

HRVATSKA AKADEMIJA ZNANOSTI I UMJETNOSTI
ZAVOD ZA KLINIČKI I TRANSPLANTACIJSKU IMUNOLOGIJU
I MOLEKULARNU MEDICINU U RIJECI

TRANSPLANTACIJA BUBREGA U RIJECI POVIJESNI OSVRT I SADAŠNJE STANJE

Zbornik radova sa znanstvenog simpozija
održanog 9.travnja 2015. u Rijeci



ZAGREB – RIJEKA
2016.

HRVATSKA AKADEMIJA ZNANOSTI I UMJETNOSTI
ZAVOD ZA KLINIČKU I TRANSPLANTACIJSKU IMUNOLOGIJU I
MOLEKULARNU MEDICINU U RIJECI

Recenzenti

Akademik Dragan Dekaris

Akademik Vlatko Silobrčić

Prof. dr. sc. Petar Kes

Adresa uredništva

Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti,
Zavod za kliničku i transplantacijsku imunologiju i
molekularnu medicinu u Rijeci,
Radmile Matejčić 2, 51 000 Rijeka
rimed@hazu.hr

CIP zapis dostupan u računalnom katalogu Nacionalne i sveučilišne
knjižnice u Zagrebu pod brojem 000922593.

ISBN 978-953-347-067-2

HRVATSKA AKADEMIJA ZNANOSTI I UMJETNOSTI
ZAVOD ZA KLINIČKU I TRANSPLANTACIJSKU IMUNOLOGIJU I
MOLEKULARNU MEDICINU U RIJECI

TRANSPLANTACIJA BUBREGA U RIJECI POVIJESNI OSVRT I SADAŠNJE STANJE

Urednici: Daniel Rukavina i Sanjin Rački

Zbornik radova sa znanstvenog simpozija održanog
9. travnja 2015. u Rijeci



ZAGREB – RIJEKA
siječanj 2016.

SADRŽAJ

I. TRANSPLANTACIJA BUBREGA U RIJECI – POVIJESNI OSVRT I SADAŠNJE STANJE

Sanjin Rački, Daniel Rukavina

Predgovor VII

Povijesni pregled i sjećanja

Petar Orlić

Razvoj transplantacije bubrega u svijetu – povijesni osvrt..... 1

*Summary: Development of Kidney Transplantation in the
World – Historical Survey* 14

Željko Fučkar

Povijest transplantacije bubrega na Sušaku 15

Summary: History of Kidney Transplantation in Sušak 30

Daniel Rukavina

Reminiscencije imunologa na transplantacijski program u Rijeci 31

Vlatko Silobrčić

Moje sjećanje na početak transplantiranja bubrega u Rijeci 41

Sadašnje stanje

Sanjin Rački

Suvremeni pristup nadomještanju bubrežne funkcije 45

Summary: Modern Approach to Renal Replacement Therapy

Sanja Balen, Nataša Katalinić 58

**Značaj sustava HLA u transplantaciji bubrega i osvrt na povijesni razvoj
tipizacije tkiva u Rijeci** 59

*Summary: Importance of HLA System in Kidney Transplantation
and Review of the Historical Development of Tissue Typing in Rijeka* 76

Josip Španjol

**Eksperimentalni modeli transplantacije bubrega – mogućnosti za
istraživanje novih pristupa** 77

*Summary: Experimental Models of Kidney Transplantation –
Possibilities to Explore New Approaches*..... 89

<i>Željko Župan</i>	
Program darivanja organa u Hrvatskoj i Kliničkom bolničkom centru Rijeka.....	91
<i>Summary: Organ Donation Program in Croatia and the University Hospital Center Rijeka.....</i>	<i>101</i>
<i>Stela Živčić - Čosić</i>	
Imunosupresivni protokoli kod transplantacije bubrega u Kliničkom bolničkom centru Rijeka.....	103
<i>Summary: Immunosuppressive Protocols for Kidney Transplantation at University Hospital Center Rijeka.....</i>	<i>114</i>
<i>Lidija Orlić</i>	
Organizacija transplantacije bubrega u Kliničkom bolničkom centru Rijeka.....	115
<i>Summary: Organisation of Kidney Transplantation in the University Hospital Center Rijeka.....</i>	<i>123</i>
<i>Ivan Bubić, Martina Pavletić Peršić , Božidar Vujičić, Ivana Mikolašević, Lidija Orlić, Ita Jelić Pranjić, Dean Markić, Josip Španjol, Sanjin Rački</i>	
Nadomještanje bubrežne funkcije – pogled u budućnost.....	125
<i>Summary: Renal Replacement Therapy – View in the Future.....</i>	<i>136</i>
Bibliografija (uredio Sanjin Rački).....	137
 II. DODATAK	
<i>Daniel Rukavina</i>	
Sveučilište ravnopravno u europskom visokoškolskom i istraživačkom prostoru: razvoj Sveučilišta u Rijeci u prvom desetljeću 21. stoljeća	159
<i>Summary: The University Equally Integrated within the European High Education Area and European Research Area</i>	<i>176</i>

Sanjin Rački, Daniel Rukavina

PREDGOVOR

*„Znanje je najmoćnije oružje
koje možete uporabiti
da promijenite svijet.“*

Nelson Mandela

Članci objavljeni u ovoj knjizi radovi su pozvanih predavača na 7. simpoziju koji je organizirao riječki Zavod za kliničku i transplantacijsku imunologiju i molekularnu medicinu Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti na temu: Transplantacija bubrega u Rijeci (Povijesni osvrt i sadašnje stanje). Simpozij je organiziran u suradnji s Akademijom medicinskih znanosti Hrvatske – podružnica Rijeka, Kliničkim bolničkim centrom u Rijeci, Medicinskim fakultetom Sveučilišta u Rijeci i Hrvatskim liječničkim zborom – podružnica Rijeka.

Transplantaciju bubrega smo odabrali kao temu simpozija kako bismo dostojno obilježili 45. obljetnicu od prve transplantacije bubrega koja je 28. siječnja 1971. izvršena u Rijeci. Bio je to i povijesni događaj za riječku medicinu, a vjerojatno i njen najveći domet. Transplantaciju je izvršio kirurški tim na čelu s prof. dr. Vinkom Frančiškovićem. Kako je to bila i prva transplantacija bubrega koja je učinjena u Hrvatskoj i bivšoj državi Jugoslaviji, silno je porastao ugled riječke medicine i osigurao joj kroz duže razdoblje prestižno mjesto u hrvatskoj i jugoslavenskoj medicini.

U vrijeme priprema transplantacijskoga programa u Rijeci presađivanje se bubrega obavljalo u najelitnijim svjetskim medicinskim centrima. O tome u svom prilogu govori i prof. dr. Petar Orlić - jedan od istaknutih sudionika prve transplantacije i cijeloga transplantacijskoga programa, pa je takve uvjete trebalo osigurati i u Rijeci. To je zahtijevalo višegodišnju pripremu interdisciplinarnoga tima, te suradnju kliničara s imunolozima koji se bave i transplantacijskom imunologijom.

Profesor Frančišković bio je osoba silne energije, pozitivnih ambicija i vrhunski kirurg. Vizionarski je shvatio značenje eksperimentalne kirurgije za nove prodore u kliničkoj kirurgiji, pa je razvio opsežan eksperimentalni program, prvi u nas uveo hemodijalizu u rutinsku kliničku praksu i razvio usku suradnju s imunološkom grupom koju je na Zavodu za fiziologiju utemeljio prof. dr. Šime Vlahović. Osni-

vanjem Transplantacijske sekcije (1969. godine) stvoren je okvir za učinkovito koordiniranje svih aktivnosti za uspješnu kliničku transplantaciju. Posebno ističemo značenje Laboratorija za tipizaciju tkiva koji je utemeljila prof. dr. Ksenija Vujaklija Stipanović, što je bila snažna podrška transplantacijskom programu. Takav rad privlačio je blistave mlade ljude koji su se pridruživali profesoru Frančiškoviću i unosili svoj entuzijazam i pozitivnu želju za osobnom afirmacijom, temeljenu na radu i postignutim rezultatima. Iz te grupe mladih suradnika izrasli su vodeći kirurzi koji su u sljedećih 25 godina uspješno vodili transplantacijski program i u tom razdoblju održali primat Rijeke u Hrvatskoj u transplantaciji bubrega. Povijest transplantacijske medicine u Rijeci obogaćena je i prvim postupcima istovremene transplantacije bubrega i gušterače 1993. godine, pod vodstvom prim. dr. Miomira Zelića te prvim postupcima transplantacije jetara 2006. godine, pod vodstvom prof. dr. Miljenka Uravića.

Značenje ovoga pionirskog pothvata i cijeloga transplantacijskog programa, kako za riječku tako i za hrvatsku medicinu, najbolje oslikava razvoj bubrežne patologije koja zahtijeva primjenu transplantacijskoga programa. Naime, broj oboljelih od kronične bubrežne bolesti (KBB) i dalje nezadrživo raste i to ne samo u ekonomski razvijenim zemljama. Procjenjuje se da 1 od 10 stanovnika u industrijski razvijenim zemljama ima KBB, a taj je omjer još veći u osoba koje su starije od 65 godina. Najčešći uzroci KBB su šećerna bolest i arterijska hipertenzija, dok su primarne bolesti bubrega rjeđe. Koliki je broj bolesnika s kroničnom bolesti bubrega u stadijima od 1 do 4 može se samo pretpostaviti, dok o bolesnicima kojima se nadomješta bubrežnu funkciju dijalizom ili transplantacijom bubrega postoje točniji podatci. U Republici Hrvatskoj tijekom 2013. godine prema podatcima iz Registra za nadomještanje bubrežne funkcije dijalizom i transplantacijom bubrega liječeno je ukupno 4.285 bolesnika, a prevalencija je bila 1.000/milijun stanovnika (pmp). Najčešće korištena metoda nadomještanja bubrežne funkcije još uvijek je hemodijaliza (53,4% bolesnika), a slijede transplantacija bubrega (42,9% bolesnika s funkcionalnim presatkom bubrega) i peritonejska dijaliza (3,7% bolesnika). Ukupan broj novih bolesnika kojim je trebalo nadomjestiti funkciju bubrega bio je 539, a incidencija je bila 125 pmp (60% muškaraca i 40% žena). Medijan dobi bolesnika koji su započeli s nadomještanjem funkcije bubrega bio je 67 godina. Najčešći uzrok pobola i smrti u bolesnika s KBB bile su srčano-krvožilne bolesti i moždani udar.

Poznato je da su troškovi zbrinjavanja bolesnika sa završnim stadijem kronične bolesti bubrega vrlo visoki. Intenzivna istraživanja lijekova koji bi utjecali na zaustavljanje pandemije KBB još uvijek nisu dala odgovarajući rezultat, pa se zdravstveni radnici i dalje bore s posljedicama. Napori su usmjereni prema ranom otkrivanju bubrežnih bolesti i kada je moguće prema specifičnoj terapiji, usporavanju napredovanja KBB, otkrivanju i liječenju komplikacija bubrežne bolesti, ali i pri-

druženih bolesti. Posebna pozornost usmjerava se prema probiru odnosno traženju kroničnih bubrežnih bolesnika u općoj populaciji, a posebno među dijabetičarima i bolesnicima s arterijskom hipertenzijom. Edukacija bolesnika predstavlja temelj suradljivosti bolesnika u cjeloživotnom liječenju KBB i postupcima nadomještanja bubrežne funkcije. Suradljivi bolesnici imaju veću korist od dijalize, a posebno transplantacije bubrega u usporedbi s onima koji ne slušaju savjete liječnika. Bolesnike se može upoznati s prirodom bubrežne bolesti i liječenjem predavanjima, radom u skupinama i pisanim materijalom (knjižice o kroničnoj bolesti bubrega, dijalizi i transplantaciji bubrega). Bolesnici koji su svjesni prirode svoje bolesti pripremit će se postupno za početak nadomještanja bubrežne funkcije dijalizom, izbjeći će uvođenje privremenoga centralnoga venskog katetera za hemodijalizu i nagli početak dijalize (koji su povezani s većom smrtnosti), imat će dovoljno vremena da odaberu za sebe najpovoljniji oblik nadomještanja bubrežne funkcije, a mogućnost transplantacije bubrega bit će veća, posebice preemtivne transplantacije kod koje bolesnik ne započinje nadomještanje bubrežne funkcije dijalizom, nego biva transplantiran prije potrebe za dijalizom. Prosvjećenost populacije može smanjiti broj bolesnika koji trebaju dijalizu. Uz dobro regulirani krvni tlak i glikemiju, smanjenje ili nestanak proteinurije, ukidanje lijekova i navika koji su štetni za bubrege, može se zaustaviti ili usporiti oštećenje bubrega i gubitak funkcije. U tome je nužna trajna suradnja između liječnika obiteljske medicine i nefrologa. Međutim, u liječenje bolesnika s KBB uključeni su i liječnici drugih specijalnosti, posebice urolozi, transfuziolozi i anesteziolozi zbog brojnih invazivnih postupaka koji se provode tijekom liječenja dijalizom i transplantacijom bubrega. Educiran i kvalitetan multidisciplinarni tim liječnika i medicinskih sestara/tehničara koji skrbe o bolesnicima s KBB garancija je uspješnoga liječenja te skupine bolesnika.

