

# Transplantacija bubrega

---

Lipšinić, Jana

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:632755>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-31**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Jana Lipšinić**

**Transplantacija bubrega**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2020.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za urologiju KBC – a Zagreb, pod vodstvom doc. dr. sc. Tvrтка Hudolina te je predan na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

## **POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU:**

**ACE** – angiotenzin konvertirajući enzim (od engl. angiotensin converting enzyme)

**ARB** – blokatori angiotenzinskih receptora (od engl. angiotensin receptor blockers)

**ATG** – antitimocitni globulin

**BMI** – indeks tjelesne mase (od engl. body mass indeks)

**CD UZV** – color Doppler ultrazvuk

**CDC** – test mikrolimfocitotoksičnosti ovisan o komplementu (od engl. complement dependent cytotoxicity)

**CMV** - citomegalovirus

**CNI** – inhibitor kalcineurina (od engl. calcineurin inhibitors)

**CT** – kompjuterizirana tomografija

**CTGF** – faktor rasta vezivnog tkiva (od engl. connective tissue growth factor)

**EAU** – Europsko društvo za urologiju (od engl. European Association of Urology)

**EBV** – Epstein – Barr virus

**EC** – Euro – Collins

**eGFR** – procijenjena brzina glomerularne filtracije (od engl. estimated glomerular filtration rate)

**HGF** – faktor rasta hepatocita (od engl. hepatocyte growth factor)

**HLA** – humani leukocitni antigen

**HSV** – Herpes simplex virus

**KBB** – kronična bubrežna bolest

**KDIGO** – Bubrežna bolest: poboljšanje globalnih ishoda (od engl. Kidney disease: Improving global outcome)

**mGFR** – izmjerena brzina glomerularne filtracije (od engl. measured glomerular filtration rate)

**MHC** – glavni sustav tkivne podudarnosti (od engl. major histocompatibility complex)

**MM** – nepodudarnost (od engl. mismatch)

**MR** – magnetna rezonancija

**mTOR** – od engl. mammalian Target of Rapamicin

**OFP** – odgođena funkcija presatka

**PCR** – lančana reakcija polimerazom (od engl. polymerase chain reaction)

**PDGF** – trombocitni faktor rasta (od engl. platelet derived growth factor)

**PRA** – panel reaktivna protutijela (od engl. panel reactive antibodies)

**PSA** – prostata specifični antigen

**SKT** – pojedinačna transplantacija bubrega (od engl. single kidney transplantation)

**SŽS** – središnji živčani sustav

**TBI** – terminalna bubrežna insuficijencija

**TCR** – T stanični receptor (od engl. T cell receptor)

**TGF-  $\beta$**  – transformacijski faktor rasta beta (od engl. transforming growth factor  $\beta$ )

**TNF-  $\alpha$**  – faktor tumorske nekroze  $\alpha$  (od engl. tumor necrosis factor  $\alpha$ )

**UW** – University of Wisconsin

**VZV** – Varicella zoster virus

**ZSKBB** – završni stadij kronične bubrežne bolesi

# SAŽETAK

## Transplantacija bubrega

Jana Lipšinić

Završni, odnosno terminalni stadij kronične bubrežne bolesti (TBI) liječi se nadomještanjem bubrežne funkcije, hemodijalizom ili peritonejskom dijalizom te transplantacijom bubrega. Transplantacija bubrega je najbolja metoda liječenja TBI jer ima najbolji učinak na kvalitetu i trajanje života bolesnika, unatoč određenim komplikacijama vezanim uz kirurški zahvat i imunosupresivnu terapiju. Zbog toga se svaki bolesnik u završnom stadiju bubrežne bolesti smatra kandidatom za transplantaciju bubrega, ukoliko za istu ne postoje kontraindikacije. Darivatelj organa može biti preminula osoba sa dokazanom moždanom smrću ili nekucajućim srcem te živa srodna ili nesrodna osoba. Glavna prednost transplantacije sa živog darivatelja je kraće trajanje hladne ishemije, što u konačnici osigurava bolju funkciju presađenog organa. Unatoč prednostima transplantacije sa živog darivatelja, većina transplantiranih bubrega dolazi od umrlih darivatelja. Darivatelj i primatelj organa prije transplantacije prolaze opsežnu obradu, kako bi se ustanovila kvaliteta organa te otkrila eventualna patologija koja bi ih mogla ugroziti za vrijeme ili nakon transplantacije, odnosno koja bi bila kontraindikacija za transplantaciju bubrega. Prvi korak u transplantaciji je nefrektomija, koja može biti dio monoorganske ili multiorganske eksplantacije, kada se od preminulog darivatelja uz bubrege uzimaju i drugi organi. U samom kirurškom postupku razlikujemo otvoreni pristup te laparoskopsku, rukom asistiranu laparoskopsku i robotsku nefrektomiju. Iako minimalno invazivne metode imaju određene prednosti, većinom se radi otvorena nefrektomija. Nakon pripreme presatka na posebnoj stolici u operacijskoj dvorani, slijedi transplantacija organa primatelju. Pristupa se u ilijačnu fosu, odnosno na ilijačne krvne žile. Prvo se učini venska pa arterijska anastomoza, a zatim i anastomoza mokraćovoda i mokraćnog mjehura. Postavlja se dren i rana se zatvara po slojevima. Kako bi se spriječilo odbacivanje presatka, sa individualiziranom imunosupresivnom terapijom primatelja započinje se prije ili za vrijeme transplantacijskog zahvata, a sa terapijom se nastavlja i nakon same transplantacije, sve dok bolesnik ima transplantirani organ. Vrlo je važna i postoperativna skrb, ali i kasnije redovito i dugoročno liječenje i praćenje bolesnika. Republika Hrvatska je od 2007. godine članica Eurotransplanta, neprofitne organizacije koja ima ključnu ulogu u alokaciji i distribuciji organa za transplantaciju. Međunarodna suradnja zemalja članica povećava iskoristivost i dostupnost darovanih organa. U 2019. godini u Hrvatskoj je presađeno 128 bubrega od preminulih i 7 bubrega od živih darivatelja, a na aktivnoj listi čekanja krajem 2019. godine nalazila se 231 osoba.

**Ključne riječi:** kronična bubrežna bolest, transplantacija bubrega, imunosupresivna terapija

## SUMMARY

### **Kidney transplantation**

Jana Lipšinić

End-stage renal disease (ESRD) is treated by renal replacement therapy, hemodialysis or peritoneal dialysis and kidney transplantation. Kidney transplantation is considered the treatment of choice for end stage renal disease, since it has a beneficial effect on the patient's life expectancy and quality, despite the complications of surgical procedure and immunosuppressive therapy. For this reason, every patient in ESRD is considered a candidate for a kidney transplant, unless there are contraindications. A kidney donor can be a deceased person with a proven brain death, or a non-beating heart and a living related or unrelated person. The main benefit of the living donor transplantation is shorter cold ischemia time, which ultimately ensures a better transplant function. Despite the benefits of living donor transplantation, most kidney transplants come from deceased donors. The donor and recipient undergo an extensive preoperative evaluation, in order to detect kidney quality and conditions that could endanger them during or after the surgical procedure and would ultimately be a contraindication for kidney transplantation. The first step in transplantation is nephrectomy, which can be mono organic, or a part of a multiorgan procurement. The nephrectomy is performed using the open access, laparoscopic, hand – assisted or the robot assisted technique. Once the bench surgery has been completed, the kidney is transplanted into the recipient. Despite the advantages of minimally invasive methods, open nephrectomy is mostly performed. After entering the iliac fossa the blood vessels are prepared and the anastomosis between the renal and iliac vein is done. The next step is the anastomosis between the ureter and the urinary bladder. In order to prevent graft rejection, individualized immunosuppressive therapy of the recipient is initiated before or during the transplantation, and is continued after, for as long as the patient has a transplanted organ. A favorable long-term outcome of transplantation depends on adequate postoperative care and regular treatment and monitoring of patients. Since 2007, Croatia has been a member of Eurotransplant, a non-profit organization that plays a key role in the allocation and distribution of donor organs. The international cooperation of the member states increases the usability and availability of donor organs. In 2019, 128 kidneys were transplanted from the deceased donors and 7 kidneys from living donors. At the end of the year, there were 231 active patients on the kidney transplant waiting list.

**Keywords:** chronic kidney disease, kidney transplantation, immunosuppressive therapy

# SADRŽAJ

SAŽETAK.....	
SUMMARY.....	
KRONIČNA BUBREŽNA BOLEST.....	1
IMUNOLOGIJA TRANSPLANTACIJE.....	4
Sustav HLA u transplantaciji.....	5
DARIVATELJ ORGANA.....	8
Živi darivatelj.....	8
Mrtvi darivatelj.....	10
PRIMATELJ ORGANA.....	12
Imunosupresivna terapija.....	13
Antitrombotska i antibiotska terapija.....	14
Akutna disfunkcija presatka.....	15
Kronična disfunkcija presatka.....	17
Liječenje nakon zatajenja funkcije presatka.....	17
KIRURŠKI POSTUPAK.....	19
Kirurška anatomija bubrega.....	19
Arterijska opskrba.....	19
Venska opskrba.....	21
Postupak nefrektomije kod živog darivatelja.....	21
Nefrektomija otvorenim pristupom.....	21
Laparoskopska nefrektomija.....	23
Rukom asistirana laparoskopska nefrektomija.....	25
Robotska nefrektomija.....	26
Komplikacije.....	27
Postupak nefrektomije kod umrlog darivatelja.....	27
Monoorganska eksplantacija.....	28



Multiorganska eksplantacija.....	29
Hladna ishemija i prezervacija bubrega.....	30
Kirurški principi transplantacije.....	31
Transplantacija organa .....	32
Venska anastomoza .....	33
Arterijska anastomoza .....	33
Ureteralna anastomoza .....	34
Kirurške komplikacije .....	36
ZAKLJUČAK .....	38
ZAHVALE.....	39
POPIS LITERATURE .....	40
ŽIVOTOPIS .....	47

## KRONIČNA BUBREŽNA BOLEST

Kroničnu bubrežnu bolest (KBB) definiramo kao oštećenje strukture ili funkcije bubrega koje traje duže od 3 mjeseca te ostavlja posljedice na zdravlje pojedinca. Prema KDIGO (od engl. Kidney disease: improving global outcomes) smjernicama(1) za liječenje bubrežne bolesti, kriterij za postavljanje dijagnoze kronične bubrežne bolesti jest prisutnost nekog od markera smanjene bubrežne funkcije u trajanju dužem od 3 mjeseca. Marker oštećenja bubrežne funkcije su smanjena brzina glomerularne filtracije ( $<60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ), albuminurija, abnormalnosti sedimenta urina, elektrolitski poremećaji zbog oštećenja tubula te slikovnim metodama ili histološki utvrđene nepravilnosti strukture bubrega. Kronična bubrežna bolest je široki pojam, a uključuje heterogene poremećaje koji oštećuju strukturu i funkciju bubrega te se klinički prezentiraju na različite načine, ovisno o uzroku, težini oštećenja i brzini napredovanja bolesti. KBB se na osnovi brzine glomerularne filtracije klasificira u 5 stupnjeva bolesti, a s obzirom na albuminuriju na 3 stupnja(1). Raniji stadiji bubrežne bolesti su često asimptomatski i otkrivaju se slučajno, pri obradi, odnosno liječenju drugih tegoba i bolesti te su često reverzibilni. Zatajenje funkcije bubrega smatra se završnim stadijem kronične bubrežne bolesti (ZSKBB), a odgovara brzini glomerularne filtracije manjoj od  $15 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ . Etiologija KBB je različita, a može ovisiti o dobi i geografskom porijeklu pacijenta. Dva najčešća uzroka u Sjedinjenim Američkim Državama su šećerna bolest i arterijska hipertenzija(2). Prema izvještaju Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju Hrvatskog liječničkog zbora, dijabetička nefropatija kao uzrok KBB zastupljena je u 33% bolesnika na nadomjesnoj bubrežnoj terapiji. Na drugom mjestu po učestalosti nalazi se vaskularna bolest bubrega sa 24%, a slijede ju glomerulonefritis i pijelonefritis (11% i 10%). Ostali uzroci su policistična bolest bubrega, intersticijski nefritis, endemska nefropatija, tumor bubrega i dr.(3) Pored šećerne bolesti i hipertenzije, za razvoj KBB važni su i pretilost, autoimune bolesti, sistemske infekcije te infekcije i kamenci urinarnog trakta, ali i opstrukcija donjeg dijela mokraćnog sustava, hiperuricemija, obiteljska anamneza pozitivna na KBB te sociodemografski faktori kao što su starija životna dob, crna rasa i pušenje, kao i konzumacija alkohola i nesteroidnih lijekova(2). Ukupna globalna prevalencija kronične bubrežne bolesti je 13.4%, a od toga su stadiji 3-5 zastupljeni u 5-7% bolesnika. Najčešće su pogođeni bolesnici stariji od 65 godina te bolesnici koji boluju od šećerne bolesti, hipertenzije i ostalih vaskularnih bolesti(4). Inicijalno se kronična bubrežna bolest očituje samo biokemijskim abnormalnostima, ali kako napreduje, kao posljedica progresivnog i trajnog propadanja nefrona, smanjuje se ekskretorna, metabolička i endokrina funkcija bubrega, što vodi do kliničkih simptoma i znakova zatajenja bubrega, koji se zajedničkim imenom nazivaju uremijski sindrom. Tipično se

kronična bubrežna bolest prezentira povećanim razinama ureje i kreatinina, koje se često otkriju u toku rutinskih pregleda, posebice kod visokorizičnih pacijenata sa dijabetesom ili hipertenzijom. Bolest je često asimptomatska sve dok GFR ne padne ispod  $30\text{ml/min/1.73m}^2$ , što odgovara stadiju 4 KBB. Simptomi i znakovi uremijskog sindroma posljedica su gomilanja razgradnih produkata metabolizma bjelančevina, poremećaja sastava elektrolita u plazmi i acidobazne ravnoteže te zadržavanja vode u organizmu(5). Rani klinički znak je nikturija, zbog smanjene bubrežne sposobnosti koncentracije mokraće. Kada GFR padne ispod  $15 - 20\text{ ml/min/1.73m}^2$ , simptomi i znakovi zahvaćaju gotovo sve tjelesne sustave. Uključuju umor i zaduhu koji mogu nastati zbog renalne anemije i retencije tekućine. Daljnjim napredovanjem bolesti javljaju se pruritus, anoreksija, gubitak na težini, mučnina i povraćanje. U uznapredovaloj fazi KBB, zbog metaboličke acidoze disanje može biti vrlo duboko, normalne ili povišene frekvencije (Kussmaulovo disanje), a u pacijenata se mogu javiti i grčevi mišića te poremećaji svijesti(6). Pri obradi pacijenta sa znakovima bubrežnog oštećenja potrebno je ustanoviti uzrok KBB te druge faktore koji mogu dodatno pogoršavati funkciju bubrega, kao što su hipertenzija i opstrukcija mokraćnih puteva. Potrebno je također učiniti probir na kardiovaskularne rizike. Naime, kardiovaskularne bolesti su primarni uzrok morbiditeta i mortaliteta, a KBB povećava kardiovaskularni rizik i nezavisni je rizični faktor za kardiovaskularne incidente(7). Između kardiovaskularnog rizika i brzine glomerularne filtracije postoji negativna korelacija, neovisna o dobi, spolu i ostalim rizičnim čimbenicima(8). Komplikacije KBB, osim metaboličke acidoze, hiperkalemije i retencije tekućine uključuju i bubrežnu osteodistrofiju te bubrežnu anemiju. Slijed događaja koji dovodi do bubrežne osteodistrofije je složen, a dva glavna uzroka su oštećena ekskrecija fosfata i nemogućnost renalnih tubula da pretvaraju 25-hidroksivitamin D u njegov aktivni metabolit, 1,25-dihidroksivitamin D. Niske razine 1,25-dihidroksivitamina D dovode do malapsorpcije kalcija u tankom crijevu, što zajedno sa visokim razinama fosfata uzrokuje hipokalcemiju. Hipokalcemija dovodi do hipertrofije paratireoidnih žlijezda i sekundarnog hiperparatireoidizma, što aktivira osteoklaste i dovodi do pojačane resorpcije kostiju(6). Klinički se očituje češćim lomovima kostiju i ekstrasketalnom kalcifikacijom(1). Anemija kod kroničnih bubrežnih bolesnika nastaje zbog manjka eritropoetina, toksičnog učinka uremije na prekursorske stanice u koštanoj srži te povećanog gubitka krvi zbog fragilnosti kapilara i oštećene funkcije trombocita(6). Snižene razine hemoglobina u kroničnih bubrežnih bolesnika vezane su uz razvoj hipertrofije lijeve klijetke, koja je nezavisni čimbenik rizika kardiovaskularnog morbiditeta u ovoj populaciji(9). Ciljevi terapijskih postupaka su prevencija ili usporavanje daljnjeg oštećenja bubrežne funkcije, sprječavanje nastanka komplikacija, liječenje rizičnih faktora za kardiovaskularne bolesti te priprema pacijenta za nadomjesno bubrežno liječenje. Terapija

uključuje antihipertenzivne lijekove za snižavanje krvnog tlaka, od kojih inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE – inhibitori) i blokatori angiotenzinskih receptora (ARBi) imaju učinak i na redukciju proteinurije, statine za snižavanje razine lipida u krvi, diuretike za redukciju zadržane tekućine, eritropoetin za liječenje anemije te vitamin D za liječenje hipokalcemije. Savjetuje se i regulacija prehrane, na način da se ograniči unos proteina te hrane bogate fosfatima(6). Metode nadomještanja bubrežne funkcije uključuju hemodijalizu, peritonealnu dijalizu i transplantaciju bubrega. KDIGO smjernice (1) preporučuju da se sa nadomjesnom terapijom započne kada se jave simptomi i znakovi bubrežnog zatajenja, kao što su pruritus, poremećaji acidobazne i elektrolitne ravnoteže, nemogućnost kontrole krvnog tlaka i statusa hidracije, progresivni poremećaj nutritivnog statusa unatoč prilagođenoj prehrani te kognitivni poremećaji. Takva klinička slika često odgovara razini GFR između 5 i 10 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Metoda izbora u nadomještanju bubrežne funkcije je transplantacija bubrega, te bi svim bolesnicima u završnom stadiju kronične bubrežne bolesti ona trebala biti ponuđena osim ukoliko ne postoje kontraindikacije(6). Iako liječenje dijalizom i transplantacijom zahtijeva samo 1% bolesnika sa kroničnom bubrežnom bolesti, njezin učinak na zdravlje populacije je izrazito važan, budući da značajno smanjuje kvalitetu i očekivano trajanje života pacijenta(1).

