti. Pacijenti s neizlječivom, simptomatskom bolesti srca stadija NYHA (New York Heart Association) 3 ili 4, odnosno bolesti koronarnih arterija, zatajenje lijevog srca s ejijskom frakcijom ispod 30% i ozbiljne bolesti srčanih zalistaka, te teškim cerebrovaskularnim bolestima, obično se isključuju iz programa transplantacije. (10) Također, prije same transplantacije potrebno je staviti pod kontrolu kronične bolesti, poput dijabetes melitusa. Za procjenu funkcije srca u djece prije transplantacije potrebno je napraviti EKG i ultrazvuk srca.

#### Procjena malignih bolesti

Probir na zloćudne bolesti je važan jer imunosupresivna terapija nakon transplantacije bubrega dovodi do smanjene obrane imunološkog sustava primatelja od malignih stanica. Ukoliko dijete koje čeka transplantaciju bubrega ima u anamnezi preboljelu malignu bolest, trebao bi proći određeni period prije podvrgavanja transplantaciji. U odraslih je taj period definiran, dok u djece još uvijek ne postoji konsenzus. (10)

## Procjena infekcija i cijepljenja

Sva djeca bi prije transplantacije trebala biti cijepljena u skladu s važećim kalendarom cijepljenja u Republici Hrvatskoj, koji se sastoji od cijepljenja protiv 11 bolesti. Nadalje, titar protutijela u krvnoj plazmi na viruse ospica, zaušnjaka, rubele i varicele bi trebao biti provjeren. Na temelju količine protutijela donosi se odluka o ponovnom cijepljenju iz razloga što su cjepiva koja sadrže žive uzročnike zaraznih bolesti kontraindicirana nakon transplantacije, stoga je odgovarajući imunitet potrebno steći prije. Također, prije transplantacije radi se probir kod primatelja i darivatelja na moguće infekcije, uključujući HIV, sifilis i hepatitis, te se određuje status prethodnih virusnih infekcija na CMV i EBV serološkim testovima. Endemske regije trebale bi uključivati probir na infekcije s visokom učestalošću, poput primjerice tuberkuloze. (10)

## Kirurška razmatranja

U pedijatriji je najvažnije pronalaženje transplantata ispravne veličine za primatelja. Uvjeti za izvođenje transplantacije u većini transplantacijskih centara su tjelesna masa od otprilike 10 kilograma i visina od otprilike 65 centimetara. U određivanju veličine presatka koju pacijent može primiti korisno je napraviti kompjutoriziranu tomografiju (CT). Fizikalni pregled također može biti od koristi, mjerenjem od srednje aksilarne linije rebra do razine spine ilijake anterior superior, što pomaže u određivanju najveće duljine presatka koji pacijent može primiti. Što se tiče karakteristika presatka, idealno je da ima pojedinačne krvne žile sa što manje anastomoza i jedan ureter. (10)

## Urološka razmatranja

Za razliku od odraslih, djeca imaju više anatomskih i neuroloških abnormalnosti mokraćnog sustava, što može otežavati postupak transplantacije. Stoga je vrlo bitna detaljna urološka procjena prije transplantacije. Tri su ključna fokusa kod te procjene; adekvatnost mokraćnog mjehura, potreba za pretransplantacijskom nefrektomijom i probir na maligne

bolesti uroloških organa. Ukoliko anamneza govori u prilog disfunkcije mokraćnog mjehura (npr. rekurentne infekcije, inkontinencija, vezikoureteralni refluks (VUR), prethodna urološka operacija, hidronefroza), potrebno je napraviti daljnju obradu u smislu MICUG-a ili testova urodinamike. Nadalje, pretransplantacijska procjena uključuje procjenu indikacija za pretransplantacijsku nefrektomiju. Sam postupak se izvodi 6 do 8 tjedana prije transplantacije, uglavnom laparoskopski. Indikacije uključuju tešku proteinuriju, tešku poliuriju, genetske sindrome povezane s rizikom razvoja Wilmsovog tumora, poput Denys-Drashovog ili Beckwith-Weidemannovog sindroma. Probir za maligne bolesti uroloških organa u djece se sastoji od izvođenja ultrazvuka abdomena. (10)

#### Psihosocijalna razmatranja

Psihosocijalna pitanja su od velike važnosti u svim dobnim skupinama. U pedijatriji je bitna procjena podrške pacijentu i obitelji. Kod adolescenata, bitna je pažljiva procjena zrelosti, uključenosti u visokorizična ponašanja, podrške okoline i pridržavanja odgovarajućoj terapiji. Dokazano je da postoji jaka povezanost između odbacivanja presatka i nepridržavanja uzimanju lijekova. (10)

#### Križna reakcija

Prije same transplantacije bubrega radi se križna proba. To uključuje uzimanje uzorka krvi primatelja koji se spaja s limfocitima donora radi izazivanja križne reakcije, a cilj je utvrditi postoje li protutijela u krvi primatelja koja upućuju na prethodnu senzibilizaciju, a koja mogu dovesti do odbacivanja presatka. Ukoliko su rezultati križne probe pozitivni, pacijent se odbija te se odabire drugi primatelj za taj transplantat. Ukoliko su rezultati negativni, pristupa se transplantaciji, uz prethodnu primjenu početne doze imunosupresivne terapije. Paralelno s time obavlja se provjera trenutnog zdravstvenog stanja pacijenta, izvode se hitne pretrage te se radi priprema za kirurški zahvat. (9)

## IZBOR ODGOVARAJUĆEG DONORA BUBREGA

### Živi donor

Najbolje rezultate transplantacije bubrega u dječjoj dobi daje preemptivna transplantacija, odnosno transplantacija koja se izvodi prije dijalize. Otprilike jedna trećina pedijatrijskih transplantacija živih donora je preemptivna u Sjedinjenim Američkim Državama. Što se tiče živih donora, najčešće se radi o roditeljima bolesnog djeteta. Sve je više slučajeva transplantacija živih donora koji nisu u krvnom srodstvu s primateljima. Stopa transplantacija živih donora je u padu od 2002. godine, pri čemu je samo 34% pedijatrijskih primatelja u 2015. godini primilo transplantaciju bubrega živih donora, u usporedbi s 50% u 2004. godini. Nije u potpunosti poznat uzrok trenda manjeg broja transplantacija živih donora, no jedan od mogućih razloga je sve veća prevalencija komorbiditeta kod roditelja koji ih sprječavaju u doniranju (npr. pretilost i dijabetes). Transplantacija od živog donora u usporedbi s umrlim ima prednost zbog kraćeg vremena čekanja i boljeg preživljenja presatka. (12)

### Umrli (kadaverični) donor

#### Odrasli umrli donor

Općenito postoji stav da se bubrezi odraslih umrlih donora mlađih od 35 godina doniraju djeci, kako bi se smanjilo vrijeme čekanja na transplantaciju. Situacije u kojima odrasli primatelji imaju prednost pred pedijatrijskim primateljima su potpuna usklađenost antigena primatelja i donora, multiorganski primatelji i visoko senzibilizirani primatelji. Studije su pokazale da dob primatelja uvelike utječe na funkciju i preživljenje presatka u organizmu. Najbolje preživljenje je u dobnoj skupini ispod 12 godina, dok se pokazalo da transplantacije u dobnim skupinama od 13 do 17 te od 18 do 25 godina nisu dale optimalne rezultate. (12)



Tri glavna tipa transplantacije od umrlog donora su nakon proglašene moždane smrti, nakon proglašene srčane smrti te donori s proširenim kriterijima (npr. hepatitis C ili HIV pozitivni donori, uvjet je da su i primatelji pozitivni). U pedijatriji je najčešće riječ o umrlim donorima nakon proglašene moždane smrti. (10) >

#### Pedijatrijski umrli donor

Bubrezi pedijatrijskih umrlih donora, posebno mlađih od 5 godina, u pravilu se ne koriste u transplantaciji bubrega u djece zbog viših stopa tromboze krvnih žila presatka i poteškoća u tehničkom dijelu izvođenja kirurškog zahvata. Što se tiče kirurške tehnike, pokazalo se da kod „en- bloc“ tehnike transplantacije dolazi do manje pojave komplikacija u odnosu na samostalnu transplantaciju bubrega. Međutim, studije su pokazale da je kod pedijatrijskih donora mase iznad 10 kilograma sigurnija samostalna transplantacija bubrega, koja je povezana s duljim preživljenjem presatka. Zanimljivo je za istaknuti da su ishodi transplantacije bubrega pedijatrijskih donora u tijela odraslih primatelja pokazala rezultate jednako uspješne transplantaciji bubrega živog donora i umrlog odraslog donora. Stoga se bubrezi pedijatrijskih umrlih donora uglavnom presađuju odraslim primateljima, zbog veće stope uspješnih transplantacija. No potrebno je razviti metode koje bi ipak omogućile transplantaciju pedijatrijskih bubrega djeci, kako bi se povećala zaliha bubrega za djecu i time smanjilo vrijeme čekanja na transplantaciju. (12, 13)

