

Simultana transplantacija bubrega i gušterače u Republici Hrvatskoj

Vlahek, Domagoj

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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:105:269375>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-28**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Domagoj Vlahek

**Simultana transplantacija bubrega i gušterače u
Republici Hrvatskoj**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Centru za transplantaciju solidnih organa i Zavodu za abdominalnu kirurgiju Klinike za kirurgiju Kliničke bolnice Merkur pod mentorstvom doc. dr. sc. Stipislava Jadrijevića dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

Popis kratica

HIV – virus humane imunodeficijencije

P-PASS – vrijednost prikladnosti gušterače prije eksplantacije (engl. Pre-Procurement Pancreas Suitability Score)

SAD - Sjedinjenje Američke Države

PDRI - Indeks rizika donora gušterače (engl. pancreatic donor risk indeks)

GIA stapler - linearni stapler za gastrointestinalne anastomoze (engl. gastrointestinal anastomosis stapler)

CT – kompjuterizirana tomografija

MR – magnetska rezonanca

ATG - antitimocitni imunoglobulin

RH – Republika Hrvatska

L – litra

mL – mililitar

min – minuta

m² – metar kvadratni

Sadržaj

1. Sažetak	i
2. Summary.....	ii
3. Uvod	1
4. Povijest razvoja simultane transplantacije bubrega i gušterače.....	3
5. Primatelj organa	5
5.1 Indikacije	5
5.2 Kontraindikacije	6
6. Darivatelj organa.....	7
7. Postupak transplantacije	9
7.1 Tipovi transplantacije gušterače.....	9
7.2 Eksplantacija organa	10
7.3 Implantacija organa.....	11
8. Komplikacije.....	14
9. Imunosupresivna terapija.....	17
10. Rezultati i statistika u Republici Hrvatskoj i svijetu	19
11. Zahvale	21
12. Literatura	22
13. Životopis	30

1. Sažetak

Simultana transplantacija bubrega i gušterače u Republici Hrvatskoj Domagoj Vlahek

Šećerna bolest ozbiljan je javnozdravstveni problem u Hrvatskoj, s prevalencijom od 395,058 oboljelih. Osim primarnih simptoma, bolest uzrokuje razne mikrovaskularne komplikacije, uključujući dijabetičku nefropatiju koja dovodi do kronične bubrežne bolesti. Pacijenti sa šećernom bolesti koji razviju komplikacije često završavaju na hemodijalizi, s visokom stopom smrtnosti. Simultana transplantacija bubrega i gušterače nudi dvostruku korist: prestanak potrebe za dijalizom i izlječenje dijabetesa, poboljšavajući kvalitetu i duljinu života pacijenata. Prva uspješna simultana transplantacija bubrega i gušterače izvedena je 1966. godine od strane Lilliheija i Kellyja. Unatoč početnim neuspjesima i smrti pacijenta, ovaj zahvat postavio je temelje za buduće uspjehe. Do danas, preko 67,000 pacijenata diljem svijeta podvrgnuto je ovom zahvatu, s trogodišnjim preživljenjem od preko 90%.

Glavna indikacija za simultanu transplantaciju je kronična bubrežna bolest stupnja 4 ili 5 udružena sa šećernom bolešću tipa 1. Postoji rasprava o proširenju indikacija na pacijente s dijabetesom tipa 2 koji su ovisni o inzulinu i imaju nizak indeks tjelesne mase. Osim dijabetičke nefropatije, prisutnost drugih vaskularnih komplikacija također može biti indikacija. Apsolutne kontraindikacije uključuju teške srčane bolesti, zloćudne tumore i aktivne infekcije. Simultana transplantacija bubrega i gušterače kompleksniji je zahvat od samostalne transplantacije bubrega. Postoji nekoliko tipova transplantacije gušterače, ovisno o načinu izlučivanja egzokrinog sekreta. Danas najčešće korištena tehnika predstavlja anastomoziranje portalne vene presatka sa sistemskom venskom odvodnjom te enteralnu sekreciju egzokrinih sokova presađene gušterače.

Komplikacije nakon transplantacije uključuju infekcije, odbacivanje i upalu presatka te krvarenja.

Program simultane transplantacije bubrega i gušterače u Hrvatskoj započeo je 2003. godine u Kliničkoj bolnici „Merkur“. Do danas je izveden značajan broj operacija, s godišnjom stopom preživljenja pacijenata koja prati svjetske trendove.

Ključne riječi: Simultana transplantacija bubrega i gušterače, šećerna bolest, transplantacija, komplikacije

2. Summary

Simultaneous pancreas kidney transplantation in the Republic of Croatia

Domagoj Vlahek

Diabetes is a serious public health issue in Croatia, with a prevalence of 395,058 individuals. In addition to primary symptoms, the disease causes various microvascular complications, including diabetic nephropathy, which leads to chronic kidney disease. Patients with type 1 diabetes who develop this complication often end up on hemodialysis, with a high mortality rate. Simultaneous kidney and pancreas transplantation offers a dual benefit: cessation of the need for dialysis and curing diabetes, improving the quality and length of life for patients. The first successful simultaneous kidney and pancreas transplantation was performed in 1966 by Lillehei and Kelly. Despite initial failures and patient death, this procedure laid the foundation for future successes. To date, over 67,000 patients worldwide have undergone this procedure, with a three-year survival rate of over 90%.

The main indication for simultaneous transplantation is chronic kidney disease stage 4 or 5 associated with type 1 diabetes. There is ongoing discussion about expanding indications to include patients with type 2 diabetes who are insulin-dependent and have a low body mass index. In addition to diabetic nephropathy, the presence of other vascular complications can also be an indication. Absolute contraindications include severe heart disease, malignant tumors, and active infections.

Simultaneous kidney and pancreas transplantation is a more complex procedure than a standalone kidney transplant. There are several types of pancreas transplantation, depending on the method of exocrine secretion drainage. The most commonly used technique today involves anastomosing the portal vein of the graft with systemic venous drainage and enteral drainage of exocrine secretions of the transplanted pancreas.

Complications after transplantation include infections, graft rejection, inflammation, and bleeding.

The program for simultaneous kidney and pancreas transplantation in Croatia began in 2003 at the Merkur Clinical Hospital. To date, a significant number of operations have been performed, with patient survival rates aligning with global trends.

Keywords: Simultaneous kidney pancreas transplantation, diabetes, transplantation

3. Uvod

Šećerna bolest česta je bolest u Republici Hrvatskoj s ukupnim brojem oboljelih od 395058.(1) Rastući je problem kako u Hrvatskoj tako i u svijetu. Razlikuju se 2 tipa, a sama bolest dovodi do razvoja raznih mikrovaskularnih komplikacija uzrokovanih povećanom koncentracijom glukoze u krvi, uključujući dijabetičku retinopatiju, neuropatiju i nefropatiju. Dijabetička nefropatija jedna je od najčešćih razloga kronične bubrežne bolesti. Upravo je u 60 % pacijenata sa stupnjem 5 kronične bubrežne bolesti dokazana šećerna bolest te ti pacijenti moraju prolaziti proces hemodijalize. Nažalost smrtnost pacijenata na hemodijalizi unutar godine dana je 20%.(2) Iako je došlo do velikog razvoja u liječenju šećerne bolesti tip 1 otkrićem molekule inzulina 1922. godine, razvojem tehnologije mjerenja razine glukoze u krvi i razvitkom terapijskih mogućnosti liječenja same bolesti, bolest još uvijek ima veliki negativni učinak na kvalitetu života osoba oboljelih od šećerne bolesti. Ukoliko je riječ o tipu 1 šećerne bolesti, simultana transplantacija bubrega i gušterače revolucionarni je zahvat koji dovodi i do prestanka potreba za hemodijalizom kod ovih pacijenata te istovremeno do izlječenja šećerne bolesti što omogućuje veliko poboljšanje kvalitete, a i produljenje života samih pacijenata. Prvu klinički uspješnu simultanu transplantaciju bubrega i gušterače izveli su 1966.godine Lillihei i Kelly.(3) Pacijent je odbacio gušteraču i preminuo 13 dana kasnije, no razvojem tehnologije, unapređenjem kirurških tehnika i otkrivanjem novih imunosupresivnih lijekova kroz sljedećih 50 godina dolazi do velikog napretka u uspješnosti samog zahvata te je simultana transplantacija bubrega i gušterače postala zlatni standard u liječenju pacijenata sa šećernom bolesti i kroničnom bubrežnom bolesti petog stupnja.(4) Sam zahvat kompleksniji je i rizičniji od samostalne transplantacije bubrega, no dugoročno gledano pacijent ima bolje izgleda preživljenja presatka gušterače i bubrega kao i smanjenja komplikacija nakon simultane transplantacije. Samostalna transplantacija gušterače u većini se slučajeva izbjegava zbog rizika same operacije, postoperativnih komplikacija i cjeloživotne potrebe za uzimanjem imunosupresivne terapije. Dokazano je da je kod tih pacijenata kvaliteta života pala u odnosu na život prije operacije.(5)

Za sami zahvat transplantacije od velike je važnosti i dobar sistem darivatelja organa. Upravo iz toga je razloga Republika Hrvatska postala punopravna članica udruženja „Eurotransplant“ 2007. godine pomoću kojeg međusobno s ostalim članicama surađuje i dogovara prijem i slanje

doniranih organa.