Povijesne činjenice kojima raspolažemo govore o višegodišnjoj uspješnom naporu u liječenju bolesnika s KBB u Rijeci. Razvoj hemodijalize počeo 1962. kad su prof. dr. Jerko Zec i suradnici u tadašnjoj bolnici „Dr. Zdravko Kučić“ na Sušaku izvršili prvu hemodijalizu u bolesnika s akutnom bubrežnom ozljedom. Liječenje bolesnika s KBB postupcima hemodijalize uvedeno je u Rijeci 1966. godine. Razvoj nefrologije intenziviran je osnivanjem prvoga nefrološkog odjela pod vodstvom doc. dr. Milana Zgrablića. Peritonejska dijaliza je također uvedena tih godina kao komplementarna metoda nadomještanja bubrežne funkcije. Nadomještanje bubrežne funkcije u svim segmentima doživjelo je razvoj u sljedećim godinama zahvaljujući entuzijazmu i predanom radu generacija liječnika, medicinskih sestara i tehničara te drugoga osoblja u današnjem Kliničkom bolničkom centru u Rijeci. Snažan razvoj struke u Hrvatskoj rezultirao je danas činjenicom da je kronična bubrežna bolest liječiva, da postoje metode sprječavanja njenoga napredovanja, a da je u Hrvatskoj moguće pružiti lije-

čenje dijalizom i transplantacijom bubrega svim bolesnicima koji to trebaju. Povećanjem broja darivatelja organa i dobrom organizacijom transplantacijskoga programa, prvenstveno u okviru Eurotransplanta, došli smo do iznimnih uspjeha hrvatske transplantacijske medicine.

Prof. dr. Sanjin Rački
Akademik Daniel Rukavina

RAZVOJ TRANSPLANTACIJE BUBREGA U SVIJETU – POVIJESNI OSVRT

Petar Orlić

Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

Sažetak

Prvi pokušaji eksperimentalne i ksenotransplantacije javljaju se u Beču, Lyonu i Berlinu. Najveća ostavština je ona Alexisa Carrela, dobitnika Nobelove nagrade (1912) za vaskularnu anastomozu i transplantaciju. Značajan napredak postignut je 1954. kada je Murray u suradnji s Merrillom izvršio transplantaciju bubrega od identičnog blizanca. Primatelj je preživio 8 godina. Moderna era u transplantaciji bubrega započela je kasnih 50-ih uz zadovoljene minimalne uvjete: redovitu hemodijaliza i zračenje organizma. Dausset 1958. otkriva prvi HLA antigen. Otkriće imunosupresivnog djelovanja 6-merkaptopurina (6-MP) potaklo je Calnea i Zukoskog da ga počnu primjenjivati u transplantacijskom programu. Hitching i Elion (1961) razvijaju azatioprin, derivat 6-MP. Goodwin 1960. prvi prednizonom tretira ranu krizu odbacivanja transplantata. U Bostonu je 1962. presađen prvi bubreg s umrle osobe. Mollaret i Goulon 1959. objavljuju članak o fenomenu smrti mozga. Zaslugom J. Hamburgera 1962. presađen je prvi bubreg uzet nakon proglašenja moždane smrti. Kissmeyer-Nielsen je 1966. opisao fenomen hiperakutnog odbacivanja bubrega. Sredinom 80-ih pojavio se je novi imunosupresiv ciklosporin. Značajno je povećao preživljenje bubrega i potaknuo presađivanje ostalih organa. Pojava takrolimusa i drugih imunosupresiva povećala je u novije vrijeme izbor na polju imunosupresije. Indukcija tolerancije nakon presađivanja organa nudi transplantaciji bolju budućnost.

Ključne riječi: transplantacija bubrega; svijet; povijesni osvrt

UVOD

Napredak kirurgije pred kraj 19. stoljeća donio je i mogućnost zahvata na krvnim žilama, što je imalo za posljedicu pokušaje presađivanja organa. Prvu autotransplantaciju bubrega na psu izvršio je 1902. u Beču Emerich Ullmann (1861-1937). Žile

je anastomozirao na karotidnu arteriju i jugularnu venu. Bubrege je funkcionirao pet dana.

U Lyonu je Mathieu Jaboulay (1860-1913.) 1906. izvršio dvije ksenotransplantacije na čovjeku koristeći bubrege svinje i koze. Oba su bubrega funkcionirala jedan sat. Najdublji trag ostavio je njegov učenik Alexis Carrel, dobitnik Nobelove nagrade 1912. za rad na polju eksperimentalne vaskularne kirurgije i transplantacije krvnih žila i organa. Ustvrdio je da je kirurški dio transplantacije bubrega riješen, ali da biološka reakcija koja uslijedi nakon zahvata (odbacivanje) onemogućuje uspjeh. Radom na eksperimentalnoj kirurgiji počeo je 1902. godine. Već je te godine objavio rad o anastomozi krvnih žila i transplantaciji organa [1]. Na Sveučilištu u Čikagu radio je s Charlesom Guthriem. Bili su vrlo aktivni i u dvije su godine objavili čak 28 znanstvenih radova. Njihov plodan rad sastojao se u usavršavanju vaskularnih anastomoza, upotrebi venskih transplantata u arterijskom sustavu, tehnici prezervacije vaskularnih transplantata i replantaciji udova. Carrelova kirurška tehnika bila je savršena. Nastavio je svoj rad na eksperimentalnoj kirurgiji i transplantaciji organa na Rockfellerovu institutu. Uspio je replantirati ekstremitete na psima 60 godina ranije nego je to uspjelo na čovjeku.

Transplantacija bubrega između 30-ih i 50-ih

U Kijevu je Yu Yu Voronoy (1891-1961.) učinio ukupno šest transplantacija od umrle osobe. Bubrege je implantirao na natkoljenicu u lokalnoj anesteziji uz izvođenje uretera na kožu. Obzirom na dugu ishemiju niti jedan nije preuzeo funkciju.

U bostonskoj bolnici Peter Bent Brigham 1946. su Hufnagel, Landsteiner i Hume presadili bubrege umrle osobe u lakatnu jamu bolesnici s akutnim zatajenjem bubrega nakon septičkog abortusa. Bubrege je minimalno funkcionirao, ali je došlo do oporavka vlastitih bubrega, pa se stanje bolesnice popravilo [2].

Lawler je 1950. u Čikagu presadio bubrege umrle osobe ortotopno u lijevu lumbalnu regiju nakon što je odstranio propali vlastiti policistični bubrege. Transplantat je funkcionirao više mjeseci [3]. Lawlerov uspjeh bio je ohrabrenje kirurzima u Francuskoj i SAD, koji su do tada radili na psima, da pokušaju presađivanje na čovjeku.

Francuska i američka iskustva ranih 50-ih

René Küss te Charles Dubost u Parizu (1951), a Marceau Servelle u Créteilu presađuju nekoliko bubrega od kažnjenika smaknutih na giljotini. U Badnjoj noći 1952. Louis Michon, Nicolas Oeconomos i Jean Vaysse u bolnici Necker u Parizu presađuju mladom tesaru Mariusu Renardu majčin bubrege na njezino inzistiranje. Bolesnik je pri padu sa skele zadobio tešku ozljedu jedinog desnog bubrega koji se morao ukloniti. Pesađeni je bubrege preuzeo funkciju, ali nakon tri tjedna dolazi do odbacivanja, pa bolesnik umire.

U svim je zahvatima primijenjena praktički današnja operativna tehnika usadivanja bubrega u malu zdjelicu, koju je inaugurirao René Küss, urolog u bolnici Foch u Suresneu na rijeci Seini zapadno od Pariza. Bolesnici nisu dobili imunosupresiju, pa nitko nije preživio više od nekoliko mjeseci.

U bostonskoj bolnici Peter Bent Brigham su transplantacije bubrega počele nešto kasnije nego u Francuskoj, ali imponira temeljitost i snažna volja da se svlada problem. U toj, za američke prilike maloj bolnici, postojala je dobra suradnja između interne klinike pod vodstvom Georgea Thorna i kirurške klinike na čijem je čelu bio Francis Moore. Pored spomenutih odjela postojala je neurokirurgija i kardijalna kirurgija. Budući da se u liječenju hidrocefalusa izvodila drenaža likvora putem bolesnikova uretera, uklonjeni bubreg je mogao poslužiti za transplantaciju. Isto su tako kao izvor bubrega mogli poslužiti bolesnici kojima miokard nije preuzeo funkciju nakon zahvata s ekstrakorporalnom cirkulacijom. David Hume je od proljeća 1951. do konca 1952. učinio 9 transplantacija, sedam od umrle osobe i dvije od živog davatelja. Svi su bolesnici primali heparin i testosteron, poneki kortizon i ACTH. Postoperativno je anurija trajala 8 do 19 dana. Funkcija se pojavila kod četiri bolesnika i potrajala 37-180 dana (prosječno 97 dana). Na kraju su zaključili da nastavak rada na transplantaciji bubrega na čovjeku nije opravdan [4]. No njegov rad nastavlja Joseph Murray, plastični kirurg s iskustvom u transplantaciji kože u opečenih bolesnika.

Suradnja transplantera Pariza i Bostona

Aktivnost pariških centara privukla je više znatiželjnih posjetitelja. Najpoznatiji od njih bio je upravo nefrolog John Merrill iz Bostona, koji je 1952. godinu proveo u pariškoj bolnici Necker s ciljem usavršavanja u transplantacijskoj imunologiji. Merrill je zastupao aktivniji pristup, smjelost u traženju rješenja, osobito u traženju načina imunosupresije, kako bi se ubuduće spasilo mnoge bolesnike od smrti. Francuskim kolegama je zamjerao konzervativniji stav.

Uz opisane pokušaje transplantacije bubrega na čovjeku u Francuskoj i Bostonu u Americi valja spomenuti rad na eksperimentalnoj transplantaciji Williama Dempstera u Londonu i Mortena Simonsena u Danskoj. Dempster je sa suradnicima ispitivao utjecaj zračenja na preživljenje kožnih homotransplantata na kuniću. Dempster je otkrio i pozitivan učinak zračenja na odgodu odbacivanja presađenog bubrega na psu, a u krvi su otkrili smanjenje broja limfocita.