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/ 1.73 m <sup>2</sup> ) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

**Slika 1.** Prognoza kronične bubrežne bolesti s obzirom na kategoriju prema brzini glomerularne filtracije i albuminurije. Zelena boja označava dobru prognozu, žuta umjereno dobru, narančasta lošu i crvena vrlo lošu prognozu(1)

## IMUNOLOGIJA TRANSPLANTACIJE

Imunološki sustav čovjeka je obrambena linija ljudskog organizma, čija je glavna uloga očuvanje integriteta jedinke osiguravanjem visokospecifičnog imunosnog odgovora na strane antigene, uz istodobno nereagiranje na vlastite antigene. Glavni sustav tkivne podudarnosti (od engl. Major Histocompatibility Complex, MHC), koji se u čovjeka naziva sustavom HLA (od engl. Human Leukocyte Antigens), odgovoran je za kontrolu i regulaciju nadasve složenog imunosnog odgovora. Više od 200 gena navedenog sustava nalazi se na kraćem kraku kromosoma 6 te se nasljeđuju kodominantno prema Mendelovim pravilima i kodiraju molekule na površini T limfocita, koje su specijalizirane za predočavanje antigenskih peptida T – staničnim receptorima (od engl. T – cell receptor, TCR). Geni HLA sustava na kromosomu su organizirani u tri genske regije. Regija I, smještena bliže telomeri kromosoma, sadrži gene koji kodiraju molekule HLA -A, -B i -C, poznate i kao molekule HLA razreda I. Regija II, koja se na kromosomu nalazi bliže centromeri, sadrži gene koji kodiraju molekule HLA -DR, -DQ i -DP), poznate i kao molekule HLA razreda II. Između ove dvije regije nalazi se regija III, unutar koje se nalaze brojni non-HLA geni, čiji produkti (npr. komponente komplekta C2, C4, faktor B, TNF-  $\alpha$  citokin i proteini toplinskog šoka) također imaju vrlo bitnu ulogu u imunološkoj reakciji. Molekule prva dva razreda imaju ulogu predočavanja antigena TCR, ali se razlikuju prema načinu djelovanja. Molekule HLA razreda I predočuju unutarstanične antigene CD8+ citotoksičnim limfocitima T, dok molekule HLA razreda II predočuju izvanstanične antigene CD4+ pomoćničkim limfocitima T, koji onda potiču proizvodnju odgovarajućih protutijela usmjerenih na navedene izvanstanične antigene. Osim po načinu djelovanja, molekule HLA ova dva razreda razlikuju se i po građi te prisutnosti na stanicama organizma. Molekule HLA razreda I nalaze se na površini svih stanica s jezgrom (s iznimkom endotela rožnice, egzokrinog dijela gušterače i neurona SŽSa)(10) i trombocitima, a građene su od teškog lanca vezanog za molekulu  $\beta_2$ -mikroglobulina. Teški lanac se sastoji od 2 domene koje vežu peptid ( $\alpha 1$  i  $\alpha 2$  domena), domene slične Ig ( $\alpha 3$  domena) i transmembranske regije s citoplazmatskim repom. Molekule HLA razreda II nalaze se na površini antigen prezentirajućih stanica kao što su makrofagi, monociti, limfociti B, dentritične stanice, Langerhansove stanice. Međutim, ekspresija molekula HLA razreda II može se pomoću agensa kao što je  $\gamma$ -interferon inducirati i na površini fibroblasta i epitelnih stanica(10). Molekule HLA razreda II sastoje se od 2 polipeptidna ( $\alpha$  i  $\beta$ ) lanca, a svaki lanac ima domenu za vezanje peptida, domenu sličnu Ig-u i transmembransku regiju s citoplazmatskim repom. Polimorfni aminokiselinski ostaci molekula HLA razreda I smješteni su u  $\alpha 1$  i  $\alpha 2$  domenama, dok je  $\alpha 3$  domena konstantna, a polimorfizam molekula HLA razreda II rezultat je raznolikosti u aminokiselinama  $\beta$  lanca. Ekspresija HLA

antigena je kodominantna, što znači da su na površini stanica istovremeno i u jednakoj mjeri prisutni antigeni naslijeđeni od oba roditelja.

## Sustav HLA u transplantaciji

Jedan od čimbenika preživljavanja presatka je međusobna sličnost, odnosno podudarnost različitih primatelja i davatelja u antigenima HLA. Sustav HLA je polimorfni sustav, čiji je polimorfizam moguće odrediti na razini antigena i na razini gena. Za obje razine, pretraga se naziva tipizacijom tkiva. HLA tipizacija se provodi serološkom metodom za određivanje polimorfizma antigena, dok se za određivanje polimorfizma gena koristi metoda lančane reakcije polimerazom (od engl. Polymerase Chain Reaction, PCR). S razvojem metoda tipizacije i novim spoznajama o polimorfizmu sustava HLA mijenjala se i nomenklatura gena HLA. Oznaka antigena HLA sastoji se od lokusa iza kojeg slijedi identifikacijski broj antigena, npr. HLA-A2, HLA-B7. Oznaka gena HLA sastoji se od lokusa iza kojeg slijedi identifikacijski broj gena, zvjezdicom odvojen od oznake lokusa, npr. HLA-A\*02. Molekularnom tipizacijom moguće je odrediti daljnje polimorfizme unutar gena te se takva tipizacija naziva tipizacijom visoke rezolucije. Aleli pojedinog gena određeni tom metodom označuju se sa 4 do 8 znamenki, a svake dvije znamenke odvojene su dvotočkom, npr. HLA-A\*02:01(11). Budući da su za pokretanje imunološke reakcije odgovorne antigenske determinante koje su primatelju strane, u analizi HLA podudarnosti, antigeni HLA primatelja i davatelja analiziraju se na razini nepodudarnosti (od engl. Mismatch, MM) za lokuse HLA-A, HLA-B i HLA-DR. Nepodudarnim se smatra onaj antigen koji je prisutan u davatelja, a nije prisutan u primatelja te zbog toga može izazvati reakciju odbacivanja (staničnu ili humoralnu) u primatelja organa. Broj nepodudarnosti na svakom od lokusa može iznositi od 0 do 2 (za sva tri lokusa ukupan broj mogućih nepodudarnosti je najviše 6). Kada govorimo o preminulom davatelju, sigurno je da postoji linearna povezanost između broja HLA nepodudarnosti (od 0 do 6) i rizika od odbacivanja presatka(12). Postavlja se pitanje koliku je važnost danas, u eri sve naprednije imunosupresivne terapije sa sve manje nuspojava, potrebno pridavati podudarnosti HLA. Iako su istraživanja pokazala da i u slučaju živih darivatelja postoji jednaka linearna povezanost između HLA nepodudarnosti i rizika od odbacivanja te da se taj isti rizik ne mijenja ovisno o lokusu na kojem nepodudarnost postoji (HLA-A, -B, -DR)(12), ako je davatelj klinički podoban, transplantacija će se provesti čak i u slučaju potpune HLA nepodudarnosti. Uloga nepodudarnosti za antigene lokusa HLA-C, HLA-DQ i HLA-DP još je uvijek kontroverzna, posebno u prvoj transplantaciji. U slučaju druge i svake iduće transplantacije važna je u bolesnika koji su se u prethodnim transplantacijama imunizirali za neki od davateljevih nepodudarnih antigena na tim lokusima. Posljedično tome, u slučaju retransplantacije postaje od iznimne važnosti imati HLA

tipizaciju i za navedene lokuse(10). Osim određivanja antigena i podudarnosti darivatelja i primatelja, dodatan aspekt obrade primatelja je i određivanje protutijela HLA u serumu primatelja. Naime, do aloimunizacije može doći pri transfuziji krvi, ako je primatelj u životu već primio transplantirani organ te kod žena u trudnoći. Od svih navedenih događaja u anamnezi primatelja organa, prethodna transplantacija ima najjači aloimunizacijski učinak, posebno za antigene HLA razreda II(13). Aloimunizirani bolesnici čine skupinu primatelja koja je pod većim rizikom od odbacivanja presatka, zbog čega duže čekaju na sam kirurški postupak i zahtijevaju intenzivnu predtransplantacijsku i posttransplantacijsku imunološku skrb. U praksi se koristi više metoda određivanja protutijela HLA, a najstarija od njih je test mikrolimfocitotoksičnosti ovisan o komplementu (CDC). U tom se testu limfociti davatelja dovode u kontakt sa serumom primatelja. Ako su protutijela u serumu primatelja prisutna, vežu se za antigen na površini limfocita, što nakon dodavanja komplementa u reakciju, dovodi do kaskade događaja, čiji je krajnji rezultat razaranje membrane limfocita i njihova smrt. U završnom dijelu testa se dodaje boja koja može prodrijeti kroz perforiranu membranu ubijenog limfocita te se konačni rezultat ocjenjuje vizualnim očitanjem pod svjetlosnim mikroskopom, kada se boduje omjer ubijenih (obojenih) i živih (neobojenih) limfocita. Dodatno, uz osnovnu CDC reakciju, provodi se i CDC reakcija uz korištenje ditiotretiola kako bi se razlikovala prisutnost protutijela tipa IgG, koja pokreću imunološku reakciju protiv presatka od protutijela tipa IgM, koja se u transplantaciji bubrega smatraju klinički irelevantnima. U kliničkoj se praksi prisutnost protutijela HLA određuje upotrebom tzv. panel – limfocita, koji se formira tako da se izabere toliko prethodno HLA tipiziranih dobrovoljnih davatelja krvi koliko ih treba da njihovi aleli čine reprezentativni populacijski uzorak. Tako određena protutijela nazivaju se „panel – reaktivna protutijela“ (PRA), a rezultat se izražava kao postotak. Novija, a ujedno i najosjetljivija metoda određivanja protutijela HLA, koristi Luminex tehnologiju, pri kojoj se koriste kuglice od kojih je svaka označena jedinstvenom bojom i površinskim antigenom te se u reakciju osim seruma primatelja dodaju i detekcijska, fluorescentnom bojom označena protutijela. Unatoč činjenici da je Luminex metoda osjetljivija od CDC testa, odluka o neprihvatljivim antigenima davatelja mora biti donesena na temelju rezultata obje metode(14). Posljednji predtransplantacijski test je test križne reakcije između primatelja i davatelja. Metoda odabira je CDC test kojom se još jednom i završno isključuje postojanje citotoksičnih IgG protutijela u serumu primatelja specifičnih za antigene davatelja (donor – specifična protutijela). U reakciji se upotrebljava serum primatelja i limfociti davatelja dobiveni izolacijom iz periferne krvi, limfnog čvora ili slezene. Negativan rezultat testa križne reakcije dokazuje da nema imunološke prepreke za transplantaciju, dok je pozitivan test apsolutna kontraindikacija za transplantaciju bubrega, budući da dokazuje da organ nije imunološki podoban za odabranog primatelja(10). Zaključno,

imunološka obrada potencijalnog primatelja bubrega pri prijavi na listu čekanja uključuje: HLA tipizaciju, probir protutijela HLA, test autokrižne reakcije (kako bi se isključilo postojanje autoantitijela koja u testu križne reakcije s davateljem mogu dati lažno pozitivan rezultat) te test križne reakcije između primatelja i davatelja. Također, dok je primatelj na listi čekanja mora se provoditi redoviti tromjesečni probir protutijela HLA, a eventualni nedolazak pacijenta na redoviti probir ima za posljedicu ispadanje bolesnika iz programa dodjele organa(15).



# DARIVATELJ ORGANA

## Živi darivatelj

Živim darivateljem smatra se osoba koja za svog života daruje dio neparnog ili jedan parni organ bolesniku kojem je potrebno presađivanje organa. Darivatelj može biti srodan (najčešće član uže obitelji: roditelj, brat, sestra) ili nesrodan(16). Prednost presađivanja organa živog darivatelja je kraće trajanje ishemije, budući da su operativni zahvati eksplantacije i transplantacije organa vremenski dobro usklađeni (u dvjema operacijskim salama istog transplantacijskog centra), što rezultira boljom funkcijom presađenog organa. Osim toga, postoji manja opasnost od prijenosa infekcije i bolja mogućnost procjene imunološkog rizika, ali i modificiranja imunskog odgovora primatelja(10). Kako bi osoba za svog života mogla darovati organ, mora prije svega biti punoljetna i radno sposobna, a odluka o darivanju organa mora biti donesena bez prisile. Darivatelj mora biti dobrog zdravstvenog stanja i potpuno informiran o prirodi, tijeku i mogućim komplikacijama zahvata te njegova obrada mora biti u skladu s Pravilnikom o načinu i uvjetima odabira, procjene i praćenja zdravstvenog stanja živog darivatelja (NN 54/13). Prvi korak u procjeni potencijalnog darivatelja bubrega jest isključivanje AB0 i tkivne nepodudarnosti (testom križne reakcije) između primatelja i darivatelja, budući da takva nepodudarnost uzrokuje reakciju odbacivanja posredovanu protutijelima, što u konačnici dovodi do hiperakutnog ili akutnog odbacivanja presatka. Čak i u slučaju AB0 ili tkivne nepodudarnosti, postoji mogućnost desenzibilizacije prijetransplantacijskim i poslijetransplantacijskim smanjenjem titra protutijela primjenom visokih doza intravenskih imunoglobulina ili plazmaferezom kombiniranom sa nižim dozama intravenskih imunoglobulina te pretransplantacijskom imunoadsorpcijom uz primjenu antiCD20 protutijela, rituksimaba(17). U slučaju nepodudarnosti između darivatelja i primatelja može se razmotriti i metoda "uparene" donacije bubrega(18). Radi se o razmjeni organa između dvaju ili više parova živih darivatelja/primatelja, odnosno "uparivanju" onih koji su imunološki podobni za doniranje i transplantaciju. Potpuna obrada potencijalnog živog darivatelja bubrega, osim određivanja AB0 i HLA podudarnosti, uključuje uzimanje detaljne anamneze i fizikalnog pregleda. U anamnezi je posebnu pozornost potrebno obratiti na eventualne prethodne bubrežne bolesti ili oštećenja bubrega, uzimanje lijekova sa nefrotoksičnim djelovanjem, upotrebu sredstava ovisnosti, prethodne transfuzije krvi ili krvnih pripravaka, rizično seksualno ponašanje i obiteljsku anamnezu. Fizikalni pregled uključuje prije svega mjerenje tjelesne visine i težine, izračunavanje indeksa tjelesne mase te provjeru krvnog tlaka, ali i pregled ostalih tjelesnih sustava. Od laboratorijskih pretraga, analiziraju se urin i krv, određuju se biljezi na hepatitis B i C, virus humane

imunodefijencije, protutijela na CMV, EBV, HSV i VZV, test na tuberkulozu, test tolerancije glukoze. U muškaraca se određuje PSA, a u žena reproduktivne dobi se mora isključiti trudnoća. Za prikaz bubrežnog parenhima, broja i položaja krvnih žila, kanalnog sustava bubrega i uretera te eventualnih patoloških tvorbi kao što su ciste i kamenci, radi se radiološka evaluacija mokraćnog sustava darivatelja. Takva evaluacija obavlja se primjenom kompjuterizirane tomografije (CT) i magnetne rezonancije (MR), odnosno CT angiografije, CT urografije i radioizotopskog pregleda bubrega. Prije presađivanja potrebno je ocijeniti funkciju bubrega mjerenjem procijenjene brzine glomerularne filtracije (eGFR), a mogu se koristiti i preciznije, radioizotopske metode mjerenja glomerularne filtracije(15). Ova obrada služi kako bi se odabrao prikladniji bubreg za transplantaciju sa živog darivatelja. Kada su oba bubrega podjednaka, najčešće se za transplantaciju odabire lijevi jer duža renalna vena olakšava vensku anastomozu presatka(10). Budući da između dobi i izmjerene brzine glomerularne filtracije (mGFR) postoji recipročna povezanost, prilikom procjene bubrežne funkcije valja u obzir uzeti dob darivatelja na način da se računa očekivana pripadajuća veličina glomerularne filtracije za očekivanu dob koju bi darivatelj trebao doživjeti (engl. Lifetime standardized renal reserve). Isto tako, važno je znati da se nakon četrdesete godine života funkcija bubrega fiziološki smanjuje(19). Prema KDIGO smjernicama za evaluaciju i brigu o živućim darivateljima bubrega, prihvatljiva vrijednost GFR kod darivatelja je jednaka ili veća od 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>(20). Ukoliko je funkcija jednog bubrega slabija, darivatelju se uvijek ostavlja "bolji" bubreg. Nacionalne smjernice za obradu i procjenu primatelja i darivatelja bubrega(15) definiraju čimbenike rizika za darivanje bubrega (hipertenzija, pretilost, proteinurija, oštećena tolerancija glukoze, hematurija) te savjetuju da se, ako postoji više od jednog čimbenika, od darivanja odustane. Nekontrolirana hipertenzija ili hipertenzija praćena oštećenjem ciljnih organa (hipertrofija lijeve klijetke, hipertenzivna retinopatija ili patološka albuminurija), apsolutna je kontraindikacija za doniranje bubrega. Budući da tlak veći od 140/90 mmHg predstavlja ozbiljan kardiovaskularni rizik za vrijeme i poslije transplantacije i za darivatelja i za primatelja, takav potencijalni darivatelj biti će odbijen(21). U apsolutne kontraindikacije spada i pretilost (BMI >35 kg/m<sup>2</sup>) te dijagnosticirana šećerna bolest. Naime, dokazano je kako je pretilost darivatelja sama po sebi rizični faktor za razvoj renalne insuficijencije, ali da su za nju važni i komorbiditeti povezani sa pretilosti, kao što su hipertenzija i dijabetes(22). Obrada potencijalnog darivatelja uključuje provjeru količine bjelancevina u mokraći, a proteinurija veća od 300mg u 24-satnom urinu ili omjer albumin/kreatinin veći od 300mg/g smatra se kontraindikacijom za darivanje. Osim navedenih stanja, u kontraindikacije za transplantaciju spadaju i hematurija glomerularnog porijekla koja nije uzrokovana histološki dokazanim sindromom tanke bazalne membrane, infekcija HIV-om te prisutnost zloćudnog tumora kod darivatelja.