#### LISTA ČEKANJA

Nakon što se utvrdi da je najbolja terapijska opcija za pojedino dijete transplantacija bubrega umrlog donora, ono se upisuje na listu čekanja. Lista čekanja spaja donore bubrega s potencijalnim primateljima. Transplantacijski centar šalje podatke organizaciji Eurotransplant i ažurira ih s obzirom na promjenu stanja pacijenta. Eurotransplant je međunarodna neprofitna organizacija koja djeluje kao posrednik između bolnica u kojima se odvijaju donacije i

transplantacijskih centara. Sastoji se od 8 država članica, uključujući Austriju, Belgiju, Hrvatsku, Njemačku, Mađarsku, Luksemburg, Nizozemsku i Sloveniju. (14)

Djeca koja čekaju na transplantaciju dobivaju bodove na temelju nekoliko karakteristika, uključujući vrijeme provedeno na listi čekanja, stupanj podudarnosti između donora i primatelja, dob djeteta, tjelesnu masu djeteta, dob kada je započeta dijaliza, primarnu bolest bubrega, komorbiditete, hitnost dobivanja presatka, udaljenost između transplantacijskog centra i lokacije donora. Prosječno vrijeme čekanja za smještaj na listu čekanja od trenutka utvrđivanja potrebe za transplantacijom iznosi 6 mjeseci. Faktori koji produžuju vrijeme do upisivanja na listu čekanja su vrlo mlada životna dob, posebno ispod 2 godine, primarna bolest bubrega s velikom vjerojatnosti rekurentne bolesti nakon transplantacije te započinjanje dijalize u hitnoći. (15)

Kada bubreg umrlog donora postane dostupan, kompjuterski sustav pretražuje listu i rangira potencijalne primatelje s obzirom na broj bodova, pri čemu bubreg dobiva kandidat s najvećim brojem bodova, pod uvjetom da je bubreg donora kompatibilan s primateljem. Trenutni prosjek vremena čekanja na transplantaciju od trenutka smještanja na listu iznosi između 6 i 12 mjeseci. (16) Za vrijeme čekanja obitelji se pruža potpora od strane socijalnih radnika i dječjih psihologa. Kirurzi i liječnici uključeni u program transplantacije dostupni su 24 sata dnevno kako bi omogućili prihvaćanje organa, nabavu i implantaciju te riješili hitne probleme pacijenata.

## KIRURŠKA TEHNIKA TRANSPLANTACIJE BUBREGA

Kirurška tehnika transplantacije bubrega u dječjoj dobi ovisi o starosti i veličini donora i primatelja. Ukoliko je bubreg donora od djeteta mlađeg od 5 godina ili mase ispod 20 kilograma, bubrezi se obično transplantiraju tehnikom „en- bloc“ kako bi se izbjegle anastomoze malih krvnih žila. „En- bloc“ transplantacija se češće izvodi u odraslih pacijenata.

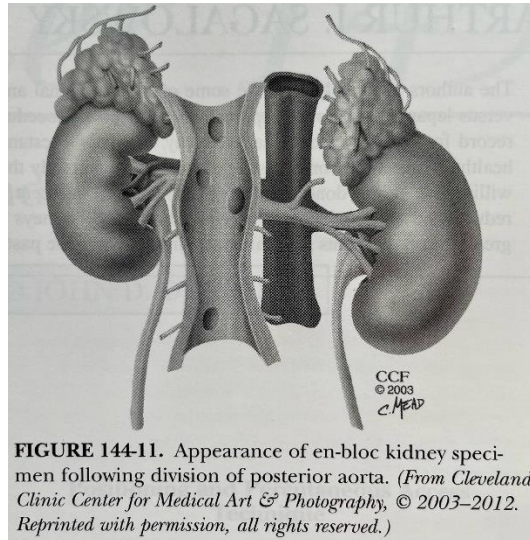
Navedena tehnika povezana je s povećanim rizikom od određenih komplikacija, poput tromboze i ranog zatajenja presatka. Transplantacija vrlo malih bubrega donora vrlo malim primateljima se rijetko izvodi. Stoga je preživljenje presatka vrlo malog donora značajno manje u usporedbi s idealnim presatkom odraslog donora. (5)

### Eksplantacija bubrega

Postupak uzimanja bubrega od donora može se izvoditi na nekoliko načina. Prvi je donorska nefrektomija od živog darivatelja. Pristup može biti lumbotomijski ili transperitonealni. Za određivanje položaja bubrega koriste se CT ili intravenska urografija, koje određuju visinu reza. Ukoliko je moguće, uzima se lijevi bubreg zbog duljeg toka bubrežne vene. Postupak je slijedeći; prepariranje i podvezivanje bubrežne arterije što bliže aorti te bubrežne vene što bliže DŠV, prepariranje uretera do ilijačnih krvnih žila, podvezivanje i presijecanje uretera čime je omogućena kontrola diureze, podvezivanje ogranka vene koja irigira nadbubrežnu žlijezdu te vene spermatike odnosno ovarike, vađenje bubrega iz tijela donora, ispiranje hladnom tekućinom. U periodu nakon eksplantacije potrebno je u donora pratiti vrijednosti krvnoga tlaka. Ukoliko je sve uredno, otpušta se između petog i sedmog dana nakon operacije. (17)

Drugi način eksplantacije bubrega je u sklopu multiorganske eksplantacije. To je najčešći način prikupljanja organa. Organima se pristupa medijanom incizijom počevši od juguluma i završivši sa simfizom. Bubrezi se eksplantiraju posljednji od svih abdominalnih organa. Dva su načina kojima se to može učiniti. Prvi je „en- bloc“ eksplantacija, a drugi pojedinačno vađenje bubrega. „En- bloc“ eksplantacija podrazumijeva vađenje bubrega u bloku, koji se nakon vađenja smještaju u hladnu prezervacijsku otopinu koja ih mora u potpunosti prekrivati (slika 1). Bubrezi se vade zajedno s ureterima koji su presječeni što distalnije, abdominalnom aortom, DŠV te svim tkivom koje se nalazi iza bubrega. U posudi s hladnom prezervacijskom otopinom slijedi odvajanje bubrega od tkiva koje se neće

transplantirati. Kod pojedinačnog vađenja bubrega detaljno odvajanje bubrega od preostalog tkiva odvija se dok se bubrezi nalaze unutar tijela donora. Pritom je potrebno otvoriti ovojnicu bubrega, Gerotinu fasciju, s ciljem procjene površine i perfuzije oba bubrega. Ureter je potrebno presjeći što distalnije moguće. (17)



**FIGURE 144-11.** Appearance of en-bloc kidney specimen following division of posterior aorta. (From Cleveland Clinic Center for Medical Art & Photography, © 2003–2012. Reprinted with permission, all rights reserved.)

Slika 1. Izgled bubrega eksplantiranih „en- bloc“ tehnikom (18)

Posljednja metoda eksplantacije bubrega je eksplantacija samo bubrega. Nakon prepariranja bubrega, postavlja se kanila u zajedničku ilijačnu arteriju i venu, nakon čega slijedi ispiranje bubrega sa četiri litre perfuzijske otopine. U isto vrijeme ulije se hladna otopina natrijevog klorida u abdominalnu šupljinu. Potom se učini vađenje samog bubrega jednom od prethodno opisanih metoda, „en- bloc“ ili pojedinačno vađenje bubrega. Ukoliko se radi o donoru u dobi ispod 5 godina, potrebno je učiniti „en- bloc“ eksplantaciju zajedno s kompletnom abdominalnom aortom i DŠV. (17)

#### Pretransplantacijska nativna nefrektomija

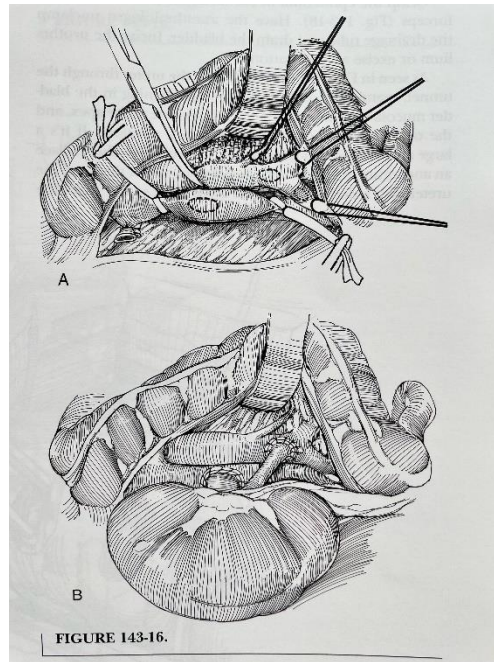
Otprilike 20% pedijatrijskih primatelja bubrega zahtijevat će unilateralnu ili bilateralnu nefrektomiju prije transplantacije. Najčešće indikacije za pretransplantacijsku nativnu nefrektomiju su kronična infekcija parenhima bubrega, infekcijska urolitijaza, teška

proteinurija, rezistentna hipertenzija, policistična bolest bubrega, stečena cistična bolest bubrega, VUR kompliciran infekcijom i hidronefroza komplicirana infekcijom. (5)

#### Transplantacija bubrega

Dok u jednoj sali traje postupak eksplantacije bubrega, u drugoj sali se primatelj priprema za primitak presatka.