Prva uspješna transplantacija bubrega s jednojajčanog blizanca u Bostonu

Pred kraj 1954. pružila se mogućnost transplantacije bubrega s jednojajčanog blizanca. Richard Herrick (24 god.) primljen je u uznapredovalom stadiju terminalnog zatajenja bubrega. Dijalizom mu se poboljšalo opće stanje. Brat blizanac ponudio se kao davatelj bubrega. Imunološka nereaktivnost je potvrđena na temelju

krvne grupe, međusobnim kožnim transplantatima i identičnim otiscima prstiju. Iz rodilišta su doznali podatak da su imali zajedničku placentu. Transplantaciju je izvršio 23. 12. 1954. tim pod vodstvom Josepha Murraya. Lijevi bubreg zdravog brata usađen je ekstraperitonealno u desnu ilijačnu jamu primatelja. Arterija presatka anastomozirana je termino-terminalno s internom ilijačnom arterijom bolesnika, a vena termino-lateralno na zajedničku ilijačnu venu. Vaskularne anastomoze trajale su 82 minute. Ureter je usađen u mokraćni mjehur. Bubrege je odmah preuzeo funkciju. Oporavak uz dobru funkciju transplantata tekao je normalno. Zbog izražene tendencije visokom krvnom tlaku uklonjeni su vlastiti bubrezi, lijevi nakon tri, a desni nakon pet mjeseci [5]. U bolnici Peter Bent Brigham izvršili su najmanje 29 transplantacija bubrega od identičnih blizanaca. Rezultati preživljenja su bili odlični [6]. Joseph Murray dobio je 1990. Nobelovu nagradu.

Transplantacija s jednojajčanog blizanca između ostaloga pokazala je da je implantacija u malu zdjelicu optimalno rješenje. Postalo je jasno kako dobra funkcija transplantata može poboljšati kvalitetu života bolesnika. To je dalo poticaj istraživačima na polju transplantacije da traže rješenje za brojne ostale bolesnike koji nemaju jednojajčanog blizanca.

Traženje mogućnosti transplantacije za bolesnike bez jednojajčanog blizanca

Na temelju eksperimentalnih podataka o produljenom preživljenju kožnih transplantata i bubrega transplanteri u Bostonu su se odlučili na pripremu bolesnika zračenjem. Tako su transplantirali 12 bolesnika koji su se pojavili kao kandidati nakon gubitka solitarnog bubrega. Prva dva bolesnika primila su i koštanu srž. U većine se funkcija odmah pojavila, ali su umrli unutar nekoliko tjedana [7]. Jedini preživjeli, koji je primio bubreg od nejednojajčanog blizanca u siječnju 1959. preživio je uz dobru funkciju transplantata [8]. Umro je nakon 20 godina zbog kardijalnih problema.

U prilog izbora zračenja u pripremi za transplantaciju bubrega posredno je poslužio slučaj ozračenih fizičara u nuklearnom institutu u Vinči kod Beograda u listopadu 1958 [9]. Zahvaljujući prof. Pavlu Saviću idućeg su dana po ozračenju prebačeni u Pariz kod prof. Georges-a Mathé-a koji se bavio transplantacijom koštane srži. Najjače ozračeni je umro, dok su petorica preživjela uz pomoć transplantacije koštane srži. Jean Hamburger je bio uključen u liječenju ovih bolesnika. Poučen tim iskustvom došao je do zaključka da bi i presađeni bubreg mogao preživjeti u ozračenom bolesniku poput presađene koštane srži.

U Parizu je u bolnici Necker koncem lipnja 1959. također izvršena uspješna transplantacija bubrega od nejednojajčanog blizanca nakon ozračenja primatelja [10]. Jedina imunosupresija bilo je uvodno zračenje. Do 1963. zračenje su primijenili u 32 bolesnika. Promjene u krvnoj slici pojavile bi se u trećem tjednu i potrajale do petog

tjedna. Kroz ovo osjetljivo razdoblje bolesnici su boravili u strogim aseptičnim uvjetima. Neki od njih su kasnije primali 6-MP ili azatioprin. Klinički tijek je u ozračenih bolesnika bio stabilniji nego u onih koji su od početka imali medikamentoznu imunosupresiju bez zračenja.

Iako se špekuliralo da je transplantacija između nejednolajčanih blizanaca uspješna zahvaljujući mogućem miješanju krvi u placenti, sljedeće transplantacije su pokazale da se uspjeh može postići i nakon zahvata gdje nisu sudjelovali blizanci, nego majka, nesrodni živi davatelj i umrla osoba. U jednog je bolesnika rođakov bubreg presađen u bolnici Necker preživio 18 godina. Nakon toga je izvršena retransplantacija sestrinog bubrega bez dijalize [11]. Küss je u bolnici Foch pored Pariza presadio 6 bubrega (2 s braće, 3 s nesrodnog davatelja i jedan s umrle osobe) nakon zračenja uz naknadnu primjenu 6-merkaptopurina i steroida. Bolesnici s bubregom s nesrodnog davatelja preživjeli su 17, odnosno 18 mjeseci [12].

Francuski transplanteri su pokazali da je zračenje bez dodatnog davanja koštane srži pouzdana metoda [13]. Njihovim dobrim rezultatima pridonijela je i činjenica da su u odabiru davatelja već surađivali s laboratorijem za tipizaciju pod vodstvom dr. Jaquesa Horsa, suradnika prof. Jeana Dausseta.

Otkriće HLA sustava

Do otkrića HLA sustava tkivnih antigena dovelo je francuskog imuno-hematologa Jeana Dausseta (1916-2009.) ispitivanjem protutijela u serumu prema leukocitima i trombocitima drugih ljudi nakon primanja transfuzije krvi [14]. Budući da su leukociti i trombociti bogati HLA antigenima, nakon transfuzije dolazi do razvoja protutijela na antigene koje primatelj sam ne posjeduje. Dausset je prvi otkriveni antigen nazvao Mac po inicijalima troje ljudi u kojih ga je otkrio. Po otkrivanju novih antigena bio je uvršten u nomenklaturu kao Da1. Prema današnjoj nomenklaturi to je antigen HLA-A2. Dausset je 1980. dobio Nobelovu nagradu. Nakon Daussetova otkrića u idućim godinama otkriveno je još mnogo antigena histokompatibilnosti. Kompatibilnost u HLA sustavu utječe na preživljenje transplantiranog bubrega. To osobito vrijedi kada je davatelj srodna osoba. Preživljenje transplantata je dulje, ako su primatelj i davatelj HLA identična braća, nego kada se radi o haploidentičnoj braći ili roditeljima ili ako nemaju niti jednog zajedničkog antigena. Tipizaciju, t.j. utvrđivanje HLA antigena vršili se na limfocitima periferne krvi, limfnih čvorova ili slezene. Kasnije su se u istraživanju HLA sustava pridružili drugi znanstvenici i dali značajan doprinos, poput Paula Terasakia i Jon van Rooda. Veliki tehnološki napredak donio je Paul Terasaki u Los Angelesu primjenom mikrocitotoksičnog testa [15]. S ostalim vodećim laboratorijima više je godina radio na sređivanju rezultata testiranja HLA antigena. U suradnji s centrom u Denveru (Colorado) kojim je rukovodio Thomas Starzl okupljaju mnoge centre, tako da su se sve transplantacije

provodile uz tipizaciju na HLA antigena. Gerhard Opelz (njemački imunolog iz Heidelberga koji je više godina proveo radeći s Terasakijem) uočio je pozitivni učinak transfuzija krvi na preživljenje bubrega. Nakon toga uspostavili su UCLA (University center Los Angeles) Registry u koji su se slijevali podaci o transplantacijama iz čitavog svijeta. Poslije je na razini SAD uspostavljen United Network for Organ Sharing (UNOS) i Kidney Transplant Registry, u koji se obavezno prijavljuju sve transplantacije bubrega u zemlji.

Moderna era transplantacije bubrega

Krajem 50-ih zadovoljeni su minimalni uvjeti za kontinuirano vršenje transplantacije bubrega. U nekim je centrima počela redovita dijaliza bolesnika s terminalnim zatajenjem bubrega. Pristup krvotoku izveo bi se postavljanjem vanjskog arterijsko-venskog šanta u zapešću kaniliranjem radijalne arterije i cefalične vene. Kasnije se za pristup hemodijalizi našlo novo rješenje u obliku supkutane arterijsko-venske fistule koja je dovodila do dilatacije vene, čijom se punkcijom dobivala krv. Zračenje regija bogatih limfoidnim tkivom bila je prva metoda imunosupresije koja je omogućavala preživljenje presađenog bubrega.

Iako je zračenje primatelja prvo omogućilo presađivanje bubrega, postojala je težnja da ga se zamijeni lijekovima koji bi smanjili imuni odgovor uz manji rizik. Koncem 1960. Willard Goodwin je u Los Angelesu sa suradnicima presadio majčin bubreg kćerki uz metotreksat i ciklofosamid. Pojavu odbacivanja su nekoliko puta suzbili prednizonom. Bolesnica je preživjela 5 mjeseci.

Sredinom 1960. Roy Calne postaje voditeljem eksperimentalnog laboratorija u bolnici Peter Bent Brigham u Bostonu. Calne u imunosupresivne protokole uvodi 6-merkaptopurin (6-MP), a zatim i novi srodni lijek azatioprin (Imuran). Kroz idućih 20-25 godina bio je to glavni oslonac imunosupresije bolesnika nakon transplantacije bubrega. Izvršili su i prvu uspješnu transplantaciju bubrega od umrle osobe. Transplantat je preživio 21 mjesec [7].

Smrt mozga i prva eksplantacija bubrega

Francuski neurofiziolozi Pierre Mollaret i Maurice Goulon iz Lyona objavljuju 1959. rad o smrti mozga [16]. Nakon više kontakata s autorima J. Hamburger je organizirao u Parizu početkom listopada 1962. prvu eksplantaciju bubrega u svijetu od osobe kojoj je proglašena smrt mozga nakon teške traume glave [17]. Bubreg je funkcionirao nekoliko godina. Postupno je ta metoda prihvaćena u mnogim zemljama.

Pod vodstvom Thomasa Starzla 1962. godine započeo je transplantacijski program u Denveru (Colorado). Prema podacima iz literature zaključili su da bi uz azatioprin bilo dobro rutinski koristiti prednizon, a u slučaju krize odbacivanja visoke doze prednizona. Ta se shema pokazala dobitnom. Na međunarodnom stručnom

sastanku u jesen 1963. ugodno su iznenadili ostale sudionike sa 67% preživjelih bolesnika [18]. Ovi su rezultati dali novi zamah transplantaciji bubrega. I Hume sa svojim suradnicima iznosi optimističnije rezultate transplantacije u 6 bolesnika. Početkom 1963. u Americi su bila aktivna tri centra za transplantaciju bubrega (Boston, Richmond u Virđiniji i Denver). Do konca godine bilo ih je više od 50. Slično se dogodilo i u Europi.

Hiperakutno odbacivanje bubrega

Sredinom 60-ih dogodilo se nekoliko slučajeva ranog gubitka presađenog bubrega već za vrijeme zahvata ili idućih dana. Ono može biti posljedica hiperakutnog odbacivanja zbog ABO inkompatibilnosti [19]. Kissmeyer-Nielsen sa sur. objasnio je gubitak bubrega u njihove dvije bolesnice koje su primile mnogo transfuzija krvi. U serumu bolesnika našli su visoki titar citotoksičnih protutijela (1/512). Patološki nalaz je pokazao kortikalnu nekrozu s mikrotrombozom glomerularnih arteriola bez znakova infiltrata u intersticiju [20]. Patel i Terasaki su pet godina nakon prve pojave hiperakutnog odbacivanja retrogradno izvršili križnu probu. Od 30 bolesnika kojima je naknadno utvrđena pozitivna križna proba 24 bolesnika su imala hiperakutno odbacivanje [21]. Na temelju ove spoznaje donijeta je preporuka obveznog izvođenja križne probe između limfocita davatelja i seruma primatelja prije svake transplantacije. Grupa senzibiliziranih bolesnika imala je lošije preživljenje nakon mjesec dana, što govori u prilog skrivenog hiperakutnog odbacivanja [22]. Protutijela na inkompatibilne antigene transplantata mogu se pojaviti i nakon transplantacije bubrega i ostalih organa u bolesnika koji prije transplantacije nisu imali protutijela [23]. Protutijela nakon transplantacije mogu izazvati razvoj kroničnog odbacivanja koje u tom organu izaziva karakteristične promjene.