## Mrtvi darivatelj

Unatoč prednostima transplantacije bubrega sa živog darivatelja, većina transplantiranih bubrega jesu bubrezi preminulog (kadaveričnog) darivatelja. Prema izvješću Eurotransplanta za 2019. godinu, u toj je godini u Republici Hrvatskoj transplantirano 135 bubrega, od toga 128 od preminulih darivatelja, a samo 7 od živih darivatelja(23). Radi se o darivateljima s moždanom smrću. Organi s umrle osobe mogu se uzimati radi presađivanja drugoj osobi nakon što je sa sigurnošću prema medicinskim kriterijima i na zakonom propisan način utvrđena smrt. U Republici Hrvatskoj se sve osobe s moždanom smrću smatraju potencijalnim darivateljem organa, osim ako se osoba za života u pisanom obliku protivila darivanju. U tom slučaju potrebno je dati pisanu izjavu izabranom liječniku medicine primarne zdravstvene zaštite ili Ministarstvu zdravlja Republike Hrvatske, gdje postoji Registar nedarivatelja(24). U praksi se za doniranje organa uvijek traži još i pristanak obitelji te se, ako se obitelj tome protivi, od darivanja organa odustaje(10). Optimalni kadaverični darivatelj je onaj koji je preminuo u kontroliranim uvjetima unutar zdravstvene ustanove, koji ne boluje od akutnih infektivnih ili kroničnih bolesti mokraćnog sustava te bez zloćudne bolesti u anamnezi. Obrada umrlog darivatelja uključuje isključivanje zaraznih bolesti koje se smatraju kontraindikacijom za presađivanje, a to su: AIDS/HIV, hepatitis A, B, C, sifilis, bjesnoća, kongenitalna rubeola, tuberkuloza, virusni encefalitis, progresivna multifokalna encefalopatija, Reyesov sindrom, HTLV 1 i 2 te malarija. Odluka o prihvaćanju organa od darivatelja koji boluje ili u anamnezi ima podatak o zloćudnoj bolesti ovisi o vrsti, stadiju i trajanju same bolesti. Prema smjernicama Europskog društva za urologiju (EAU), maligne bolesti koje se ne smatraju kontraindikacijom za presađivanje zbog malog postotka prenošenja bolesti na primatelja su bazocelularni karcinom kože, nemetastatski spinocelularni karcinom kože, *in situ* karcinom cerviksa i glasnica te neoplazme središnjeg živčanog sustava niskog malignog gradusa(25). U obradu umrlog darivatelja spada i analiza morfologije i funkcije bubrega. Ultrazvukom ili CT – om se dobiva uvid u oblik i veličinu bubrega, ali i prisutnost eventualne patologije. Procjena bubrežne funkcije dobiva se na osnovi vrijednosti kreatinina, odnosno klirensa kreatinina(10). Budući da danas postoji velika potreba za bubrezima zbog velikog broja potencijalnih primatelja, u određenim se situacijama transplantiraju bubrezi od darivatelja koji ne spadaju u skupinu optimalnih donora. Takozvani suboptimalni, „marginalni“ ili darivatelji bubrega po proširenim kriterijima su oni koji imaju bolest ili stanje koje može narušiti funkciju bubrega, oni starije životne dobi te oni koji imaju različite anatomske malformacije bubrega(10). Starijim darivateljem se smatra osoba sa više od 60 godina starosti, iako definirana dobna granica za darivanje organa ne postoji. Istraživanja pokazuju kako kod starijih primatelja bubrega od

marginalnih kadaveričnih donora, u odnosu na liječenje dijalizom postoje niže stope morbiditeta, a veća kvaliteta života i dulji očekivani životni vijek(26). Schold i Meier – Kriesche(27) u svome su istraživanju pokazali kako stariji primatelji (> 65 godina starosti) koji boluju od ZSKBB imaju veću korist od prihvatanja bubrega od marginalnog kadaveričnog darivatelja nego mlađi primatelji (18 do 39 godina starosti) kojima se savjetuje čekati organ živućeg darivatelja ili optimalnog kadaveričnog darivatelja, unatoč duljem trajanju liječenja dijalizom. Resende i da Costa sa suradnicima proveli su retrospektivno istraživanje o utjecaju dobi preminulog darivatelja na preživljenje presatka te su došli do zaključka kako je, unatoč sličnosti kratkoročnih rezultata presađivanja bubrega od starijih u odnosu na mlađe darivatelje, dugoročno preživljenje presatka starijeg darivatelja lošije(28). Osim starijih pojedinaca u skupinu darivatelja po proširenim kriterijima spadaju i darivatelji s nekucajućim srcem. Radi se o pacijentima koji pate od ireverzibilne ozljede mozga, ali ne zadovoljavaju kriterije za proglašenje moždane smrti. Smrt se proglašava tek nakon održane asistole, zbog čega je vrijeme tople ishemije produženo, što dovodi do oštećenja organa(29). Glavni problem presađivanja bubrega od takvih darivatelja je odgođena rana funkcija presatka(30). Međutim, ukoliko primatelj prihvati takav bubreg, preživljenje primatelja i njegovog presatka usporedivo je sa preživljenjem nakon presađivanja od preminulog darivatelja sa ustanovljenom moždanom smrću(31).

## PRIMATELJ ORGANA

Svi pacijenti sa ZSKBB su kandidati za transplantaciju bubrega, osim ako postoje apsolutne kontraindikacije za taj postupak. Transplantacija bubrega ima povoljan utjecaj na životni vijek pacijenata i kvalitetu njihova života. Prije stavljanja bolesnika na listu za transplantaciju bubrega potrebno ih je detaljno pregledati i obraditi s ciljem ustanovljavanja njihovog zdravstvenog stanja, odnosno prepoznavanja patoloških stanja koja bi mogla ugroziti bolesnika za vrijeme ili nakon transplantacije bubrega. Aktivna maligna bolest predstavlja apsolutnu kontraindikaciju za presađivanje bubrega, budući da bi imunosupresivna terapija dovela takve pacijente u rizik od progresije bolesti, odnosno pojave metastaza(32). U apsolutne kontraindikacije za presađivanje bubrega spadaju i aktivna infekcija, teška nepopravljiva srčana bolest ili bilo koje drugo stanje sa očekivanim trajanjem života manjim od 2 godine(33). U obradi potencijalnog primatelja vrlo je važno uzimanje detaljne osobne anamneze, kako bismo saznali što više o bolestima pacijenta, a ponajprije detalje o bubrežnoj bolesti, način dosadašnjeg liječenja, vrstu dijalize, podatke o trombozi arterio-venskih fistula ili centralnog venskog katetera. U obiteljskoj su anamnezi važni podaci o genskim poremećajima, odnosno nasljednim bolestima, a iz profesionalne anamneze podaci o izloženosti otrovnim tvarima. Treba ispitati i geografsko porijeklo pacijenta, budući da živimo u zemlji s endemskom nefropatijom(10). Osnovnu bubrežnu bolest je važno ustanoviti i zbog opasnosti od povrata nekih bubrežnih bolesti nakon transplantacije. U anamnezi saznajemo i o životnim navikama potencijalnog primatelja, pušenju, konzumaciji alkohola i droga. Pušačima se sugerira da prestanu pušiti, a ovisnici o alkoholu i opojnim drogama ne mogu na listu čekanja, dok ne prođu postupak odvikavanja u trajanju od najmanje 6 mjeseci. Predtransplantacijska obrada uključuje niz laboratorijskih testiranja krvi i mokraće, kao i mikrobioloških pretraga te slikovnih metoda kao što su rentgenska slika srca, pluća i urotrakta, color Doppler ultrazvuk zdjeličnih krvnih žila te ultrazvuk, odnosno CT abdomena. Bolesnika treba pregledati i čitav niz specijalista, od interniste/nefrologa, preko anesteziologa, otorinolaringologa, ginekologa, liječnika dentalne medicine, oftalmologa pa sve do psihijatra, ali i drugih specijalista po potrebi. Urolog ili transplantacijski kirurg procjenjuje stanje krvnih žila i mokraćno/spolnog sustava i postavlja indicaciju za eventualne operativne zahvate prije same transplantacije. Potrebno je još mišljenje imunologa, odnosno nalaz tipizacije tkiva(10). Bolesnik sa pribavljenom dokumentacijom ponovno dolazi na pregled nefrologu, koji često u sklopu urološko - nefrološkog konzilija, daje konačno mišljenje i ukoliko pacijent nema kontraindikacija, stavlja ga na listu čekanja za transplantaciju bubrega. Kada pacijent dođe na listu čekanja, važno je redovito (jednom godišnje) obnavljati pretrage i preglede kako bi, kada dođe vrijeme za transplantaciju, liječnički tim imao ažurne informacije.

## Imunosupresivna terapija

Imunosupresivna terapija omogućila je transplantaciju kakvu danas poznajemo, uz poboljšanje preživljenja presatka i primatelja zbog smanjivanja stope akutnih, odnosno kroničnih odbacivanja organa(10). Ključ uspješne imunosupresivne terapije je postizanje ravnoteže između njenih pozitivnih i negativnih učinaka. Liječnici moraju individualizirati plan terapije i prepisati one doze lijekova koje će s jedne strane spriječiti imunološko odbacivanje presatka, a s druge strane minimalno ugroziti primatelja. Moderna imunosupresivna terapija potiskuje aktivnost senzibiliziranih limfocita protiv presatka. Učinci ove terapije od posebne su važnosti u ranom posttransplantacijskom razdoblju kada je učestalost odbacivanja presatka visoka(34). Imunosupresivna terapija ima različite nuspojave od kojih su među najvažnijima povećan rizik od pojave malignih bolesti i infekcija, posebice oportunističkih. Međutim, neke nuspojave ovise i o vrsti samih imunosupresivnih lijekova te o njihovoj dozi. Danas se koriste protokoli koji nastoje smanjiti nuspojave koristeći kombinacije više lijekova sa različitim mehanizmima djelovanja. Sinergističko djelovanje lijekova omogućava snižavanje pojedinačnih doza, a time i pojavu nuspojava, što pacijentu olakšava podnošenje terapije i povećava njezinu učinkovitost(35). Imunosupresivnu terapiju možemo podijeliti na induksijsku terapiju i terapiju održavanja. Sa induksijskom imunosupresivnom terapijom može se započeti prije ili za vrijeme same transplantacije. KDIGO smjernice(20) predlažu da antagonisti receptora interleukina 2 (alemtuzumab, baziliksimumab) budu prva linija lijekova u induksijskoj terapiji. U metaanalizi Hwang i suradnici uspoređivali su efikasnost i sigurnost više induksijskih imunosupresivnih lijekova (alemtuzumab, rATG, rituksimumab, baziliksimumab, daklizumab) te zaključili da najbolje rezultate u smanjivanju rizika od akutnog odbacivanja presatka imaju alemtuzumab i zečja poliklonalna ATG protutijela(36). Terapija održavanja se nadalje može podijeliti na inicijalnu i dugoročnu terapiju održavanja. KDIGO smjernice(20) predlažu da se u inicijalnoj terapiji koristi kombinacija inhibitora kalcineurina (CNI) i antiproliferativni lijek, sa ili bez kortikosteroida. Lijek izbora u skupini CNI je takrolimus, a u skupini antiproliferativnih lijekova mikofenolat. Umjesto takrolimusa, kao CNI se može koristiti i ciklosporin, međutim, istraživanja su pokazala kako je takrolimus povezan sa manjom učestalošću akutnog odbacivanja i boljim preživljenjem presatka u usporedbi sa ciklosporinom(37). Kao moguća zamjena za inhibitore kalcineurina mogu se koristiti mTOR inhibitori (sirolimus, everolimus), zbog dokazane terapijske učinkovitosti uz prednosti kao što su antiproliferativni učinak i nenefrotoksičnost. Međutim, i ova skupina lijekova ima negativne učinke kao što su veća vjerojatnost nastanka limfokela, negativan učinak na cijeljenje rane i uspostavljanje funkcije presađenog bubrega te stoga većina transplantacijskih centara ne preporuča njihovu ranu primjenu(10). Kortikosteroidi se mogu davati dugoročno u malim dozama

ili samo unutar prvog posttransplantacijskog tjedna (protokoli brzog ukidanja), a postoje i protokoli bez kortikosteroida. U protokolima brzog ukidanja postoji manji rizik od akutnog odbacivanja presatka u odnosu na protokole bez steroida jer protuupalno djelovanje steroida umanjuje ishemijsko reperfuzijsku ozljedu bubrega(38). Zbog nuspojava kortikosteroida, postoje i studije koje su koristile protokole bez kortikosteroida(10). Međutim, randomizirana studija „Freedom“ je pokazala povišenu stopu akutnih odbacivanja u skupini primatelja koji su primali imunosupresivne protokole bez steroida(38). U dugoročnoj terapiji održavanja predlaže se davati najmanje moguće doze imunosupresivnih lijekova i redovito kontrolirati njihove koncentracije u krvi.

### Antitrombotska i antibiotska terapija

U Hrvatskim nacionalnim smjernicama stoji kako bi se u perioperativnom razdoblju trebalo davati antitrombotsku terapiju, ali da primjena niskomolekularnog heparina, nefrakcioniranog heparina ili acetilsalicilne kiseline nije indicirana u svrhu sprječavanja tromboze presatka(15). Smjernice Europskog društva za urologiju (EAU) (34) navode kako perioperativna primjena kratkodjelujućih antikoagulacijskih lijekova smanjuje rizik od pojave venske tromboze. Treba uzeti dobru anamnezu te ustanoviti eventualne rizične faktore za trombozu (tromboza u osobnoj anamnezi, žene na oralnoj hormonskoj kontracepciji, pacijenti sa diabetes mellitusom, aterosklerozom ili autoimunom bolesti), odnosno napraviti hematološku obradu. Kod rizičnih bolesnika treba procijeniti rizik od krvarenja i usporediti ga s rizikom od tromboze te na osnovu toga odlučiti o profilaktičkoj terapiji. Prema EAU smjernicama postoperativna profilaktička primjena niskomolekularnog heparina ne preporuča se kod nisko rizičnih primatelja presatka(34). To potvrđuju i rezultati randomizirane prospektivne studije Osman i suradnika koji su pokazali kako su pacijenti u skupini koja je postoperativno primala heparin imali niske razine hemoglobina i poremećenu drenažu limfe, dok razlika u funkciji presatka između te skupine i one koja nije primala antikoagulacijsku terapiju nije bilo(39). Profilaktička perioperativna primjena antibiotika koristi se u transplantaciji bubrega, ali koriste se različiti antibiotici prema različitim protokolima. Rezultati randomizirane studije u kojoj je sudjelovalo 205 pacijenata su pokazali kako nema razlike u incidenciji postoperativnih infekcija između skupine koja je primala jednu dozu antibiotika širokog spektra (cefalosporin) nakon indukcije opće anestezije, 30 minuta prije incizije i skupine koja je svakih 12 sati, 3 do 5 dana primala antibiotik(40). EAU smjernice predlažu da se profilaktički primjenjuje jedna doza antibiotika nakon indukcije anestezije(34). Važno je također reći da vrsta antibiotika i dužina njegova uzimanja ovisi o nizu čimbenika kao što su ranije infekcije u primatelja te o podacima o darivatelju, u kojima se redovito navodi koje je antibiotike (terapijski i profilaktički) darivatelj primao(10).