Prva simultana transplantacija bubrega i gušterače u Republici Hrvatskoj izvedena je u Rijeci 1994. godine, no sama operacija nije bila uspješna. Prvu uspješnu simultanu transplantaciju bubrega i gušterače u Republici Hrvatskoj izveo je Stipislav Jadrijević sa svojim timom u Kliničkoj bolnici „Merkur“ u Zagrebu 2003. godine. Od tada započinje program simultane transplantacije bubrega i gušterače u Republici Hrvatskoj u Kliničkoj bolnici „Merkur“.(6) Bio je to revolucionarni početak transplantacija gušterača u Republici Hrvatskoj te se nastavio sve do danas. Do 2023. godine u Kliničkoj bolnici „Merkur“ provedene su ukupno 142 simultane transplantacije bubrega i gušterače te je Hrvatska prema tim brojkama pri samom vrhu u transplantacijama bubrega i gušterače po milijun stanovnika.

4. Povijest razvoja simultane transplantacije bubrega i gušterače

Prvi su zahvat simultane transplantacije bubrega i gušterače izveli Kelly i Lillehei sa suradnicima u Mayo Memorial Bolnici Sveučilišta u Minnesoti 1966. godine na 28.-godišnjem pacijentu koji je bolovao od šećerne bolesti tipa 1 s razvijenom uremijom.(7) Tijelo i rep gušterače donora transplantirani su u lijevu ilijačnu udubinu izvan peritoneuma s terminolateralnim anastomozama celijačnog stabla i portalne vene sa zajedničkim ilijačnim žilama, dok je gornja mezenterička vena anastomozirana terminolateralno s vanjskom ilijačnom venom. Gušteračin vod je ligiran.(7) Sama operacija prošla je uspješno te je pacijent razvio normalne koncentracije glukoze i serumskog inzulina bez potrebe uzimanja vanjskog inzulina postoperativno. Kako u to vrijeme imunosupresivna terapija nije bila do te mjere razvijena, pacijent je dobivao velike količine kortikosteroida kako bi se spriječilo odbacivanje organa što je uzorkovalo ponovnu potrebu za vanjskim inzulinom nakon 6 dana.(4) Istovremeno pacijent razvija pankreatitis vjerojatno uzrokovan ligacijom gušteračinog voda. Iz tog su razloga Kelly i Lillehei bili primorani izvaditi transplantiranu gušteraču, a nedugo nakon je i transplantirani bubreg odbačen. Pacijent je preminuo 13 dana nakon početnog zahvata transplantacije zbog plućne embolije.(4) Iako je pacijent preminuo, uspješno je dokazana mogućnost izvođenja ovog zahvata što je potaknulo na daljnji razvoj tehnike operacije. Upravo je Lillehei sa suradnicima izveo drugi zahvat simultane transplantacije u kojoj je umjesto ligature gušteračinog voda provedena roux-en-Y duodenojejunosoma te je sam transplantirani organ bio funkcionalan 4 mjeseca nakon operacije. U sljedećih 6 godina Lillehei i njegov tim izveo je 12 slučajeva transplantacije gušterače s maksimalnom funkcionalnošću organa 12 mjeseci. (8)

Do 1980. godine samo 105 transplantacija gušterače je provedeno, većinom u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD).(9) Londonski kirurg Bewick razvija novu tehniku u kojoj gušteračin vod ostavlja otvorenim. Sama tehnika nije prihvaćena jer je došlo do razvoja peritonitisa i ascitesa u transplantiranog pacijenta.(3) U studenom 1981. Gliedman je izveo prvu transplantaciju u kojoj egzokrini sekret gušterače usmjerava preko anastomoze Wirsunogovog kanala i uretera i izlučivanjem putem mokraćnog sustava izvan tijela.(10) Njemački kirurg Sollinger 1983. razvija, na temelju ideja Gliedmana, tehniku anastomoze gušteračinog voda s mokraćnim mjehurom (11), a tu tehniku usavršuju Corry i Ngheim sa

Sveučilišta u Iowi koji anastomoziraju duodenum s mokraćnim mjehurom te na taj način rješavaju problem izlučivanja egzokrinog sekreta gušterače.(12) Veliki dobitak ovog načina izlučivanja je u tome što se na ovaj način mogla pratiti koncentracija urinarne amilaze u urinu i na taj način ranije dijagnosticirati odbacivanje transplantirane gušterače. Upravo iz toga razloga 1990.-ih godina ova tehnika bila je izbor mnogih klinika. Problem same tehnike bile su učestale infekcije mokraćnog mjehura, hematurija, a u težim slučajevima zbog gubitka natrijevog bikarbonata dolazilo je i do razvoja metaboličke acidoze. Dubernard 1978. godine razvija novu tehniku u kojoj u gušteračin vod ubrizgava polimer neopren kako bi uzrokovao fibrozu tkiva te na taj način spriječio izlučivanje egzokrinog dijela gušterače i izbjegao komplikacije sekreta.(13,14)

Same tehnike i danas se koriste, no 2000.-ih godina tehnika izbora postaje enteralna sekrecija egzokrinih sokova gušterače te je prema statistici Svjetskog registra za transplantacije gušterače upravo ta tehnika korištena u više od 90% slučajeva u periodu od 2012. do 2021.(15) Otkrićem ciklosporina A te uvođenjem trostruke imunosupresivne terapije (ciklosporin A, azatioprin i kortikosteroidi) dolazi do napretka u duljini života transplantiranih organa. Dok je od 1966. do 1977. funkcionalnost presatka nakon jedne godine bila samo 5%, uvođenjem azatioprina i ciklosporina A, jednogodišnja funkcionalnost raste na preko 50%. (16). Starzl 1989. uvodi tacrolimus u režim imunosupresije, a sredinom 1990.-ih Sollinger uvodi mikofenolat mofetil. Od prve transplantacije pa sve do danas, ukupno je preko 67000 pacijenata oboljelih od šećerne bolesti bilo podvrgnuto transplantaciji gušterače i bubrega s trogodišnjim preživljenjem pacijenata u 2022. godini od preko 90%, trogodišnjom funkcionalnošću transplantirane gušterače od preko 86%. te bubrega od preko 90%.(15)

5. Primatelj organa

5.1 Indikacije

Prva i glavna indikacija za simultanu transplantaciju bubrega i gušterače je kronična bubrežna bolest stupnja 4 ili 5 s udruženom šećernom bolešću. Vodi se velika polemika u transplantacijskom svijetu treba li ovaj zahvat biti ograničen samo na pacijente oboljele od prvog tipa šećerne bolesti ili se na transplantacijske liste trebaju stavljati i pacijenti oboljeli od drugog tipa šećerne bolesti. Naravno sama patofiziologija ovih dvaju tipova bolesti posve je drugačija. U tipu 1 šećerne bolesti dolazi do autoimunog uništavanja beta langerhansovih stanica što posljedično uzrokuje nemogućnost lučenja hormona inzulina, a taj manjak inzulina uzrokuje epizode hiperglikemije. Povišena razina glukoze u krvi osim akutnih smetnji kronično vodi i do razvoja brojnih mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija, jedna od kojih je i nefropatija.(17) Za razliku od ovog, tip 2 šećerne bolesti razvija se u većini slučajeva u sklopu metaboličkog sindroma kod osoba starije životne dobi u odnosu na tip 1. Dijelom zbog genetike, a dijelom i zbog svog načina života te unosa povećanih količina ugljikohidrata dolazi do razvoja inzulinske rezistencije na perifernim stanicama, što uzrokuje povećanu proizvodnju inzulina u beta langerhansovim stanicama u gušterači te nakon određenog perioda dolazi do zamora proizvodnje tih istih stanica i posljedičnog razvoja hiperglikemija. Upravo iz ovih informacija vidimo i razliku u samim pacijentima; većina osoba oboljelih od šećerne bolesti tip 1 mlađe je životne dobi, s indeksom tjelesne mase manjim od 30, dok su pacijenti s tipom 2 većinski starije životne dobi i pretili.(18) Iz tog razloga u smjernicama iz 2020. godine organizacije pod nazivom „Kidney disease improving global outcome“ navedeno je kako bi samo pacijente sa šećernom bolesti tip 1 trebali uzeti u obzir za zahvat simultane transplantacije bubrega i gušterače(19). No, neki autori smatraju kako bi se o transplantaciji trebalo razmatrati i kod osoba oboljelih od tipa 2 ovisnih o uzimanju inzulina s indeksom tjelesne mase ispod 30 kg/m². U prilog tome mišljenju ide i meta analiza koja statistički dokazuje da, iako su pacijenti s tipom 2 stariji i većinom imaju prekomjernu tjelesnu masu, jednogodišnje i petogodišnje preživljenje kao i jednogodišnja i petogodišnja funkcionalnost gušterače i bubrega nakon zahvata simultane transplantacije slične su kao i kod pacijenata sa šećernom bolesti tipa 1. (18) Osim potvrđene dijabetičke nefropatije s glomerularnom filtracijom manjom od 20 mL/min/1.73m², prisutnost dodatne mikrovaskularne ili makrovaskularne angiopatije

indikacija je za provođenje zahvata. Također pacijent mora biti u stanju izdržati sami zahvat te nakon zahvata podnijeti uzimanje immunosupresivne terapije.(2)

5.2 Kontraindikacije

Svaki kirurški zahvat ima i svoje kontraindikacije za izvođenje. Kontraindikacije možemo podijeliti na apsolutne i relativne. Ejekcijska frakcija srca manja od 50%, nedavni infarkt miokarda, značajna kardiovaskularna bolest s teškom koronarnom bolesti, neizlječivi zloćudni tumor primjer su apsolutnih kontraindikacija.(20) U tu skupinu još spadaju i trenutna sepsa, aktivna peptična ulkusna bolest te teška psihijatrijska bolest zbog koje se pacijent ne bi pridržavao uputa liječnika.