Poboljšanje imunosupresije (DDT i ALG) i perfuzija bubrega

Šezdesetih godina pojavila se drenaža duktusa toracikusa (DDT) i antilimfocitni serum (ALS) odnosno globulin (ALG) kao nove mogućnosti imunosupresije. DDT se provodila u manjem broju transplantacijskih centara (Stockholm, Boston, Lyon, Denver). Razlog tome je dodatni operacijski zahvat zbog uvođenja kanile u torakalni duktus, mogućnosti infekcije i cijena samog postupka. Nakon više tjedana drenaže ukupni broj limfocita se smanjuje na oko 30%, a T limfocita na 8% vrijednosti prije drenaže. Kao pomoćna metoda u smanjenju celularnog vida imunog odgovora DDT omogućavala je 60-ih godina ublažavanje i odgađanje epizoda odbacivanja i poboljšanje preživljenja transplantata.

Antilimfocitni serum (ALS) i pročišćeni pripravak antilimfocitni globulin (ALG) djeluju na limfocite u cirkulaciji, ali i u limfoidnom tkivu. Ovisno o tome koji su limfociti upotrijebljeni za imunizaciju može se iskazivati više anti-T ili anti-

B učinak. Uz ALG se epizode odbacivanja javljaju kasnije i rjeđe kao i u slabijem intenzitetu. Time se postiže manja potreba za upotrebom kortikosteroida. Osim u indukciji ALG se može upotrijebiti za suzbijanje epizoda odbacivanja rezistentnih na visoke doze kortikosteroida.

Prvih se godina perfuzija bubrega nije provodila. Po uzoru na kardijalnu kirurgiju vršilo se hlađenje živog davatelja u hladnoj kupelji, a u renalnu arteriju se injicirao heparin. Kao perfuzijske otopine prve su služile fiziološka tekućina i Ringer laktat.

Kada je učestalo uzimanje bubrega od umrle osobe, trebalo je osigurati kvalitetniju tekućinu koja će sačuvati vitalnost bubrega kroz dulje vrijeme. U tu svrhu bubreg se pripremi ispiranjem ohlađenom tekućinom intracelularnog sastava s visokom koncentracijom kalija i glukoze. Najveći doprinos problemu perfuzije bubrega dao je Folkert O. Belzer koji je djelovao u San Franciscu i od polovine 70-ih u Madisonu u Wisconsinu.

Osnivanje Eurotransplanta

Eurotransplant jer osnovan 1966. sa sjedištem u Leidenu (Nizozemska). U svijetu postoji niz organizacija poput Eurotransplanta. Skandinavske zemlje povezuje Scandiatransplant. Velike zemlje poput Francuske i Španjolske imaju same svoju organizaciju za razmjenu organa. Sve te organizacije koordiniraju aktivnost na pripremi kandidata za transplantaciju i odabir primatelja u slučaju pojave davatelja.

Ranih 70-ih Gerhard Opelz je sa suradnicima objavio zapažanje da transfuzija krvi prije transplantacije poboljšava preživljenje nakon jedne godine za oko 20%. U Nizozemskoj su postigli čak oko 50% bolje preživljenje. Mehanizam toga nije bio poznat. Međutim u mnogim je centrima ta činjenica bila dobro prihvaćena, pa se pristupilo namjernom davanju transfuzije u cilju poboljšanja preživljenja bubrega. Nažalost u nekih bolesnika je to izazvalo pojavu citotoksičnih protutijela zbog čega se moralo odustati od transplantacije. Neki su centri nakon toga davanje transfuzije popratili imunosupresijom da ne dođe do senzibilizacije.

U sjedištu Eurotransplanta analizirali su kompatibilnost između davatelja i primatelja transfuzije. Pronašli su da je transfuzijski učinak prisutan u slučaju kad postoji kompatibilnost u jednom HLA-DR antigenu. U slučaju DR inkompatibilnosti rezultiralo je preživljenje kao u onih koji nisu transfundirani [24]. Nakon toga su istražili koji HLA-DR antigen pridonosi boljem preživljenju bubrega, onaj nasljeđen od majke ili od oca. Skupili su podatke 200 transplantacija iz 9 centara gdje su davatelji bili haploidentična braća. Kada je kompatibilan bio onaj HLA-DR antigen nasljeđen od oca, preživljenje je bilo gotovo kao od identičnih blizanaca. Drugim riječima, davatelj je imao nenasljeđene majčine antigene. U fetalnom životu i nakon rođenja dolazimo u kontakt s majčnim nenasljeđenim antigenima [25]. Mold i sur.

smatraju da određeni broj majčinih stanica prelazi iz placente u limfne čvorove fetusa i izaziva razvoj regulatornih T limfocita koji suprimiraju imuni odgovor na majčine antigene [26]. Vjerojatno se nešto slično događa u slučaju kada se dogodi jako dobro preživljenje transplantata nakon transplantacije jako inkompatibilnog bubrega [27].

Monoklonska protutijela

Monoklonska protutijeka proizvodi hibridom. To je kontinuirana kultura nastala fuzijom stanica mijeloma i aktiviranih plazma stanica slezene koje proizvode protutijela prema specifičnom markeru humanih limfocita [28]. Budući da se proces odvija u peritonealnom prostoru miša, proizvedena protutijela su mišja. Monoklonska su protutijela našla primjenu u imunosupresiji i u dijagnostici. Georges Köhler i César Milstein su 1984. za otkriće hibridoma dobili Nobelovu nagradu za fiziologiju i medicinu.

Anti-CD3 (OKT3) na markere na površini limfocita bilo je vrlo jako sredstvo za liječenje kortikorezistentnih akutnih odbacivanja nakon transplantacije. Uspješnost je bila u oko 80% slučajeva. U nekim su ga centrima koristili i u indukcijskoj fazi inunosupresije. Primjena je bila u intravenskoj infuziji. U slučaju ponovne primjene može doći do razvoja protutijela prema mišjim proteinima, nakon čega je efikasnost smanjena.

Monoklonska protutijela na interleukin-2 receptor pojavila su se u drugoj polovini 90-ih. Za razliku od nativnog mišjeg protutijela koje je posve mišje, baziliksimumab je kimerno mišje-humano, a daklizumab humanizirano protutijelo. Na taj način se izbjeglo stvaranje protutijela bolesnika prema mišjim proteinima. Ovi se lijekovi upotrebljavaju u indukcijskoj fazi imunosupresije. U bolesnika u kojih se očekuje jači imuni odgovor preporuča se ALG.

Ciklosporin (Cs)

Borel je otkrio jako imunosupresivno djelovanje ciklosporina, a kliničku primjenu su ispitali R. Calne u Cambridgeu i T. Starzl u Denveru. Cs se pokazao kao jaki, relativno specifičan supresor T limfocita. Za razliku od početne forme (Sandimmune) nova (Neoral) je pokazala bolju apsorpciju. Budući da eksperimentalne životinje toleriraju znatno veće doze Cs, kod humane primjene došao je do izražaja nefrotoksični učinak. Zbog toga su se doze znatno reducirale. U nekim se centrima perioperativno daje ATG, a Cs se uvodi kada se razina kreatinina spusti na oko 300 $\mu\text{mol/l}$. Nefrotoksični efekt se temelji na konstrikciji aferentne arteriole glomerula u bubregu. Interferira s mnogim lijekovima. Uz primjenu Cs, samog ili u kombinaciji s drugim imunosupresivima, poboljšalo se preživljavanje bubrega oko 20%. Cs je polovinom 80-ih pridonio novom zamahu transplantacije ostalih organa.

Takrolimus

Takrolimus je proizvela japanska farmaceutska firma Fujisava. U Americi je njegova upotreba dopuštena 1994. Kliničko ispitivanje bilo je povjereno centru u Pittsburghu pod vodstvom Thomasa Starzla. Preživljenje bolesnika i bubrega bilo je poput onog s Cs, ali su u više od 40% bolesnika uspjeli isključiti steroide. Lakše su tretirali hipertenziju, a razina kolesterola je bila niža. U grupi od 69 djece postigli su preživljenje bolesnika 100 i 95% nakon jedne i četiri godine, a transplantata 99 i 85% nakon jedne i četiri godine. Više od 70% je uspjelo prekinuti uzimanje steroida. Posebno su mlađa djeca uspješno nastavila rasti. U više od 70% bolesnika, većine transplantiranih u drugim centrima, uspjeli su spasiti transplantat od odbacivanja uz konvencionalnu imunosupresiju. Takrolimus se pokazao kao vrlo pouzdan imunosupresivni lijek, svakako najbolji u transplantaciji bubrega.

Kimerizam nakon transplantacije

U opisu prvih pokušaja transplantacije bubrega spomenuli smo da su svi završili smrću bolesnika nakon odbacivanja organa jer bolesnici nisu primali lijekove za supresiju imunog odgovora. Međutim vrijeme funkcije transplantata razlikovalo se od slučaja do slučaja. Uočilo se da je imuni odgovor pojedinih bolesnika različit. U slučaju smanjenja doze lijekova, ili pak potpunog prekida uzimanja, u svih bolesnika nije došlo do odbacivanja organa. Isto tako neke eksperimentalne životinje mjesecima su nosile transplantat nakon prekida imunosupresije. Analizom patohistoloških promjena u transplantiranom bubregu utvrdilo se da je u više slučajeva došlo do spontanog poboljšanja nalaza.

Thomas Starzl i suradnici pretpostavili su da nakon transplantacije uz imunosupresiju dolazi do migracije imunokompetentnih stanica domaćina u presađeni organ i iz organa u domaćina [29]. Kao posljedicu toga može se objasniti pozitivan nalaz testova, poput onog na tuberkulin, nakon transplantacije u primatelja, dok je prije zahvata bio pozitivan samo u davatelja. Na grupi od pet bolesnika, koji su nakon bilateralne nefrektomije i splenektomije, dobili bubreg od živog davatelja ranih 60-ih, poduzeli su nakon gotovo 30 godina detaljno ispitivanje. U četiri od njih su davatelji još bili živi, a kod pete bolesnice je davatelj bio otac koji je u međuvremenu umro. U limfnim čvorovima i koži primatelja našli su leukocite davateljeva porijekla, a u transplantiranom bubregu stanice domaćina. Poslužili su se detekcijom inkompatibilnih HLA antigena i nalazom y kromozoma kod bolesnice čiji je otac u međuvremenu umro. U tkivu transplantata dobivenog biopsijom našli su da su endotelne stanice davaočeve, dok su tubularne stanice prema kariotipu bile primateljeve, kao i leukociti. U miješanoj kulturi limfocita (MLR) i stanično posredovanoj limfocitotoksičnosti pokazali su jako oslabljenu reakciju prema davateljevim stani-

cama, dok je prema trećoj osobi reakcija bila normalna [30]. U aspiracijskoj biopsiji transplantiranog bubrega autori iz Helsinkija našli su nalaz u smislu dvosmjerne miješane limfocitne kulture.

Pokazalo se da davaočeve stanice prenijete u primatelja u transplantatu mogu popraviti patološko stanje uzrokovano metaboličkim poremećajem. Tako su Desnick i sur. nakon uspješne transplantacije bubrega zbog insuficijencije izazvane Fabry-ovom bolesti primijetili oporavak vlastitih bubrega.