## Akutna disfunkcija presatka

Akutnom disfunkcijom presatka smatramo akutno oštećenje transplantata koje se u neposrednom poslijetransplantacijskom razdoblju očituje odgođenom bubrežnom funkcijom, a kada se funkcija uspostavi, porastom serumskog kreatinina od 25% iznad normalnih, odnosno ranijih vrijednosti(10). Iako postoji više definicija odgođene funkcije presatka (OFP), ona se najčešće definira kao akutna ozljeda bubrega zbog koje unutar prvog posttransplantacijskog tjedna dolazi do potrebe za dijalizom. Povezuje se sa većom incidencijom akutnog odbacivanja presatka i kraćim preživljenjem presatka(41). OFP je posljedica akutne tubularne nekroze do koje dolazi nakon ishemijsko reperfuzijske ozljede, ali može nastati i nakon tromboze, odnosno imunološke reakcije. Čimbenici rizika za OFP vezani uz darivatelja su povišene vrijednosti kreatinina, kadaverični darivatelji u odnosu na živuće (među kadaveričnima darivateljima, oni s nekucajućim srcem imaju povišen rizik), dijabetes i hipertenzija u anamnezi darivatelja ili ateroskleroza presatka. Rizikni čimbenici vezani za primatelja su dugotrajno liječenje dijalizom, prethodna senzibilizacija pacijenata i loša imunološka podudarnost, nesklad između tjelesne mase darivatelja i primatelja te dijabetes i kardiovaskularna oboljenja(42). Rizik od OFP povećava i hladna ishemija presatka u trajanju duljem od 24 sata te arterijska hipotenzija i hipovolemija odmah nakon transplantacije kao posljedica vazodilatacije nastale djelovanjem anestetika i otpuštanjem citokina pri indukciji imunosupresivne terapije. Tromboza krvnih žila presatka također može biti uzrok OFP, kao i opstrukcija donjeg dijela mokraćnog sustava(10). OFP se nastoji prevenirati adekvatnom obradom i pripremom darivatelja i primatelja, pravilnim pripremanjem organa tijekom i nakon eksplantacije te prezervacijom organa odgovarajućom perfuzijskom otopinom, od kojih se u smanjivanju stope OFP kao jedna od najboljih pokazala University of Wisconsin (UW otopina). Imunosupresivna terapija je neophodna za transplantaciju, ali različite skupine imunosupresivnih lijekova imaju čitav niz neželjenih posljedica. Inhibitori kalcineurina, ciklosporin i takrolimus, koji čine osnovu imunosupresivskih protokola, kao nuspojavu imaju nefrotoksičnost. Upravo iz tog razloga se u terapiji pokušava inhibitore kalcineurina zamijeniti manje toksičnim lijekovima. Primjena induksijske terapije poliklonalnim protutijelima omogućuje odgodu primjene inhibitora kalcineurina, što bi moglo imati povoljan utjecaj na pojavu OFP, ali treba biti oprezan zbog povećanog rizika od akutnog odbacivanja(10). Osim odgođene funkcije presatka, jedan od najneželjenijih ishoda transplantacije je hiperakutno odbacivanje presatka, do kojeg dolazi zbog prisutnosti cirkulirajućih, komplement – vezajućih, donor - specifičnih protutijela, što dovodi do oštećenja vaskularnog endotela unutar nekoliko minuta ili sati nakon vaskularizacije presatka. Protutijela su najčešće AB0 izoaglutinini ili anti-donor HLA protutijela. Uvođenjem testa križne reakcije prije transplantacije, učestalost hiperakutnog odbacivanja se bitno smanjila,



međutim ako do nje dođe, mora se učiniti nefrektomija transplantiranog bubrega(34). Akutna disfunkcija presatka nakon prvog posttransplantacijskog tjedna može se podijeliti na ranu (7 dana do 12 tjedana postoperativno) i kasnu (nakon 12. postoperativnog tjedna). Uzroci rane akutne disfunkcije mogu biti i hipovolemija zbog nedostatnog unosa tekućine te neke kirurške komplikacije kao što su limfokela, serom ili hematoma koji mogu pritiskati na arteriju presatka i ometati krvni protok(10). Do rane akutne disfunkcije mogu dovesti i nefrotoksični imunosupresivni lijekovi, infekcije i povrat osnovne bubrežne bolesti u presadak, ali i imunološke komplikacije transplantacije. Većina epizoda akutnog odbacivanja bubrega događa se unutar prvih 6 mjeseci nakon transplantacije(10). Dva su histološka tipa akutnog odbacivanja: odbacivanje posredovano T limfocitima i ono posredovano protutijelima, odnosno njihova kombinacija. Dijagnoza akutnog odbacivanja presatka postavlja se na temelju histološkog nalaza dobivenog biopsijom, budući da je akutno odbacivanje nemoguće diferencirati od drugih uzroka disfunkcije presatka samo na temelju kliničkih indikatora. Nalaz biopsije klasificira se prema najnovijim Banff kriterijima koji su osnova za donošenje odluke o liječenju(34). KDIGO(20) smjernice predlažu biopsiju kada se ustanovi neobjašnjivi porast serumskog kreatinina ili novonastala proteinurija. Osim biopsija koje se izvode kada za njih postoji jasna indikacija, postoje i protokolarne biopsije koje služe otkrivanju supkliničkih oblika odbacivanja. Supkliničko odbacivanje presatka je histološki dokazivo odbacivanje karakterizirano tubulointersticijskom mononuklearnom infiltracijom, ali bez uočljivog pogoršanja bubrežne funkcije(43). Takve se biopsije rade u 1., 3. i 6. mjesecu nakon transplantacije, a cilj im je spriječiti posljedice supkliničkog odbacivanja kao što su kronična disfunkcija i smanjeno preživljenje presatka(10). Liječenje akutnog odbacivanja razlikuje se za pojedini histološki tip. Odbacivanje posredovano T limfocitima liječi se parenteralnom, intravenskom primjenom bolusa metilprednizolona u dozi od 500mg do 1g, jednom dnevno, tri dana. Uz to, važno je optimizirati i korigirati osnovnu imunosupresivnu terapiju i njezine doze(44). Ukoliko odbacivanje ne reagira na terapiju kortikosteroidima nakon 5 do 7 dana terapije, prelazi se na drugu liniju liječenja antilimfocitnim protutijelima(45). U terapiji odbacivanja posredovanog protutijelima primjenjuju se imunoglobulini, terapijska izmjena plazme, imunoadsorpcija, antilimfocitna terapija, promjena osnovne imunosupresivne terapije ili kombinacija navedenih metoda(10). Za razliku od rane akutne disfunkcije presatka, kasnom disfunkcijom presatka smatramo pogoršanje funkcije presatka koje nastaje nakon 12. posttransplantacijskog tjedna. Uz uzroke rane akutne disfunkcije, dodatni etiološki čimbenici mogu biti stenoza bubrežne arterije, odnosno uretera, a od infektivnih uzročnika su najčešći BK i CM virus(10).

## Kronična disfunkcija presatka

Klinički značajno smanjenje funkcije presatka koje nastaje više od 6 mjeseci nakon transplantacije nazivamo kroničnom disfunkcijom presatka. Radi se o kliničkom sindromu s brojnim mogućim uzrocima imunološke i neimunološke prirode(10) te je vrlo važan uzrok gubitka transplantiranog organa. Za definitivnu dijagnozu potrebna je biopsija grafta, gdje histološki nalaz pokazuje kronične promjene kao što su intersticijska fibroza i tubularna atrofija. Uz ovakav histološki nalaz mogu se javiti proteinurija i hipertenzija sa istovremenim ili kasnijim porastom vrijednosti kreatinina. Uzrok kronične disfunkcije presatka mogu biti već pri transplantaciji prisutna fibroza, glomeruloskleroza i vaskularna oštećenja, transplantacija od darivatelja po proširenim kriterijima, ishemijsko reperfuzijska ozljeda, kronično imunološki posredovano oštećenje, nefrotoksičnost izazvana imunosupresivima, učestale infekcije presatka te opstrukcija donjeg urotrakta(46). Kronično zatajivanje presatka nema specifičnu kliničku sliku, simptomi su nespecifični i različiti te je iz tog razloga važno redovito kontrolirati bolesnike sa presađenim bubregom. Redoviti pregledi koji bi se trebali provoditi svakih 4 do 8 tjedana uključuju mjerenje razine serumskog kreatinina, krvni tlak te analizu mokraće. Ukoliko u bilo kojem od navedenih parametara postoje promjene, indicirane su daljnje laboratorijske odnosno slikovne pretrage (ultrazvučna dijagnostika, kompjuterizirana tomografija, angiografija, magnetna rezonancija), scintigrafija, biopsija, obrada na infektivne bolesti te imunološka obrada. Na svakom pregledu trebalo bi također provjeriti odgovara li pacijentu imunosupresivni protokol i doze te ga po potrebi prilagoditi(10,34). Kod pacijenata sa proteinurijom, liječenje ACE inhibitorima ili blokatorima angiotenzinskih receptora, uz kontrolu krvnog tlaka moglo bi usporiti progresiju bubrežnog oštećenja(34). Ostale mjere uključuju liječenje hipertenzije (najčešće blokatorima Ca kanala), hiperlipidemije (statinima), dijabetesa, anemije, acidoze i koštanih poremećaja. Ako se pacijent liječi inhibitorima kalcineurina, njihovu bi dozu trebalo smanjiti ili ih zamijeniti drugim imunosupresivnim lijekom(47). Potencijalno terapijsko djelovanje mogli bi imati specifični antagonisti usmjereni na medijatore fibroze kao što su TGF- $\beta$ , CTGF, HGF, PDGF, što je pokazano u nekim eksperimentalnim studijama, odnosno modelima bubrežnih transplantacija(46). Ukoliko se ovim mjerama ne uspije usporiti napredovanje oštećenja, pacijent će trebati novi presadak, a do tada je potrebno liječenje dijalizom.

## Liječenje nakon zatajenja funkcije presatka

Prosječno preživljenje bubrežnog presatka je oko 12 godina. Nakon zatajivanja funkcije, najbolja opcija za bolesnika je ponovna transplantacija sa živog darivatelja, ukoliko za nju nema kontraindikacija. Ako nema odgovarajućeg živog darivatelja, bolesnik se ponovno stavlja na listu za kadaveričnu transplantaciju. Dok je na listi čekanja liječi se dijalizom, najčešće vaskularnim pristupom putem arteriovenske fistule, odnosno peritonejskom dijalizom. Odluku kada točno

započeti s dijalizom najbolje je donijeti u dogovoru s bolesnikom na osnovu individualnog pristupa. Pri tome je važno opće stanje bolesnika i razvoj uremijskog sindroma, ali i vrijednosti kreatinina. U predzavršnom stadiju kronične disfunkcije bubrega važno je korigirati acidozu, anemiju, hiperlipidemiju i hipertenziju te metaboličke bolesti kosti. Takvi pacijenti imaju smanjenu kvalitetu života i povećan mortalitet, posebice kao posljedica infekcija, u usporedbi s pacijentima koji su inicijalno liječeni samo dijalizom(48). Ovi bolesnici su također zbog duge izloženosti kroničnom bubrežnom oboljenju, ali i liječenju imunosupresivnim lijekovima pod povećanim rizikom od kardiovaskularnih i malignih bolesti(49). Nakon prestanka funkcije presatka, važno je regulirati imunosupresivnu terapiju. Antiproliferativni lijek se odmah po početku ponovnog liječenja dijalizom ukida, a tijekom iduća dva tjedna ukida se i inhibitor kalcineurina, odnosno mTOR inhibitor. Steroidi se ukidaju polako tijekom 6 mjeseci. Unatoč nefunkcionalnosti, presađak može biti imunološki aktivan te može doći do akutnog odbacivanja nakon što se smanji imunosupresivna terapija. Važno je imunološko odbacivanje na vrijeme prepoznati i po potrebi ukloniti afunkcionalni presađak(10). Istraživanja su pokazala kako je graftektomija afunkcionalnog presatka povezana sa smanjenim dugoročnim morbiditetom, odnosno mortalitetom(49). Međutim, graftektomija ima i potencijalne negativne posljedice. Istraživanja su pokazala kako je nefrektomija alografta povezana sa povećanjem količine cirkulirajućih donor – specifičnih protutijela(50). Osim toga, graftektomija je kirurški postupak koji sa sobom nosi mogućnost kirurških komplikacija. Iako ne postoje jasne smjernice za graftektomiju nakon otkazivanja funkcije presatka, ona se savjetuje u slučajevima kada postoje: klinički znakovi aloimunskog odgovora na afunkcionalni presađak kao što su bol i hematurija, recidivni ili jaki pijelonefritis presatka koji ne reagira na antimikrobnu terapiju, prijeteća ruptura presatka, tromboza renalne vene ili arterije presatka, posttransplantacijska limfoproliferativna bolest refrakтерна na standardnu terapiju, tumori presatka, povišeni upalni parametri te anemija rezistentna na eritropoetin(10). Značajan broj bolesnika koji se nakon što im je otkazao bubreg ponovno liječe dijalizom, zbog različitih rizika i komplikacija više se ne vraća na listu za transplantaciju bubrega. Ukoliko pacijenti dobiju novu priliku za transplantaciju, novi bubreg se stavlja na suprotnu stranu od prethodne transplantacije(10). Godišnje 10% do 20% transplantacija u Europi čine retransplantacije(51). Preživljenje bolesnika nakon ponovne transplantacije je bolje nego na dijalizi. Međutim, preživljenje drugog i svakog idućeg presatka je lošije, sa medijanom preživljenja prvog presatka od 14 godina, a drugog presatka 10 godina(10).

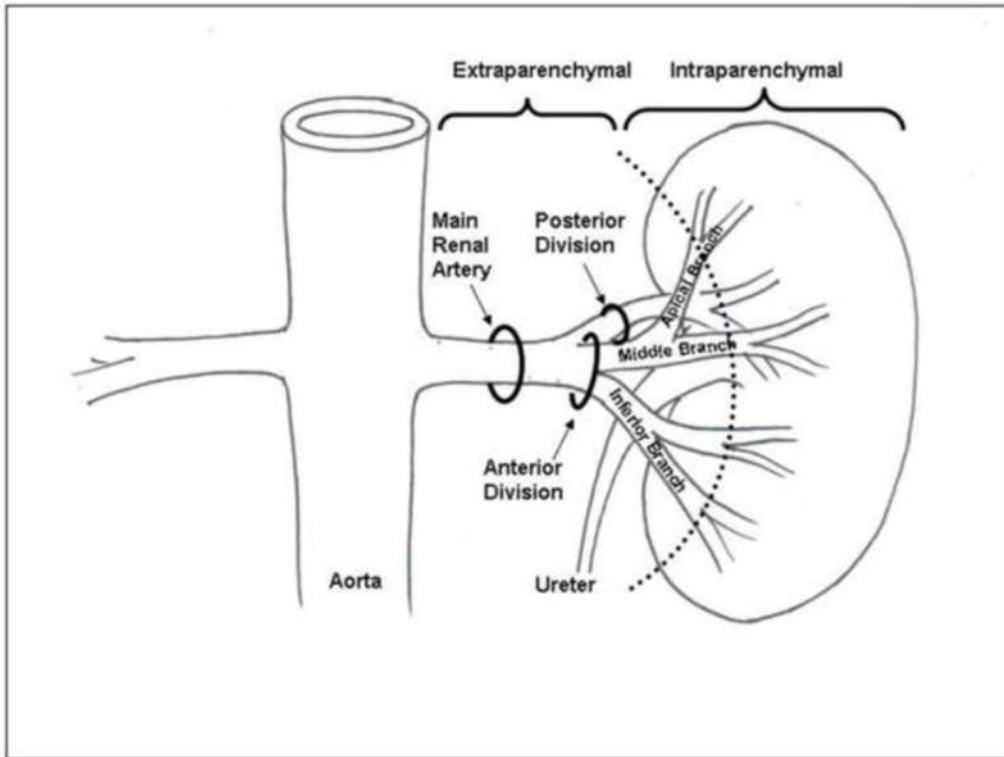
# KIRURŠKI POSTUPAK

## Kirurška anatomija bubrega

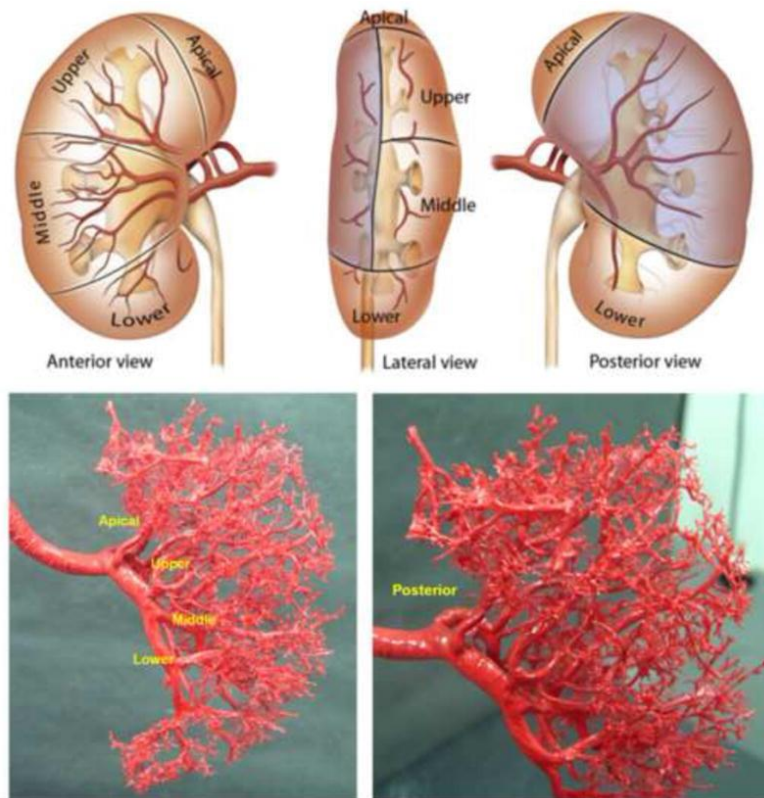
Desni bubreg je lociran 1-2 cm niže od lijevog zbog položaja jetre. Dijafragma prekriva gornje trećine bubrega posteriorno. Anteriorno desni bubreg graniči sa jetrom i desnom fleksurom kolona. Silazni dio duodenuma prekriva desni bubrežni hilus. Lijevi bubreg anteriorno graniči sa lijevom fleksurom kolona. Lijevi hilus bubrega je u bliskom anatomskom odnosu sa tijelom gušterače i krvnim žilama slezene. Na gornjim polovima bubrega nalazi se nadbubrežna žlijezda. Posteriorne plohe bubrega leže na m. psoasu(52). Gornji pol bubrega se u odnosu na donji pol nalazi medijalnije i posteriornije(53). Bubrege, nadbubrežne žlijezde i perinefritičko masno tkivo oblaže Gerotina fascija. Njeni su slojevi sljubljeni superiorno, medijalno i lateralno, ali ne i inferiorno. Strukture bubrežnog hilusa su, od sprijeda prema straga, bubrežna vena, bubrežna arterija i bubrežna nakapnica. Hilarna regija je rotirana prema anteriorno zbog m. psoasa(54).