Iako relativne kontraindikacije ne odbacuju mogućnost samog zahvata, pacijenti s jednom od tih kontraindikacija imaju puno veće šanse za razvoj operativnih i postoperativnih komplikacija. U relativne kontraindikacije ubrajaju se cerebrovaskularni događaj s dugotrajnim oštećenjem, infekcija virusom humane imunodeficijencije (HIV), hepatitisa B i C, indeks tjelesne mase veći od 30 kg/m^2 , bolest renalne arterije ili aorte, te pušenje i konzumacija alkohola ili droga. Neki autori smatraju i kako bi dob trebala biti dio relativnih kontraindikacija. Srednja životna dob pacijenta prilikom zahvata simultane transplantacije bubrega i gušterače u svijetu je 40 godina te su puno vjerojatnije postoperativne komplikacije kod pacijenata starijih od 60 godina.(20)

6. Darivatelj organa

Prilikom zahvata simultane transplantacije gušterače i bubrega od velike su važnosti osobine darivatelja, vrijeme od same eksplantacije organa do presađivanja te tehnika izvođenja same transplantacije. Upravo iz tog su razloga osmišljena i dvije vrijednosne skale pomoću kojih je moguće odrediti može li osoba biti donor gušterače ili ne. Prvu vrijednosnu skalu pod nazivom „Pre-Procurement Pancreas Suitability Score (P-PASS)“ osmislio je Savjetodavni odbor Eurotransplanta za gušteraču 2008. godine. Raspon ove bodovne skale je od 9 do 27 te se računa na temelju 9 kliničkih parametara specifičnih za donora, uključujući dob pacijenta i indeks tjelesne mase, duljinu boravka na odjelu intenzivne njege, pojavu srčanog zastoja te razine natrija, amilaze, lipaze, adrenalina i dopamina u serumu.(21) Vrijednost manja ili jednaka 17 smatrala se optimalnom za mogućnost donacije gušterače. Tijekom godina razne studije nisu dokazale povezanost između vrijednosti P-PASS skale i dugoročnog preživljenja transplantata te je 2020. godine odlučeno kako će se P-PASS skala zamijeniti modificiranim Indeksom rizika donora gušterače (PDRI).(22) Indeks rizika donora gušterače (PDRI), koji su Axelrod i suradnici objavili 2010. godine, trenutno se koristi za predviđanje jednogodišnjeg preživljenja presađene gušterače kao sustav bodovanja. PDRI je kreiran korištenjem 10 parametara donora i vremena očuvanja gušterače za populaciju SAD-a. Parametri donora su sljedeći: spol, dob, crna rasa, azijska rasa, indeks tjelesne mase, visina, uzrok smrti, CVI/moždani udar kod transplantacije gušterače nakon transplantacije bubrega, donacija nakon srčane smrti i koncentracije serumskog kreatinina.(23) PDRI je dizajniran tako da medijan donora ima indeks rizika donora od 1,0. Viši indeks rizika donora ukazuje na veći rizik od neuspjeha presatka. Dobrim se smatra svaki indeks manji od 1.57. Upravo je J. Blok sa suradnicima pokazao kako P-PASS nema prediktivnu vrijednost za preživljenje presatka gušterače, dok PDRI ima značajnu prediktivnu vrijednost preživljenja presatka gušterače. (24)

Prema statistici Svjetskog registra za transplantacije gušterače, u razdoblju 2012.-2021. više od 75% darivatelja gušterače u svijetu je mlađe od 30 godina, većinom muškog spola bijele rase.(15) Medijan godina darivatelja gušterače u državama članicama Eurotransplanta u 2023. godini bio je 28 godina.(22) Indeks tjelesne mase darivatelja većinski je unutar normalnih vrijednosti (18.5-24.9).(15) Upravo je to od velike važnosti jer kod gušterača s većim udjelom infiltracije masnog tkiva dolazi do bitnih promjena tijekom uzimanja organa od donora. Prvo dolazi do formiranja mikrovezikularnih kapljica masti prilikom hlađenja organa koje zatim

pospješuju mikrovaskularne okluzije i mogu dovesti do razvoja tromboza presatka.(25) Osim toga prilikom reperfuzije organa nakon perioda ishemije dolazi do direktne upale tog eksczesivnog masnog tkiva što posljedično dovodi do razvoja upale gušterače.(26) Trauma je prijavljena kao najčešći uzrok smrti darivatelja gušterače iz čega je vidljivo i zašto je darivatelj češće muškog spola.(15)

Pacijenti sa šećernom bolesti i kroničnom bubrežnom bolesti stadija 4 i 5 imaju osim simultane transplantacije i mogućnost samostalne transplantacije bubrega sa žive ili preminule osobe. Te 2 operacije jednostavnije su za izvođenje, uzrokuju manje komplikacija, ali prema istraživanjima dugoročno gledano simultana transplantacija bubrega i gušterače ima bolje trogodišnje i petogodišnje preživljenje pacijenata, a i organa u odnosu na samostalnu transplantaciju bubrega.(27,28)

7. Postupak transplantacije

7.1 Tipovi transplantacije gušterače

Zahvat transplantacije gušterače i dan danas, nakon skoro 60 godina od prve transplantacije predstavlja izrazito tehnički kompliciranu operaciju upravo zbog svoje specifične i kompleksne krvne opskrbe. Upravo iz toga su razloga razvijene razne tehnike ovog zahvata kako bi se u što većoj mjeri smanjile komplikacije te poboljšala učinkovitost transplantiranih organa. Kada specifično govorimo o transplantaciji gušterače, postoje 4 tipa transplantacija. Prvi tip je transplantacija samo gušterače većinski rezervirana za pacijente sa šećernom bolesti tipa 1 i izrazitim i učestalim epizodama hipoglikemija i potrebnim hospitalizacijama unatoč intenzivne terapije inzulinom. Takvi pacijenti u većini slučajeva imaju normalan rad bubrega.(29) Problem kod ovog tipa transplantacije je nešto veći gubitak presađakaa zbog tehničkih problema te učestale komplikacije uzrokovane povećanim imunogenim odgovorom duodenuma i gušterače.(17) Drugi tip transplantacije je transplantacija gušterače nakon već obavljene transplantacije bubrega. Prednost ovog tipa transplantacije je da smanjuje stopu mortaliteta i morbiditeta kod pacijenata kojima je potrebna dijaliza tako što se pacijentu što ranije transplantira bubreg sa živog donora, a nakon toga slijedi transplantacija gušterače s preminulog donora. Iako je prije desetak godina ovaj tip transplantacije također imao lošije rezultate u odnosu na simultanu transplantaciju, razvojem i napredovanjem novih tehnika uspješnost operacija je slična te tip operacije većinski ovisi o dostupnosti organa i duljini čekanja istih. Treći tip transplantacije gušterače je izolirana transplantacija Langerhansovih otočića. Samo 1-2% stanica gušterače ima endokrinu funkciju te je u zadnjih 20 godina došlo do iznimnog napretka tehnika i tehnologije koja omogućuje izolaciju tih stanica.(30) Sama tehnika sastoji se od nekoliko koraka prilikom kojih se stanice otočića odvajaju od stanica koje imaju egzokrinu funkciju procesima enzimatske razgradnje, centrifugiranja, pročišćivanja i uzgojem na kulturi te se taj produkt zajedno s transplantacijskim medijem transplantira kroz venu portu perkutanom kateterizacijom i stanice gušterače se nastane unutar jetrenog tkiva. Do 2017. godine u svijetu je provedeno 1500 transplantacija ovog tipa.(30) Najveći problem ovog tipa transplantacije su dostupnost tehnologije i cijena same izolacije stanica, no ovaj tip transplantacije definitivno ima svoje mjesto u budućnosti razvoja transplantacije gušterače. Četvrti i najčešće korišteni tip transplantacije gušterače je simultana transplantacija bubrega i

gušterače. U većini slučajeva organi dolaze od istog preminulog donora, rijetko od različitih, a još rjeđe jedan organ dolazi od živog donora. U periodu od 2012. do 2021. prema zapisima Svjetskog registra za transplantacije gušterače više od 80% transplantacija gušterače u svijetu provedeno je ovim tipom operacije.(15) Simultana transplantacija bubrega i gušterače jedini je oblik transplantacije gušterače koji se obavlja u Republici Hrvatskoj.