Poznato je da je transplantirana jetra s imunološke strane manje zahtjevnja od ostalih organa. Vjerojatno je tome uzrok daleko veći broj limfocita koji jetra unosi u primatelja nego ostali organi. Zbog toga se došlo na ideju da se uz ostale organe daje istovremeno stanice koštane srži. Tako su Starzl i sur. od 1992. počeli davati intravenski $3\text{--}5 \times 10^8$ netretiranih stanica koštane srži po kg težine. Koštanu srž uzimali su iz korpusa lumbalnih kralježaka po završenoj eksplantaciji organa. Kimerizam su dokazali u većine bolesnika pomoću protočne citometrije, PCR i imunim bojanjem limfocita periferne krvi. Imunološki monitoring radili su miješanom kulturom limfocita i stanično posredovanom limfocitotoksičnošću. U nekoliko bolesnika su našli davaočeve limfocite u limfnim čvorovima primatelja nekoliko mjeseci nakon zahvata. Preživljenje bolesnika i transplantata nakon jedne godine bilo je 100% odnosno 98%. U 22% bolesnika uspjeli su postupno ukinuti steroide. Nisu primijetili znakove bolesti transplantata prema primatelju (GVH) [31]. Iz opreza su u prvih 10 bolesnika pohranili stanice koštane srži primatelja u slučaju pojave GVH.

Nove mogućnosti u postizanju tolerancije nakon transplantacije

Usprkos velikom napretku koji je postignut u transplantaciji bubrega još uvijek većina bolesnika mora koristiti imunosupresivne lijekove radi održavanja transplantata. Pri tome su izloženi popratnim pojavama samih lijekova koje su vezane uz kronične promjene u samom organu i na kardiovaskularnom sustavu. Osim toga nije zanemariva mogućnost pojave malignih tumora.

Velik je problem razvoja citotoksičnih protutijela. Shapiro i sur. okupljeni oko T. Starzla pokušali su nakon primjene jedne doze alemtuzumaba (humanizirano anti-CD52 monoklonsko protutijelo) nastaviti monoterapijom takrolimusom. Kod bolesnika s urednim tijekom pokušali su prorijediti imunosupresiju nakon 6-12 mjeseci. U tome su bili uspješni u 44% bolesnika. Uz to su budno pratili pojavu protutijela. U slučaju pojave znakova odbacivanja odnosno protutijela intenzivirali su liječenje [32]. Uz to su provodili funkcionalno imunološko testiranje u svrhu procjene imunog odgovora bolesnika pod imunosupresijom [33]. U umjereno senzibiliziranih bolesnika imunosupresija uz ATG praćena je rjeđom pojavom donor-specifičnih protutijela i humoralnog odbacivanja nego uz baziliksimumab [34]. Postoji mogućnost da se razvije kronično odbacivanje i bez pojave protutijela [35].

U više centara ispituju se regulatorni T limfociti, čije davanje omogućuje smanjenje i rano ukidanja imunosupresije nakon transplantacije [36]. Oni inaktiviraju T limfocite koji bi reagirali imunim odgovorom nego uspostavljaju toleranciju [37].

Literatura

- [1] Carrel A. La technique opératoire des anastomoses vasculaires et la transplantation des viscères. *Lyon Méd* 1902; 98:859-64.
- [2] Moore FD. Transplant: The give and take of tissue transplantation. New York, Simon & Schuster 1972; 1-364.
- [3] Lawler RH, West JW, McNulty PH, Clancy EJ, Murphy RP. Homotransplantation of the kidney in the human. *JAMA* 1950; 144: 844-5.
- [4] Hume DM, Merrill JP, Miller BF, Thorn GW. Experience with renal homotransplantation in the human: report of nine cases. *J Clin Invest* 1955; 34:327-82.
- [5] Murray JE, Merrill JP, Harrison JH. Renal homotransplantation in identical twins. *Surg Forum* 1955; 6:432-6.
- [6] Murray JE, Merrill JP, Harrison JH. Kidney transplantation between seven pairs of identical twins. *Ann Surg* 1958; 148:343-59.
- [7] Murray JE, Merrill JP, Dammin GJ. Kidney transplantation in modified recipients. *Ann Surg* 1962; 156:337-55.
- [8] Merrill JP, Murray JE, Harrison JH et al. Successful homotransplantation of human kidney between non-identical twins. *N Engl J Med* 1960; 262:1251-60.
- [9] Janković N. Kako je "Vinča" promenila svet. Večernje novosti 12.05.2012. Wikipedia.
- [10] Hamburger J, Vaysses J, Crosnier J et al. Transplantation d'un rein entre jumeaux non monozygotes après irradiation du receveur. Bon fonctionnement au 4^e mois. *Presse méd* 1959; 67:1771-5.
- [11] Hamburger J, Crosnier J, Dormont J. Experience with 45 renal homotransplantations in man. *Lancet* 1965; i: 985-92.
- [12] Küss R, Legrain M, Mathé G, Nedey R, Camey M. Homologous human kidney transplantation: experience with six patients. *Postgrad med* 1962;38:528-31.
- [13] Starzl TE. The french heritage in clinical kidney transplantation. *Transplant Rev* 1993;7:65-71
- [14] Dausset J. Iso-leuco anticorps. *Acta haematol* 1958; 20:156-66.
- [15] Terasaki PI, McClelland JD. Microdroplet assay of human serum cytotoxins. *Nature* 1964; 204:998-1000.
- [16] Mollaret P, Goulon M. Le coma dépassé (mémoire préliminaire). *Rev Neurol* 1959;101:3-15.
- [17] Legendre Ch, Kreis H. A tribute to Jean Hamburger's contribution to organ transplantation. *Am J Transplant* 2010;10:2392-5.
- [18] Starzl TE, Marchioro TL, Waddell WR. The reversal of rejection in human renal homografts with subsequent development of homograft tolerance. *Surg Gynecol Obstet* 1963; 117:385-95.

- [19] Starzl TE, Marchioro TL, Holmes JH et al. Renal homografts in patients with major donor-recipient blood group incompatibilities. *Surgery* 1964; 55:195-200.
- [20] Kissmeyer-Nielsen F, Olsen S, Peterson VP, Fjeldborg O. Hyperacute rejection of kidney allografts associated with preexisting humoral antibodies against donor cells. *Lancet* 1966; 2:662-5.
- [21] Patel R, Terasaki PI. Significance of the positive crossmatch test in kidney transplantation. *N Engl J Med* 1969; 280:735-9.
- [22] Iwaki Y, Terasaki PI. Primary nonfunction in human cadaver kidney transplantation. *Clin Transplant* 1987;1:125-8.
- [23] McKenna R, Takemoto S, Terasaki P. Anti-HLA antibodies post transplant in solid organ transplantation. *Transplantation* 2000; 69:319-26.
- [24] Lagaaij EL, Hennemann IP, Ruigrok M et al. Effect of one HLA-DR antigen matched and completely HLA-DR mismatched blood transfusions on survival of heart and kidney allografts. *N Engl J Med* 1989; 321:701-5.
- [25] Burlingham WJ, Grailer AP, Heisey DM et al. The effect of tolerance to noninherited maternal HLA antigens on the survival of renal transplants from siblings donors. *N Engl J Med* 1998; 339:1657-64.
- [26] Mold JE, Michaëlsson J, Burt TD et al. Maternal alloantigens promote the development of tolerogenic fetal regulatory T cells in utero. *Science* 2008; 322:1562-5.
- [27] van Rood JJ. Double role of HLA in organ transplantation. *World J Surg* 2000; 24:823-7.
- [28] Kohler G, Milstein C. Continuous culture of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975; 256:495-7.
- [29] Starzl TE, Demetris AJ, Murase N, Ildstad S, Ricordi C, Trucco M. Cell migration, chimerism, and graft acceptance. *Lancet* 1992; 339:1579-82.
- [30] Starzl TE, Demetris AJ, Trucco M et al. Chimerism and donor-specific nonreactivity 27 to 29 years after kidney allotransplantation. *Transplantation* 1993; 55:1272-7.
- [31] Shapiro R, Rao AS, Fontes P et al. Kidney/bone marrow Transplantation. *Dial Transplant* 1996; 25:282-7.
- [32] Shapiro R, Zeevi A, Basu A et al. Alemtuzumab preconditioning with tacrolimus monotherapy - The impact of serial monitoring for donor-specific antibody. *Transplantation* 2008; 85:1125-32.
- [33] Kowalski R, Post D, Schneider MC et al. Immune cell function testing: an adjunct to therapeutic drug monitoring in transplant patient management. *Clin Transplant* 2003; 17:77-88.
- [34] Brokhof MM, Sollinger HW, Hager DR et al. Antithymocyte globulin is associated with a lower incidence of de novo donor-specific antibodies in moderately sensitized renal transplant recipients. *Transplantation* 2014;97:612-7.
- [35] Zeng Q, Ng Y-H, Singh T et al. B cells mediate chronic allograft rejection independently of antibody production. *J Clin Invest* 2014; 124:1052-6.
- [36] Vanikar A. Transplantation tolerance: myth or reality? *J Nephropathol.* 2014; 3(1): 18-21. DOI: 10.12860/jnp.2014.04
- [37] Regulatory T-cell therapy in transplantation: Moving to the clinic. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013;3:a015552.

Development of Kidney Transplantation in the World – Historical Survey

Summary

The first attempts of experimental and xenotransplants appeared in Wiena, Lyon and Berlin. The greatest heritage is that of Alexis Carrel, the Nobel Prize winner in 1912 for vascular anastomosis and transplantation. An important progress was achieved in 1954 when Murray in collaboration with Merrill transplanted the first kidney from the identical twins. The patient survived for 8 years. The modern era in kidney transplantation began in late 50' when minimal opportunities were obtained such as regular hemodialysis and body irradiation. In 1958 Dausset found the first antigen of HLA system. The discovery of immunosuppressive activity of 6-mercaptopurine (6-MP) inspired Calne and Zukoski in 1960 to attempt its use in the human transplant programme. Hithing and Elion in 1961 developed their analog azathioprine. Goodwin in 1960 treated acute rejection of the transplant with corticosteroids. The first successful kidney transplant from the cadaver was performed in 1962 in Boston. Mollaret and Goulon in 1959 published an article about the phenomenon of brain death. Owing to J. Hamburger in 1962 the first kidney transplant was performed from a person that was pronounced brain-dead. Kissmeyer-Nielsen in 1966 described hyperacute rejection. In the middle 80' a new immunosuppressive drug cyclosporine appeared. It significantly improved the kidney survival and gave a stimulus to transplantation of other organs. Appearance of tacrolimus and other drugs during the last 20 years broadened a choice in the field of immunosuppression. Introduction of tolerance offers a better future to transplantation.

Keywords: kidney transplantation; world; survey

Adresa za dopisivanje / Corresponding author:

Prof. dr. sc. Petar Orlić

Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

Braće Branchetta 20, 51 000 Rijeka

e-mail: petar.orlic11@gmail.com

POVIJEST TRANSPLANTACIJE BUBREGA NA SUŠAKU

Željko Fučkar

Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

Sažetak

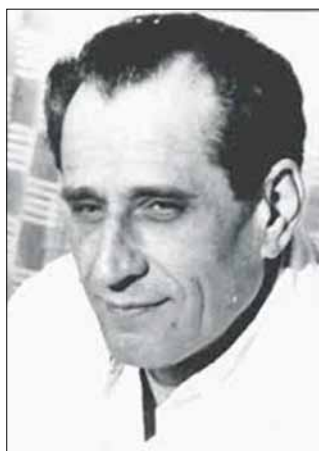
Transplantacija bubrega u Rijeci vezana je uz ime prof. dr. Vinka Frančiškovića, doajena urologije i transplantacijske kirurgije u nas. U radu su detaljno prikazane sve faze razvoja transplantacije bubrega na Sušaku, kao i liječnici iz te duge povijesne priče, koja je počela razvojem hemodijalize i eksperimentalne transplantacije. Prva transplantacija bubrega učinjena je 30. siječnja 1971., a do 11. srpnja 2015. učinjena je 1061 transplantacija (361 živi i 700 kadaveričnih darivatelja). Godine 1978. osnovan je „Jugotransplant“ u Opatiji. Klinika za urologiju utemeljena je 2005., a 2007. postaje sjedištem Referalnog centra za transplantaciju bubrega Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske. Učinjene su prve simultane transplantacije bubrega i pankreasa (1994.), prva transplantacija dječjeg bubrega odrasloj osobi (2008.), prva transplantacija dvaju bubrega jednoj osobi, te prva ortotopna transplantacija (2011.). Od 2008. uveden je eksperimentalni program istraživanja problema transplantacije na malim animalnim modelima.