## Arterijska opskrba

U većini slučajeva, po jedna bubrežna arterija bilateralno polazi od abdominalne aorte neposredno ispod izlazišta gornje mezenteričke arterije. Desna bubrežna arterija prolazi iza donje šuplje vene i tipično se nalazi posteriornije i superiorno u odnosu na lijevu i desnu bubrežnu venu. U malom broju slučajeva, renalna se arterija nalazi ispred renalne vene. Lijeva bubrežna arterija nalazi se nešto više od desne bubrežne arterije. Akcesorne renalne arterije se javljaju u 25% slučajeva, a definirane su kao svaka prekobrojna arterija koja ide u bubreg(52). U odnosu na bubrežnu nakapnicu, bubrežna se arterija dijeli na prednju granu koja čini oko 75% krvne opskrbe i na stražnju granu koja čini oko 25% krvne opskrbe bubrega(55). Te se dvije grane dalje dijele na segmentalne arterije: apikalnu, gornju, srednju, donju i posteriornu, od kojih se gornje četiri odvajaju od prednje grane bubrežne arterije, a posteriorna od stražnje grane bubrežne arterije(56). Navedene segmentalne arterije se dalje dijele u manje, interlobarne, arkuatne, interlobularne arterije, aferentne arteriole, glomerularne kapilare, eferentne arteriole, sve do peritubularnog pleksusa u kojem se miješa arterijska i venska krv.



**Slika 2.** Anatomija lijeve bubrežne arterije(53)



**Slika 3.** Anatomija segmentalnih bubrežnih arterija(53)

## Venska opskrba

Krv iz peritubularnih pleksusa, preko venae rectae, prelazi u arkuatne vene. Slično arterijskom sustavu, arkuatne se vene ulijevaju u interlobarne vene, koje se spajaju u nekoliko većih grana (dvije u 50% slučajeva, tri u 30% slučajeva), a one se onda spajaju u bubrežnu venu anteriorno u odnosu na bubrežnu nakapnicu. Unutar bubrega prisutne su longitudinalne venske arkade koje omogućavaju podvezivanje određenih grana bubrežne vene, bez rizika od venske opstrukcije. U dvije trećine slučajeva krv iz posteriornog dijela bubrega drenira retropelvična vena(53). Desna bubrežna vena se ulijeva direktno u donju šuplju venu. Ona najčešće nema pritoka, ali se rijetko u nju može ulijevati desna gonadalna vena. Lijeva bubrežna vena je u prosjeku 2 do 3 puta duža od desne bubrežne vene, a u donju šuplju venu se ulijeva anteriorno u odnosu na aortu. Pritoke lijeve renalne vene uključuju lijevu gonadalnu, lijevu adrenalnu, lijevu donju freničku venu te prvu ili drugu lijevu lumbalnu venu(52).

## Postupak nefrektomije kod živog darivatelja

U živog darivatelja nefrektomija se može učiniti na više različitih načina: klasičnim, otvorenim kirurškim zahvatom ili jednom od manje invazivnih metoda kao što su laparoskopska, laparoskopska rukom asistirana (engl. hand – assisted) ili robotska nefrektomija. Bez obzira na odabir kirurške metode, u svakom zahvatu bitno je osigurati dobar prikaz, odnosno pristup bubregu i ureteru, pažljivo preparirati bubrežne krvne žile, očuvati perihilarno i periureteralno masno tkivo kako se nebi oštetila cirkulacija uretera te održati dobru diurezu. Zbog duže bubrežne vene, što tehnički olakšava kirurški postupak, poželjno je za doniranje iskoristiti lijevi bubreg. Svi bolesnici prije operacije primaju niskomolekularni heparin kao trombopofilaksu te antibiotsku profilaksu (najčešće cefalosporinom)(10).

## Nefrektomija otvorenim pristupom

Iako se radi o metodi koja je od početaka transplantacije pa do kraja dvadesetog stoljeća bila metoda izbora, otvoreni pristup eksplantacije bubrega danas se nešto rjeđe koristi. Pristup na bubreg može biti ekstraperitonealni i intraperitonealni, a zbog manje mogućnosti oštećenja unutarnjih organa češće se koristi ekstraperitonealni (retroperitonealni; lumbotomijski pristup). Zahvat se obavlja u općoj anesteziji, a nakon uvođenja u anesteziju darivatelju se postavlja urinarni kateter. Darivatelj se okreće u bočni dekubitalni položaj, na stranu suprotnu od one na kojoj je odabrani bubreg za transplantaciju. Donja noga se savija ispod gornje, od koje je odvojena jastučićem(57). Operacijski stol se savija kako bi se izbočilo područje incizije te otvorio prostor između rebara i cristae iliaca. Incizija duga otprilike 12 cm započinje iznad 11. rebra te se

produžuje na prednju trbušnu stijenku, prema umbilikusu(10). Incidiraju se koža, potkožje, m. latissimus dorsi straga te m. obliquus externus abdominis sprijeda. Nakon toga se incidira m. obliquus internus abdominis, m. transversus abdominis, transverzalna fascija te se uđe u retroperitonealni prostor. Pleura se odmiče prema kranijalno te se nastoji pritom ju ne oštetiti. Ukoliko do takve komplikacije ipak dođe, dovoljno je nakon aspiracije zraka u pleuralnom prostoru zatvoriti defekt(57). Nakon ulaska u retroperitonealni prostor, ulazi se u pararenalno masno tkivo, otvara se Gerotina fascija te se kroz perirenalno masno tkivo dolazi do bubrega. Bubrež se odvoji od perirenalnog masnog tkiva sa ograničenom disekcijom u području hilusa kako bi se sačuvala krvna opskrba uretera. Bubrežna se vena ispreparira u maksimalnoj mogućoj duljini. Podvežu se adrenalna i gonadalna vena. Renalna se arterija ispreparira do aorte. Ureter se isprati do križanja s ilijačnim krvnim žilama uz očuvanje periureteralnog tkiva u kojemu se nalaze krvne žile. Kada je bubrež u potpunosti mobiliziran, a krvne žile izolirane u dužini 3-4 cm, presijeca se ureter. Nakon toga se podvežu krvne žile (što bliže aorti, tj. veni kavi), a prva se podvezuje bubrežna arterija(10). Bubrež se potom izvadi iz darivateljeva tijela i stavlja u pripremljenu posudu s hladnom otopinom te se odmah započinje njegova perfuzija sa jednom od perfuzijskih otopina. Postavi se dren, a rana zatvori po slojevima. Dren se uklanja 2. ili 3. postoperativni dan, odnosno kada sekrecija bude manja od 50ml tekućine. Kod intraperitonealne (transperitonealne) operacije primjenjuje se subkostalni pristup. Po ulasku u peritonealnu šupljinu na lijevoj se strani prema desno mobilizira slezena, lijenalna fleksura kolona i silazni kolon. Nakon toga se pristupa na bubrež, odnosno ureter, poštujući iste principe kao kod retroperitonealnog pristupa. Na desnoj strani prema lijevo se odmaknu uzlazni kolon, hepatalna fleksura kolona i duodenum. Ukoliko je desna bubrežna vena prekratka, može se koristiti gonadalna vena darivatelja(58) ili vena safena primatelja(59). Daljnji tijek operacije je istovjetan onome kod retroperitonealnog pristupa.

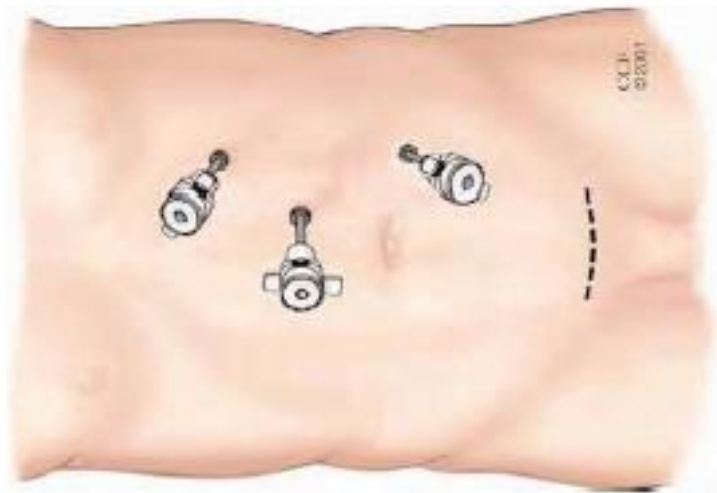


**Slika 4.** Položaj pacijenta na operacijskom stolu pri otvorenoj nefrektomiji(70)

## Laparoskopska nefrektomija

Prednosti laparoskopske donorske nefrektomije su, kao i kod ostalih laparoskopskih operacija, kraće vrijeme hospitalizacije i manja postoperacijska bol. Upravo su ti razlozi pridonijeli popularizaciji ove metode. Kako bi se laparoskopska operacija uopće mogla izvesti, mora se stvoriti pneumoperitoneum. Budući da pneumoperitoneum utječe na protok krvi kroz bubrege u toku operacije, potencijalna komplikacija ovakvog zahvata je hipoperfuzija bubrega što se može izbjeći adekvatnom nadoknadom volumena. Zbog toga je važno darivatelju tijekom zahvata osigurati dovoljnu količinu kristaloidnih otopina(10). Pri transperitonealnom laparoskopskom pristupu darivatelj se na operacijskom stolu nalazi u bočnom položaju, sa savijenom donjom nogom, odvojenom od gornje jastučićem. Stol je savijen tako da se, kao i kod otvorenog pristupa, proširi prostor između rebrenog luka i cristae iliaca. Nakon što se pomoću Veressove igle postigne pneumoperitoneum, postavljaju se najmanje tri troakara; 12-mm troakar periumbilikalno, 12-mm troakar između umbilikusa i spinae iliaca anterior na strani nefrektomije i 5-mm troakar 3 cm lateralno od umbilikusa i 3 cm ispod rebrenog luka. Dodatni 5-mm troakar može se koristiti za retrakciju i postavlja se u prednjoj aksilarnoj liniji ispod rebrenog luka(57). Kako bi se pristupilo u retroperitoneum, potrebno je odvojiti splenorenalni ili hepatorenalni ligament, ovisno o strani operacije. Nakon toga se medijalizira silazni i sigmoidni kolon i lijenalnu fleksuru pri lijevoj nefrektomiji, dok se pri desnoj nefrektomiji medijaliziraju cekum, uzlazni kolon, hepatalna fleksura i dvanaesnik. Time se prikaže Gerotina fascija te se započinje sa mobilizacijom bubrega i pristupom na njegove krvne žile. Gonadalna, adrenalna i lumbalna vena se podvežu i prerežu. Ureter se podveže na razini ilijačnih krvnih žila i disecira zajedno sa periureteralnim tkivom. Bubrežni se potpuno odvoji od perirealnog masnog tkiva, tako da ostane samo na krvnim žilama. Prije podvezivanja krvnih žila, u trbušnu šupljinu se instrumentima uvede vrećica (endobag) u koju će se bubrežni kasnije staviti. Krvne žile se najčešće podvezuju staplerom za podvezivanje i resekciju, iako se mogu podvezati i šavovima. Prvo se podveže i prereže bubrežna arterija, a zatim bubrežna vena. Bubrežni se potom stavi u vrećicu (endobag) i izvadi iz tijela kroz proširenje jedne od postojećih incizija ili se učini posebna, najčešće Pfannenstiel incizija, odnosno donja medijalna incizija(60). Po završetku operacije prekontrolira se hemostaza, postavi se dren, eksuflira se zrak iz trbušne šupljine i zatvore se incizije.





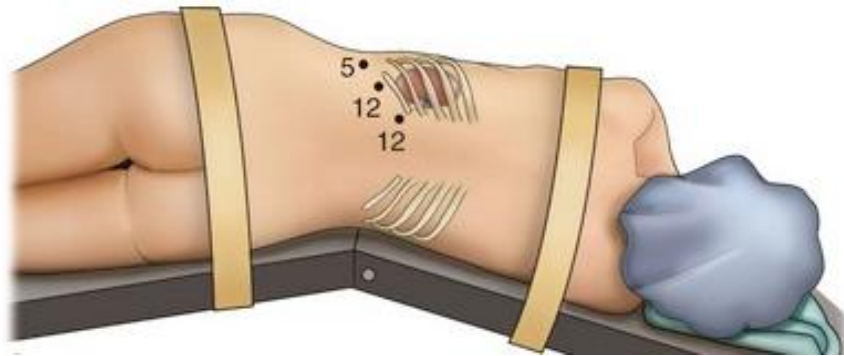
**Slika 5.** Položaj troakara pri transperitonealnoj laparoskopskoj nefrektomiji(70)



**Slika 6.** Podvezivanje hilarnih krvnih žila pri laparoskopskoj nefrektomiji(70)

Osim transperitonealnog pristupa, moguć je i retroperitonealni laparoskopski pristup, pri kojem se incizija učini između ruba 12. rebra i cristae iliaceae u posteriornoj aksilarnoj liniji. Prereže se lumbodorzalna fascija. Tupom disekcijom prstom se ulazi u prostor između m. psoasa i bubrega. Nakon toga se u inciziju postavlja instrument, odnosno balon te se pod kontrolom kamere, uz pomoć zraka ili fiziološke otopine stvara radni prostor. Slijedi postavljanje dodatnih troakara; najčešće 5-mm troakar u području vrha 12. rebra i 12-mm troakar posteriorno i superiorno u odnosu na početni troakar(61). Bubrežna arterija i vena se diseciraju retroperitonealno, bubrežna arterija i vena se identificiraju sa stražnje strane i odvajaju od perivaskularnog masnog tkiva. Bubrežna arterija se odvaja od nadbubrežne žlijezde i okolnih struktura. Kada je sve spremno, odnosno kada je bubrežna arterija ostao na ureteru i vaskularnoj peteljci, isti se podvežu i presjeku (vaskularnim staplerom, odnosno šavima) te se bubrežna arterija izvadi u prethodno pripremljenoj vrećici. Analiza nefrektomija putem Cochrane baze podataka(62) pokazuje kako su donori koji su operirani laparoskopski postoperativno imali manju potrebu za analgeticima, kraće su hospitalizirani i brže su se vraćali

svakodnevnim aktivnostima. Međutim, vrijeme tople ishemije, ali i trajanje samog zahvata bili su duži u laparoskopskoj skupini darivatelja. Učestalost perioperacijskih komplikacija, ranog gubitka ili odgođene funkcije presatka, akutne reakcije odbacivanja te bubrežna funkcija darivatelja i preživljenje presatka bili su podjednaki u obje skupine.



**Slika 7.** Položaj troakara pri retroperitonealnoj laparoskopskoj nefrektomiji (Preuzeto s web-stranice: <https://abdominalkey.com/laparoscopic-surgery-of-the-kidney/>)

### Rukom asistirana laparoskopjska nefrektomija

Rukom asistirana (engl. hand – assisted) laparoskopjska tehnika je metoda koja osim već opisanih instrumenata uključuje i izravan pristup operaterove ruke operacijskom polju. Kao i pri standardnoj laparoskopjskoj tehnici, opisani su i transperitonealni i retroperitonealni(63) pristup. Pozicija darivatelja na operacijskom stolu te broj i pozicija instrumenata slični su onima u standardnom laparoskopjskom postupku. Glavna razlika je prisutnost veće incizije za uvođenje operaterove ruke u operacijsko polje kroz posebni hand – assisted uređaj (LapDisc, HandPort, Omniport)(57), iako postoje istraživanja koja govore kako su takve operacije moguće i bez porta, uvođenjem operaterove ruke direktno u operacijsko polje, a bez dodatnih komplikacija ili produljenja trajanja operacije(64). Rez kroz koji se stavlja posebno napravljen port za ruku može se učiniti

periumbilikalno ili transverzalno (Kunster ili Pfannenstiel incizija). Transverzalna incizija je estetski prihvatljivija te nakon takve incizije postoji manja učestalost incizijske hernije nego kod periumbilikalne incizije. Međutim, transverzalna incizija ima i neke nedostatke. Naime, teže se, u slučaju potrebe, može napraviti konverzija u otvorenu operaciju te je pristup gornjem polu bubrega teži nego kod periumbilikalne incizije(65). Hand – assisted varijanta laparoskopske tehnike razvijena je kako bi kirurg imao bolji taktilni osjet i kako bi se olakšalo prepariranje bubrega u centrima u kojima ne postoji veliko laparoskopsko iskustvo(10). Tijek operacije jednak je onom kod laparoskopskog pristupa. Prednosti Hand -assisted tehnike u odnosu na standardnu laparoskopsku tehniku su kraće trajanje operacije i kraće vrijeme tople ishemije, zahvaljujući bržem vađenju bubrega kroz otvor za ruku. U količini izgubljene krvi, učestalosti intraoperativnih komplikacija, dužini hospitalizacije i preživljenju presatka nema značajnih razlika(66).

### Robotska nefrektomija

Pacijent je postavljen na stol u lateralni dekubitalni položaj na stranu suprotnu od strane nefrektomije. Instrumenti (troakari) se postavljaju u položaj sličan onomu kod laparoskopske operacije, a zatim se na njih spoje robotske ruke. Kirurg sjedi za posebnom konzolom koja kontrolira pokrete robotskih ruku, oponašajući pokrete ljudske ruke. Za razliku od dvodimenzionalne slike kod laparoskopskog zahvata (iako danas postoje i trodimenzionalne kamere za laparoskopiju), ovdje je slika trodimenzionalna. Uz bolesnika su kirurg – asistent i sestra instrumentarka, a tijekom operacije istovjetan je laparoskopskoj. Meta-analiza Wanga i suradnika(67) govori kako su prednosti laparoskopske nefrektomije u odnosu na robotsku, osim prihvatljivije cijene zahvata, kraće vrijeme operativnog zahvata i tople ishemije te manji procijenjeni gubitak krvi za vrijeme zahvata. Međutim, rezultati pokazuju kako je postoperativna bol manja nakon robotske nefrektomije. Promatrani su i dužina hospitalizacije, razina postoperativnog serumskog kreatinina kod donora, postoperativna brzina glomerularne filtracije kod primatelja te postoperativne komplikacije, ali nisu pronađene značajne razlike u dvije skupine ispitanika. Za očekivati je da će napretkom robotske tehnologije, ali i iskustvom operatera doći i do značajnog smanjenja trajanja operacije, odnosno tople ishemije.



