

Transplantacija bubrega u Rijeci – prvih pedeset godina

Kidney transplantation in Rijeka – the first fifty years

Dean Markić^{1,2*}, Josip Španjol^{1,2}

¹ Klinika za urologiju, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka, Hrvatska

² Katedra za urologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka, Hrvatska

Pokretanje multidisciplinarnog programa uvijek traži osobe, nerijetko vizionare, koji se mogu izdignuti iznad rutinskog rada i funkcioniranja, a riječki transplantacijski program je tome dobar primjer. Krajem šezdesetih godina 20. stoljeća prof. Vinko Frančišković okupio je niz stručnjaka koji su bili spremni napraviti velik iskorak u području transplantacijske medicine^{1,2}. Započnjanje programa kronične hemodijalize omogućilo je da pacijenti s terminalnim stadijem kronične bubrežne bolesti postanu kandidati za transplantaciju bubrega. Programom eksperimentalne kirurgije rješavani su kirurški problemi i nedoumice te skupljano neophodno iskustvo. Dodatan impuls bili su boravci u Francuskoj gdje se moglo na jednom mjestu vidjeti kako funkcionira transplantacijski program, u to vrijeme jedan od najjačih na svijetu. Zajednički sastanci multidisciplinarnog tima doveli su do razmjene i produbljenja znanja. I, konačno, kao kruna svih napora, u subotu 30. siječnja 1971. godine učinjena je prva uspješna transplantacija bubrega u Rijeci, Hrvatskoj i tadašnjoj Jugoslaviji³. Vrlo je važno naglasiti da se transplantacijski program nastavio, pa je pionirske 1971. godine učinjeno ukupno 6 transplantacija bubrega⁴. Zbog održanog kontinuiteta rada i dobrih rezultata pacijenti iz čitave tadašnje države počeli su dolaziti u naš transplantacijski centar. S druge strane, i naši su stručnjaci odlazili u druge centre kako bi pomogli u osnivanju novih transplantacijskih centara. Broj transplantacija je iz godine u godinu rastao. Unatoč zakonskim nedorečenostima koristili su se i živi i kadaverični darivatelji, kao i darivatelji s nekucajućim srcem. Za vrijeme Domovinskoga rata transplantacijski program se nastavio, iako u nešto manjem obimu. Uključivanjem u Eurotransplant došlo je do novog uzleta u našem transplantacijskom programu uz uvođenje brojnih novih metoda (transplantacija pacijenata s urinarnom derivacijom, dvostruka transplantacija bubrega, ortotopna transplantacija itd.). Najveću korist od ovoga programa zasigurno su imali bubrežni pacijenti jer je, nemojmo zaboraviti, transplantacija bubrega najefikasnija metoda liječenja koja značajno produžuje život ovoj skupini pacijenata u odnosu na druge metode. No, isto je tako transplantacijski program doveo do unaprjeđenja svih struka koje su bile uključene u taj program (urologija, kirurgija, nefrologija, anesteziologija, patologija, imunologija, mikrobiologija, transfuziologija, radiologija, nuklearna medicina...). Uključivanjem u taj program proširile su se

*Dopisni autor:

Prof. dr. sc. Dean Markić, dr. med.
Klinika za urologiju Medicinskog fakulteta
Sveučilišta u Rijeci
Klinički bolnički centar Rijeka,
Tome Stričića 3, 51 000 Rijeka
E-mail: dean.markic@ri.htnet.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

granice tih područja. U sklopu transplantacijskog programa provedeni su i mnogobrojni znanstveni i stručni projekti, obranjeni magisteriji i doktorske disertacije te objavljeni znanstveni i stručni radovi. Slobodno možemo reći da je razvoj transplantacijskog programa doveo do značajnog napretka riječke medicine koji se može pratiti do današnjih dana.