U djece tjelesne mase iznad 20 kilograma postupak transplantacije je vrlo sličan transplantaciji bubrega odrasle osobe. Bubrežni donora se postavlja u zdjelicu, odnosno u ilijačnu jamu. Prije samog smještanja presatka pacijentu se postavi urinarni kateter te ispire mokraćni mjehur. Poželjno je desni bubreg postaviti u lijevu ilijačnu jamu i obrnuto, kako bi se omogućio bolji pristup nakapnice prednjoj trbušnoj stijenci, što je korisno ukoliko bude bilo potrebe za dodatnim zahvatima nakon transplantacije. Gibsonova incizija ili pararektalni rez je način na koji se pristupa ekstrapertonealnom prostoru u koji se smješta bubreg. Napredujući dalje, potrebno je sačuvati epigastrične krvne žile, ukoliko je moguće. Kod muških pacijenata potrebno je sačuvati *funiculus spermaticus*, dok se u ženskih pacijentica podvezuje *ligamentum rotundum*. Prilikom ulaska u ekstrapertonealni prostor, potrebno je odmaknuti peritoneum u stranu te izolirati vanjsku ilijačnu arteriju i venu. (17) Bubrežna arterija se anastomozira na zajedničku ilijačnu arteriju ili distalnu aortu, a bubrežna vena na zajedničku ilijačnu venu ili DŠV (slika 2).



Slika 2. Odabir mjesta za anastomoze bubrežne arterije i vene (A), anastomoza bubrežne arterije na distalnu aortu (B), (18)

Mokraćovod se zatim anastomozira na mokraćni mjehur. Kod presađivanja bubrega odrasle osobe djetetu tjelesne mase ispod 20 kilograma, bubrežna arterija se anastomozira izravno na aortu, a renalna vena na DŠV. Kod pristupanja aorti i DŠV može se koristiti retroperitonealni ili peritonealni pristup. Prilikom presađivanja bubrega odrasle osobe malom djetetu, aorta i DŠV se moraju stegnuti kako bi se mogle učiniti adekvatne anastomoze. (5)

Prije nego se započne s reperfuzijom presađenog bubrega, potrebno je primijeniti nekoliko lijekova. Heparin je potrebno dati da ne bi došlo do pojave tromboze krvnih žila, metilprednizolon se daje radi prevencije odbacivanja, te manitol ili neki drugi diuretik kako bi se potaknula diureza. Prilikom puštanja cirkulacije potrebno je obratiti pozornost na uspješnost oporavka bubrega od ishemije praćenjem promjene boje i konzistencije presatka. Nakon reperfuzije, slijedi spajanje uretera s mokraćnim mjehurom čime je uspostavljen kontinuitet mokraćnog sustava. To se učini postupkom ekstravezikalne ureterocistoneostomije po Roehlu. Zatim se postavlja dren, a postupak transplantacije završava šivanjem rane po slojevima. (5)

Reperfuziju bubrega veličine odrasle osobe kod dojenčeta ili vrlo malog djeteta teže je provesti. Aorta i DŠV se moraju stegnuti za uspostavu anastomoza renalne arterije i vene. Dok traje stezanje, donji ekstremiteti nisu prokrvljeni. Otpuštanjem stezaljki, nusprodukti ishemije iz bubrega, kao i oni nakupljeni u donjim ekstremitetima, otpuštaju se u cirkulaciju, što dovodi do vazodilatacije i hipotenzije. Veliki dotok kalija iz prezervacijske otopine koja se nalazi u novom bubregu može dovesti do aritmija. Novi bubreg je također hladan, otpuštanje hladne prezervacijske otopine može dovesti do hipotermije, koja može oslabiti rad srca te utjecati na koagulaciju i funkciju trombocita. Prilikom presađivanja bubrega odrasle osobe u dojenče ili vrlo malo dijete, preporučeno je povisiti centralni venski tlak (CVP) do 18 milimetara živina stupca (mmHg) te povisiti sistolički krvni tlak (SBP) na vrijednosti za 20% više od onih prije operacije, kako bi se hemodinamske promjene nastale otpuštanjem stezaljke smanjile na minimum. (5) Navedeno se postiže primjenom intravenskih tekućina, transfuzije krvnih pripravaka, smanjenjem koncentracije plina anestetika te vazopresorima. Atropin i kalcijev klorid se često primjenjuju neposredno prije otpuštanja stezaljke. Atropin pomaže prevenirati bradikardiju posredovanu vagusom, koja je posljedica naglog smanjenja sistemskog vaskularnog otpora nastalog otpuštanjem stezaljki. Kalcijev klorid pomaže u stabilizaciji miokarda tijekom naglog utoka kalija iz tek prokrvljenog organa. (5)

#### Anestezija prilikom transplantacije

Nakon indukcije u opću anesteziju i endotrahealne intubacije, pripreme za reperfuziju novog bubrega mogu započeti. Potrebno je provjeriti hemoglobin, hematokrit i elektrolite. Kod starije djece transfuzija krvnih pripravaka obično nije potrebna, osim ukoliko vrijednosti hemoglobina padnu ispod 8 g/dL. (5) Primjena natrijevog bikarbonata može biti potrebna ako je pH krvi ispod 7,25 unatoč blagoj hiperventilaciji, ili ako je prisutan značajno negativan eksces baza u acidobaznom statusu. Ukoliko je postavljen monitor CVP-a, potrebno je primjenjivati intravensku tekućinu za održavanje CVP-a između 12 i 14 mmHg. Diuretici

manitol u dozi od 0,5 g/kg, i furosemid u dozi od 1 mg/kg, se primjenjuju s ciljem poticanja diureze u novom bubregu. SBP se održava oko 100 do 120 mmHg. Viši krvni tlak pomaže spriječiti hipotenziju nakon otpuštanja stezaljke i reperfuzije. Ukoliko pacijent postane hipotenzivan, odnosno vrijednost SBP-a padne ispod 90 mmHg nakon reperfuzije, primjenjuju se vazopresori ako krvni tlak ne reagira na terapiju intravenskom tekućinom. (5)

Po završetku kirurškog postupka, većina djece je ekstubirana u operacijskoj sali, oporavlja se u jedinici za postanestezijsku njegu, a zatim se prebacuje u jedinicu intenzivnog liječenja (JIL) i monitorira tijekom noći. Količina izmokrenog urina i elektroliti se pažljivo i često prate. (5)

#### Retransplantacija bubrega

Pedijatrijski primatelji bubrega vjerojatno će zahtijevati ponovnu transplantaciju tijekom života. Iako je postignut značajan napredak u održanju kratkoročnog preživljenja presatka, zahvaljujući novijim imunosupresivnim lijekovima te boljoj kliničkoj kontroli stanja pacijenata, dugoročno preživljenje presatka predstavlja veliki izazov. Nažalost, svaki slijedeći presadak u pedijatrijskih primatelja ima sve lošiju vrijednost dugoročne stope preživljavanja u usporedbi s onim prethodnim. Što je mlađa dob primatelja kod prve transplantacije bubrega, veći je rizik za ponovnu transplantaciju. Trenutno, 15,2% učinjenih pedijatrijskih transplantacija bubrega godišnje u Sjedinjenim Američkim Državama su retransplantacije, što pokazuje da je broj pedijatrijskih retransplantacija značajan. (19)

Nekoliko je problema koji utječu na ishod retransplantacija, pri čemu je najznačajniji uzrok primarnog zatajenja bubrega koji je doveo do transplantacije. Uzroci povratka primarne bolesti u presadak mogu se podijeliti u dvije velike kategorije, glomerularne i metaboličke bolesti. U bolesti glomerula spadaju FSGS, kongenitalni nefrotski sindrom, membranoproliferativni glomerulonefritis i C3 glomerulopatija, IgA nefropatija, atipični



hemolitički uremički sindrom, sistemski eritematozni lupus i membranska nefropatija. Najznačajnija metabolička rekurentna bolest je primarna hiperoksalurija. (20) Nadalje, na ishod retransplantacije mogu utjecati tehničke poteškoće u izvođenju zahvata. Također, mogu se pojaviti određena etička pitanja u vezi s transplantacijom bubrega umrlog darivatelja primatelju koji je prethodno imao jednu ili više transplantacija, posebno s obzirom na visoku stopu nepridržavanja terapijskog režima u populaciji adolescenata. (19)

Pozornost treba obratiti na odabir optimalnog donora za određenog pacijenta. Pokazalo se da visoko senzibilizirani pacijenti s prisutnošću PRA u postotku većem od 80% bolje prolaze s odabirom kadaveričnog donora za prvu transplantaciju, te živućeg donora za retransplantaciju. S druge strane, djeca čiji je postotak PRA manji od 80%, strategija odabira živućeg donora za prvu transplantaciju se pokazala korisnijom. (11)

#### SPECIFIČNOSTI TRANSPLANTACIJE BUBREGA U MALE DJECE

Procijeniti koja je najranija dob za uspješno izvođenje transplantacije bubrega ostaje velikim izazovom. Odabir rane transplantacije kao terapijske opcije predstavlja mnoštvo prednosti u usporedbi s dijalizom, kao što su veći potencijal za rast, bolji kognitivni razvoj, bolji psihosocijalni ishodi i općenito bolja kvaliteta života. Djeca transplantirana u mlađoj dobi pokazuju tendenciju boljeg sustizanja rasta te neurološkog i kognitivnog razvoja u usporedbi s djecom transplantiranom u starijoj životnoj dobi. Nadalje, rana transplantacija smanjuje rizike koje sa sobom nosi dugotrajna dijaliza, poput povećanog kardiovaskularnog rizika, bolesti kostiju te anemije. (21)