7.2 Eksplantacija organa

Prije same eksplantacije organa, preminula osoba prolazi rigoroznu procjenu zadovoljava li kriterije za transplantaciju organa. Za osobe s moždanom odnosno srčanom smrću uvijek je cilj višestruka ekstrakcija organa kako bi nekoliko pacijenata moglo primiti novi organ. Prije same operacije donoru se intravenski daje antibiotik i 1 gram metilprednizolona. Sto mL 5% Betadina daje se kroz nazogastričnu sondu kako bi došla do duodenuma i tamo ostala. Početni rez prostire se od jugularne udubine sve do pubične simfize. Režu se slojevi tkiva te se ulazi u abdomen i radi pregled organa gdje se traže znakovi oštećenja ili maligniteta. Ukoliko se ne utvrde oštećenja, započinje se s pristupom na distalnu aortu. Proksimalno od bifurkacije aorte stavlja se dacron 2 šav kako bi ligirali distalnu aortu prije hladne perfuzije. Postavlja se i drugi dacron 2 šav nekoliko centimetara proksimalno koja će koristiti za učvršćivanje kanile za hladnu perfuziju. Prva po redu nakon aorte je disekcija jetre, a nakon nje priprema gušterače. Odvajanjem i ligiranjem gastrokoličnog ligamenta prikazuje se prednja površina gušterače. Kirurg pregledava površinu i traži eventualna oštećenja, hematome ili kalcifikate zbog koje bi se gušterača odbacila. Prikazuje se donji rub gušterače te se prikazuju gornja mezenterična vena i arterija koje se podvezuju.(31)

Kako je distalni dio aorte je podvezan dacron 2 šavom koji je kirurg postavio ranije, postavlja se vaskularna klema 5 centimetara proksimalno kako bi se zaustavila cirkulacija i omogućila arteriotomija i umetnula kanila koja se učvrsti stavljenim drugim dacron 2 šavom. Vaskularna klema se otpusti i započinje se s hladnom perfuzijom. Krv i perfuzijska otopina dreniraju se postavljenim drenom u donjoj šupljoj veni. Sam proces hladne perfuzije traje otprilike 20 minuta.

Gušterača se može eksplantirati zajedno s dijelom duodenuma i slezenom ili u bloku s jetrom. Potreban je dio duodenuma kako bi se omogućila odvodnja egzokrinih sokova gušterače u primatelja. Linearnim staplerom za gastrointestinalne anastomoze (GIA) reseca se duodenum

distalno od pilorusa. Gušterača se odvoji od svojih prednjih ligamenata te se uzdigne i učini disekcija stražnjih ligamenata. Gornja mezenterička arterija se prereže te se cijela gušterača zajedno sa slezenom i duodenumom izvadi i stavi u posudu punu hladnog ledenog otapala.

Bubrezi se ekstrahiraju posljednji od svih abdominalnih organa te zbog toga tijekom cijele operacije moraju biti dobro ohlađeni kako ne bi došlo do oštećenja prilikom čekanja.(32) Crijeva se postave superiorno te se zajedno prikažu aorta, donja šuplja vena i bubrezi. Bubrežna arterija i vena prerežu se zasebno zajedno s malim dijelovima aorte odnosno donje šuplje vene. Nakon toga prikaže se ureter te se zajedno s dijelom okolnog tkiva odigne od stražnjih struktura i prereže. Tada se unutar Gerotine fascije odigne bubreg te se stražnja strana odvoji od psoasnog mišića i stavi u posudu s ledenom otopinom.(31)

Za transplantaciju gušterače jako je važna i eksplantacija zajedničke ilijačne arterije s bifurkacijom na unutarnju i vanjsku ilijačnu arteriju iz razloga što se od zajedničke ilijačne arterije i unutarnje odnosno vanjske ilijačne arterije uzima presadak u obliku slova Y za rekonstrukciju arterije splenike i gornje mezenteričke arterije.(33,34)

Organi se stavljaju zasebno u prvu sterilnu vreću u kojoj je 700-100 mL UW otopine. Ta vreća se zatim stavlja u drugu vreću unutar koje se nalazi 1L rashlađene fiziološke otopine te se sve zajedno stavi u treću vreću i unutar hladnjaka transportira u bolnicu primatelja.(31)

7.3 Implantacija organa

Dolaskom organa u bolnicu u kojoj će se izvršiti transplantacija započinje proces implantacije organa. Sam proces transporta ne bi trebao biti duži od 12 sati kako bi se smanjile moguće komplikacije i oštećenje organa.(5) Operacija započinje takozvanom „back table“ pripremom gdje se uklanja višak masnog tkiva te pripremaju krvne žile za anastomozu s primateljevim krvnim žilama.(4) Upravo je ta priprema od ključne važnosti kako bi se smanjile postoperativne komplikacije.(2) Nakon uklanjanja slezene vaskularna proteza u obliku slova Y postavlja se na arteriju spleniku i gornju mezenteričku arteriju (arterije koje opskrbljuju krvlju gušteraču) kako bi ostvarili jedinstvenu krvnu žilu i omogućili lakše anastomoziranje na zajedničku ilijačnu arteriju.

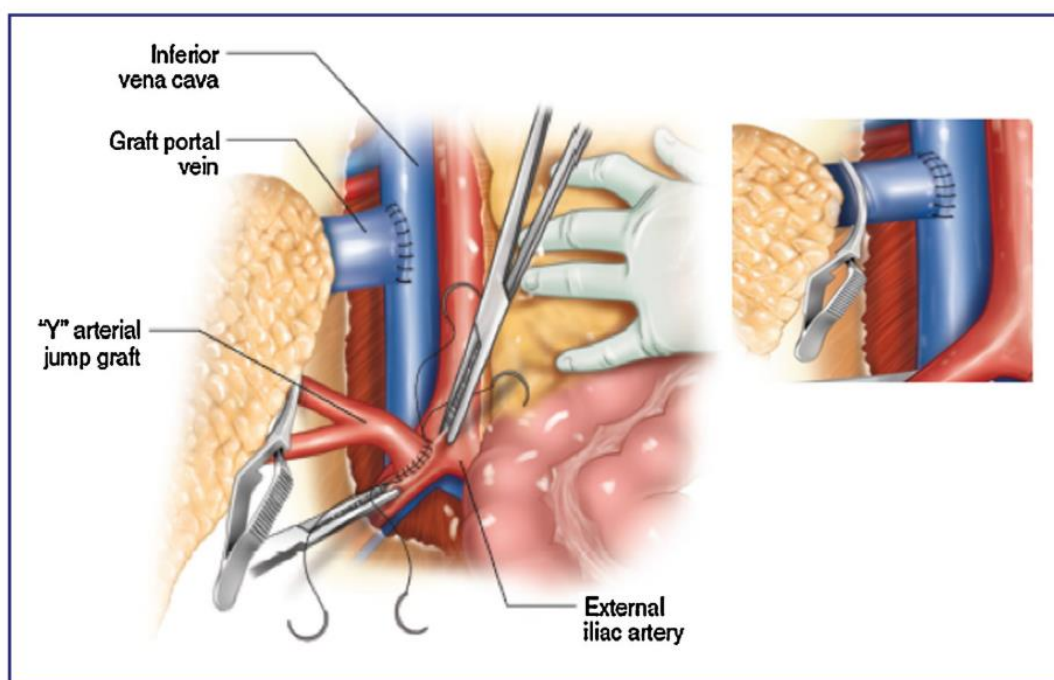
Gušterača se najčešće implantira u desnu ilijačnu ložu intraperitonealno, dok se bubreg

najčešće implantira u lijevu ilijačnu ložu ekstraperitonealno.(5) Prvo se izvodi implantacija gušterače pa nakon nje bubrega. Bolesni odnosno nefunkcionalni organi u pravilu se ne uklanjaju iz abdomena primatelja. Zbog kompleksnosti same operacije razvijeno je preko 40 tehnika načina izvođenja zahvata.(35) Dva su glavna pitanja vezana uz način izvođenja dvaju anastomoza. Prvo je vezano uz vensku drenažu gušterače gdje postoje dva glavna načina, jedan je terminolateralno anastomoziranje portalne vene presatka s gornjom mezenteričkom venom primatelja što je fiziološki, ali je i teža tehnika izvođenja te drugi način, terminolateralno anastomoziranje portalne vene presatka s donjom šupljom venom ili zajedničkom ilijačnom venom gdje se direktno povezuje gušterača na sistemsku vensku odvodnju.(5,31) Upravo ta sistemski odvodnja dovodi do razvoja hiperinzulinemije i hiperlipidemije jer se gubi učinak prvog prolaska kroz jetru u kojem se do 50 % inzulina gubi iz krvotoka.(36) Prema teoriji, hiperinzulinizam bi trebao dovoditi do bržeg razvoja ateroskleroze, no u praksi to nije dokazano.(33) Prema raznim provedenim studijama nema razlike između funkcionalnosti gušterače i bubrega između oba načina venske drenaže te se u zadnjih 10 godina u 80% slučajeva radi sistemski venska odvodnja.(5) Drugo je pitanje vezano uz drenažu egzokrinih sokova gušterače gdje također postoje dva glavna načina. Moguće je anastomozirati duodenum s mokraćnim mjehurom ili s tankim crijevom, u većini slučajeva jejunumom.(37,38) Iako duodenovezikularna anastomoza ima nekoliko prednosti u odnosu na crijevnu drenažu, zbog jako izraženih i brojnih komplikacija navedenih ranije polako se napušta ta tehnika te je u periodu od 2012. do 2021. u SAD-u u 95% slučajeva provedena crijevna drenaža egzokrinih sokova gušterače.(15) Prema statistici Svjetskog registra za transplantacije gušterače u svijetu se najčešće izvodi crijevna drenaža egzokrinih sokova gušterače zajedno sa sistemskom venskom drenažom te će ta tehnika biti i opisana.