**Slika 8.** Robotski sistem (fotografija iz arhive Klinike za urologiju KBC-a Zagreb, uz dopuštenje doc.dr.sc. Tvrтка Hudolina)

### Komplikacije

Iako je mortalitet živih darivatelja bubrega vrlo nizak, oko 0.03%, najčešći su uzroci krvarenje i plućna embolija. Ukupna stopa komplikacija je 10%, a radi se najčešće o konverziji laparoskopskog postupka u laparotomiju (do 13%) i intraoperativnom krvarenju (do 1,6%)(68). Osim navedenih, intraoperativne komplikacije mogu biti i ozljeda pleure, uretera, slezene, jetre, dijafragme, genitofemoralnog živca ili bubrežne kapsule. U postoperacijske komplikacije spadaju razvoj hematoma, infekcija rane, ileus, urinarna infekcija i limfokele(10). O'Keeffe i suradnici u meta-analizi o dugoročnim zdravstvenim rizicima darivatelja bubrega(69), koja je uključivala 52 studije i više od 100 000 živih darivatelja bubrega pokazali da oni imaju veći rizik od povišenog dijastoličkog tlaka i slabljenja bubrežne funkcije, te povećanu vjerojatnost ZSKBB. Kod žena darivateljica postoji veći rizik od komplikacija vezanih za trudnoću, kao što je preeklampsija. Međutim, pokazalo se kako darivatelji imaju jednako preživljenje kao i kontrolna skupina te kako rizik za obolijevanje od kardiovaskularnih bolesti ili dijabetesa tipa 2 nije povećan. Također, njihova kvaliteta života usporediva je sa onom kontrolne skupine ispitanika.

### Postupak nefrektomije kod umrlog darivatelja

Principi darivateljske nefrektomije isti su kao i principi uzimanja drugih organa od umrlog darivatelja. Nakon adekvatnog otvaranja kadavera slijedi kontrola krvnih žila iznad i ispod organa koji će se eksplantirati, nakon toga dobra perfuzija in situ, odvajanje, vađenje (zajedno s pripadajućim krvnim žilama, odnosno ureterom), inspekcija i pohranjivanje organa te uzimanje uzoraka za tipizaciju i na kraju zatvaranje reza na kadaveru(10).

## Monoorganska eksplantacija

O monoorganskoj eksplantaciji govorimo kada se od darivatelja uzima samo jedan organ, odnosno samo bubrezi. Zahvat započinje medijalnom incizijom od ksifoidnog nastavka prsne kosti do simfize. Prvi je korak vizualna i palpatorna eksploracija abdominalne šupljine kako bi se otkrila eventualna patologija koja bi mogla biti kontraindikacija za eksplantaciju bubrega. Ukoliko se otkrije suspektna promjena, mora se učiniti hitna histopatološka analiza i na temelju nalaza odlučiti o nastavku eksplantacije(10). Kako bi se pristupilo u retroperitonealni prostor, učini se incizija stražnjeg peritoneuma. Rez počinje u području cekuma, a nastavlja se do hepatalne fleksure, odnosno iznad aorte. Time se prikaže i izolira distalna aorta, što omogućava brzu kanilaciju ukoliko darivatelj postane kardiovaskularno nestabilan(70). Aorta se preparira prema kranijalno, podveže se donja mezenterička arterija te se pristupa na gornju mezenteričku arteriju koja se anatomski nalazi iznad izlazišta bubrežnih arterija. Ona se također podveže kako bi se omogućila što bolja perfuzija bubrega, ali i ušteda perfuzijske otopine(10). Nakon toga se oko supracelijačnog dijela aorte postavi tourniquet vrpca(70). Slijedi postavljanje kanile u aortu ili zajedničku desnu ili lijevu ilijačnu arteriju (tada distalni dijelovi tih žila moraju biti podvezani). Darivatelj prima 30 000 i. j. heparina, podvezuje se supracelijačni dio aorte i počinje perfuzija, otvara se šuplja vena te se na desni i lijevi bubreg stavlja led. Za perfuziju se upotrebljavaju 2 do 4 litre perfuzijske otopine(10). Kako bi se spriječio povrat krvi iz gornjeg i donjeg dijela tijela, na venu kavu se postavlja ligatura iznad bifurkacije, odnosno nekoliko centimetara iznad utoka bubrežnih vena. Ocjenjuje se boja tekućine koja izlazi na venu kavu. Ako je ona prozirna ili samo blago tingirana krvlju, smatra se da je perfuzija bubrega zadovoljavajuća. Sljedeći je korak preparacija uretera, zajedno sa periureteralnim tkivom, od bubrega do utoka u mokraćni mjehur. Eksplantacija bubrega može se izvesti zasebno sa odvajanjem organa in situ, ili u bloku (en bloc) kada se bubrezi razdvajaju na operativnom stolu. Posljednja metoda preporuča se kod pedijatrijskih darivatelja koji teže manje od 15 kg(34). Pri zasebnoj eksplantaciji bubrega prva se presijeca bubrežna vena. Lijeva se presijeca na mjestu utoka u donju šuplju venu (Slika 9.), kako bi se kraća desna bubrežna vena mogla produžiti dijelom čitave cirkumferencije vene kave (Slika 10.). Slijedi incizija aorte po prednjoj strani, a zatim i incizija stražnje strane aorte, čime se dobiva arterijski „patch“ potreban za vaskularnu anastomozu kasnije u toku transplantacije. Nakon toga se izvodi nefrektomija unutar bubrežne fascije(10). Bubrezi se individualno pregledaju kako bi se isključila prisutnost tumora, cisti ili drugih abnormalnosti. Perinefritičko masno tkivo se ukloni. Provjeri se i opiše broj i izgled krvnih žila, prisutnost „patcha“ te broj i dužina uretera prije pakiranja bubrega za transport. Svaki se bubreg stavi u tri sterilne vrećice i nakon toga u sterilni stiroporni ili plastični kontejner s

ledom. U svrhu imunoloških testiranja uzimaju se i dio slezene te limfni čvorovi, koji se zasebno pakiraju i spremaju u kontejner za transport zajedno s bubregom(70).

### Multiorganska eksplantacija

O multiorganskoj eksplantaciji govorimo kada se, osim bubrega, od umrlog darivatelja uzimaju i drugi organi. U tom se slučaju bubrezi eksplantiraju zadnji. Nakon što se izvade srce, jetra i gušterača, pristupa se na bubrege, a ostatak postupka eksplantacije sličan je, odnosno jednak postupku kod monoorganske eksplantacije. Nefrektomija u sklopu multiorganske eksplantacije je tehnički jednostavnija i traje kraće u odnosu na monoorgansku nefrektomiju(10).



**Slika 9.** Desni bubrež s arterijskim „patchom“ spreman za transplantaciju (fotografija iz arhive Klinike za urologiju KBC-a Zagreb, uz dopuštenje doc.dr.sc. Tvrtka Hudolina)



## Hladna ishemija i prezervacija bubrega

Pojam „topla ishemija“ označava vrijeme proteklo od smrti, odnosno kardiocirkulatornog aresta do uspostave perfuzije, a pojam „hladna ishemija“ vrijeme proteklo od uspostave perfuzije do transplantacije organa i puštanja cirkulacije. Pri transplantaciji bubrega jedan od ciljeva je smanjiti utjecaj ishemije na organ koji se presađuje, a to se postiže skraćivanjem trajanja hladne ishemije. Vrijeme hladne ishemije u transplantacijskim centrima u Europi u prosjeku iznosi 15 sati(10). Kada se prekine dotok krvi do bubrega, kao odgovor na hipoksiju u mitohondrijima se povećava produkcija reaktivnih spojeva kisika. Budući da je kisik potreban u proizvodnji ATPa, količine tog važnog energetskog spoja se u ishemiji nadoknađuju procesom anaerobne glikolize. U procesu glikolize nastaje mliječna kiselina, što dovodi do intracelularne acidoze. Acidoza dovodi do nestabilnosti lizosoma i aktivacije njihovih enzima. Kada se potroše zalihe supstrata za glikolizu, dolazi do manjka ATPa. Takav manjak energije dovodi do smanjene aktivnosti Na/K pumpe, što remeti ravnotežu između unutarstanične količine iona kalija i izvanstanične količine iona natrija, a koja je neophodna da bi se spriječilo bubrenje stanice, tj. stanični edem. Sve te promjene mogu dovesti do oštećenja staničnih struktura, pa i do stanične smrti. Osim štete nastale za vrijeme hladne ishemije, do oštećenja može doći i nakon ponovnog uspostavljanja perfuzije. Paradoksalni fenomen poznat pod terminom ishemijsko – reperfuzijska ozljeda karakteriziran je pojavom upale i oksidativnih oštećenja. Takva oštećenja mogu dovesti do odgođene funkcije presatka, ali i aktivirati imunološki sustav, odnosno pokrenuti imunološku reakciju(71). Upravo je vrijeme hladne ishemije jedan od rijetkih, potencijalno promjenjivih čimbenika rizika pri darivanju organa koja ima značajan utjecaj na ishod presađivanja bubrega. Duže vrijeme hladne ishemije nosi veći rizik za razvoj odgođene funkcije presatka. Za svaki dodatni sat nakon 21. sata hladne ishemije, rizik odgođene funkcije povećava se za 4%(15). Opelz i suradnici su u multicentričnom istraživanju pokazali kako hladna ishemija u trajanju do 18h nema štetan učinak na funkciju presatka, ali da se nakon tog vremena progresivno značajno povećava oštećenje bubrežne funkcije, iako to ovisi o nekoliko faktora (između ostalog i o vrsti perfuzijske otopine koja je korištena)(72). Debout i suradnici proučavali su utjecaj trajanja hladne ishemije kod 3829 odraslih primatelja bubrega. Analizom su došli do zaključka kako između svakog dodatnog sata hladne ishemije i rizika od odbacivanja presatka, ali i rizika od smrti postoji proporcionalna povezanost. Tako je primjerice pokazano da bolesnik s bubregom koji je imao vrijeme hladne ishemije od 30 sati ima rizik bubrežne disfunkcije za 40% veći nego bolesnik koji je primio bubreg s vremenom hladne ishemije od 6 sati(73). Kako bi se ishemijsko oštećenje bubrega smanjilo, važno je odabrati i odgovarajuću perfuzijsku otopinu i osigurati kvalitetnu hipotermiju bubrega. Hipotermija smanjuje metaboličku aktivnost stanica i njihovu potrebu za energijom, a time i oštećenje nastalo ishemijom. Postiže se

površinskim hlađenjem bubrega ledom pri eksplantaciji, uporabom leda pri transportu i perfuzijom ohlađenom perfuzijskom otopinom(10). Perfuzijske otopine dijele se na one koje imaju sastav sličan unutarstaničnoj tekućini (*University of Wisconsin, UW* i *Euro – Collins, EC*) i na one koje imaju sastav sličan izvanstaničnoj tekućini (histidin-triptofan-ketoglutarat, HTK i *Celsior*). UW otopina se danas smatra zlatnim standardom za čuvanje i perfuziju organa. Callaghan i sur. u svojoj su metaanalizi pokazali kako je incidencija odgođene funkcije grafta veća pri korištenju EC otopine u odnosu na UW, HTK i Celsior otopinu, dok je ona usporediva pri korištenju posljednje tri otopine(74). EC otopina danas se uglavnom više ne upotrebljava, a izbor između UW, HTK i Celsior otopine ovisi o cijeni i potrebnom volumenu nabrojanih otopina. Istraživanja su također pokazala da između bubrega koji su perfundirani UW i HKT otopinom nema razlike u preživljenju presatka i pacijenta u prvih godinu dana nakon transplantacije(75).

## Kirurški principi transplantacije

Priprema presatka na posebnom stoliću u operacijskoj dvorani važan je korak prije same transplantacije organa. Prije uvođenja primatelja u opću anesteziju, eksplantirani bubreg se stavlja u posudu sa sterilnim usitnjenim ledom, oslobađa se od okolnog masnog tkiva, te se prepariraju krvni žile i ureter. Pritom treba paziti da se sačuva periureteralno masno tkivo u području hilusa, odnosno od donjeg pola bubrega, duž kompletnog toka uretera. Pregledava se kvaliteta bubrežne arterije, odnosno arterija ukoliko ih ima više, a grane bubrežne arterije koje ne idu prema bubregu se podvežu. Ocjenjuje se dužina bubrežne vene. Ukoliko je ona prekratka, a radi se o preminulom darivatelju, najčešće se na stoliću produžuje dijelom vene kave(76). Ukoliko se pak radi o živom darivatelju, produživanje sa darivateljevom gonadalnom venom ili primateljevom venom safenom mora se isplanirati preoperativno i zahtjeva zasebni informirani pristanak. Potrebno je također detaljno pregledati ureter, njegov izgled, intaktnost, ali i broj, budući da je moguće da bubreg ima više uretera(34). U nekim centrima se prije transplantacije radi i „nulta biopsija“ kako bi se dobile informacije o histologiji odnosno građi bubrega te prisutnosti patoloških promjena koje bi mogle biti važne za odluku o transplantaciji, ali i za daljnje liječenje i praćenje bolesnika nakon transplantacije bubrega. Nulta biopsija se može učiniti prije vremena hladne ishemije i transporta presatka, što je uobičajen postupak u SAD-u, dok se u Europi češće rade biopsije netom prije same transplantacije. Rezultati nultih biopsija korisni su za usporedbu sa posttransplantacijskim histološkim uzorcima, ali i u kliničkim istraživanjima kako bi se otkrile nove dijagnostičko terapijske metode, odnosno molekule koje bi mogle biti važne za funkciju transplantiranog bubrega(77). Međutim, vrijednost histoloških nalaza nultih biopsija u predviđanju posttransplantacijskih ishoda



(rizik od odgođene funkcije bubrega i preživljenje presatka) mogu značajno varirati između različitih studija i treba ih vrlo oprezno tumačiti(78). Ukoliko se radi o bubregu darivatelja po proširenim kriterijima, mora se učiniti hitna pretransplantacijska biopsija kako bi se procijenila kvaliteta organa. Danas se sve više primjenjuje Remuzzijeva bodovna ljestvica, kojom se ocjenjuje udio skleroziranih glomerula, atrofije kanalića i fibroze parenhima te prisutnost suženja arteriola u histološkom uzorku. Na temelju bodova dobivenih navedenim ocjenjivanjem, odlučuje se hoće li se svaki bubreg transplantirati zasebnom primatelju, oba bubrega jednom primatelju ili će se organi u potpunosti odbaciti(10).

## Transplantacija organa

Standardni kirurški pristup još uvijek je otvorena transplantacija bubrega. Razvojem kirurških tehnika i tehnologije nastali su i manje invazivni postupci, kao što su minimalno invazivni otvoreni pristup, laparoscopska i robotski asistirana transplantacija, čiji su ishodi uspoređeni u sustavnom preglednom članku Wagenaar i sur(79). Unatoč obećavajućim rezultatima pri korištenju manje invazivnih metoda, otvorena operacija ostaje metoda izbora u transplantaciji bubrega. Pri prvoj transplantaciji, alograft se transplantira u jednu od ilijačnih fosa. Desni se bubreg može staviti na desnu ili lijevu stranu, a isto vrijedi i za lijevi bubreg. Prednost desne ilijačne fose je horizontalniji tok vanjske ilijačne vene, što je čini pristupačnijom za vensku anastomozu. Kada se desni bubreg stavi u lijevu, a lijevi u desnu ilijačnu fosu, pijelon je smješten sprijeda, te mu je olakšan pristup u slučaju potrebe. Kod pacijenata koji su već izgubili jedan presadak, novi se stavlja u suprotnu ilijačnu fosu. Konačna odluka o smještaju presatka se donosi na temelju individualnih anatomskih karakteristika primatelja i organa za transplantaciju(70). Primatelj je postavljen u ležeći položaj uz hiperekstenziju. Nakon pranja operativnog polja u mokraćni mjehur se postavi Foleyev kateter. Gibsonova incizija počinje 2 cm iznad spine ilijake anterior superior i nastavlja se (par cm kranijalno od i paralelno sa ingvinalnim ligamentom) do lateralne granice m. rectus abdominis (Slika 11). Prerežu se vanjski i unutarnji kosi te poprečni mišić. Peritoneum se sa intraperitonealnim organima pomakne prema medijalno. Identificiraju se, podvežu i presjeku epigastrične krvne žile. Kod žena se ligamentum rotundum presijeca, a kod muškaraca se funiculus spermaticus mobilizira prema medijalno i očuva(70). Distalni dio zajedničke ilijačne arterije trebao bi se nalaziti na kranijalnom dijelu operacijskog polja, vanjska ilijačna arterija i vena trebale bi se vidjeti do ingvinalnog ligamenta kaudalno, a u medijalnom dijelu operacijskog polja trebao bi se nalaziti lateralni rub mjehura. Slijedi preparacija zdjeličnih krvnih žila, pri čemu se prvo mobilizira vanjska ilijačna vena uz podvezivanje njezinih ogranaka. Preko ilijačnih krvnih žila prelazi niz limfnih vodova koje treba podvezati kako bi se izbjegla pojava limforeje ili stvaranje

limfokela. Pri preparaciji arterije, ona se što manje mobilizira te se nastoji sačuvati intaktnost adventicije(10).