Transplantacija u vrlo male djece nosi sa sobom brojne izazove vezane uz ograničenu dostupnost donora, zahtjevnost izvođenja kirurškog zahvata i rizik obolijevanja od virusnih infekcija. Ograničena dostupnost donora može se poboljšati povećanjem broja transplantacija od živih donora te boljom organizacijom doniranja bubrega umrlih darivatelja. Kirurške

poteškoće transplantacije bubrega u vrlo malim dječjim organizmima uključuju male krvne žile primatelja, niže vrijednosti krvnoga tlaka i neusklađenost velikih bubrega donora s malom abdominalnom šupljinom djece. Nesrazmjer između malog retroperitonealnog prostora pedijatrijskog primatelja i velikog bubrega odraslog donora dovodi do povećanog tlaka unutar abdominalne šupljine, što dovodi do slabije vaskularizacije, a time i funkcije presatka. Rizik obolijevanja od virusnih infekcija je povećan u male djece zbog još nepotpunog cijepljenja i seronegativnosti na određene viruse, poput CMV-a. Stoga je potrebno poduzeti određene preventivne mjere, kao što je profilaksa infekcije CMV-om valganciklovikom. (21)

Najnovije studije pokazale su da, kada se radi o djeci ispod 2 godine, prednost ima transplantacija bubrega u odnosu na čekanje da se dostigne dob iznad 2 godine i za to vrijeme nadomještanje bubrežne funkcije dijalizom. (21) Međutim, i dalje je potreban oprez u odlučivanju o optimalnoj terapijskoj mjeri u tako malene djece, zbog nedostatka podataka vezano uz dugoročne ishode transplantacije bubrega u toj dobnoj skupini. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se poboljšali kriteriji odabira odgovarajućeg bubrega, optimizirale kirurške tehnike i omogućila optimalna skrb nakon transplantacije.

## KOMPLIKACIJE TRANSPLANTACIJE BUBREGA

Iako je transplantacija bubrega optimalna metoda liječenja djece s terminalnom fazom KBB-a, ona sa sobom nosi određene zdravstvene rizike i komplikacije. Kao najčešće ističu se odbacivanje organa, infekcije, VUR, maligne bolesti, kardiovaskularne bolesti, usporeni rast, anemija, poremećaji funkcije mokraćnog mjehura, poremećaji psihosocijalnog razvoja.

Nakon transplantacije bubrega u djece s terminalnim zatajenjem desetogodišnje preživljenje iznosi između 90 i 95%. (12) Stoga je dugotrajno liječenje ovih pacijenata usmjereno na održavanje kvalitete života i smanjenje dugoročnih nuspojava imunosupresivne terapije. Optimalno liječenje pedijatrijskih primatelja presađenog bubrega uključuje

spriječavanje odbacivanja i infekcija, prepoznavanje i smanjenje kardiovaskularnih i metaboličkih učinaka dugotrajne imunosupresivne terapije, održavanje normalnog rasta i razvoja, te omogućavanje što uspješnijeg prelaska iz djetinjstva u odraslu dob.

Imunološke komplikacije – odbacivanje organa

Procijenjeno vrijeme poluzivota transplantiranog bubrega u djece iznosi između 12 i 15 godina, stoga djeca koja boluju od terminalnog zatajenja bubrega često zahtijevaju više od jedne transplantacije bubrega tijekom svog života. Dobna skupina adolescenata, od 11 do 17 godina, koja čini više od 50% pedijatrijske liste čekanja za transplantaciju bubrega, ima lošije petogodišnje preživljavanje presatka u usporedbi s pedijatrijskim primateljima mlađima od 11 godina. Sve u svemu, transplantacije živih darivatelja su poboljšale dugoročne ishode u usporedbi s transplantacijama preminulih donora s desetogodišnjim gubitkom presatka od 38% naprema 52%. Na dugotrajno preživljavanje presatka utječe nekoliko čimbenika, uključujući kvalitetu doniranog bubrega (npr. živi naspram preminulog darivatelja, broj nepodudarnosti HLA, odgođena funkcija presatka, dob i veličina darivatelja), prisutnost već postojećih HLA protutijela (presenzitizacija), rasa/etnička pripadnost primatelja, dob primatelja (npr. adolescent), kao i naknadna ozljeda presatka zbog recidiva primarne bolesti (npr. FSGS), infekcije presatka te akutne ili kronične epizode odbacivanja. (22)

Djeca s transplantiranim bubrezima zahtijevaju doživotnu terapiju imunosupresivima da bi se preveniralo odbacivanje organa. Najčešći terapijski režim uključuje kombinaciju kortikosteroida, npr. prednizon, inhibitora kalcineurina, npr. takrolimus, te antimetabolita, npr. mikofenolat mofetil. Paralelno s razvojem moderne imunosupresivne terapije, broj slučajeva akutnog odbacivanja bubrega sveden je na minimum, dok kronično odbacivanje ostaje vodećim uzrokom gubitka presatka u djece. Dijagnoza akutnog odbacivanja bubrega u pedijatrijskoj populaciji nije uvijek očita. Mala djeca s presađenim bubrezima odraslih osoba imaju veliku bubrežnu rezervu u odnosu na njihovu mišićnu masu. Stoga značajna ozljeda

bubrega može biti praćena vrlo malim promjenama u koncentraciji serumskog kreatinina. Simptomi variraju, od asimptomatskih pacijenata do pojave povišene tjelesne temperature i hipertenzije. Definitivna metoda u postavljanju dijagnoze odbacivanja bubrega je biopsija i patohistološki nalaz. (12)

## Infekcije

Pedijatrijski pacijenti su nakon transplantacije bubrega u puno većem riziku od infekcija zbog kontinuirane imunosupresivne terapije koja utišava odgovor imunološkog sustava. Također, razlika u odnosu na odraslu populaciju transplantiranih je imunološka naivnost, odnosno djeca se još nisu susrela s antigenima određenih mikroorganizama, stoga nisu stvorila odgovarajući imunitet. Pojavi infekcija u ranom razdoblju nakon transplantacije, za vrijeme boravka u bolnici, također pogoduje prisutnost stranih tijela u organizmu, poput urinarnih katetera, centralnih venskih katetera, drenova.

Transplantiranu djecu potrebno je rutinski nadzirati zbog moguće reaktivacije ili primarne infekcije latentnim virusima, uključujući CMV, EBV i BK polio virus. Otprilike polovina djece nema protutijela na CMV ili EBV u vrijeme transplantacije. Kombinacija CMV- ili EBV- pozitivnog darivatelja sa serološki naivnim pedijatrijskim primateljem predstavlja najveći rizik od infekcije i bolesti nakon transplantacije. Rano otkrivanje viremije i terapija antivirusnim lijekovima te smanjena doza imunosupresivnih lijekova su ključni u liječenju navedenih infekcija. Posebnu pažnju potrebno je posvetiti gastrointestinalnim infekcijama praćenima povraćanjem i proljevima zbog toga što već blaga dehidracija može uzrokovati ozbiljno oštećenje presatka. Osim toga, proljev utječe na apsorpciju imunosupresivnih lijekova u smislu smanjene apsorpcije. Kao prevencija obolijevanja od potencijalno za djecu ozbiljnih bolesti, preporuča se primjena slijedećih cjepiva; influenza, pneumokokno cjepivo, meningokokno cjepivo, humani papiloma virus (HPV). (12)

Infekcija mokraćnog sustava je najčešća od svih infekcija nakon transplantacije bubrega u djece. Rekurentne infekcije povezane su s bržim propadanjem funkcije presatka. Faktori rizika za razvoj urinarne infekcije uključuju anatomske anomalije, disfunkcionalni mokraćni mjehur, prisutnost urinarnog katetera ili stenta te imunosupresivna terapija. Liječi se antibioticima, primijenjenima parenteralno ukoliko se radi o infekciji s povišenom tjelesnom temperaturom. (12)

#### Vezikoureteralni refluks (VUR)

VUR presatka je uobičajeno stanje u djece i adolescenata koji su podvrgnuti transplantaciji bubrega, s prevalencijom između 36 i 58%. (23) Ukoliko se radi o simptomatskom VUR-u, glavni simptom je povišena tjelesna temperatura povezana s urinarnom infekcijom. Čimbenici koji pridonose pojavi VUR-a presatka su kongenitalne anomalije mokraćnog sustava, disfunkcija mokraćnog mjehura i atrofija mokraćnog mjehura. Smatra se da navedeni čimbenici u većoj mjeri pridonose pojavi VUR-a od same kirurške tehnike prilikom transplantacije, koja se sastoji od stvaranja submukoznog tunela dugačkog barem 3-4 centimetra pri implantaciji uretera na mokraćni mjehur. Tehnika izbora za korekciju VUR-a je endoskopska korekcija VUR-a. Iako se preferira endoskopski pristup, pokazalo se da se bolji rezultati postižu otvorenom kirurškom tehnikom ponavljanjem ureteralne anastomoze. Za liječenje simptomatskog VUR-a, odnosno febrilne urinarne infekcije, preporuča se kontinuirana antibiotska profilaksa. (24)