Učini se medijalna transperitonealna incizija u ravnini pupka. Pristupa se zajedničkim ilijačnim žilama i donjoj šupljoj veni odizanjem cekuma i desnog kolona. Preparira se nekoliko centimetara zajedničke ilijačne arterije kako bi se omogućila anastomoza. Isto tako se preparira i donja šuplja vena i pripremi za anastomozu. Na donju šuplju venu se postavi klema i izvrši longitudinalna venotomija. Presadak se vadi iz konzervacijske tekućine i postavlja u operativno polje. Izvrši se terminolateralna anastomoza portalne vene donora i donje šuplje vene primatelja. Nakon formiranja anastomoze ukloni se klema. Nakon izvršene anastomoze venske odvodnje prelazi se na anastomozu arterijske odvodnje.(35) Ranije pripremljenu Y vaskularnu protezu anastomozira se terminolateralno na desnu zajedničku ilijačnu arteriju.(33) Anastomoza duodenuma izvršava se najčešće laterolateralnom anastomozom s jejunumom, otprilike 20-60 cm distalno od Treitzovog ligamenta.(39) Izvodi se šav u dva sloja kako bi se

omogućila čvrstoća anastomoze i spriječila rane komplikacije kao curenje anastomoze i posljedično razvijanje peritonitisa i sepse koje su po život opasne za pacijenta.

Nakon transplantacije gušterače prelazi se na transplantaciju bubrega. Izvodi se u većini slučajeva u lijevu ilijačnu ložu ekstraperitonelano. Krvne žile presatka anastomoziraju se s lijevim zajedničkim ilijačnim krvnim žilama dok se ureter anastomozira na mokraćni mjehur primatelja.(39)



Slika 1 Shematski prikaz terminolateralne anastomoze vene porte donora i donje šuplje vene primatelja te y presatka donora i zajedničke ilijačne arterije primatelja. Prema: Badet i suradnici; Preuzeto i uređeno (35)

8. Komplikacije

Komplikacije su moguće nakon svakog kirurškog zahvata te su relativno česte unutar prve godine od zahvata simultane transplantacije bubrega i gušterače, češće nego kod samostalne transplantacije bubrega.(4) Same komplikacije javljaju se zbog težine izvođenja transplantacije ali i zbog djelovanja imunosupresije te stanja pacijenta prije same operacije. Upravo iz toga je razloga preoperativna obrada pacijenta od iznimne važnosti kako bi ranije dijagnosticirali i liječili komplikacije uzrokovane dugogodišnjom šećernom bolešću.(6) Osim toga također je dokazano kako pacijenti podvrgnuti zahvatu simultane transplantacije imaju veći perioperativni rizik razvijanja komplikacija opasnih po život i posljedične smrti.(4) Iako je tehnika napredovala u zadnjih 30 godina, od 1988. do 2010. u većini slučajeva radilo se o komplikaciji uzrokovanoj presatkom gušterače.(40)

Komplikacije simultane transplantacije možemo podijeliti na rane i kasne. Isto tako komplikacije se razlikuju ovisno o tehnici izvođenja samog zahvata, tako da kod anastomoza duodenuma s mokraćnim mjehurom dolazi do razvoja različitih komplikacija u odnosu na komplikacije kod tehnike laterolateralne anastomoze duodenuma i jejunuma.(41)

Odbacivanje transplantirane gušterače ozbiljna je komplikacija koja se može javiti nakon transplantacije gušterače. Odbacivanje može biti akutno ili kronično te je od velike važnosti što prije prepoznati znakove odbacivanja kako bi se spriječio gubitak organa i samim time očuvalo zdravlje pacijenta. Simptomi akutnog odbacivanja mogu biti suptilni i uključuju bol u trbuhu, groznicu, povraćanje, povećanje razine glukoze u krvi i povišene enzime gušterače.(42) Dijagnoza se postavlja na temelju kliničkih simptoma, laboratorijskih testova (povišene razine amilaze, lipaze i glukoze), biopsije gušterače i slikovnih metoda kao što su ultrazvuk ili CT. Liječenje se započinje povećanjem doze imunosupresivnih lijekova. Ukoliko ne dolazi do poboljšanja pacijentu se propisuju novi imunosupresivni lijekovi.(43) Kronično odbacivanje ostaje glavni uzrok dugoročnog otkazivanja presatka nakon 1 godine, javljajući se kod 10% pacijenata. Ono može biti rezultat ponavljanih epizoda akutnog odbacivanja s naknadnom fibrozom, atrofijom i konačnim gubitkom funkcije presatka. Stoga, efikasni protokoli imunosupresije i pažljivo praćenje funkcije presatka gušterače i bubrega su najbolji način za prevenciju. Nalazi slikovnih testova kod akutnog i kroničnog odbacivanja su relativno nespecifični i nepouzdana, što otežava dijagnosticiranje. Odbacivanje se mora potvrditi biopsijom transplantirane gušterače, najčešće perkutano uz pomoć ultrazvuka.(44) Liječenje se temelji na promjeni imunosupresivne terapije i kirurškoj intervenciji, no u više od 50%

slučajeva uklanjanje presatka gušterače jedina je opcija liječenja.(44)

Tehnički neuspjeh transplantacije smatra se gubitkom presatka unutar prva 3 mjeseca od operacije zbog neimunogenog uzroka. Neki od tih uzroka su tromboza vaskularne anastomoze, krvarenja, pankreatitis, infekcije, curenje anastomoze i formiranje fistula. Na području SAD-a u periodu od 2012. do 2021. tehnički neuspjeh operacije bio je problem u 4-5% slučajeva.(15) Najčešći razlog tehničkog neuspjeha operacije i samim time ranog gubitka presatka vaskularna je tromboza anastomoze s incidencijom od 3 do 10 %.(5) Klinički se prezentira neobjašnjenom hiperglikemijom, napetošću abdomena iznad područja presatka, povećanjem presatka te hipotenzijom tahikardijom i pogoršanjem općeg stanja pacijenta.(5,45) Čimbenici koji dovode do učestalije tromboze presatka vezani su uz donora (starost darivatelja, hemodinamička nestabilnost i cerebrovaskularni uzrok smrti darivatelja), ali i duljina hladne ishemije presatka kao i loša tehnika izvođenja samog zahvata.(45) Dijagnoza se postavlja uz pomoć ultrazvuka, kompjuterizirane tomografije (CT) ili magnetske rezonance (MR) abdomena.(45) Nakon dijagnoze tromboze radi se eksplorativna laparotomija te je u većini slučajeva potrebno ukloniti presadak gušterače.(46)

Pankreatitis presatka druga je moguća komplikacija s prevalencijom od 35%.(5) Relativno se teško dijagnosticira jer se klinički prezentira bolom u trbuhu i porastom vrijednosti amilaza u krvi, što se viđa relativno često u ranom postoperativnom periodu. Osim već gore navedenih čimbenika rizika i tehnika dreniranja preko mokraćnog mjehura također je relativni čimbenik razvoja pankreatitisa. Posljedično pankreatitis može dovesti do raznih novih komplikacija koje uključuju peripankreatični apsces, nekrozu gušterače te formiranje fistule i pseudociste.(45) U težim slučajevima može doći i do poremećaja respiratornog sustava.(20) Liječenje blažih slučajeva temelji se na konzervativnim načinima, dok je u težim slučajevima potrebna reoperacija i uklanjanje presatka.(5)

Dehiscencija anastomoze i posljedično curenje sadržaja iz duodenuma još je jedna od mogućih komplikacija simultane transplantacije. Lako se dijagnosticira cistografijom ukoliko je tehnika izvođenja bila drenaža egzokrinog sadržaja preko mokraćnog mjehura, no ako je tehnika izvođenja egzokrinog sadržaja gušterače preko crijeva primatelja dijagnoza se teško postavlja. Klinički se prezentira kao bol u trbuhu, febrilitet i povraćanje te se dijagnoza najčešće postavlja uz pomoć CT snimke abdomena.(45) Potrebna je relaparotomija kako bi popravili oštećenu anastomozu ili prelazak na „Roux-en-Y“ drenažu, a u težim slučajevima potrebno je ukloniti presadak.(5)