**Slika 10.** Transplantacijski rez (fotografija iz arhive Klinike za urologiju KBC-a Zagreb, uz dopuštenje doc.dr.sc. Tvrtka Hudolina)

### Venska anastomoza

Vanjska ilijačna vena se klema proksimalno i distalno od mjesta anastomoze te se učini venotomija. Venska anastomoza izvodi se termino – lateralno, koristeći produžne šavovove.

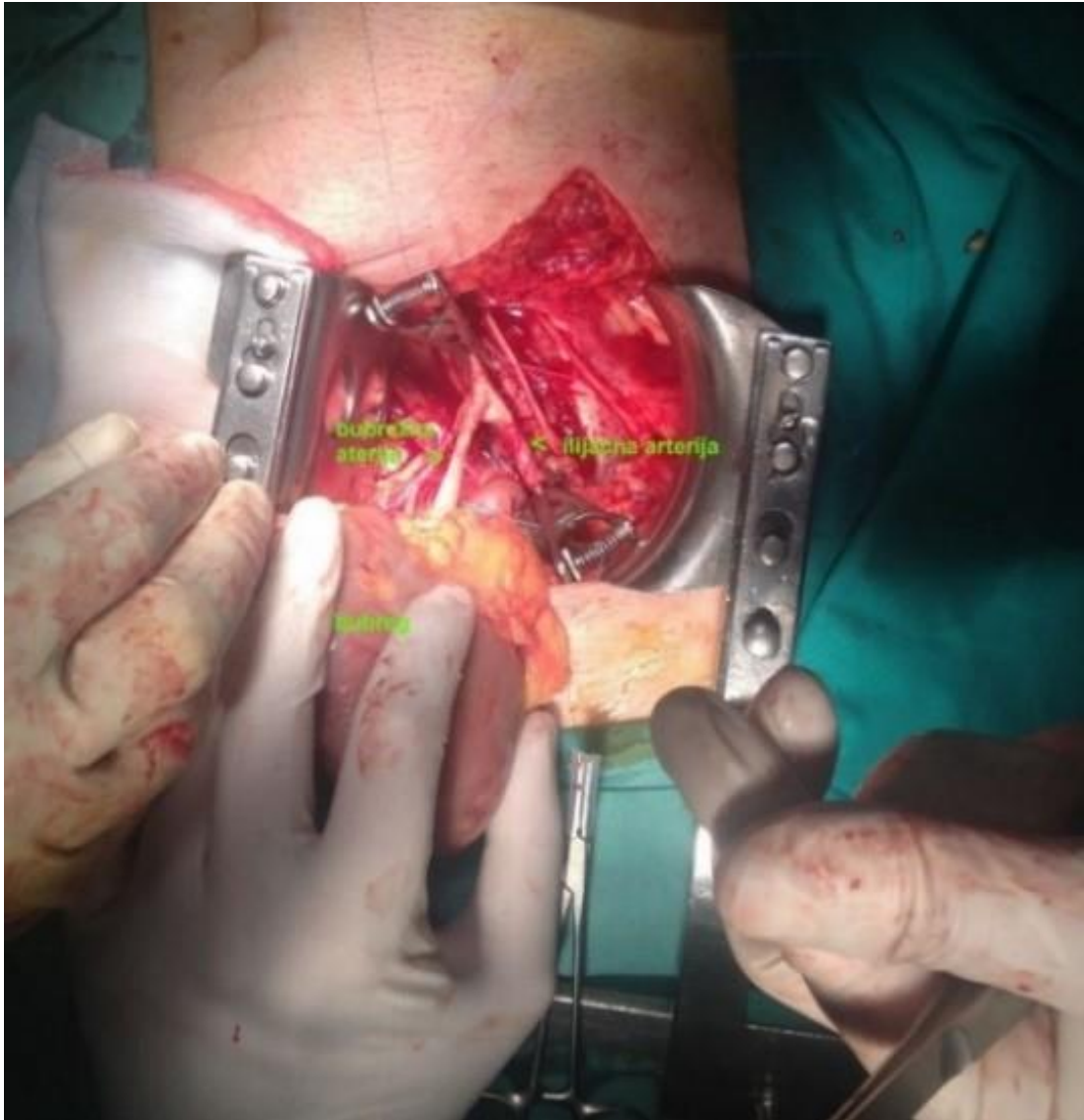
### Arterijska anastomoza

Pri odabiru mjesta anastomoze važno je, na osnovi duljine krvnih žila i budućeg položaja bubrega u ilijačnoj fosi, odabrati ono mjesto koje osigurava da krvne žile ne budu pod tenzijom, ali i da ne budu predugačke kako ne bi došlo do presavinuća, što može ugroziti cirkulaciju presatka. Arterijska anastomoza može se učiniti na dva načina: termino – terminalna anastomoza na unutarnju ilijačnu arteriju ili termino – lateralna anastomoza na vanjsku ilijačnu arteriju. Termino – lateralna anastomoza se češće izvodi. Istraživanja su pokazala kako nema razlike u riziku od pojave arterijske stenoze između navedenih metoda te da su kratkoročni, ali i dugoročni rezultati slični(80). Ukoliko se izvodi termino – lateralna anastomoza, vanjska ilijačna arterija se klema proksimalno i distalno od predviđenog mjesta anastomoze. Arteriotomija se učini kranijalnije u odnosu na venotomiju (za vensku anastomozu), kako bi se osigurala bolja vidljivost pri zatvaranju anastomoze. Ukoliko se radi termino – terminalna anastomoza, klema se proksimalni dio unutarnje ilijačne arterije(70). Budući da većina pacijenata na dijalizi ima promijenjene krvne žile,

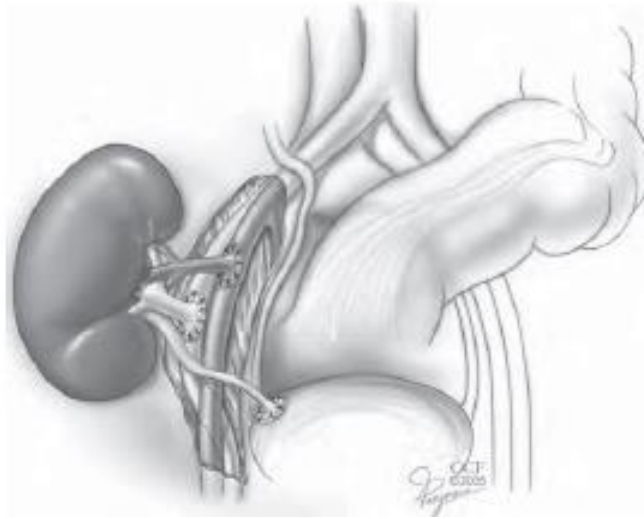
važno je, neovisno o tipu anastomoze, inzistirati na tome da se prilikom šivanja bilo pojedinačnim, bilo produženim šavom, iglom ide kroz sve slojeve stijenke krvne žile(10). Kod preminulog darivatelja preferira se termino – lateralna anastomoza, budući da bubrežna arterija presatka ima dio aorte oko utoka bubrežne arterije (*Carrel patch*), što omogućuje lakše izvođenje anastomoze sa šavovima koji nisu odmah na ishodištu arterije, a to smanjuje rizik od postoperativne stenoze(57). Zanimljivo je napomenuti da je istraživanje Abdel-Hamid i suradnika pokazalo kako anastomoza na vanjsku ilijačnu arteriju može donekle pomoći u očuvanju potencije kod transplantiranih bolesnika(81).

### Ureteralna anastomoza

Neposredno prije same anastomoze, važno je dobro procijeniti potrebnu dužinu uretera. Naime, slično kao i kod arterijskih i venskih anastomoza, anastomoza između uretera i mokraćnog mjehura ne smije biti pod tenzijom, ali isto tako nije dobro da je ureter predugačak pa se zbog toga u načelu većina uretera ipak skрати. Postoji više vrsta anastomoza. Mogu se podijeliti na transvezikalne i ekstravezikalne, od kojih se najčešće radi ekstravezikalna ureterocistostomija. (82) Pri transvezikalnoj uretericistostomiji se nakon cistotomije napravi incizija na stražnjoj lateralnoj stijenci mokraćnog mjehura, potom se kreira submukozni tunel te se ureter provuče u mokraćni mjehur. Ureter se spatulira i rubovi sašiju resorptivnim koncima za sluznicu mokraćnog mjehura te se postavi proteza koja se izvuče na kožu. Neantirefluksna tehnika radi se tako da se ureter spatulira u duljini od 2 do 3 cm i potom se pojedinačnim ili produžnim resorptivnim šavovima anastomozira za sluznicu i mišić mokraćnog mjehura. Anastomoza se intubira JJ protezom. Metaanaliza koja je uključivala dvije randomizirane kliničke studije i 24 pregledna rada pokazala je kako ekstravezikalna tehnika ima manju učestalost kirurških komplikacija, prije svega curenja urina, striktura i post-operativne hematurije(83). Rezultati randomizirane studije koju su proveli Slagt i suradnici uspoređujući intravezikalnu i ekstravezikalnu anastomozu pokazali su kako kod ekstravezikalnog pristupa postoji manja učestalost infekcija mokraćnog sustava(84). Ureteroanastomoza se može izvesti sa ili bez uporabe stenta. U praksi se stent stavlja kod svih transplantiranih bolesnika. Ukoliko se stent postavi, potrebno ga je u drugom postupku i ukloniti. Upotreba stenta smanjuje učestalost kirurških komplikacija, posebice zastoja, odnosno curenja urina(85), međutim ona i povećava vjerojatnost infekcije, posebice nakon 30. postoperativnog dana. Zbog toga se savjetuje uklanjanje stenta unutar 4 tjedna postoperativno(86).



**Slika 11.** Vaskularne anastomoze (fotografija iz arhive Klinike za urologiju KBC-a Zagreb, uz dopuštenje doc.dr.sc. Tvrтка Hudolina)



**Slika 12.** Transplantirani bubrežni bubrežni krvni žila sa učinkom termino-lateralnom anastomozom bubrežnih krvnih žila na vanjske ilijačne krvne žile, te ureterocistostomijom(70)

### Kirurške komplikacije

Kirurške komplikacije nakon transplantacije mogu se podijeliti na urološke i vaskularne. Urološke komplikacije se javljaju u 3 do 9% pacijenata, dok vaskularne nalazimo u 1 do 15% slučajeva(10). Metode izbora za evaluaciju vaskularnih komplikacija su CD UZV, CT angiografija i MR - angiografija(57). Krvarenje u postoperativnom području je očekivano i najčešće se radi o maloj količini krvi koja se spontano resorbira. Ukoliko se količina krvi poveća toliko da svojom veličinom ugrožava bubrežni ili bolesnika, potrebna je nadoknada krvi, odnosno kirurška intervencija. Krvarenje se najčešće javlja unutar nekoliko dana od transplantacije, a izvor krvarenja najčešće su presadak, odnosno anastomoze. Hematom će se najbolje prikazati na CT-u, a točno mjesto krvarenja će se potvrditi CT – angiografijom(10). Stenoza bubrežne arterije je vaskularna komplikacija sa incidencijom do 10%(92). Pojavljuje se najčešće u razdoblju između 3 mjeseca i 2 godine nakon operacije(10). Najčešće mjesto stenoze je sama anastomoza, ali stenoza se može javiti i proksimalno i distalno od anastomoze(92). Obično je CD UZV prva metoda koja se koristi kod sumnje na stenozu, na koju može ukazivati postojanje teške hipertenzije koja ne odgovara na medikamentoznu terapiju, hipertenzija sa šumom čujnim nad presatkom ili hipertenzija povezana sa neobjašnjivom disfunkcijom presatka. Inicijalnom metodom liječenja stenoze smatra se transluminalna angioplastika uz postavljanje stenta ili bez njega(57). Tromboze bubrežne arterije i vene su rijetke vaskularne komplikacije, ali su najčešći uzrok gubitka grafta u ranom postoperativnom razdoblju (unutar jednog tjedna). Tromboza arterije nastaje zbog oštećenja intime i presavinuća arterije, a važnu ulogu u nastanku tromboze mogu imati i aterosklerotske promjene. Tromboza vene može nastati zbog same kirurške tehnike, vanjskog pritiska ili progresije duboke venske tromboze iz vena nogu. Takvo stanje zahtijeva hitno kirurško liječenje koje često završava graftektomijom(10). Limfokela je nakupina limfe oko transplantiranog

bubrega. Javljaju se u 15% pacijenata najčešće između 4. i 8. postoperativnog tjedna. Najčešće su male i asimptomatske te se otkrivaju slučajno. Međutim, ukoliko se povećaju, mogu komprimirati ureter i uzrokovati hidronefrozu bubrega ili komprimirati zdjelčne krvne žile i dovesti do duboke venske tromboze, otekline noge, skrotuma i labija(92). Metode liječenja limfokele su aspiracija pod kontrolom ultrazvuka, perkutana drenaža ili kirurška marsupijelizacija(57). Najčešća urološka komplikacija sa učestalosti 2 – 10% je ureteralna opstrukcija. 70% opstrukcija javlja se unutar 3 mjeseca od transplantacije i u 80% slučajeva nalaze se na mjestu ureterovezikalnog spoja. Značajna striktura predstavlja ozbiljnu komplikaciju koja može dovesti do zatajenja presatka(57). Ureter transplantiranog bubrega ima ograničenu krvnu opskrbu, samo iz hilusa bubrega. Transplantirani ureter je i denerviran, što usporava njegovu peristaltiku. Opstrukcija može nastati i zbog vanjskog pritiska hematoma ili limfokelom, patologijom u lumenu uretera kao što su ugrušci ili kamenci te zbog presavinuća uretera(10). Budući da je transplantirani bubreg denerviran, pacijent neće imati tipične bubrežne kolike, nego na urinarnu opstrukciju može ukazati povišena vrijednost serumskog kreatinina(93). Važno je pravovremeno postaviti dijagnozu koristeći ultrazvuk ili scintigrafiju kako bi se što prije pristupilo liječenju opstrukcije. Anterogradna nefrostomografija je metoda koja omogućuje prikaz bubrežnog kanalnog sustava i uretera te točno mjesto opstrukcije, ali i drenažu urina iz kanalnog sustava, čime se oporavlja bubrežna funkcija. Na taj se način može i postaviti perkutani put za daljnje liječenje. Perkutanim se putem može postaviti proteza, odnosno učiniti dilatacija stenoze balonom(10). Ukoliko perkutane metode liječenja ne daju rezultate, može se pokušati liječenje otvorenim kirurškim pristupom, iako željeni rezultat može izostati(57). Curenje (engl. leak) urina je relativno rijetka komplikacija koja se manifestira oteklinom, boli i curenjem tekućine u području rane, te smanjenom količinom mokraće pri mokrenju. Do curenja najčešće dolazi na distalnom dijelu uretera ili na području ureterovezikalnog spoja kao posljedica ishemije i nekroze uretera(92). Tekućina oko presatka može se vidjeti na ultrazvuku. Metoda izbora u liječenju je perkutana nefrostoma sa postavljanjem stenta(57). U slučaju neuspjeha perkutane metode, radi se otvoreni kirurški zahvat(10).

## ZAKLJUČAK

Transplantacija bubrega predstavlja najbolju metodu liječenja bolesnika sa završnim stadijem kronične bubrežne bolesti. Republika Hrvatska je po broju transplantacija na broj stanovnika u europskom, odnosno svjetskom vrhu. Transplantacija bubrega je multidisciplinarna aktivnost koja uključuje rad velikog broj različitih specijalista uključenih u dijagnostiku i liječenje osnovne bubrežne bolesti, obradu i stavljanje bolesnika na listu za transplantaciju, kirurški postupak transplantacije, ali i liječenje i praćenje bolesnika nakon transplantacije bubrega. Iako sama transplantacija ima određenih komplikacija, pa i neželjenih ishoda, kako za bolesnika tako i za liječnika, ona je ipak za veliku većinu bolesnika neusporedivo bolja metoda liječenja u odnosu na dijalizu te bitno poboljšava njihovu kvalitetu i dužinu života.

## ZAHVALE

Zahvaljujem svome mentoru, docentu Tvrtku Hudolinu na prijedlogu teme, njegovim vrijednim savjetima i prijedlozima te vremenu uloženom u dovršavanje ovog diplomskog rada.

Nadalje, zahvaljujem kolegicama i kolegama koji su gotovo svakodnevne izazove studija Medicine učinili lakše prebrodivima.

Hvala Janku na bezgraničnom strpljenju i podršci.

I na kraju, od sveg srca zahvaljujem svojoj obitelji koja me bespogovorno financijski i moralno podržavala kroz studij.