#### Maligne bolesti

Razvoju malignih bolesti u populaciji transplantiranih pogoduje dugotrajna uporaba imunosupresivnih lijekova. Najčešća maligna bolest u transplantirane djece je virusom inducirana limfoproliferativna bolest. Često se povezuje s infekcijom EBV-om, posebno u djece koja nisu došla u kontakt s virusom do trenutka transplantacije. Manifestira se u obliku hipertrofije adenotonzila, kroničnih proljeva ukoliko je zahvaćen probavni sustav, te gubitkom

funkcije presatka ukoliko je i on zahvaćen. Ostale maligne bolesti opisane kod pacijenata koji su transplantirali bubreg kao djeca su nemelanomski karcinomi kože, karcinom bubrega, urogenitalni karcinom povezan s infekcijom HPV-om, no realan rizik postoji za obolijevanje od bilo koje maligne bolesti. (12)

#### Kardiovaskularne bolesti

Usprkos poboljšanju bubrežne funkcije i eliminaciji rizičnih faktora u transplantirane djece, kardiovaskularne bolesti i dalje su daleko najčešći uzrok smrti kod pacijenata s terminalnim zatajenjem bubrega. Smatra se da su odgovorne za više od jedne trećine smrtnih slučajeva kod pacijenata koji su transplantirani prije 21. godine. (12)

Hipertenzija je česta u djece nakon transplantacije i vjerojatno je posljedica kombinacije brzog dobitka na tjelesnoj masi, nuspojava lijekova i oštećenja bubrega. Procjenjuje se da 50 do 65% pedijatrijskih primatelja presađenog bubrega ima hipertenziju godinu dana nakon presađivanja. (12) Pretilost postaje sve veći izazov kod primatelja bubrežnog presatka, što dovodi do povećanog rizika od kirurških komplikacija, hiperlipidemije, dijabetes melitusa i hipertenzije. Puno djece doživi brzo povećanje tjelesne mase nakon transplantacije zbog kombinacije ukidanja prehrambenih ograničenja nametnutih tijekom terminalnog zatajenja bubrega, te poticanja apetita kortikosteroidima. Do 50% pedijatrijskih primatelja bubrega je bilo klasificirano kao pretilo ili prekomjerne tjelesne mase u novijim studijama. (12) Hiperglikemija i novonastali dijabetes nakon transplantacije su ozbiljne i sve češće metaboličke komplikacije nakon transplantacije bubrega, s incidencijom između 3 i 20% u pedijatrijskoj populaciji. Dijabetes je povezan s povećanim obolijevanjem od kardiovaskularnih bolesti, povećanim rizikom od infekcija te lošijim preživljenjem presatka i bolesnika nakon transplantacije bubrega. (12)

## Usporeni rast

Brojni su uzroci usporenog rasta u djece s KBB-om, a najvažniji je poremećaj osovine koja uključuje hormon rasta, insulin-like growth factor (IGF) i IGF-binding protein. Usprkos zadovoljavajućoj bubrežnoj funkciji nakon transplantacije, spontano nadoknađivanje rasta često nije moguće. Abnormalnosti u metabolizmu minerala, uključujući poremećaje serumskog kalcija, fosfora, paratiroidnog hormona i vitamina D, česte su u djece nakon transplantacije bubrega i povećavaju rizik od zastoja u rastu i osteopenije ili rahitisa. Terapija rekombinantnim humanim hormonom rasta pokazala se uspješnom u poboljšanju brzine rasta i dostizanju konačne visine odrasle osobe. (12)

Mlada dob transplantacije, funkcija presatka i izloženost kortikosteroidima su važni čimbenici koji utječu na rast nakon transplantacije, ali oni samo djelomično objašnjavaju veliku varijabilnost ishoda rasta. Rast nakon transplantacije bubrega u djece ispod 4 godine uglavnom je posljedica stimulacije ubrzanog rasta trupa i boljeg rasta nogu kod starije djece, što rezultira normalizacijom i proporcionalnošću tjelesne visine prije puberteta kod većine djece. Čimbenici koji značajno utječu na ishod rasta su slijedeći; primjena kortikosteroida, uporaba hormona rasta u razdoblje prije transplantacije, kongenitalna KBB, parametri pri rođenju i visina roditelja. (25)

## Posttransplantacijska anemija

Anemija se u djece nakon transplantacije bubrega pojavljuje sa sve većom učestalošću, te se smatra da čak 60-83% transplantirane djece boluje od anemije. Neki od mogućih uzroka uključuju oštećenu funkciju presatka i korištenje novijih imunosupresiva, poput takrolimusa i mikofenolat-mofetila, koji mogu imati „pro-anemične“ učinke. Bitno je napomenuti da je anemija povezana s povećanim morbiditetom i mortalitetom u djece s terminalnim stadijem bubrežne bolesti. Niže vrijednosti hemoglobina povezane su s lošijom funkcijom presatka. Također, dokazano je da anemija uzrokuje hipertrofiju lijevog ventrikula, što je povezano s

povećanom kardiovaskularnom smrtnosti. Djeci koja imaju razvijenu posttransplantacijsku anemiju može biti potrebna primjena rekombinantnog eritropoetina kako bi se koštana srž potaknula na proizvodnju eritrocita te time smanjila anemija. (26)

Poremećaji funkcije mokraćnog mjehura

Čak i djeca s uzrocima terminalnog zatajenja bubrega koji nisu primarno urološki često imaju simptome od strane donjeg mokraćnog sustava nakon transplantacije, uključujući urinarnu urgenciju, bol u području mokraćnog mjehura, nepotpuno pražnjenje mjehura, noćnu ili dnevnu inkontinenciju i infekcije mokraćnog sustava. Primjena antikolinergika i intermitentna kateterizacija trebaju biti nastavljene nakon transplantacije u pacijenata s već postojećim neurogenim mjehurom. (12)

## ŽIVOT NAKON TRANSPLANTACIJE BUBREGA

Osnovni je cilj transplantacije bubrega u dječjoj dobi, pored očuvanja zdravlja i nadomještanja funkcije bolesnih bubrega, očuvati kvalitetu života svakoga djeteta, budućih odraslih osoba. Ne postoji univerzalno mjerilo kvalitete života, niti određeno pomagalo koje bi je moglo izmjeriti. Ona ovisi o ljestvici vrijednosti svakog ponaosob, o emocionalnim i društvenim vrijednostima. Veliko zadovoljstvo predstavljaju situacije kada se djeca ne samo dobro prilagođavaju uvjetima transplantacije, već kroz djetinjstvo i adolescenciju uspijevaju postići zadovoljavajući psihološki i emocionalni razvoj te kada su zadovoljni svojom kvalitetom života u usporedbi s onom njihovih vršnjaka. (27) Za takve rezultate zaslužna je velika potpora obitelji i bližnjih, kojima je također potrebno pružiti potporu u procesu pripreme, izvođenja i skrbi nakon transplantacije. Međutim, prisutna je percepcija okoline da presađak predstavlja potpuno izlječenje zatajenja bubrega, što bi djeci omogućilo da nastave sa životom bez ikakvih ograničenja, no to nažalost nije slučaj. Transplantacija bubrega je najbolja metoda trenutno na raspolaganju, no ne može se reći da je usavršena u potpunosti jer



i dalje postoje određena ograničenja koja s vremenom dovode do slabije funkcije presatka i potrebe za ponovnim presađivanjem.

S druge strane, određeni postotak djece ne prilagodi se transplantaciji i životu nakon na tako idealan način, baš naprotiv, gleda na transplantaciju kao na traumatični događaj što dovodi do razvoja posttraumatskog stresnog poremećaja (PTSP). Mogući traumatični događaji koji dovode do razvoja PTSP-a su kirurški zahvati, ponavljane laboratorijske i radiološke pretrage te životno ugrožavajući događaji. Takav ishod nije iznenađujući zbog velikog broja invazivnih dijagnostičkih postupaka i kirurških intervencija kojima su djeca u postupku transplantacije podvrgnuta. Iako su postignuti zadivljujući napredci u transplantaciji bubrega u djece, te se postiže sve dulje preživljenje presatka, život nakon transplantacije ne predstavlja povratak uobičajenom životu tipičnog djeteta. Rehabilitacija nakon transplantacije uključuje prijelaz iz bolničkog okruženja u uvjete kućne njege, povratak fizičkim aktivnostima, povratak školskim obavezama, prilagođavanje novim ograničenjima koja su posljedica imunosupresije te prilagođavanje cijele obitelji na nove uvjete života. Neki od uzroka smanjene kvalitete života nakon transplantacije povezani su s višom dobi djeteta u trenutku transplantacije, većim brojem hospitalizacija, razvojem sekundarne kronične bolesti kao posljedice imunosupresivne terapije, neodgovarajućom podrškom okoline. (28) Kod djece neriješeni PTSP može dovesti do nepridržavanja terapijskom režimu nakon transplantacije, vjerojatno zbog izbjegavanja traumatičnog podsjetnika na bolest ili prethodne medicinske zahvate. Stoga je vrlo bitno obratiti pozornost na čimbenike koji doprinose razvoju PTSP-a, prepoznati na vrijeme da je dijete u psihički lošem stanju te pružiti odgovarajuću psihološku podršku djetetu, kao i obitelji. Također, potrebna su dodatna istraživanja kako bi se razumjeli i prepoznali glavni uzroci PTSP-a i na vrijeme pokrenuli potencijalni tretmani u populaciji djece nakon transplantacije.