U novije vrijeme broj starijih pacijenata na nadomjesnoj terapiji bubrežne funkcije sve je veći. Tome u prilog govori podatak kako je medijan dobi novih pacijenata u završnom stadiju bubrežnog zatajenja 2014. godine u Republici Hrvatskoj bio čak 67 godina⁵. Dobro je poznato kako bubrežna insuficijencija pogoduje razvoju niza oboljenja, poput kardiovaskularnih bolesti, anemije, poremećaja koštanog metabolizma, razvoja neuropatije itd., a starija dob ima dodatni negativni utjecaj. S obzirom na to da su primatelji sve stariji i s brojnim komorbiditetima, neophodno je učiniti odgovarajuću, relativno široku prijetransplantacijsku obradu darivatelja. Ona, među ostalim, mora sadržavati i obradu kardiovaskularnog sustava jer su upravo ove bolesti, slično kao i u općoj populaciji, najčešći uzrok morbiditeta i mortaliteta pacijenata s terminalnim stadijem bubrežne insuficijencije. Ne smijemo zaboraviti niti da, s obzirom na visoku dob i komorbiditete, imamo sve veći broj pacijenata s kalcificiranim arterijama te se u današnje vrijeme u velike većine njih čini prijeoperacijska evaluacija krvnih žila uz pomoć kompjutorizirane tomografije.

Za uspjeh transplantacije potrebna je ABO kompatibilnost darivatelja i primatelja, tj. poželjna je što veća njihova podudarnost u HLA antigenima (od engl. *human leucocyte antigen*). Podudarnost u HLA antigenima ne samo da dovodi do značajnijeg preživljenja grafta, već i do potrebe za primjenom niže doze imunosupresivnih lijekova, manjom učestalošću nuspojava imunosupresije, manjom smrtnošću od infekcije, ali i manjim stupnjem senzibilizacije, što je pogotovo značajno u slučaju potrebe za retransplantacijom⁶. Prisutnost protutijela primatelja na HLA sustav (presatka) govori nam o mogućoj senzibilizaciji primatelja i predstavlja jedan od najznačajnijih imunoloških čimbenika koji utječu na ishod transplantacije bubrega. Stoga test probira seruma na

prisutnost protutijela HLA sustava predstavlja iznimno važan dio imunogenetske obrade potencijalnog primatelja organa. Iako je desetljećima *zlatni standard* u ispitivanju senzibilizacije primatelja bila metoda citotoksičnosti ovisne o komplemenu, danas je ona nadopunjena Luminex tehnologijom koja ima daleko veću osjetljivost i specifičnost^{7,8}. Sve prije navedeno omogućuje nam da se za transplantaciju pripremi primatelj koji je imunološki što podudarniji s davateljem te se uz pomoć imunosupresije može njihova imunološka interakcija držati pod kontrolom.

Akutnu reakciju odbacivanja kod našeg prvog transplantiranog pacijenta dijagnosticirali smo na osnovi porasta kreatinina u serumu i nagle oligurije³. Ona je uspješno liječena kortikosteroidima (iako je terapijska doza bila znatno manja u odnosu na današnju praksu) uz kratkotrajnu hemodijalizu. U današnje vrijeme akutne reakcije odbacivanja, zbog poboljšanja imunosupresije, nisu toliko česte kao nekada, a biopsija presatka je *zlatni standard* za dokazivanje akutne ili kronične disfunkcije presatka (kada isključimo evidentne uzroke kao što je, primjerice, opstruktivna uropatija). Tu je izuzetno bitna uloga iskusnoga patologa, a uzorci se pregledavaju svjetlosnom, imunofluorescentnom i elektronskom mikroskopijom. Klasifikacija iz Banffa nam daje detaljne smjernice za analizu i tumačenje morfoloških promjena biopsije bubrežnog presatka⁹. Na osnovi takvog nalaza poduzimaju se određeni terapijski postupci.

Transplantacija bubrega zahtijeva iskusan anesteziološki tim. Posebitosti anestezije sastoje se od održavanja kardiovaskularne stabilnosti pacijenta uz njegovu volumsku optimalizaciju i stimuliranje diureze. S obzirom na brojne komorbiditete koje ovi pacijenti imaju, ponekad se moraju primijeniti sve mjere intenzivnog liječenja, pa i one najsloženije, poput, u ovom broju opisane, izvantjelesne membranske oksigenacije (ECMO) za liječenje pacijenata u kardiogenom šoku nakon transplantacije bubrega.