Intraabdominalno krvarenje sljedeća je moguća komplikacija zahvata. Uzrok krvarenja može biti problem anastomoza krvnih žila, krvarenje unutar parenhima gušterače ili djelovanje

sistemske antikoagulantne terapije. Ukoliko se razvije izrazit hematoma oko samog presatka mora se razmatrati i o kirurškoj eksploraciji i evakuaciji hematoma kako ne bi došlo do razvoja infekcije hematoma.(45) Samo krvarenje kao uzrok gubitka presatka jako je rijetko.(5)

Infekcija nakon transplantacije jedna je od komplikacija koja se razvija u pacijenata. Prema studijama Michalak i suradnika odnosno Schreiber i suradnika, najčešći uzročnik su bakterije, drugi najčešći virusi, a treći i najopasniji gljive.(47,48) Usporedbom tih dvaju studija vidljivo je kako incidencija infekcija u zadnjih 20 godina iznimno opada. Upravo su u studiji Michalak i suradnika iz 2005. dokazana 102 slučaja posttransplantacijske infekcije kod 51 pacijenta unutar studije te su infekcije bile glavni razlog smrti pacijenata.(48) Za razliku od toga u studiji Schreiber i suradnika iz 2022. , tek je 18 pacijenata od njih 108 razvilo infekciju. Dijagnoza infekcije relativno je zahtjevna jer se ne prezentira znakovima kojima se prezentira kod imunokompetentnih ljudi.(49) Može zahvatiti razne slojeve operacijske rane od površinske pa sve do dubokih slojeva. U studiji Schreiber i suradnika najčešće su infekcije bile oko samog presatka i duboke infekcije rane (38.9% i 44.4%).(47) Ovisno o razini infekcije ovisit će i modalitet liječenja, od lokalne obrade rane do drenaže i intravenske primjene antibiotika.(5)

9. Imunosupresivna terapija

Otkrićem imunosupresivne terapije i njenim napretkom dolazi i do velikog napretka u uspješnosti presađivanja organa pa tako i bubrega i gušterače. Imunosupresivna terapija igra ključnu ulogu u transplantaciji organa, omogućavajući preživljavanje presađenih organa i poboljšanje kvaliteta života pacijenata. Nakon transplantacije, tijelo prirodno prepoznaje novi organ kao strano tijelo i pokušava ga odbaciti. Imunosupresivni lijekovi djeluju tako da suzbijaju imunološki odgovor tijela, smanjujući rizik od odbacivanja presađenog organa.

Postoji nekoliko vrsta imunosupresivnih lijekova koji se često koriste u kombinaciji kako bi se postigao optimalan balans između prevencije odbacivanja i minimiziranja nuspojava. Kortikosteroidi kao što je prednizon koriste se za brzo suzbijanje imunološkog odgovora. Inhibitori kalcineurina, kao što su ciklosporin i takrolimus, ciljaju ključne stanice imunološkog sistema, sprečavajući njihovu aktivaciju. Antimetaboliti, poput mikofenolat mofetila i azatioprina, ometaju proliferaciju limfocita, ključnih stanica u procesu odbacivanja.(50)

Tokom prvih nekoliko mjeseci nakon transplantacije, doze imunosupresivnih lijekova obično su visoke kako bi se spriječilo akutno odbacivanje. S vremenom, doze se postepeno smanjuju na najniži nivo koji je još uvijek efikasan u prevenciji odbacivanja. Usprkos pažljivoj kontroli, imunosupresivna terapija nosi rizik od nuspojava, uključujući povećanu osjetljivost na infekcije i povećan rizik od nekih vrsta raka.(49)

Praćenje pacijenata na imunosupresivnoj terapiji uključuje redovne medicinske preglede, laboratorijske testove i prilagođavanje doza lijekova kako bi se postigla najbolja ravnoteža između efikasnosti i sigurnosti. Edukacija pacijenata o važnosti redovnog uzimanja lijekova, prepoznavanju simptoma infekcija i održavanju zdravog načina života su ključni aspekti uspješnog upravljanja imunosupresivnom terapijom u transplantaciji.

Presadak gušterače zbog svoje veće imunogenosti zahtjeva jaču imunosupresiju u odnosu na samostalnu transplantaciju bubrega.(50) Iz toga se razloga osim terapije održavanja pacijentima daje i indukcijska imunosupresivna terapija. Takvim protokolom terapije smanjuje se postotak ranog odbacivanja organa.(4) Indukcija monoklonskim protutijelima na receptor za IL-2 (danas basiliximab ili daclizumab) ili antitimocitnim imunoglobulinom (ATG) i alemtuzumab. Stratta i suradnici uspoređivali su rezultate preživljenja davanjem protokola s ATG odnosno alemtuzumabom te su rezultati pokazali kako nema statistički relevantne razlike u jednogodišnjem odnosno petogodišnjem preživljenju organa.(51)

Terapija održavanja se u zadnjih 15 godina u više od 95% slučajeva sastoji od inhibitora kalcineurina (tacrolimus), mikofenolat mofetila i kortikosteroida.(50) Uvođenjem tacrolimusa u protokol, postotci preživljenja organa narasli su sa 70-80% na preko 90%.(50) Malaise i suradnici dokazali su svojom studijom veću učinkovitost tacrolimusa u odnosu na ciklosporin u sprječavanju ozbiljnih komplikacija i odbijanja presatka.(52) No, velik problem predstavlja štetno djelovanje tacrolimusa na beta stanice i bubrežnu funkciju te se u novije vrijeme traži alternativa samom tacrolimusu. Jedan od pokušaja alternativne terapije tacrolimusu je m-tor inhibitor rapamicin, no studija je pokazala veće razine HbA1c u odnosu na protokol koji uključuje tacrolimus što se pripisuje toksičnom djelovanju rapamicina na beta stanice gušterače.(53) Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se pronašla alternativa za terapiju tacrolimusom.

Drugo pitanje je terapija kortikosteroidima. Zbog svojih brojnih komplikacija, koje uključuju hiperglikemije, hipertenziju i hiperlipidemiju, neki transplantacijski centri u svijetu odlučuju se na terapijski protokol s ranim prestankom davanja kortikosteroida, ali još uvijek nema studija koje pokazuju dugoročni učinak tog terapijskog protokola.(50) Iz toga su razloga važna daljnja istraživanja kako bi se razvila optimalna strategija protokola.

10. Rezultati i statistika u Republici Hrvatskoj i svijetu

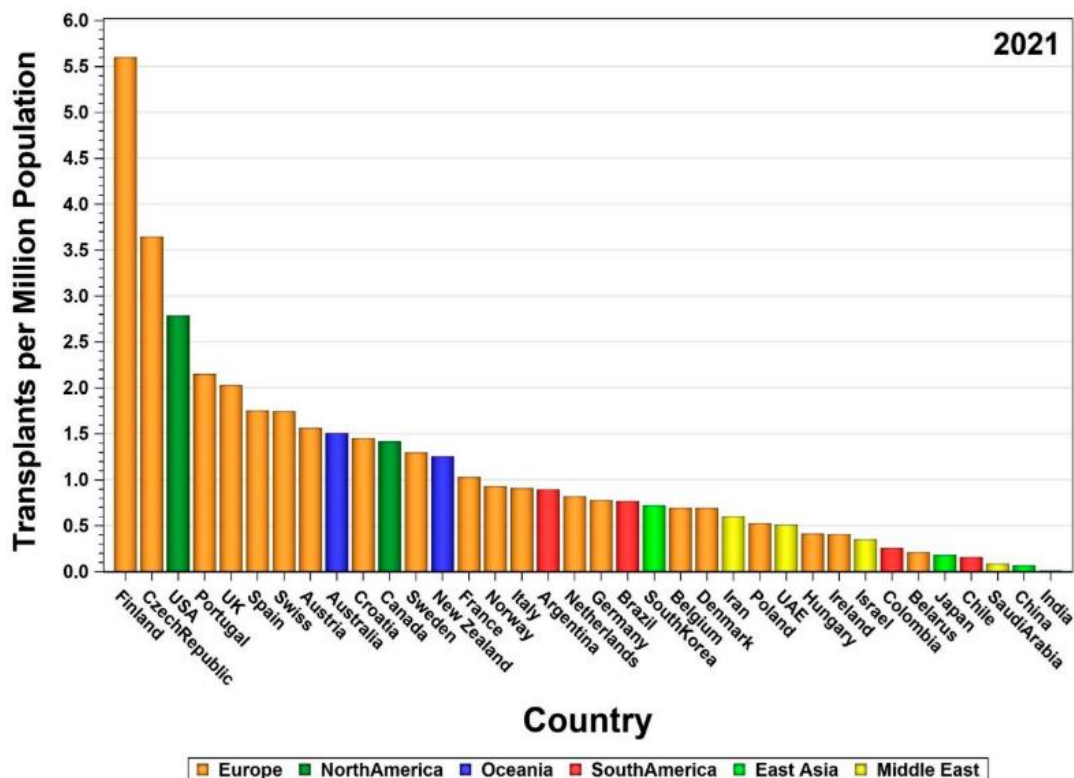
Program simultane transplantacije bubrega i gušterače u Republici Hrvatskoj (RH) započeo je 2003. godine u Kliničkoj bolnici Merkur. Do tada pacijentima sa šećernom bolesti u Republici Hrvatskoj nisu bili transplantirani bubregi.(6) Ulaskom u udruženje Eurotransplanta 2007. godine počinje dodatni razvoj transplantacijske medicine u Republici Hrvatskoj.(54) Upravo ta suradnja omogućava pravovremeno pronalaženje, bolju povezanost te veću dostupnost i iskoristivost organa darivatelja. Do danas, jedini centar koji obavlja simultanu transplantaciju bubrega i gušterače u RH je KB Merkur. Prema statistici Centra za transplantaciju KB Merkur u proteklih 21 godinu od samog početka programa ukupno su obavljena 142 zahvata. U jednoj je godini najviše zahvata bilo 2008., čak 14, dok je najmanje zahvata provedeno za vrijeme Sars-Cov-2 pandemije 2020. godine, samo 1. Prosječno se godišnje obave 6.76 operacije, no vidljiv je trend pada u odnosu na prvih 10 godina programa. U periodu od 2003. do 2012. odrađeno je 88 zahvata, dok je u periodu od 2014. do 2023. obavljeno 48 zahvata. Najčešće korištena tehnika zahvata je povezivanje portalne vene presatka gušterače na sistemsku vensku cirkulaciju primatelja (donja šuplja vena ili desna zajednička ilijačna vena) te formiranje duodenojejunostome za provođenje egzokrinih sokova donirane gušterače.