Ključne riječi: transplantacija bubrega na Sušaku, povijest, rezultati

UVOD

Početak povijesti transplantacije bubrega u Rijeci vezana je uz doajena tog segmenta urologije, prof.dr Vinka Frančiškovića, čovjeka posebnih dimenzija onih vremena, strogog učitelja generacije autora ovog teksta i kreatora razvoja cjelokupne kirurgije na Sušaku.

Vraćajući se na povijesnu dimenziju valja spomenuti kako liječenje renalne insuficijencije počinje 1943., kada je Willem J. Kolff konstruirao i klinički primjenio svoj umjetni bubreg. Ovo liječenje dijalizom bilo je usmjereno liječenju akutne renalne insuficijencije i trovanja. Drugo razdoblje je nastupilo 1960., kada je Michael Scribner pomoću arteriovenoznog shunta započeo provoditi redovite dijalize u bolesnika



Slika 1.

Prof. dr. sc. Vinko Frančišković

s kroničnim bubrežnim zatajenjem. To vodi brzom ekspanziji ovog načina liječenja u novootvorenim centrima diljem svijeta.

Ovakva dinamika razvoja uz napretke u istraživanju imunoloških mehanizama odbacivanja presađenih transplantiranih organa omogućila je i široku kliničku primjenu renalne transplantacije od šesdesetih godina, dok je do tada ona vršena samo pojedinačno [1,2].

U razvoju Centra za dijalizu na Kirurškoj klinici bolnice "Dr. Z. Kučić" na Sušaku tijekom je bio vrlo sličan svjetskom. Prvi aparat za hemodijalizu na Sušaku je 1962. nabavio dr. Josip Zmajević, a pokušaj spoja tekućine aparata na v. safenu učinili su liječnici Kirurške klinike dr. Boško Čorak, dr. Jerko Zec i dr. Nikola Zaninović. Odobrenjem tadašnjeg direktora Bolnice "Dr. Zdravko Kučić" na Sušaku, dr. Ive Margana, nabavljena je 1961. godine prva aparatura za hemodijalizu i smještena na Odjelu za urologiju [3]. To je bio prvi aparat te vrste u Hrvatskoj - tzv. "umjetni bubrež".

Zanimljivo je spomenuti u povijesnom kontekstu priprema za transplantaciju i prve nakane integracije riječke i sušačke bolnice na jednom mjestu o čemu svjedoči dr. Ivo Margan, tadašnji direktor Sušačke bolnice ..." da smo zbog niza razloga tada predlagali i preseljenje Opće bolnice u Rijeci i Medicinskog fakulteta na sušačku lokaciju jer je bez obzira na trsatsku vojarnu bilo dovoljno prostora između vojarnice i Opće bolnice na Sušaku. Mislili smo naravno, i na samu vojarnu, no onodobni vojni vrh je to kategorički odbio. Možda je tome pridonijelo i pomanjkanje prave volje za tu ideju u Kotarskom komitetu SKH u Rijeci, pomoću kojega smo se nadali komunicirati s nadležnima u Federaciji. Zbog toga smo donijeli odluku da kao ravnatelj u ime bolnice pokušam pregovore u Generalštabu JNA. U to smo vrijeme nastojali na demobilizaciji dr. Vinka Frančiškovića koji je bio kirurg u Bolnici ratne mornarice u Puli. Procedura njegove demobilizacije trajala je skoro dvije godine. Prof. dr. Papo, koji je vodio Vojno-medicinsku akademiju u Beogradu, a kod njega je dr. V. Frančišković jedno vrijeme proveo na specijalizaciji iz kirurgije, je podržavao naše ideje. S njihovom pomoći uspjeli smo pregovarati s vojnim nadležnim osobama o mogućnosti izgradnje bolničkog kompleksa na Trsatu. Međutim, garnizoni u Rijeci, Puli i Ilirskoj Bistrici bili su tako čvrsto postavljeni da nije bilo govora o njihovom premještanju. Nesretnim slučajem jednom radniku u brodogradilištu 3. maj u Rijeci, kojemu su bile amputirane obje noge i koji, nažalost, nije preživio zbog zatajenja bubrega, aktualiziralo se pitanje hemodijalize, koja do tada nije postojala u Hrvatskoj. U onodobnoj Jugoslaviji imali smo samo dva aparata za hemodijalizu, i to jedan u

Vojno-medicinskoj akademiji u Beogradu i drugi, upravo tada nabavljeni u Ljubljani. Uprava brodogradilišta 3. maj odlučila je pomoći Općoj bolnici na Sušaku kupnjom takvog aparata. Kupnju je u Genovi 1961. god. obavio naš poznati olimpijac vaterpolist i sadašnji predsjednik Kluba Sušačana Zdravko Ćiro Kovačić. Odmah smo oformili stručni medicinski tim s prof. dr. Silvijem Novakom na čelu i 1962. godine počele su dijalize bolesnika sa zatajenjem bubrega u Sušačkoj bolnici, za potrebe cijele Hrvatske. Zagreb je počeo s dijalizom više od desetljeća kasnije.“ [4] Tada, 1961. godine, je direktor sušačke bolnice na inicijativu šefova Kirurške i Interne klinike, doc.dr. Vinka Frančiškovića i prof. dr. Silvija Novaka, odlukom formirao prvu ekipu u Hrvatskoj za rad s “umjetnim bubregom” i ciljem razvoja te metode liječenja.¹

Aparatura je konstruirana na Kirurškoj klinici u Torinu 1958. godine tip «Dogliotti – Battezzati –Tadei», a sastojala se od dva vrlo nezgrapna dijela. Početkom 1962. godine izvršene su prve eksperimentalne dijalize na devet pasa.

Dana 17. 6. 1962. primijenjena je u bolnici na Sušaku, prvi put u Hrvatskoj, hemodijaliza u bolesnika s uremijom. Izvršena je takozvana ‘jednokratna ili akutna dijaliza, a voditelj tima bio je dr. Jerko Zec. Dana 31. 12. godine primijenjena je prvi put peritonejska dijaliza u Hrvatskoj, također u bolnici na Sušaku. Kanilu je u trbušnu šupljinu implantirao dr. Ivan (Igor) Pakušić, a voditelj te vrste dijalize bio je dr. Milan Zgrablić [3].

U srpnju 1964. godine dr. Milan Zgrablić donio iz Lyona (Francuska) prvi Quinton-Scribnerov A-V shunt (cjevčica izrađena od silastika i teflona za ‘vanjski’ arteriovenski spoj). Dana 20. 9. 1966. primijenjen je prvi put A-V shunt u Hrvatskoj, a i u tadašnjoj Jugoslaviji, pod vodstvom dr. Jerka Zeca. Dijaliza je učinjena bolesniku s kroničnom bubrežnom insuficijencijom i od tada se ponavljala 2-3 puta tjedno. Tijekom 1966. godine dr. J. Zec i dr. M. Zgrablić uveli su u rad Kilov dijalizator.

U srpnju 1967. godine prvu operaciju formiranja arterio-venske fistule na podlaktici izvršio je dr. J. Zec (5), koristeći se saznanjem i uputama autora te metode (Brescia i Cimino, 1966.). Osobitosti prvog tipa umjetnog bubrega («Dogliotti-Battezzati-Taddei») su bile veliki volumen i velika površina dijalitičke membrane, kao i njegov visoki klirens, a sam postupak je bio dosta kompleksan. Od 1967. godine radi s novim Mac Neallovim dijalizatorima na 7 kreveta za kronične i na 2 kreveta za akutne dijalize.

¹ Prvu ekipu sačinjavali su: prof. dr. Jerko Zec, kirurg, voditelj Odsjeka za dijalizu, od 1970. godine i od 1971. godine prvog Centra za dijalizu i transplantaciju bubrega u Rijeci i Hrvatskoj; doc. dr. Milan Zgrablić, internist, osnivač nefrologije u Rijeci; voditelj Odjela za nefrologiju; voditelj prvih peritonejskih dijaliza u bolnici i u Hrvatskoj; dr. Dasen Razmilić, urolog; od 1992. godine voditelj Centar za dijalizu i transplantaciju u KBC Rijeka (bolnica Sušak); prof. dr. Milan Prica, internist, kasnije radi kao osnivač i voditelj Odjela za gastroenterologiju; mr. ph Davor Smokvina, farmaceut, asistent na Medicinskom fakultetu u Rijeci, osnivač Kliničkog laboratorija u KB Dr. Z. Kučić, kasnije KBC u Rijeci; m.s. Ankica Tomljanović, instrumentarka na Klinici za kirurgiju.

U nizu eksperimenata na psima pripremljen je tehnički i tehnološki postupak presađivanja bubrega, a prva operacija presađivanja izvršena je 16. lipnja 1962. Uz ovu djelatnost uvedena je i metoda peritonejske dijalize, i to po prvi put 1963. u Rijeci, na Staru godinu [5].

Koncem 1965. uvedena je novija metoda hemodijalize, kojom se, kao što je rečeno, šest godina ranije počeo služiti M. Scribner, a bila je pogodna za liječenje akutne i kronične bubrežne insuficijencije. Ovaj program liječenja kronične renalne insuficijencije u nas se započeo kada su u Europi radila svega 44 centra u kojima se dijalizom liječilo 1600 bolesnika. Time je naš Centar ušao u red centara koji su najbrže širili ovu djelatnost. Već do 1972. u Europi je bilo 580 centara i više od 13.000 dijaliziranih bolesnika. Rad s dijalizom poboljšao je liječenje renalne insuficijencije, ali je oformljenje posebnog centra bio preduvjet za integralno liječenje renalne insuficijencije dijalizom i renalnom transplantacijom, kao i u drugim vodećim centrima u svijetu.

Početkom 70-ih godina prošlog stoljeća uvode se na Sušaku i dijalizatori za jednokratnu uporabu. Prvi je put redovita dijaliza postigla učinak dobre rehabilitacije bolesnika, pa su sada pacijenti liječeni dijalizom dolazili od kuće.

Zbog pomanjkanja kapaciteta za dijalizu Klinike za kirurgiju na Sušaku planiran je i oformljen novi Centar s devet kreveta za dijalizu (13. prosinca 1970.) sa svom pratećom tehnološkom opremom i osobljem koje radi u smjenama. Liječnici, koji su djelovali u Centru bili su većinom kirurzi i urolozi, a kasnije, nakon nekoliko godina, pokazala se potreba za stalnim liječničkim kadrom Centra. U nekoliko mjeseci po otvaranju centra cijeli je njegov kapacitet bio zauzet novoprimitim bolesnicima.

Prva arteriovenozna fistula učinjena je 28. svibnja 1968., a zamijenila je arteriovenski shunt u pristupu krvotoku. Ubrzo je osposobljeno desetak kirurga koji su suvereno obavljali sve angiokirurške postupke pristupa krvotoku za hemodijalizu.

Godine 1962. započinje klinička primjena hemodijalize, i to najprije u liječenju akutne renalne insuficijencije i intoksikacija. Dr. Ivo Margan, ravnatelj sušačke bolnice "Dr. Z. Kučić" dopisom od 20. rujna 1962. obavještuje zdravstvene ustanove u Rijeci o početku primjene umjetnog bubrega u Rijeci, dotadašnjim rezultatima rada i uputama za postupak upućivanja bolesnika u kojih je potrebna dijaliza. Dr. Margan, već tada, najavljuje kako postoje mogućnosti za osnivanje Centra za dijalizu za šire regionalno područje. Prethodno su u lipnju 1962. liječnici dijali-tičke grupe o tome referirali na zajedničkom sastanku sekcija Podružnice Hrvatskog liječničkog zbora. U tom radu sudjelovali su liječnici specijalisti kirurgije (prof. dr. Vinko Frančisković, prof. dr. Jerko Zec), interne medicine (doc. dr. Milan Zgrablić, prof. dr. Frane Čohar) i urologije (prof. dr. Tomislav Tićac, dr. Dasen Razmi-lić, prim. dr. Vjerislav Peterković), a od važnosti je istaći i pomoć srednjeg medicinskog kadra, posebno Ankicu Tomljenović i Josipa Dijakovića - instrumentare, kao i gospodina Ružića, a kasnije gospodina ing. Đorđevića, bolničkih servisera tehnike.