## Uloga roditelja u procesu skrbi za dijete nakon transplantacije

Koliko su pojedini roditelji spremni na otpust iz bolnice može imati utjecaj na skrb za dijete nakon otpusta, razvoj poteškoća u praćenju propisanog terapijskog režima, te pružanje odgovarajuće podrške cijele obitelji i njihovo prilagođavanje novim obavezama od trenutka dolaska transplantiranog djeteta kući. Vrlo je bitna povezanost između spremnosti roditelja i striktnog praćenja uputa o uzimanju propisane terapije zbog činjenice da je jedan od vodećih uzroka zatajenja presatka nepridržavanje terapijskog režima, vjerojatno zbog velikog broja lijekova koji se daju više puta dnevno u ranom razdoblju poslije transplantacije. Uloga roditelja u pružanju njege transplantiranom djetetu kod kuće je ključna u osiguravanju pozitivnih dugoročnih ishoda, bez obzira na činjenicu da kako odrastaju djeca sve više sama preuzimaju brigu o samima sebi i o svom zdravlju. Prepoznavanje roditelja koji nisu spremni da im dijete bude otpušteno kući pruža priliku ponuditi im dodatnu podršku s ciljem omogućavanja optimalnog oporavka i njege djeteta kod kuće. Pokazalo se korisnim da roditelji budu aktivno uključeni u proces liječenja za vrijeme trajanja liječenja u bolnici, kako bi znali s kojim izazovima se mogu susresti kod kuće. Također, bolja organizacija njege u kućnim uvjetima daje roditeljima sigurnost da je njihovo dijete u dobrim rukama i da njegova dobrobit nije ovisna o njima samima. Kako bi bila osigurana dobrobit svakog djeteta, potrebno je organizirati kvalitetan tranzicijski proces između perioda boravka u bolnici i rehabilitacije kod kuće, s naglaskom uloge roditelja kroz taj proces. (29)

## PROŠLOST, SADAŠNJOST I BUDUĆNOST TRANSPLANTACIJE BUBREGA U DJECE U REPUBLICI HRVATSKOJ

Kada je riječ o transplantaciji bubrega, Hrvatska je jedna od država s najvećim brojem uspješno provedenih transplantacija u Europi, ali i u cijelome svijetu. Počevši s prvom transplantacijom bubrega u djeteta 1972. godine, do 2024. godine i kroz 2024. godinu u Hrvatskoj je transplantirano preko 154 djece. To je omogućeno usklađenim i stručnim

djelovanjem četiri transplantacijskih centara, koji uključuju KBC Zagreb, KB Merkur, KBC Rijeku te KBC Osijek. Toliki broj i uspješnost transplantacija ne bi bili mogući bez međunarodnog sustava razmjene organa - Eurotransplanta, čija je članica i Hrvatska od 2007. godine. Međutim, u ne tako davnoj prošlosti djeca nisu imala tu sreću da budu transplantirana u svojoj državi, Hrvatskoj. Pedijatri iz Hrvatske su, u suradnji s pedijatrijama iz inozemstva, dogovarali provođenje transplantacije u inozemnim transplantacijskim centrima, a najčešće se radilo o Padovi, Lyonu, Beču i Innsbrucku. Najviše djece je transplantirano u Padovi, a proces je takav da se pacijent upiše na njihovu listu čekanja te bude pozvan kada dobije sebi podudaran bubreg. Cijeli trošak transplantacije snosi Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje (HZZO), što predstavlja olakotnu okolnost zbog nejednake financijske moći svih obitelji čija su djeca kandidati za transplantaciju. Pristupanjem Eurotransplantu omogućeno je kraće vrijeme provedeno na transplantacijskoj listi, odnosno brže dobivanje potrebnog organa. Sve transplantacije djece izvode se u KBC-u Zagreb, u kojemu djeca nakon transplantacije nastave boraviti do oporavka, a nakon toga im liječničku skrb pružaju dodijeljeni pedijatri primarne zdravstvene zaštite u mjestu stanovanja, te pedijatrijski nefrolozi. Sva djeca u Republici Hrvatskoj imaju jednaku vjerojatnost dobivanja bubrega, bez obzira na mjesto stanovanja. Ukoliko je potrebno, kada bubreg postane dostupan, može se organizirati i prijevoz avionom do KBC-a Zagreb, što govori u prilog dobroj organizaciji transplantacijskog tima u Hrvatskoj. Što se tiče liste čekanja, pedijatrijska populacija je privilegirana, odnosno svako dijete dobiva dodatnih 100 bodova na listi, te se u slučaju HLA podudarnosti s bubregom donora broj bodova udvostručuje, čime je u velikoj mjeri skraćeno vrijeme čekanja.

(30)

Jedan od najvažnijih liječnika za razvoj transplantacije bubrega u djece u Hrvatskoj, koji je utemeljio pedijatrijsku dijalizu, plazmaferezu i transplantaciju bubrega u djece je

primarijus Zvonimir Puretić. Kroz godine radnog vijeka posvetio je svoj rad u medicini pripremi djece za transplantaciju bubrega i skrbi nakon transplantacije. (30)

Prosjeck transplantacija bubrega u djece u KBC-u Zagreb iznosi 3 transplantacije u godinu dana. Otprilike jednak broj transplantacija godišnje i dalje se odvija u inozemstvu. Najčešće indikacije za transplantaciju jednake su onima u ostatku svijeta, a uključuju kongenitalne anomalije mokraćnog sustava, glomerulonefritise i cistične bolesti bubrega. Prosječna dob djeteta u trenutku presađivanja bubrega iznosi 10 godina. U prethodnoj, 2023. godini, u Hrvatskoj je ukupno izvršena jedna transplantacija bubrega djetetu od živog donora, a niti jedna od umrlog donora. (30) Od ukupnog broja transplantacija bubrega u djece u Hrvatskoj, koji iznosi 154, u 103 slučaja radilo se o umrlom donoru, a u preostalih 51 o živom, odnosno obiteljskom donoru. Ukupan broj učinjenih preemtivnih transplantacija iznosi 18. Potreba za transplantacijom bubrega u djece iznosi prosječno šestero djece na godinu, od čega se transplantira između troje i četvero. Od ukupnog broja transplantacija bubrega, na pedijatrijske otpada otprilike 5%. Najmlađi pedijatrijski pacijent transplantiran u Hrvatskoj je dječak u dobi od 5 godina, tjelesne mase 15 kilograma. (30)

Iako je sustav transplantacije bubrega u djece u Republici Hrvatskoj dobro organiziran, potrebno je težiti još boljoj organizaciji kako bi se osiguralo da svako dijete s terminalnom fazom bubrežnog zatajenja dobije spasonosni bubreg u što kraćem vremenskom periodu, po mogućnosti da što veći broj transplantacija čine preemtivne. Potrebno je educirati veći broj dječjih kirurga i pedijatrijskih nefrologa koji čine osnovu tima za pedijatrijsku transplantaciju, težiti izvođenju transplantacija u djece ispod 20 kilograma, koje se za sada izvode u inozemstvu, te nastaviti surađivati s transplantacijskim centrima u ostatku svijeta kako bi se osigurali najsuvremeniji uvjeti za transplantaciju u Hrvatskoj.

## ŠTO DONOSI BUDUĆNOST?

Trenutno je standard liječenja pacijenata u terminalnoj fazi zatajenja bubrega nadomjesna terapija, koja se sastoji od hemodijalize, peritonealne dijalize ili transplantacije bubrega. Složenost provođenja i troškovi te terapije imaju posljedice u svezi dostupnosti nadomjesne bubrežne terapije za djecu, posebno u zemljama u razvoju. Također, postoje određeni nedostaci svake od navedenih terapijskih opcija. Dijaliza samo djelomično nadomješta bubrežne funkcije, ali ne liječi bolest. Transplantacija bubrega je metoda kojom se može postići potpuno izlječenje, ali dostupnost donora za pedijatrijske pacijente i dalje predstavlja izazov.

Razvoj tkivnog inženjerstva i regeneracijske medicine daje nadu za razvojem alternativnih terapijskih opcija u djece sa zatajenjem bubrega. Radi se o primjeni matičnih stanica putem periferne vene koje dolaze na mjesto oštećenih stanica u organizmu, u ovom slučaju bubrežnih, te zamjenjuju oštećene stanice zdravima. In vitro studije terapije matičnim stanicama za bubrežne bolesti provedene su na eksperimentalnim životinjskim modelima. Većina studija pokazuje obećavajuće rezultate, uključujući dokaze da bi matične stanice mogle smanjiti odgovore imunološkog sustava, dakle mogle bi se koristiti za alogenu transplantaciju bez podudarnosti tkiva. Međutim, do danas je istraživanje na ljudima ograničeno na odrasle pacijente, iako postoji par slučajeva terapije mezenhimalnim matičnim stanicama iz pupčane vrpce provedene na djeci. (31) Matične stanice mogu biti izolirane iz različitih tkiva uključujući koštanu srž, perifernu krv, masno tkivo, placentu, amnijsku tekućinu i krv iz pupkovine.