## POPIS LITERATURE

1. CKD Evaluation and Management – KDIGO [Internet]. [Pristupljeno 12.5.2020.]. Dostupno na: <https://kdigo.org/guidelines/ckd-evaluation-and-management/>
2. Drawz P, Rahman M. Chronic kidney disease. *Ann Intern Med.* 2015;162(11):ITC1-ITC16.
3. Registar nadomještanja bubrežne funkcije - Izvještaj za 2014. godinu | Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju [Internet]. [Pristupljeno 8.5.2020.]. Dostupno na: <https://www.hdndt.org/registar-nadomjestanja-bubrezne-funkcije/14-izvjestaj-za-2014-godinu>
4. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL i sur. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11(7):e0158765.
5. Kes P. Hemodijaliza: prošlost i sadašnjost. *Medicus.* 2001;15(10):269–82.
6. Walker BR, Colledge NR, Ralston SH, Penman ID, ur.. *Davidson's principles and practice of medicine.* 22. izd. Edinburgh: Elsevier; 2014. Str. 461–523.
7. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351(13).
8. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE i sur. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet.* 2010;375(9731):2073–2081.
9. Levin A, Thompson CR, Ethier J, Carlisle E, Tobe S, Mendelssohn D i sur. Left ventricular mass index increase in early renal disease: Impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis.* 1999;34(1):125–134.
10. Bašić Jukić N, Kaštelan Ž. *Transplantacija bubrega.* Zagreb: Medicinska naklada; 2016.
11. Marsh SGE. Nomenclature for factors of the HLA system, update October, November and December 2019. *HLA* [Internet]. [Pristupljeno 10.5.2020.] ;95(3):232–64. Dostupno na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/tan.13815>
12. Williams RC, Opelz G, McGarvey CJ, Weil EJ, Chakkera HA. The risk of transplant failure with hla mismatch in first adult kidney allografts from deceased donors. *Transplantation.* 2016;100(5):1094–1102.
13. Hyun J, Park KD, Yoo Y i sur. Effects of different sensitization events on HLA alloimmunization in solid organ transplantation patients. *Transplant Proc.* 2012;44(1):222-225.
14. Katalinić N, Starčević A, Mavrincac M, Balen S. Complement-dependent cytotoxicity and Luminex technology for human leucocyte antigen antibody detection in kidney transplant

- candidates exposed to different sensitizing events. *Clin Kidney J.* 2017;10(6):852-858.
15. Nacionalne smjernice za obradu i procjenu primatelja i darivatelja bubrega - 2. izdanje [Internet]. 2016. [Pristupljeno 24.3.2020.]. Ministarstvo zdravlja Republike Hrvatske. Dostupno na: [https://zdravlje.gov.hr/UserDocImages//dokumenti/Tekstovi\\_razni//Nacionalne smjernice za obradu i odabir primatelja i darivatelja bubrega.pdf](https://zdravlje.gov.hr/UserDocImages//dokumenti/Tekstovi_razni//Nacionalne_smjernice_za_obradu_i_odabir_primatelja_i_darivatelja_bubrega.pdf)
  16. Eurotransplant. The Donor [Internet]. 2017 Jan - [Pristupljeno 17.5. 2020.]. Dostupno na: <https://www.eurotransplant.org/wp-content/uploads/2020/01/H9-The-Donor-Februar-2020.pdf>
  17. Gloor J, Stegall MD. Sensitized renal transplant recipients: current protocols and future directions. *Nat Rev Nephrol.* 2010;6(5):297-306.
  18. Bingaman AW, Wright FH, Murphey CL. Kidney paired donation in live-donor kidney transplantation. *N Engl J Med.* 2010;363(11):1091-1092.
  19. Gaillard F, Courbebaisse M, Kamar N, Rostaing L, Del Bello A, Girerd S i sur. The age-calibrated measured glomerular filtration rate improves living kidney donation selection process. *Kidney Int.* 2018;94(3):616–24.
  20. Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, Craig JC, Ekberg H, Garvey CA i sur. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. 2009 [Pristupljeno 12.5.2020.]; Dostupno na: <http://www.kidney-international.org>
  21. Delmonico F, Council of the Transplantation Society. A Report of the Amsterdam Forum On the Care of the Live Kidney Donor: Data and Medical Guidelines. *Transplantation.* 2005;79(6):53-66.
  22. Tavakol MM, Vincenti FG, Assadi H, Frederick MJ, Tomlanovich SJ, Roberts JP i sur. Long-term renal function and cardiovascular disease risk in obese kidney donors. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(7):1230–1238.
  23. 2213P\_2019: Transplants in 2019, by country, by donor type, by organ type [Internet]. [Pristupljeno 2.5.2020.]. Dostupno na: <https://statistics.eurotransplant.org/reportloader.php?report=56121-6040&format=html&download=0>
  24. Republika Hrvatska. Zakon o presađivanju ljudskih organa u svrhu liječenja. NN 144/12;
  25. Giessing M. Donors with malignancies-risk or chance? *Transplant Proc.* 2012;44(6):1782-1785.
  26. Bozkurt B, Kılıç M. Marginal Donors in Renal Transplantation. *Transplant Proc.* 2015;47(5):1273-1281.
  27. Schold JD, Meier-Kriesche HU. Which renal transplant candidates should accept marginal kidneys in exchange for a shorter waiting time on dialysis? *Clin J Am Soc Nephrol.*

2006;1(3):532–8.

28. Resende L, Guerra J, Santana A, Mil-Homens C, Abreu F, da Costa AG. Impact of Donor Age on Renal Allograft Function and Survival. *Transplant Proc.* 2009;41(3):794–796.
29. Gopalakrishnan G, Gourabathini SP. Marginal kidney donor. *Indian J Urol.* 2007;23(3):286–293.
30. Frutos-Sanz MÁ, Guerrero-Gómez F, Daga-Ruiz D, Cabello-Díaz M, Lebrón-Gallardo M, Quesada-García G i sur. Kidney transplantation with grafts from type III Maastricht death cardiac donors. *Nefrologia.* 2012;32(6):760–766.
31. Alonso A, Fernández-Rivera C, Villaverde P, Oliver J, Cillero S, Lorenzo D i sur. Renal transplantation from non-heart-beating donors: A single-center 10-year experience. *Transplant Proc.* 2005;37(9):3658-3660.
32. Penn I. The effect of immunosuppression on pre-existing cancers. *Transplantation.* 1993;55(4):742–747.
33. I.4 Contra-indications for transplantation | Nephrology Dialysis Transplantation | Oxford Academic [Internet]. [Pristupljeno 3.4. 2020.]. Dostupno na: [https://academic.oup.com/ndt/article/15/suppl\\_7/5/1806177](https://academic.oup.com/ndt/article/15/suppl_7/5/1806177)
34. Breda A, Budde K, Figueiredo A, Lledo Garcia E, Olsburgh J, Regele H. EAU Guidelines on Kidney transplantation 2020. In: *European Association of Urology Guidelines 2020 Edition* [Internet]. European Association of Urology Guidelines Office; 2020 [Pristupljeno 12.5.2020.]. Dostupno na: <https://uroweb.org/guideline/renal-transplantation/#3>
35. Bamoulid J, Staeck O, Halleck F, Khadzhynov D, Brakemeier S, Dürr M i sur. The need for minimization strategies: Current problems of immunosuppression. *Transpl Int.* 2015;28(8):891-900.
36. Hwang SD, Lee JH, Lee SW, Park KM, Kim JK, Kim MJ i sur. Efficacy and Safety of Induction Therapy in Kidney Transplantation: A Network Meta-Analysis. *Transplant Proc.* 2018;50(4):987–992.
37. Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: Meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. *Br Med J.* 2005;331(7520):810–814.
38. Vincenti F, Schena FP, Paraskevas S, Hauser IA, Walker RG, Grinyo J. A randomized, multicenter study of steroid avoidance, early steroid withdrawal or standard steroid therapy in kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2008;8(2):307–316.
39. Osman Y, Kamal M, Soliman S, Sheashaa H, Shokeir A, Shehab El-Dein AB. Necessity of

- Routine Postoperative Heparinization in Non-Risky Live-Donor Renal Transplantation: Results of a Prospective Randomized Trial. *Urology*. 2007;69(4):647–651.
40. Orlando G, Manzia TM, Sorge R i sur. One-shot versus multidose perioperative antibiotic prophylaxis after kidney transplantation: a randomized, controlled clinical trial. *Surgery*. 2015;157(1):104-110.
  41. Mannon RB. Delayed graft function: The AKI of kidney transplantation. *Nephron*. S. Karger AG; 2018;140(2):94-98
  42. Nashan B, Abbud-Filho M, Citterio F. Prediction, prevention, and management of delayed graft function: where are we now? *Clinical Transplantation*. 2016;30(10):1198-1208.
  43. Racusen LC, Solez K, Colvin RB, Bonsib SM, Castro MC, Cavallo T i sur. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int*. 1999;55(2):713–723.
  44. Bamoulid J, Staeck O, Halleck F i sur. Advances in pharmacotherapy to treat kidney transplant rejection. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(11):1627-1648.
  45. Bamoulid J, Staeck O, Crépin T, Halleck F, Saas P, Brakemeier S i sur. Anti-thymocyte globulins in kidney transplantation: focus on current indications and long-term immunological side effects. [Pristupljeno 12.5. 2020.]; Dostupno na: <https://academic.oup.com/ndt/article-abstract/32/10/1601/2374143>
  46. Boor P, Floege J. Renal allograft fibrosis: biology and therapeutic targets. *Am J Transplant*. 2015;15(4):863-886.
  47. Nankivell BJ, Kuypers DR. Diagnosis and prevention of chronic kidney allograft loss. *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2011;378(9800):1428-1437.
  48. Perl J, Zhang J, Gillespie B, Wikström B, Fort J, Hasegawa T i sur. Reduced survival and quality of life following return to dialysis after transplant failure: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(12):4464–4472.
  49. Gill JS. Managing patients with a failed kidney transplant: how can we do better? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2011;20(6):616-621.
  50. Del Bello A, Congy-Jolivet N, Sallusto F, Guilbeau-Frugier C, Cardeau-Desangles I, Fort M i sur. Donor-specific antibodies after ceasing immunosuppressive therapy, with or without an allograft nephrectomy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 Aug;7(8):1310–1319.
  51. Ott U, Busch M, Steiner T, Schubert J, Wolf G. Renal Retransplantation: A Retrospective Monocentric Study. *Transplant Proc*. 2008;40(5):1345-1348.
  52. MacLennan GT, Hinman F. Hinman's atlas of urosurgical anatomy. London: Elsevier/Saunders; 2012. Str. 368
  53. Klatte T, Ficarra V, Gratzke C i sur. A Literature Review of Renal Surgical Anatomy and

- Surgical Strategies for Partial Nephrectomy. *Eur Urol.* 2015;68(6):980-992.
54. Sampaio FJB. Renal anatomy. Endourologic considerations. *Urol Clin North Am.* 2000;27(4):585–607.
  55. Rocco F, Cozzi G. Renal anatomy, physiology and its clinical relevance to partial nephrectomy. U: Patel VR, ur. 2.izd. London:Springer-Verlag; 2012. Str. 277–86.
  56. Graves FT. The anatomy of the intrarenal arteries and its application to segmental resection of the kidney. *Br J Surg.* 1954;42(172):132-139.
  57. Pinna AD, Ercolani G i sur., ur. *Abdominal Solid Organ Transplantation: immunology, indications, techniques and early complications.* Bologna:Springer; 2015. 245–342 p.
  58. Feng JY, Huang CB, Fan MQ, Wang PX, Xiao Y, Zhang GF. Renal vein lengthening using gonadal vein reduces surgical difficulty in living-donor kidney transplantation. *World J Surg.* 2012;36(2):468–472.
  59. Nghiem DD. Use of spiral vein graft in living donor renal transplantation. *Clin Transplant.* 2008;22(6):719–721.
  60. Minnee RC, Idu MM. Laparoscopic donor nephrectomy. *Neth J Med.* 2010;68(5):199-206.
  61. Laparoscopic Surgery of the Kidney | Abdominal Key [Internet]. [Pristupljeno 27.3. 2020.]. Dostupno na: <https://abdominalkey.com/laparoscopic-surgery-of-the-kidney/>
  62. Wilson CH, Sanni A, Rix DA, Soomro NA. Laparoscopic versus open nephrectomy for live kidney donors. *Cochrane database Syst Rev.* 2011;(11):CD006124.
  63. Wadström J. Hand-assisted retroperitoneoscopic live donor nephrectomy: Experience from the first 75 consecutive cases. *Transplantation.* 2005;80(8):1060–1066.
  64. Karabay O, Tasci H, Hasbahceci M, Kadioglu H. Hand-assisted Laparoscopic Left Donor Nephrectomy Without a Hand-assisted Device: Is it Possible? *Transplant Proc.* 2019;51(10):3351–3354.
  65. Maartense S, Idu M, Bemelman FJ, Balm R, Surachno S, Bemelman WA. Hand-assisted laparoscopic live donor nephrectomy. *Br J Surg.* 2004;91(3):344–348.
  66. Elmaraezy A, Abushouk AI, Kamel M, Negida A, Naser O. Should hand-assisted retroperitoneoscopic nephrectomy replace the standard laparoscopic technique for living donor nephrectomy? A meta-analysis. *Int J Surg.* 2017;40:83-90.
  67. Wang H, Chen R, Li T, Peng L. Robot-assisted laparoscopic vs laparoscopic donor nephrectomy in renal transplantation: A meta-analysis. *Clin Transplant.* 2019;33(1):e13451.
  68. Banga N, Nicol D. Techniques in laparoscopic donor nephrectomy. *BJU International.* 2012;110(9):1368-1373.
  69. O'Keefe LM, Ramond A, Oliver-Williams C i sur. Mid- and Long-Term Health Risks in Living

- Kidney Donors: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2018;168(4):276-284.
70. Novick AC, Jones SJ, ur. *Operative urology at the Cleveland Clinic.* New jersey: Humana Press; 2006. Str. 103-132
  71. Ponticelli CE. The impact of cold ischemia time on renal transplant outcome. *Kidney Int.* 2015;87(2):272-275.
  72. Opelz G, Döhler B. Multicenter analysis of kidney preservation. *Transplantation.* 2007;83(3):247–253.
  73. Debout A, Foucher Y, Trébern-Launay K, Legendre C, Kreis H, Mourad G i sur. Each additional hour of cold ischemia time significantly increases the risk of graft failure and mortality following renal transplantation. *Kidney Int.* 2015;87(2):343–349.
  74. O’Callaghan JM, Knight SR, Morgan RD, Morris PJ. Preservation solutions for static cold storage of kidney allografts: A systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant.* 2012;12(4):896–906.
  75. Klaus F, Castro DB, Bittar CM, Bittar AE, Keitel E, Seelig DC, i sur. Kidney Transplantation with Belzer or Custodiol Solution: A Randomized Prospective Study. *Transplant Proc.* 2007;39(2):353–354.
  76. Valeriani G, Cerbone V, Russo E, Sciano D, De Rosa P. Bench Surgery in Right Kidney Transplantation. *Transplant Proc.* 2010;42(4):1120–1122.
  77. Naesens M. Zero-time renal transplant biopsies: A comprehensive review. *Transplantation.* 2016;100(7):1425-1439.
  78. Wang CJ, Wetmore JB, Crary GS, Kasiske BL. The donor kidney biopsy and its implications in predicting graft outcomes: A systematic review. *Am J Transplant.* 2015;15(7):1903–1914.
  79. Wagenaar S, Nederhoed JH, Hoksbergen AWJ, Bonjer HJ, Wisselink W, van Ramshorst GH. Minimally Invasive, Laparoscopic, and Robotic-assisted Techniques Versus Open Techniques for Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review. *Eur Urol.* 2017;72(2):205–217.
  80. Matheus WE, Reis LO, Ferreira U, Mazzali M, Denardi F, Leitao VA i sur. Kidney transplant anastomosis: Internal or external iliac artery? *Urol J.* 2009;6(4):260–266.
  81. Abdel-Hamid IA, Eraky I, Fouda MA, Mansour OE. Role of penile vascular insufficiency in erectile dysfunction in renal transplant recipients. *Int J Impot Res.* 2002;14(1):32–37.
  82. Šoša T. *Urologija.* U: Pasini J, ur. *Kirurgija.* Zagreb: Naklada Ljevak; 2007. Str. 1153-1186
  83. Alberts VP, Idu MM, Legemate DA, Laguna Pes MP, Minnee RC. Ureterovesical anastomotic techniques for kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Transpl*

- Int. 2014;27(6):593-605.
84. Slaght IKB, Dor FJMF, Tran TCK, Kimenai HJAN, Weimar W, Ijzermans JNM i sur. A randomized controlled trial comparing intravesical to extravesical ureteroneocystostomy in living donor kidney transplantation recipients. *Kidney Int.* 2014;85(2):471–477.
  85. Wilson CH, Bhatti AA, Rix DA, Manas DM. Routine intraoperative ureteric stenting for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(4):CD004925.
  86. Tavakoli A, Surange RS, Pearson RC, Parrott NR, Augustine T, Riad HN. Impact of Stents on Urological Complications and Health Care Expenditure in Renal Transplant Recipients: Results of a Prospective, Randomized Clinical Trial. *J Urol.* 2007;177(6):2260–2264.
  87. Remuzzi G, Grinyò J, Ruggenti P i sur. Early experience with dual kidney transplantation in adults using expanded donor criteria. Double Kidney Transplant Group (DKG). *J Am Soc Nephrol.* 1999;10(12):2591-2598.
  88. Basu A, Mohanka R, Kayler L. Adult dual kidney transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2007;12(4):379–383.
  89. Ekser B, Furian L, Broggiato A, Silvestre C, Pierobon ES, Baldan N i sur. Technical aspects of unilateral dual kidney transplantation from expanded criteria donors: Experience of 100 patients. *Am J Transplant.* 2010;10(9):2000–2007.
  90. Veroux P, Giuffrida G, Cappellani A, Caglià P, Palmucci S, Sorbello M i sur. Two-as-one monolateral dual kidney transplantation. *Urology.* 2011;77(1):227–230.
  91. Haider HH, Illanes HG, Ciancio G, Miller J, Burke GW. Dual Kidney Transplantation Using Midline Extraperitoneal Approach: Description of a Technique. *Transplant Proc.* 2007;39(4):1118–1119.
  92. Brown ED, Chen MYM, Wolfman NT, Ott DJ, Watson NE. Complications of renal transplantation: Evaluation with US and radionuclide imaging. *Radiographics.* 2000;20(3):607-622.
  93. Akbar SA, Jafri SZ, Amendola MA, Madrazo BL, Salem R, Bis KG. Complications of renal transplantation. *Radiographics.* 2005;25(5):1335-1356.

## ŽIVOTOPIS

Rođena sam 3. lipnja 1995. godine u Karlovcu. Osnovnu školu Slave Raškaj završila sam u Ozlju, a srednjoškolsko obrazovanje stekla sam u Gimnaziji Karlovac. 2013. godine upisala sam Medicinski fakultet u Zagrebu. Tijekom studiranja bila sam član udruge CroMSIC. Sudjelovala sam u nastavi kao demonstrator pri katedri za pedijatriju. Svih šest godina studija sudjelovala sam i u radu rukometne sekcije fakulteta.