Godine 1966. prvi se put u nas uvodi program liječenja terminalne renalne insuficijencije metodama hemodijalize i peritonejskom dijalizom. U svojoj monografiji [6] posvećenju korijenima interne medicine u Rijeci, doc. dr. M. Zgrablić posebno ističe prvenstvo u Hrvatskoj i jugoistočnoj Europi riječke ekipe za hemodijalizu i peritonejsku dijalizu i one posvećene kliničkoj transplantaciji bubrega. Odjel hemodijalize u potpunosti je funkcionalno uređen u okviru Odjela za urologiju Klinike za kirurgiju. Mnogo kasnije prerastao je u posebni odjel kirurške klinike pod nazivom "Centar za dijalizu i transplantaciju". Njegov je rukovoditelj, od početka i kroz duže razdoblje bio prof. dr. Jerko Zec, doajen dijalitičke djelatnosti, vrsni erudit i svakodnevni učitelj našeg tima. Uz njega su u specijalističkom radu i primjeni metoda dijalize sudjelovali i svi mlađi liječnici Odjela za urologiju, ali i oni s drugih kirurških odjela Klinike za kirurgiju, i to sve do 1992. Te godine prestaje djelovanje Centra u okviru Klinike za kirurgiju. Dvadesetak godina u ukupnoj djelatnosti i svim radnim smjenama odjela, a kasnije i uz liječnike u stalnom radu u Centru sudjelovali su: prof. dr. Petar Orlić, dr. Andrej Gudović, prim. dr. Milorad Aničić, prof. dr. Duje Vukas, prim. dr. Miomir Zelić, prim. dr. Damir Dimec, prim. dr. Giampaolo Velčić, prof. dr. Miljenko Uravić, prof. dr. Željko Fučkar i dr. Darko Ćuruvija.

Uz spomenute kliničkom se problematikom liječenja renalne insuficijencije i renalne transplantacije, uz rad na matičnom odjelu, povezuju se i grupe specijalista s drugih odjela: nefrolozi (prof. dr. Frane Čohar, prof. dr. Mirjana Gržetić, dr. Željka Merlak), transfuziolozi (prof. dr. Ksenija Vujaklija-Stipanović sa suradnicima: dr. Eja Miculinić-Ivančić, dr. Marija Crnić-Martinović, dr. Marina Fućak i kasnije dr. Nada Vukelić-Damijani), imunolozi (prof. dr. Šime Vlahović i njegov tim: prof. dr. Petar Eberhard, prof. dr. Vlasta Linić-Vlahović, prof. dr. Daniel Rukavina) i bakteriolozi (dr. Nikola Gržalja i dr. Đurđica Vukelić).

U posebnim zadacima kirurške problematike nadomjesnog liječenja renalne insuficijencije bili su uključeni i prominentni liječnici Klinike za kirurgiju na Sušaku (prof.dr. Antun Šepić, dr. Branimir Budisavljević, prim.dr. Nikola Zaninović, dr. Branko Komljenović). U cjelokupnom dugogodišnjem radu nezaobilazan je doprinos magistra farmacije Davora Smokvine, voditelja kliničkog laboratorija, koji je svojim bogatim znanjem i kompetencijama svo vrijeme bio u grupi vodećih ljudi cijelog programa. Iznimni doprinos pružila je anesteziološka grupa (dr. Dunja Švalba, dr. Branka Dorčić, dr. Alemka Suzanić, prim. dr. Anđelko Đirlić) vođena prim. dr. Vlastom Stržić, znamenitom utemeljiteljicom kliničke anesteziologije na Sušaku.

Aktivnost Klinike za kirurgiju s centrom za dijalizu pri Odjelu za urologiju, iskazivala se i stručno-znanstvenim radom te organizacijom stručnih skupova [7-20]. Rijeka je bila dominantni centar u kojemu je prvi put u nas osnovana regionalna organizacija za dijalizu i transplantaciju ("Jugotransplant") koja je od 29. listopada 1973. povezivala regionalne centre bivše Jugoslavije u organizacijskom i tehnološkom smislu te u prijenosu znanja na druge centre u Hrvatskoj i Jugoslaviji. Jedna od

važnijih njenih aktivnosti bila je organizacija razmjene organa za transplantaciju te organizacija transplantacijske djelatnosti uopće. U Opatiji je održana i III. skupština ove asocijacije (25.-27. listopada 1978.), koje je Rijeka do 1978. bila sjedište. Ovaj je skup, po prvi puta, ocijenio stanje ove nove kliničke medicinske djelatnosti u usporedbi s europskim dosezima i mjesto dijalize u liječenju uopće. On je sistematizirao problematiku i naznačio smjernice za daljnje postupke, da bi se ostvario temeljni cilj liječenja bolesnika - što potpunija medicinska i socijalna rehabilitacija. Posebice je istaknuta potreba daljnjeg pravilnog usmjeravanje stava liječnika prema ovom medicinskom području. Obradena je problematika zakonitosti koja prati djelatnost, a koja je tek bila u formiranju, posebice u vezi s transplantacijom organa s kadavera. Istovremeno s navedenom skupštinom održan je i prvi Kongres „Jugotransplanta“ s međunarodnim učešćem [3]. Izneseno je više od 70 radova iz područja dijalize, transplantacije, imunologije, nefrologije i prvi rezultati sonografije bubrežnog presatka. U radu Kongresa sudjelovali su i znamenite vodeće ličnosti iz područja dijalize i transplantacije, među kojima spominjemo imena F. Kissmayera-Nielsona, Øle Fjeldborga i Roya L. Calnea. Zbornik radova obuhvatio je 52 rada, kao i sva izvješća Skupštine uz raspravu [3].

Transplantacija bubrega

U našu kliničku medicinu transplantacija bubrega je prvi put uvedena 1971. na Odjelu za urologiju Klinike za kirurgiju u sušačkoj bolnici. Prvoj transplantaciji bubrega prethodilo je višegodišnje razdoblje priprema u kojem se je razvio Centar za hemodijalizu, eksperimentalna transplantacijska kirurgija i izmjena znanja s uglednim transplantacijskim centrima u svijetu. Zasigurno, kreator i organizator kompleksnog programa eksperimentalne kirurgije, kao i kompletnog multiorgan-skog transplantacijskog programa bio je prof. dr. Vinko Frančišković. Veliku potporu transplantacijskom programu dao je i anesteziološki tim na čelu s dr. Vlastom Strižić.

Za uspješan programu transplantacije bubrega temeljni uvjet je bio kontinuirano liječenje kronične bubrežne insuficijencije hemodijalizom, koje se je počela uvoditi u nas, početkom šezdesetih godina prošlog stoljeća. Tada, 1961. godine, direktor je sušačke bolnice na inicijativu šefova Kirurške i Interne klinike, doc. dr. Vinka Frančiškovića i prof. dr. Silvija Novaka, odlukom formirao prvu ekipu u Hrvatskoj za rad s „umjetnim bubregom“, s ciljem razvoja te metode liječenja. Nakon toga razdoblja slijedile su pripreme za bubrežnu transplantaciju na eksperimentalnim animalnim modelima. Uvidom u tadašnje protokole vidimo:

25. travnja 1966. Eksperimentalna životinja (pas); Vrsta operacije: Transplantacija bubrega;

Operateri: Frančišković, Budisavljević, Šepić; Anestezija: Strižić

16. rujna 1966. Eksperimentalna životinja (pas); Vrsta operacije: Mjerenje protoka novim dijalizatorom; Operateri: Tićac, Zec, Razmilić, Šepić; Anestezija: Strižić
12. veljače 1970. Eksperimentalna životinja (pas); Vrsta operacije: Transplantacija bubrega s anastomozama krvnih žila (vene i arterije) termino-lateralno i ureterovezikalnom anastomozom; Operateri: Frančišković, Zelić, Orlić; Anestezija: Strižić, Suzanić

Nakon prvih uspješnih transplantacija sa živog donora učinjena je 15. svibnja 1971. prva kadaverična transplantacija bubrega.

Prvu eksplantaciju bubrega sa živog davatelja učinio je u nas prim. dr. Vjerislav Peterković, a liječnici Odjela za urologiju (dr. Petar Orlić, dr. Damir Dimec, dr. Giampaolo Velčić, dr. Miomir Zelić, dr. Željko Fučkar) bili su svakodnevni dio timova pri bubrežnim transplantacijama, kao i kasnijem praćenju tih bolesnika. Sjećajući se tih nezaboravno lijepih i uspješnih vremena, za sve nas nisu postojale subote, nedjelje, slobodni dani, obiteljski problemi, socijalna situiranost, pripravnosti i sve ono što prati današnji normalni kirurški život, htjeli smo isključivo kvalitetno pomagati bo-



Slika 2.

Multidisciplinarni tim pod vodstvom prof. dr. Vinka Frančiškovića, koji je učinio prvu transplantaciju bubrega (1971.). Prvi red s lijeva sjede: Petar Orlić, Ksenija Vujaklija-Stipanović, Šime Vlahović, Vinko Frančišković, Tomislav Tićac, Jerko Zec. Drugi red s lijeva stoje: Giampaolo Velčić, Miomir Zelić, Damir Dimec, Nikola Gržalja, Daniel Rukavina, Ante Šepić, Alenka Suzanić, Vjerislav Peterković, Duje Vukas, Marija Rakidžija, Branimir Budisavljević, Andrej Gudović.

lesnicima s kroničnom bubrežnom insuficijencijom, a motiva nam nije nedostajalo.

U tim pionirskim vremenima razvoja konvencionalnog, dijalitičkog i kirurškog liječenja kronične bubrežne insuficijencije liječnici Klinike za kirurgiju educirani su u nizu vrhunskih svjetskih središta (Aarhus, London, Boston, Pariz, Lyon, Cambridge, Kopenhagen). Kompleksnom problemu liječenja zatajenja bubrega potrebno je bilo pristupiti multidisciplinarno, stoga se vrijedi sjetiti naših ispitivanja metoda pristupa krvotoku za hemodijalizu, evaluacije imunosupresivne terapije u bubrežnoj transplantaciji, značenja transfuzije krvi u problematici renalne transplantacije, ispitivanja imunskih reakcija nakon transplantacije bubrega i infekta u tih zahvata, kao i niza prikaza kirurških komplikacija po presađivanju bubrega. Tim riječkih kirurga i urologa na čelu s prof. dr. Vinkom Frančiškovićem značajno je pomagao u uvođenju transplantacije bubrega i u drugim centrima bivše Jugoslavije (Zagreb, Sarajevo, Skopje).

Što su donijeli izvrsni rani i kasniji dugoročni rezultati transplantacija bubrega u nas?

- u Rijeku dolaze bolesnici iz svih krajeva Jugoslavije,
- osnovan je „Jugotransplant“,
- na edukaciju u Rijeku dolaze eminentni profesori iz drugih centara Jugoslavije (Čečuk, Gabrić, Vidović - Zagreb, Balabanić - VMA Beograd, Bošković - Sarajevo, Vlaški - Skopje),
- u današnjim vremenima dolaze bolesnici na preglede, konzultacije i transplantacije iz okolnih država.

Prva angiografija transplantiranog bubrega u nas učinjena je 1972. godine zbog hipertonije u transplantiranog bolesnika izazvane stenozom na arterijskoj termino-terminalnoj anastomozi.