Posebnost matičnih stanica sastoji se u njihovoj mogućnosti samoobnavljanja i diferencijacije u bilo koje stanice funkcionalnog tkiva, što otvara brojne mogućnosti njihovog korištenja ne samo za bubrežne bolesti, već i za sve ostale bolesti. Rezultati istraživanja na životinjskim modelima s akutnim i kroničnim bolestima bubrega dokazuju da matične stanice

imaju terapijski potencijal u smislu popravljivanja bubrežne ozljede, očuvanja strukture i funkcije bubrega, čime je produžen život životinja. Učinci su u početku pripisivani isključivo zamjenjivanju oštećenih stanica zdravim matičnim stanicama. Naknadni dokazi sugeriraju da matične stanice također djeluju putem izlučivanja bioaktivnih parakrinih tvari i oslobađanja vezikula s imunomodulatornim i proregenerativnim svojstvima. U stanice domaćina bubrega, vezikule mogu prenijeti genetske informacije koje potiču regenerativne procese. U KBB-u, eksperimentalni dokazi pokazuju da liječenje matičnim stanicama može smanjiti bubrežnu disfunkciju kroz revaskularizaciju, te smanjenu upalu, oksidativni stres, apoptozu i fibrozu. (32)

Međutim, terapija temeljena na matičnim stanicama ima svoje nedostatke. Ona je ograničena slabom izdržljivošću stanica kada se koriste za liječenje teških bubrežnih bolesti. Nekoliko čimbenika, poput ishemije, upale i proizvodnje reaktivnih kisikovih vrsta, smanjuje učinkovitost terapije. Iako liječenje matičnim stanicama daje obećavajuće rezultate u dosad provedenim istraživanjima, postoji potreba za provođenjem većih kliničkih studija, osobito u pedijatrijskoj populaciji, kako bi se potvrdio terapijski učinak u bolesnika s KBB-om. Pri tome je potrebno uzeti u obzir čimbenike poput odgovarajućeg odabira tipova stanica, potrebnog broja stanica i načina primjene terapije. (31, 33)

## RASPRAVA

Transplantacija bubrega u dječjoj dobi predstavlja jedan od najkompleksnijih medicinskih zahvata u pedijatrijskoj medicini. Ovaj postupak daje nadu za normalan život djeci koja boluju od terminalnog zatajenja bubrega, no istovremeno nosi sa sobom brojne medicinske, psihološke i socijalne izazove.

Indikacije za transplantaciju bubrega kod djece najčešće uključuju kongenitalne anomalije, razne glomerulonefritise, te cistične bolesti bubrega. Zbog specifičnosti anatomije u dječjoj dobi, pristup transplantaciji mora biti pažljivo prilagođen. Kirurške tehnike zahtijevaju visoku razinu stručnosti. Skrb nakon transplantacije je ključna za njezin pozitivan ishod.

Dugoročni ishodi transplantacije bubrega kod djece su u pravilu pozitivni. Međutim, postoji rizik od razvoja komplikacija koje uključuju odbacivanje organa, infekcije, VUR, maligne bolesti, kardiovaskularne bolesti, usporeni rast, anemiju, poremećaje funkcije mokraćnog mjehura, te poremećaje psihosocijalnog razvoja. Redoviti liječnički pregledi i praćenje su neophodni kako bi se rano uočile i liječile moguće komplikacije. Usprkos mogućim komplikacijama, djeca koja su prošla kroz transplantaciju često imaju bolju kvalitetu života u usporedbi s onima koji ostaju na dijalizi.

Psihološki utjecaj transplantacije na djecu je dubok i složen. Djeca se suočavaju s emocionalnim stresom zbog dugotrajnih hospitalizacija, bolnih procedura i neizvjesnosti ishoda. Kvaliteta života nakon transplantacije često ovisi o psihološkoj podršci koju djeca i njihove obitelji dobivaju. Potrebno je osigurati kontinuiranu psihološku pomoć kako bi se djeca mogla prilagoditi životu s transplantiranim bubregom i kako bi se umanjio stres povezan s neugodnim medicinskim postupcima.

Razvoj novih imunosupresivnih lijekova i unaprjeđenje kirurških tehnika pružaju nadu za bolju uspješnost transplantacija u budućnosti. Također, istraživanja usmjerena na regenerativnu medicinu i upotrebu matičnih stanica mogu otvoriti nove mogućnosti za liječenje terminalnog zatajenja bubrega kod djece.

## ZAKLJUČAK

Transplantacija bubrega u dječjoj dobi predstavlja složen medicinski postupak koji zahtijeva multidisciplinarni pristup i kontinuiranu skrb kako bi se osigurali optimalni rezultati za svako dijete. Postupak transplantacije zahtijeva suradnju mnogih zdravstvenih djelatnika, odjela i drugih struka izvan i unutar bolnice, dakle transplantacija predstavlja jedan od najboljih primjera suradnje u medicini. Uspješan ishod transplantacije ovisi o nizu čimbenika, uključujući pravovremenu dijagnozu primarne bolesti bubrega, odgovarajuću pripremu pacijenta za transplantaciju, izbor najprikladnijeg donora, te postoperativnu njegu i praćenje.

Zahvaljujući napretku transplantacijske kirurgije, imunologije i postoperativne skrbi, stopa preživljenja djece koja su podvrgnuta transplantaciji bubrega značajno se poboljšala. Ipak, izazovi poput odbacivanja organa, infekcija i potrebe za doživotnom imunosupresivnom terapijom ostaju prisutni.

Podrška obitelji, psihološka podrška pacijentima i kontinuirano obrazovanje zdravstvenih djelatnika su ključni za uspješno dugoročno liječenje. Daljnja istraživanja i inovacije u području transplantacije bubrega će u budućnosti omogućiti bolje ishode i kvalitetu života djece u terminalnoj fazi bubrežne bolesti.

U konačnici, transplantacija bubrega u dječjoj dobi ne predstavlja samo medicinski izazov, već i priliku za pružanje nove šanse za ispunjen i zdrav život mladim pacijentima, te njihovim obiteljima nadu za boljom budućnosti.



## SAŽETAK

Metoda koja se preferira u liječenju terminalne faze zatajenja bubrega u pedijatrijskoj populaciji je transplantacija bubrega. Koliko su bubrezi bitni kao jedan od vitalnih organa pokazuju njegove brojne funkcije. Kada neka od kroničnih bolesti bubrega dovede do njegovog zatajenja, dolazi do narušene homeostaze organizma, te se stvara potreba za nadomještanjem bubrežne funkcije dijalizom ili transplantacijom. Najčešća stanja koja dovode do završnog stadija bubrežne bolesti u djece su kongenitalne anomalije bubrega, glomerulonefritisi i opstruktivna nefropatija.

Za konačni uspješni ishod transplantacije jednako su bitni adekvatna priprema pacijenta, precizna kirurška tehnika i praćenje pacijenta nakon transplantacije. Vezano uz pripremu za transplantaciju, bitna imunološka, kirurška, urološka, psihosocijalna te pitanja vezana uz maligne bolesti i komorbiditete treba uzeti u obzir. Kirurška tehnika transplantacije bubrega je složena jer se radi o dva odvojena, a povezana operacijska zahvata – eksplantaciji i implantaciji organa. Pri tome je potrebno obratiti pozornost na specifičnosti dječje anatomije i izazove koje ona sa sobom nosi. U praćenju pedijatrijskih pacijenata nakon transplantacije stavlja se naglasak na održanje odgovarajuće imunosupresije te prevenciju infekcija, razvoja kardiovaskularnih i malignih bolesti, usporenog rasta, anemije i negativnih utjecaja na psihičko zdravlje. Za život nakon transplantacije najvažnija je kontinuirana podrška obitelji.

Svakom je djetetu u Republici Hrvatskoj, kod kojega postoji potreba za transplantacijom bubrega, pružena najsuvremenija skrb u ovom području. Hrvatska je kao dio Eurotransplanta u sustavu organizirane i uspješne razmjene organa, što rezultira boljim preživljenjem i uspješnijom budućnosti svakog djeteta s terminalnim zatajenjem bubrega.

Ključne riječi: transplantacija, eksplantacija, preemtivna transplantacija, retransplantacija, donor, primatelj, imunosupresija, Eurotransplant

## SUMMARY

The preferred method for treating end-stage renal failure in the pediatric population is kidney transplantation. The importance of kidneys as one of the vital organs is demonstrated by their numerous functions. When one of the chronic kidney diseases leads to its failure, the body's homeostasis is disrupted, creating the need to replace kidney function through dialysis or transplantation. The most common conditions leading to end-stage kidney disease in children are congenital kidney anomalies, glomerulonephritis, and obstructive nephropathy.

For a successful transplantation outcome, adequate patient preparation, precise surgical technique, and posttransplantation patient monitoring are equally important. Regarding preparation for transplantation, important immunological, surgical, urological, psychosocial, and issues related to malignant diseases and comorbidities must be considered. The surgical technique of kidney transplantation is complex because it involves two separate yet connected surgical procedures – explantation and implantation of the organ. Attention must be paid to the specifics of pediatric anatomy and the challenges it presents. In monitoring pediatric patients after transplantation, emphasis is placed on maintaining appropriate immunosuppression and preventing infections, cardiovascular and malignant diseases, growth restriction, anemia, and negative impacts on mental health. Continuous family support is crucial for life after transplantation.

Every child in the Republic of Croatia who needs a kidney transplant is provided with the most advanced care in this field. As part of Eurotransplant, Croatia is involved in an organized and successful organ exchange system, resulting in better survival and more successful future for every child with end-stage renal failure.