Kada govorimo o preživljenju pacijenta odnosno presatka, u periodu od 2018. do 2023. jednogodišnje preživljenje pacijenata iznosilo je 95%, jednogodišnje preživljenje presatka gušterače iznosilo je također 95%. Petogodišnje preživljenje pacijenta u tom periodu je 92.25%, a preživljenje presatka gušterače 77,63%. Ukoliko cenzuriramo statistiku za smrt bolesnika, petogodišnje preživljenje presatka gušterače u periodu od 2018. do 2023. je 86.5%. Prema statističkim podacima dostupnim na stranicama Eurotransplanta, u periodu od 2012. do 2023. obavljeno je ukupno 1708 zahvata simultane transplantacije bubrega i gušterače na području država članica Eurotransplanta. U prosjeku su se u tom periodu odradile 142 operacije godišnje. Zamjetan je pad u broju operacija po godinama, gdje je 2012. godine ukupno odrađeno 195 operacija, dok je 2022. odrađeno 99 operacija simultane transplantacije bubrega i gušterače, a 2023. godine 101 operacija.(22)

Isto tako prema statističkim podacima Svjetskog registra za transplantacije gušterače, ukupan broj simultanih transplantacija u Europi u razdoblju od 2012. do 2016. bio je 4429, dok je broj transplantacija u periodu od 2017. do 2021. bio 3460, što je pad od 21.9%. Hrvatska je prema broju transplantacija po milijun stanovnika 2021. godine zauzela 10. mjesto u svijetu s brojem od 1.45 transplantacija po milijun stanovnika.(15)

U Sjevernoj Americi u periodu od 2012. do 2016. provedeno je ukupno 4996 transplantacija bubrega i gušterače, dok je u periodu od 2017. do 2021. provedeno ukupno 5018 zahvata što je blago povećanje od 0.4%. Također na području Istočne Azije (Japan, Južna Koreja, Tajland, Indija, Kina) zabilježen je porast u broju simultanih transplantacija od 37,4% te je u razdoblju od 2017. do 2021. obavljeno 1080 operacija.(15)

Kada uspoređujemo statistiku preživljenja pacijenata i transplantiranih organa u Republici Hrvatskoj i Sjedinjenim Američkim Državama (SAD), prema podacima Svjetskog registra za transplantacije gušterače, jednogodišnje preživljenje pacijenata nakon simultane transplantacije bubrega i gušterače u SAD-u iznosi 97%, a trogodišnje 94%, dok je preživljenje presatka gušterače nakon 1 godine 90,5%, nakon 3 godine 86%, a nakon 5 godina 78%.(15) Upravo iz ovih statističkih podataka vidljivo je kako su postotci vrlo slični postotcima u RH te kako su transplantacijski kirurzi Kliničke bolnice „Merkur“ u rangu svjetskih transplantacijskih kirurga.



Slika 2 Broj transplantacija gušterače po broju stanovnika za svaku državu (po milijun stanovnika). Prema: Gruessner i suradnici; Preuzeto i uređeno (15)

11. Zahvale

Hvala mentoru doc. dr. sc. Stipislavu Jadrijeviću na pruženoj prilici i savjetima tijekom pisanja ovog diplomskog rada. Zahvaljujem se i svojim roditeljima bez čije potpore ne bih bio tu gdje jesam i bratu Tomislavu bez čijih savjeta ne bih završio ovaj fakultet. Hvala i svim prijateljima s faksa i van faksa na podršci kroz ovih 6 godina i što su trpili moja jadikovanja za vrijeme jesenskih ispitnih rokova.

12. Literatura

1. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Javno zdravlje [internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; c2024 [pristupljeno 15.6. 2024.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-medicinska-informatika-biostatistika/hrvatski-dan-secerne-bolesti-2024/>
2. Martin D, Alberti P, Demartines N, Phillips M, Casey J, Sutherland A. Whole-Organ Pancreas and Islets Transplantations in UK: An Overview and Future Directions. *J Clin Med.* 2023;12(9).
3. Squifflet JP, Gruessner RWG, Sutherland DER. The history of pancreas transplantation: Past, present and future. *Acta Chir Belg.* 2008;108(3):367–78.
4. Nagendra L, Fernandez CJ, Pappachan JM. Simultaneous pancreas-kidney transplantation for end-stage renal failure in type 1 diabetes mellitus: Current perspectives. *World J Transplant.* 2023;13(5):208–20.
5. Jadrijević S. Kirurgija gušterače: Transplantacija gušterače. U: Sutlić Ž., Mijatović D., Augustin G., Dobrić I. i sur. Ur. Kirurgija. Zagreb: Školska knjiga;2022. str. 256-259
6. Knotek M, Matovinović MS, Škegro D, Mihovilović K, Vojtušek IK, Gracin S, et al. Simultano presađivanje bubrega i gušterače. 2010;1–3.
7. Kelly, W B; Lillehei, R C; Merkel, F K; Idezuki, Y; Goetz FC. Allotransplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Transplantation.* 1968;6.

8. Lillehei RC, Simmons RL, Najarian JS, Weil R, Uchida H, Ruiz JO, et al. Pancreatico-duodenal allotransplantation: experimental and clinical experience. *Ann Surg.* 1970 Sep;172(3):405–36.
9. Board C, Trasplante E De, Kelly W. ' A ESPAN ~ OLA Special article Pancreas transplantation : 50 years of experience § Daniel Casanova on behalf of the Spanish Pancreas Transplant Group. 2017;5:254–60.
10. Gliedman ML, Gold M, Whittaker J, Rifkin H, Soberman R, Freed S, et al. Clinical segmental pancreatic transplantation with ureter-pancreatic duct anastomosis for exocrine drainage. *Surgery.* 1973 Aug;74(2):171–80.
11. Sollinger HW, Glass NR, Southard JH, Belzer FO. Current status of organ transplantation. *Clin Lab Med.* 1983 Dec;3(4):763–78.
12. Nghiem DD, Corry RJ. Technique of simultaneous renal pancreatoduodenal transplantation with urinary drainage of pancreatic secretion. *Am J Surg.* 1987 Apr;153(4):405–6.
13. Dubernard JM, Traeger J, Neyra P, Touraine JL, Tranchant D, Blanc-Brunat N. A new method of preparation of segmental pancreatic grafts for transplantation: trials in dogs and in man. *Surgery.* 1978 Nov;84(5):633–9.
14. Dubernard JM, Traeger J, Bosi E, Gelet A, Yafi SE, Devonec M, et al. Transplantation for the treatment of insulin-dependent diabetes: clinical experience with polymer-obstructed pancreatic grafts using neoprene. *World J Surg.* 1984 Apr;8(2):262–6.

15. Gruessner AC. A Decade of Pancreas Transplantation — A Registry Report. 2023;132–50.
16. Sutherland DE, Moudry-Munns KC. International Pancreas Transplant Registry report. Clin Transpl. 1988;53–64.
17. Dean PG, Kukla A, Stegall MD, Kudva YC. Pancreas transplantation. BMJ. 2017;357:1–11.
18. Cao Y, Liu X, Lan X, Ni K, Li L, Fu Y. Simultaneous pancreas and kidney transplantation for end-stage kidney disease patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Langenbeck's Arch Surg [Internet]. 2022;407(3):909–25. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00423-021-02249-y>
19. Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA, Foster BJ, Kasiske BL, Kher V, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. Vol. 104, Transplantation. 2020. 11–103 p.
20. Dholakia S, Royston E, Quiroga I, Sinha S, Reddy S, Gilbert J, et al. The rise and potential fall of pancreas transplantation. 2017;(October):171–9.
21. Franz C, Görtz M, Wühl M, Kulu Y, Hoffmann K, Hackert T, et al. The role of pre-procurement pancreas suitability score (P-PASS) and pancreas donor risk index (PDRI) in the outcome of simultaneous pancreas and kidney or pancreas after kidney transplantation. Ann Transplant. 2019;24:439–45.