Poslijetransplantacijska skrb izuzetno je bitna jer u današnje vrijeme preživljenje grafta može biti čak i nekoliko desetljeća. Kardiovaskularne bolesti, maligni tumori i infekcije najviše ugrožavaju ovu populaciju pacijenata, pa je, iako se nefrolozi

najviše skrbe o ovim pacijentima, cjelovita skrb nezamisliva bez multidisciplinarnog tima. Zbog dugogodišnjeg iskustva s transplantiranim pacijentima u našem transplantacijskom centru s ponosom možemo reći da možemo zbrinuti sva stanja i komplikacije vezane uz transplantaciju bubrega.

Transplantacija solidnih organa nije samo klinički, već i etički izazov. U ovom broju prikazat ćemo odnos glavnih religija prema transplantaciji, kao i opasnosti transplantacijskog turizma. Putovanje radi transplantacije može biti opravdano, primjerice, kada ne postoje tehnički preduvjeti ili se radi o posebnoj skupini pacijenata (npr. mala djeca), kojima se adekvatna skrb ne može pružiti u domicilnoj zemlji, ali uz poštovanje svih etičkih principa¹⁰.

No, transplantacijski turizam, koji podrazumijeva trgovanje organima, zakonski je i etički neprihvatljiv. Trgovanje organima zabranjeno je u većini zemalja svijeta, a sve relevantne svjetske institucije osuđuju ga i zabranjuju. Učestalost ovakvih transplantacija nije točno poznata, no one su i danas prisutne te se kao medicinski djelatnici, ali i kao društvo, moramo protiv toga boriti. S druge strane, kvalitetan darivateljski program osnova je uspjeha transplantacijskoga programa u današnje vrijeme. Utjecaj religije na stavove i mišljenja ljudi različit je u pojedinim društvima, ali nepobitno je da je prisutan i da igra bitnu ulogu u mnogim bitnim pitanjima, pa tako i u vezi s darivanjem organa. Većina svjetskih religija ne protivi se darivanju organa i transplantaciji. S obzirom na religijsku zastupljenost u našem okruženju važno je kako kršćanstvo promatra darivanje organa kao akt milosrđa, pa se vjernici potiču na čin darivanja i na taj način pomažu transplantacijskome programu. Izjava pape Ivana Pavla II.: „Sve što može poslužiti živomu grijeh je pokopati.“ predstavljala je važnu podršku darivateljskome programu.

Riječki darivateljski program, kao neizostavan dio transplantacijskog programa, od samog početka pratio je dosege transplantacijskog dijela¹¹. Na samom početku transplantacijski program je dominantno koristio žive darivatelje, ali posljednjih dvadesetak godina prevladavaju kadaverični. Broj darivatelja je uvijek manji od broja potencijalnih primatelja. Svjetska zdravstvena organizacija smatra kako primjeren nacionalni sustav darivanja organa ostvaruje > 20 darivatelja na 1 milijun

stanovnika u godini dana. Podatci za 2015. godinu pokazuju nam kako je projicirani broj darivatelja za KBC Rijeka bio 103 na milijun stanovnika, a u Republici Hrvatskoj 41 darivatelj na milijun stanovnika. U KBC-u Rijeka ostvari se jedna četvrtina do jedne petine svih solidnih organa namijenjenih transplantacijskom liječenju u Hrvatskoj. Također, stopa protivljenja darivanju organa od strane članova obitelji umrlih pacijenata u našoj ustanovi iznosi samo 2,7 %, dok je ona na nivou cijele Republike Hrvatske oko 20 %. Ovakvi izvršni i postojani rezultati zaslužni su da je Klinički bolnički centar Rijeka postao najznačajnija darivateljska bolnica u Hrvatskoj.