Key words: transplantation, explantation, preemptive transplantation, retransplantation, donor, recipient, immunosuppression, Eurotransplant

## LITERATURA

1. Fučkar Ž, Španjol J i sur. Urologija I. (opći dio). Rijeka: Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci; 2013. 46-51.
2. Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija - udžbenik. 13. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2017. 323-325.
3. Verghese PS. Pediatric kidney transplantation: a historical review. *Pediatr Res.* 2017; 81(1): 259-264. doi:10.1038/pr.2016.20781.
4. Bargman JM, Skorecki K. Chronic Kidney Disease. In Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J (eds), *Harrison's Principles of Internal Medicine* [Internet]. 21st edition. McGraw-Hill Education; 2022. Dostupno na: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3095&sectionid=265425997>.
5. Lalwani K i sur. Pediatric Renal Transplantation. In Lalwani K i sur. (eds), *Pediatric Anesthesia: A Problem-Based Learning Approach* [Internet]. New York: Oxford Academic; 2018. 5-9. Dostupno na: <https://doi.org/10.1093/med/9780190685157.003.0043>.
6. Kaspar CDW, Bholah R, Bunchman TE. A Review of Pediatric Chronic Kidney Disease. *Blood Purif.* 2016; 41(1-3): 211-7. doi: 10.1159/000441737.
7. Hutton K. Disorders of the kidney and upper urinary tract in children. In Hamdy FC, Eardley I (eds), *Oxford Textbook of Urological Surgery, Oxford Textbooks in Surgery* [Internet]. Oxford Academic; 2017. 958–969. Dostupno na: <https://doi.org/10.1093/med/9780199659579.003.0116>.
8. Sharma A, Ramanathan R, Posner M, Fisher RA. Pediatric kidney transplantation: a review. *Transplant Research and Risk Management.* 2013; 5: 21-31. doi: <https://doi.org/10.2147/TRRM.S34043>.

9. Sladoje- Martinović B, Orlić L, Živčić- Ćosić S i sur. Priprema bolesnika za transplantaciju bubrega. *Medicina F.* 2010; 46(4): 508-512.
10. Puliyaanda D, Barday Z, Barday Z, Freedman A, Todo T, Chung Chen AK, Davidson B. Children Are Not Small Adults: Similarities and Differences in Renal Transplantation Between Adults and Pediatrics. *Semin Nephrol.* 2023; 43(4): 151442. doi: 10.1016/j.semnephrol.2023.151442.
11. Moudgil A, Bobrowski A. How to choose a best kidney for pediatric kidney transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2024; 28(2): e14717. doi: 10.1111/petr.14717.
12. Winterberg PD, Garro R. Long-Term Outcomes of Kidney Transplantation in Children. *Pediatr Clin North Am.* 2019; 66(1): 269-280. doi: 10.1016/j.pcl.2018.09.008.
13. Sui M, Zhao W, Chen Y, Zhu F, Zhu Y, Zeng L, Zhang L. Optimizing the utilization of kidneys from small pediatric deceased donors under 15 kg by choosing pediatric recipients. *Pediatr Transplant.* 2016; 20(1): 39-43. doi: 10.1111/petr.12645.
14. Eurotransplant.org [Internet]. About Eurotransplant. [citirano 29.05.2024.]. Dostupno na: <https://www.eurotransplant.org/about-eurotransplant/cooperating-saves-lives/>.
15. Hogan J, Savoye E, Macher MA, Bachetta J, Garaix F, Lahoche A, Ulinski T, Harambat J, Couchoud C. Rapid access to renal transplant waiting list in children: impact of patient and centre characteristics in France. *Nephrol Dial Transplant.* 2014; 29(10): 1973-9. doi: 10.1093/ndt/gfu220.
16. Childrenshospital.org [Internet]. Boston Children's Hospital. Kidney Transplant - Listing and Waiting. [citirano 24.05.2024.]. Dostupno na: <https://www.childrenshospital.org/conditions-and-treatments/treatments/kidney-transplant/listing-and-waiting>.

17. Fučkar Ž, Španjol J i sur. Urologija II. (specijalni dio). Rijeka: Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci; 2013. 448-453.
18. Smith JA, Howards SS, Preminger GM. Hinman's Atlas of Urologic Surgery. 3rd Edition. Philadelphia: Elsevier; 2012. 926-937.
19. Saeed B. Kidney Retransplantation in Children. *Exp Clin Transplant*. 2024; 22(1): 37-43. doi: 10.6002/ect.MESOT2023.L32.
20. Nayak A, Ettenger R, Wesseling- Perry K. Recurrent disease after pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant*. 2024; 28(3): e14676. doi: 10.1111/petr.14676.
21. Alhasan KA, Kumar Sethi S, Clemens Broering D. Kidney transplants in small children: Weighing the pros and cons. *Pediatr Transplant*. 2024; 28(1): e14647. doi: 10.1111/petr.14647.
22. Antunes H, Parada B, Tavares-da-Silva E, Carvalho J, Bastos C, Roseiro A, Nunes P, Figueiredo A. Pediatric Renal Transplantation: Evaluation of Long-Term Outcomes and Comparison to Adult Population. *Transplant Proc*. 2018; 50(5): 1264-1271. doi: 10.1016/j.transproceed.2018.02.089.
23. Ranchin B, Chapuis F, Dawhara M i sur. Vesicoureteral reflux after kidney transplantation in children. *Nephrol Dial Transplant*. 2000; 15(11): 1852-1858. doi: 10.1093/ndt/15.11.1852.
24. Zirngibl M, Weitz M, Luithle T, Tönshoff B, Nadalin S, Buder K. Current management of symptomatic vesicoureteral reflux in pediatric kidney transplantation—A European survey among surgical transplant professionals. *Pediatr Transplant*. 2024; 28(1): e14621: 1-14. doi: 10.1111/petr.14621.
25. Grohs J, Rebling RM, Froede K, Hmeidi K, Pavičić L, Gellermann J, Müller D, Querfeld U, Haffner D, Živičnjak M. Determinants of growth after kidney transplantation in

prepubertal children. *Pediatr Nephrol.* 2021; 36(7): 1871-1880. doi: 10.1007/s00467-021-04922-2.

26. Mitsnefes MM, Subat-Dezulovic M, Khoury PR, Goebel J, Strife CF. Increasing Incidence of Post-Kidney Transplant Anemia in Children. *Am J Transplant.* 2005; 5(7): 1713-8. doi: 10.1111/j.1600-6143.2005.00919.x.

27. Fijo J, Sánchez-Moreno A. Life after a pediatric kidney transplant. *Nefrologia (Engl Ed).* 2023; 43(5): 606-615. doi: 10.1016/j.nefro.2023.10.006.

28. Hind T, Lui S, Moon E, Broad K, Lang S, Schreiber RA, Armstrong K, Blydt-Hansen TD. Post-traumatic stress as a determinant of quality of life in pediatric solid-organ transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2021; 25(4): e14005. doi: 10.1111/petr.14005.

29. Lerret SM, Weiss ME. How ready are they? Parents of pediatric solid organ transplant recipients and the transition from hospital to home following transplant. *Pediatr Transplant.* 2011; 15(6): 606-16. doi: 10.1111/j.1399-3046.2011.01536.x.

30. Transplantacija u djece. *Liječničke novine* br. 229 [Internet]. Svibanj 2024. 14-21. Dostupno na: [https://issuu.com/lijecnicke-novine/docs/ln229?fr=xKAE9\\_zU1NQ](https://issuu.com/lijecnicke-novine/docs/ln229?fr=xKAE9_zU1NQ).

31. Liu D, Cheng F, Pan S i sur. Stem cells: a potential treatment option for kidney diseases. *Stem Cell Res Ther.* 2020; 11(1): 249. doi: 10.1186/s13287-020-01751-2.

32. Hidayati EL, Fahlevi R, Puspitasari HA, Rahmadhany A, Pardede SO. Mesenchymal stem cell therapy in children with end-stage kidney disease: report of two cases. *Paediatr Indones.* 2022; 62(2): 217-221. doi: <https://doi.org/10.14238/pi62.3.2022.217-22>

33. Yun CW, Lee SH. Potential and Therapeutic Efficacy of Cell-based Therapy Using Mesenchymal Stem Cells for Acute/chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(7): 1619. doi: 10.3390/ijms20071619.

## ŽIVOTOPIS

Lucija Debelić rođena je 07.04.1999. godine u Rijeci. Cijeli svoj život provela je u Rijeci, pohađajući Osnovnu školu dr. Andrije Mohorovičića u Matuljima, potom Prvu sušačku hrvatsku gimnaziju u Rijeci, te konačno Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, kojega je upisala 2018. godine.

Za vrijeme studiranja bila je uključena u razna volonterska događanja kroz udruhu studenata medicine CroMSIC, te je dvije godine zaredom bila aktivni član udruge kao asistent za razmjene studenata. Kolovoz 2022. godine provela je na praksi na Odjelu za pedijatriju i adolescentnu medicinu Sveučilišne bolnice Aarhus u Danskoj, u sklopu profesionalne razmjene studenata preko udruge IFMSA.

Aktivni je korisnik engleskog jezika, te pasivni španjolskog. Kroz život je trenirala različite sportove, uključujući balet, gimnastiku i plivanje, te se i danas aktivno bavi sportom. Trenutno je zaposlena u Plivačkom klubu Kantrida kao trenerica plivanja.