22. Eurotransplant. Annual Reports Archive [Internet]. Eurotransplant c2024 [pristupljeno 17.6.2024.] Dostupno na : <https://www.eurotransplant.org/statistics/annual-report/annual-reports-archive/>
23. Axelrod DA, Sung RS, Meyer KH, Wolfe RA, Kaufman DB. Systematic evaluation of pancreas allograft quality, outcomes and geographic variation in utilization. *Am J Transplant.* 2010;10(4):837–45.
24. Blok JJ, Kopp WH, Verhagen MJ, Schaapherder AF, De Fijter JW, Putter H, et al. The value of PDRI and P-PASS as predictors of outcome after pancreas transplantation in a large European pancreas transplantation center. *Pancreas.* 2016;45(3):331–6.
25. Verma AR, Papalois V. Evaluating steatosis in pancreatic transplant. *Exp Clin Transplant.* 2011;9(3):159–64.
26. Dholakia S, Mittal S, Quiroga I, Gilbert J, Sharples EJ, Ploeg RJ, et al. Pancreas Transplantation : Past , Present , Future. *Am J Med* [Internet]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.02.011>
27. Chan CM, Chim TMY, Leung KC, Tong CH, Wong TF, Leung GKK. Simultaneous pancreas and kidney transplantation as the standard surgical treatment for diabetes mellitus patients with end-stage renal disease. *Hong Kong Med J.* 2016;22(1):62–9.
28. Venkatanarasimhamoorthy VS, Barlow AD. Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation Versus Living Donor Kidney Transplantation Alone: an Outcome-Driven Choice? *Curr Diab Rep.* 2018;18(9):67.

29. Dholakia S, Oskrochi Y, Easton G, Papalois V. Advances in pancreas transplantation. *J R Soc Med*. 2016;109(4):141–6.
30. Shapiro AMJ, Pokrywczynska M, Ricordi C. Clinical pancreatic islet transplantation. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2017;13(5):268–77. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2016.178>
31. He B, Han X, Fink MA. Procurement of Abdominal Organs in Multi-Organ Donation in Deceased Donor. *Organ Donation Transplant - Curr Status Futur Challenges*. 2018;
32. Casanova D, Gutierrez G, Noriega MG, Castillo F. Complications during multiorgan retrieval and pancreas preservation. *World J Transplant*. 2020;10(12):381–91.
33. Laftavi MR, Gruessner A, Gruessner R. Surgery of pancreas transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2017;22(4):389–97.
34. Karar H, Shafiekhani M, Mahmoudi MM, Azadeh N, Shamsaeefar A, Nazari SS, et al. Novel technique for arterial reconstruction in simultaneous pancreas-kidney transplantation, a randomized clinical trial. *BMC Res Notes*. 2023;16(1):1–7.
35. Badet L, Matillon X, Cudas R, Branchereau J, Karam G, Timsit MO, et al. Simultaneous pancreas and kidney transplantation. *Prog en Urol*. 2016;26(15):1053–65.
36. White SA, Shaw JA, Sutherland DE. Pancreas transplantation. *Lancet* [Internet]. 2009;373(9677):1808–17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140->

37. Pei G, Lv W, Li X, Zhang G, Zhang J. Influence of SPK with Enteric Drainage on the Pancreatic Exocrine Function in Diabetic Patients with Uremia. *Int J Endocrinol.* 2017;2017.
38. Jiménez-Romero C, Manrique A, Meneu JC, Cambra F, Andrés A, Morales JM, et al. Compative Study of Bladder Versus Enteric Drainage in Pancreas Transplantation. *Transplant Proc [Internet].* 2009;41(6):2466–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2009.06.164>
39. Wai PY, Sollinger HW. Long-term outcomes after simultaneous pancreas-kidney transplant. *Curr Opin Organ Transplant.* 2011;16(1):128–34.
40. Grochowiecki T, Gałązka Z, Madej K, Frunze S, Nazarewski S, Jakimowicz T, et al. Surgical complications related to transplanted pancreas after simultaneous pancreas and kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2014;46(8):2818–21.
41. Khubutia MS, Pinchuk AV, Dmitriev IV, Balkarov AG, Storozhev RV, Anisimov YA. Surgical complications after simultaneous pancreas–kidney transplantation: A single-center experience. *Asian J Surg [Internet].* 2016;39(4):232–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.asjsur.2015.11.003>
42. Grochowiecki T, Gałązka Z, Madej K, Frunze S, Nazarewski S, Jakimowicz T, et al. Early complications related to the transplanted kidney after simultaneous pancreas and kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2014;46(8):2815–7.

43. Kimelman M, Brandacher G. Trends in immunosuppression after pancreas transplantation: What is in the pipeline? *Curr Opin Organ Transplant*. 2013;18(1):76–82.
44. Maupoey Ibáñez J, Boscà Robledo A, López-Andujar R. Late complications of pancreas transplant. *World J Transplant*. 2020;10(12):404–14.
45. Dhanireddy KK. Pancreas Transplantation. *Gastroenterol Clin North Am* [Internet]. 2012;41(1):133–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gtc.2011.12.002>
46. Pieroni E, Napoli N, Lombardo C, Marchetti P, Occhipinti M, Cappelli C, et al. Duodenal graft complications requiring duodenectomy after pancreas and pancreas–kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2018;18(6):1388–96.
47. Schreiber PW, Laager M, Boggian K, Neofytos D, Van Delden C, Egli A, et al. Surgical site infections after simultaneous pancreas kidney and pancreas transplantation in the Swiss Transplant Cohort Study. *J Hosp Infect*. 2022;128:47–53.
48. Michalak G, Kwiatkowski A, Bieniasz M, Meszaros J, Czerwinski J, Wszola M, et al. Infectious complications after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2005;37(8):3560–3.
49. Scalea JR, Cooper M. Current concepts in the simultaneous transplantation of kidney and pancreas. *J Intensive Care Med*. 2012;27(4):199–206.
50. Kovac D, Choe J, Liu E, Scheffert J, Hedvat J, Anamisis A, et al. Immunosuppression

- considerations in simultaneous organ transplant. *Pharmacotherapy*. 2021;41(1):59–76.
51. Stratta RJ, Farney AC, Rogers J, Orlando G. Immunosuppression for pancreas transplantation with an emphasis on antibody induction strategies: Review and perspective. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014;10(1):117–32.
 52. Malaise J, Saudek F, Bouček P, Adamec M, Van Ophem D, Squifflet JP. Tacrolimus compared with cyclosporine microemulsion in primary simultaneous pancreas-kidney transplantation: The EURO-SPK 3-year results. *Transplant Proc*. 2005;37(6):2843–5.
 53. Ciancio G, Sageshima J, Chen L, Gaynor JJ, Hanson L, Tueros L, et al. Advantage of rapamycin over mycophenolate mofetil when used with tacrolimus for simultaneous pancreas kidney transplants: Randomized, single-center trial at 10 years. *Am J Transplant*. 2012;12(12):3363–76.
 54. Ministarstvo zdravstva, Eurotransplant [Internet]. Zagreb: Ministarstvo zdravstva; c2007 [pristupljeno 18.6.2024.] Dostupno na: <https://zdravlje.gov.hr/programi-i-projekti/nacionalni-programi-projekti-i-strategije/nacionalni-transplantacijski-program/eurotransplant/2558>

13. Životopis

OSOBNI PODATCI

Ime i prezime: Domagoj Vlahek

Datum rođenja: 25.03.2000.

Državljanstvo: Hrvatsko

Spol: Muški

Telefonski broj: (+385) 916028680

E-adresa: domagoj.vlahek33@gmail.com

Adresa: Ognjeslava Utješenovića 3, Zagreb

OBRAZOVANJE I OSPOSOBLJAVANJE

2006. - 2014. Osnovna škola Vladimira Nazora Križevci

2006. - 2018. Škola stranih jezika „Nika“

2014. - 2018. Gimnazija Ivana Zakmardija Dijankovečkog Križevci, Prirodoslovno-matematički smjer

2018. - danas Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

AKADEMSKA POSTIGNUĆA I POSLOVI

Akadska godina 2019./2020. – 2021./2022. - Demonstrator na kolegiju Fizika i biofizika

Akadska godina 2020./2021. – član Studentske sekcija za radiologiju, član Studentske sekcije za ortopediju i traumatologiju

Akadska godina 2023./2024. – član vodstva Studentske sekcije za radiologiju

2023. - danas - Svijeće Vatovac - Viši asistent u proizvodnji

DODATNE VJEŠTINE

Vozačka dozvola, B kategorija

Rad na računalu – Microsoft office

Strani jezici – Engleski jezik C2 (iskusni korisnik), njemački jezik B1 (samostalni korisnik)