Pristupanje Eurotransplantu 2007. godine značajno je unaprijedilo transplantacijski program u Republici Hrvatskoj. Danas je naša zemlja vodeća po broju transplantacija solidnih organa (osim pluća) u Eurotransplantu, uz najveći broj darivatelja. Trenutačno u Republici Hrvatskoj imamo četiri transplantacijska centra za bubrege i tu spadaju KBC Zagreb, KBC Osijek, KB Merkur i KBC Rijeka. Zbog svojih dobrih i postojanih rezultata Klinika za urologiju KBC-a Rijeka postala je Referentni centar Ministarstva zdravstva za transplantaciju bubrega. Suradnja između svih hrvatskih centara je svakodnevna, pa smo i njih pozvali da sudjeluju u ovom tematskom broju jer jedino zajedničkim snagama možemo održati ovako dobre rezultate. U ovome tematskom broju, osim povijesnog osvrtu na same početke transplantacijske aktivnosti, željeli smo prikazati i brojna suvremena dostignuća, kao i izazove u području transplantacije bubrega. S obzirom na to da je područje transplantacije solidnih organa multidisciplinarno, niz je autora iz različitih područja medicine, kao i centara, u tome dao značajni doprinos, na čemu im iskreno zahvaljujemo. Željeli bismo zahvaliti svim našim učiteljima, kolegama liječnicima, medicinskim sestrama te svom ostalom medicinskom i nemedicinskome osoblju koje je od prvih dana, pa do današnjeg vremena, utkalo svoj dio u ostvarenje riječke transplantacijske priče. Neizmerno im HVALA!

Na kraju možemo citirati poznatu rečenicu Winstona Churchilla izrečenu na početku Drugog svjetskog rata: „Never was so much owed by so many to so few“. Mislimo da se možemo složiti da

su pioniri našeg riječkog transplantacijskog programa („so few“) napravili izvanredan iskorak i zajedno sa svojim nasljednicima unaprijedili život tisućama pacijenata („so much“) s bubrežnom insuficijencijom.

Naša je zadaća taj program nastaviti, unaprijediti i predati budućim generacijama.

Prof. dr. sc. Dean Markić, dr. med.

Prof. dr. sc. Josip Španjol, dr. med.

LITERATURA

1. Fučkar Ž, Markić D, Španjol J, Valenčić M. The history of kidney transplantation at Sušak hospital. *Acta Med Croatica* 2011;65:323-9.
2. Markić D, Valenčić M, Maričić A, Španjol J, Rački S, Fučkar Ž. Kidney transplantation – successful story started 110 years ago. *Acta Med Croatica* 2012;66:59-63.
3. Frančišković V, Vlahović Š, Zec J, Orlić P, Peterković V. Transplantacija bubrega – prikaz jednog slučaja. *Lijec Vjesn* 1971;93:849-57.
4. Frančišković V, Čohar F, Gudović A, Orlić P, Smokvina D, Strižić V et al. Iskustva nakon 40 transplantacija bubrega. *Lijec Vjesn* 1975;97:323-32.
5. Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju [Internet]. Hrvatski registar nadomještanja bubrežne funkcije – izvještaj za 2014. godinu. [cited 2019 December 22]. Available from: <https://www.hdnndt.org/registar-nadomjestanja-bubrezne-funkcije>.
6. Süsal C, Opelz G. Current role of human leukocyte antigen matching in kidney transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2013;18:438-44.
7. Lachmann N, Todorova K, Schulze H, Schönemann C. Luminex[®] and its applications for solid organ transplantation, hematopoietic stem cell transplantation, and transfusion. *Transfus Med Hemother* 2013;40:182-9.
8. Lachmann N, Todorova K, Schulze H, Schönemann C. Systematic comparison of four cell- and Luminex-based methods for assessment of complement-activating HLA antibodies. *Transplantation* 2013;95:694-700.
9. Roufosse C, Simmonds N, Clahsen-van Groningen M, Haas M, Henriksen KJ, Horsfield C et al. A 2018 reference guide to the Banff classification of renal allograft pathology. *Transplantation* 2018;102:1795-814.
10. Gill JS, Delmonico FL. Transplant tourism versus proper travel for transplantation. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2015; 6:90-1.
11. Živčić-Čosić S, Bušić M, Župan Ž, Pelčić G, Anušić Juričić M, Jurčić Ž et al. Development of the Croatian model of organ donation and transplantation. *Croat Med J* 2013; 54:65-70.