Sedamdesetih godina Rijeka je bila dobro poznato edukacijsko središte transplantacijske kirurgije u nas. Iz multidisciplinarnih istraživanja osoba s presatkom bubrega u tim vremenima, vrijedno je spomenuti, po prvi put u nas, sustavni prikaz ocjene radne sposobnosti transplantiranih osoba, posebnosti neuroloških oboljenja u njih, pojavnosti hepatitisa u populaciji na supstitucijskom liječenju, problematike trudnoće nakon transplantacije bubrega itd. [31-56].

Prvi doktorat iz područja transplantacije bubrega u nas je 1979. obranio dr. Tomislav Tićac („Izbor i obrada živog donora za transplantaciju bubrega“, Medicinski fakultet Rijeka), kasniji dugogodišnje šef Odjela za urologiju. Izuzetno značajna stručna, organizacijska i znanstvena podrška programu dijalize i transplantacije bubrega bio je dugi niz godina prof. dr. Franjo Čohar, internist nefrolog, predstojnik Klinike za unutarnje bolesti u KBC Rijeka. Najveći dio njegovog znanstveno-istraživačkog opusa, kao i organizacijskih nastojanja bio je posvećen

problemima transplantacije bubrega. Od početka rada tima za transplantaciju pod vodstvom prof. dr. Vinka Frančiškovića uvedene su u nas, po prvi put i metode tkivne tipizacije pri Zavodu za transfuzijsku medicinu pod vodstvom prof. dr. Ksenije Vujaklije-Stipinović.

Prvi radovi iz konvencionalne ultrazvučne dijagnostike transplantiranog bubrega u nas javljaju se u drugoj polovini sedamdesetih godina (1976.) sa sonografskim opisom akutne krize odbacivanja bubrežnog presatka. Polovinom osamdesetih godina uveden je, prvi put u nas, u istraživanju patologije transplantacije bubrega i intervencijski ultrazvuk, da bi početkom devedesetih godina prošlog stoljeća počela sistematska sonografska istraživanja parenhimnih funkcija presađenog bubrega [21-31]. Prvi samostalni znanstveno-istraživački projekt iz patologije transplantacije bubrega u nas ostvaren je na Odjelu urologije Klinike za kirurgiju pod naslovom "Sonografija u parenhimnih bolesti bubrežnog transplantata" (Ministarstvo znanosti Republike Hrvatske, 1992., br. 4-01-425). Voditelj projekta bio je doc. dr. Željko Fučkar, koji je iste godine dobio Nagradu Grada Rijeka za stvaralački rad i vrhunska ostvarenja u području medicinskog ultrazvuka.

Što je transplantacija donijela bolničkim strukturama i Medicinskom fakultetu u Rijeci?

- razvoj transfuziologije i osnivanje Centra za tipizaciju,
- razvoj mikrobiologije i virusologije,
- razvoj laboratorijske dijagnostike,
- razvoj imunologije,
- razvoj patologije (u početku suradnja s Ljubljanom),
- razvoj rentgenološke dijagnostike,
- uvađanje i snažni razvoj konvencijske i intervencijske sonografije,
- uvođenje novih transplantacijskih zahvata u urologiji (autotransplantacija bubrega, perfuzija „in situ” itd.),
- eksperimentalna urologija te
- minimalni invazivni zahvati u transplantaciji i ESWL ((Ekstrakorporalna litotripsija).

Vrijedno je spomenuti kako je u razdoblju od 1975. do 2008. rodilo 12 bolesnica s transplantiranim bubregom (1 par blizanaca) s normalnom porođajnom težinom (8 trudnica s bubregom živog davatelja, 3 trudnice s bubregom kadaveričnog donora), a niti jedna trudnoća nije oštetila funkciju transplantata.

Transplantacijski program KBC Rijeka nastavio se ostvarivati novim vrstama transplantacije organa. Tako su 21. prosinca 1993. godine kirurški transplantacijski tim Klinike za kirurgiju i Odjela za urologiju, KBC Rijeka u sastavu: dr. M. Zelić, prof. dr. P. Orlić, doc. dr. M. Uravić i anesteziolog dr. B. Krstulović, učinili prvu

simultanu transplantaciju gušterače i bubrega u Rijeci i Hrvatskoj. Navedeni transplantacijski tim i s predstojnicom Zavoda za transfuziologiju prof. dr. K. Vujaklijom-Stipanović za taj zahvat dobili su 1994. godine Nagradu Grada Rijeke.

Djelatnost kliničke transplantacije u Rijeci nije stala niti u Domovinskom ratu, dakako uz obveznu maksimalnu moralnu i etičku pažnju što se tiče ratnog stradanja kao potencijalnog izvora dobivanja organa za transplantaciju, o čemu je referirano i na najvišem svjetskom forumu te djelatnosti. U teškim ratnim vremenima potreba za supstitucijskom i transplantacijskom djelatnosti je bila veća zbog nedovoljnog broja centara za dijalizu koji bijahu ratom uništeni.

Krajem 1997. prof. dr. Željko Fučkar imenovan je predstojnikom Klinike za kirurgiju KBC Rijeka, te je uspio organizirati važan sastanak u Sveučilištu u Padovi (1998.) uz snažnu podršku ravnatelja KBC Rijeka prof. dr. Žarka Tomljanovića i dr. Nele Sršen iz Padove. Potpisan je sporazum o znanstvenoj i stručnoj suradnji između Klinike za transplantaciju organa bolnice u Padovi, jedne od najelitnijih institucija u svijetu, i KBC Rijeka. Pri potpisivanju sporazuma bila je pristutna i gđa Rosi Bindi, ministrica zdravlja Republike Italije. Desetak liječnika različitih specijalnosti iz KBC Rijeka boravilo je po nekoliko mjeseci u Padovi radeći na problematici transplantacije organa. Ujedno je uspostavljen i kontakt s bolnicom u Udinama oko razmjene organa za transplantaciju.



Slika 3.

Potpisivanje sporazuma o suradnji bolnice u Padovi i KBC Rijeka. S lijeva: prof. dr d'Amico – predstojnik Klinike za kirurgiju u Padovi, dr. Braga – ravnatelj bolnice u Padovi, prof. dr. Žarko Tomljanović, prof. dr. Željko Fučkar.

Na kraju želim istaći, kada govorimo o povijesti transplantacije u Rijeci, nezaobilazni doprinos prvih, pionirskih koraka koje su u stvaranju dijalize dali dr. Dasen Razmilić i dr. Boško Čorak, te prof. dr. Petra Orlića u operacijskom segmentu i prof. dr. Đurđice Matić-Glažar, u kasnijem dijalitičkom dijelu programa bubrežne transplantacije.

Godine 2005. Odjel urologije Klinike za kirurgiju KBC Rijeka se ostamostaljuje u Kliniku za urologiju (predstojnik: prof. dr. Željko Fučkar), a istovremeno je utemeljena Katedra za urologiju pri Medicinskom fakultetu u Rijeci (pročelnik: prof. dr. Željko Fučkar). Odlukom Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske 2007. godine Klinika za urologiju KBC Rijeka je imenovana Referentnim centrom za transplantaciju bubrega Republike Hrvatske.

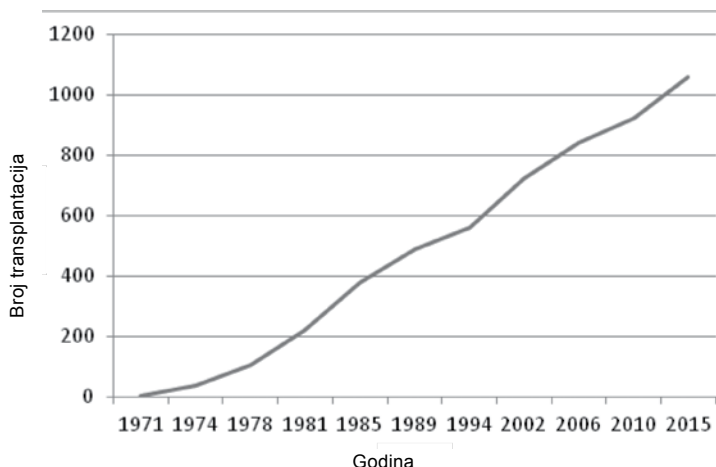
Odmah po osnivanju Referentni centar za transplantaciju bubrega na Klinici za urologiju KBC Rijeka se uključuje u program "EUROTRANSPLANTA", a 2008. kreće "SENIOR" program transplantacije bubrega. Prva transplantacija dječjeg bubrega odrasloj osobi u nas je učinjena 2008. (prof. dr. Željko Fučkar), a transplantat uredno funkcionira do današnjih dana. Prva transplantacija dvaju bubrega jednoj osobi u nas koja je također uspješno završila (prof. dr. Željko Fučkar).

Iste, 2008. godine započeo je prvi hrvatski projekt eksperimentalnih istraživanja transplantacije i perfuzije bubrega na modelima malih životinja koji je ostvarila Urološka klinika u suradnji sa Zavodom za anatomiju Medicinskog fakulteta u Rijeci (voditelj: doc.dr. Josip Španjol).

Krajem 2010. prof. dr. Željko Fučkar odlazi s mjesta predstojnika Klinike za urologiju (zbog zakonske dobne granice) te ostaje savjetnik na Katedri za urologiju, a doc. dr. Maksim Valenčić je imenovan novim predstojnikom Klinike za urologiju. Vrijedno je spomenuti kako je Klinika za urologiju KBC Rijeka 2010. godine proglašena najboljom klinikom u Republici Hrvatskoj. Od 2011. do 2013. učinjene su prve tri uspješne ortotopne transplantacije bubrega u nas (doc. dr. Maksim Valenčić). Krajem 2013. doc. dr. Valenčić odlazi u zasluženu mirovinu, a v.d. predstojnika Klinike za urologiju postaje prof. dr. Anton Maričić, te 2015. doc. dr. Josip Španjol imenovan je predstojnikom Klinike i Katedre za urologiju.

Sumirajući sve stručne i znanstvene razvojne doprinose u transplantaciji bubrega ostvarene na Klinici za kirurgiju i kasnije na Klinici za urologiju navodim taksativno:

1. Od 30. siječnja 1971. do 11. srpnja 2015. učinjena su 1061 transplantacija bubrega. Od toga je 361 transplantacija sa živog darivatelja, a 700 s kadaveričnoga darivatelja.
2. Od ulaska u Eurotransplant (2007.) ukupno je u našem centru učinjena 201 transplantacija bubrega, a u 133 bolesnika (66,2%) darivatelj je bio iz Hrvatske
3. Stručni doprinosi je sljedeći:



Slika 4. Broj transplantacija bubrega učinjenih u KBC Rijeka od 30. 01. 1971. do 13.07.2015.

- 1061 transplantacija bubrega (361 živi donor i 700 kadaverični)
- uvođenje transplantacije bubrega u Zagrebu, Sarajevu i Skopju
- prva ultrazvučna dijagnostika odbacivanja transplantiranog bubrega
- uvođenje konvencijskog i invazivnog ultrazvuka u dijagnostici i liječenju transplantacijskih komplikacija
- prve 4 simultane transplantacije bubrega i gušterače u republici Hrvatskoj
- prva transplantacija dječjeg bubrega odrasloj osobi u republici Hrvatskoj
- prva transplantacija dvaju bubrega jednoj osobi u okviru “Senior”-programa Euro-transplanta u Republici Hrvatskoj
- prve tri ortotopne transplantacije bubrega u Republici Hrvatskoj
- prve tri pijeloileocistoplastike transplantata u Republici Hrvatskoj
- prve anastomoze vlastitih uretera na transplantirani bubreg
- prvi zahvati minimalne invazivne kirurgije u transplantaciji bubrega
- klinička ispitivanja infekcija u presađivanju bubrega
- uvođenje laparoskopije u liječenju limfocela
- prvi, sonografski vođeni, perkutani zahvati u transplantaciji bubrega
- analize protoka krvi transplantiranim bubregom pomoću Dopplera i power-Dopplera
- uveden je eksperimentalni program istraživanja problema transplantacije na malim animalnim modelima

Na kraju, htio bih se zahvaliti mojim časnim prethodnicima i učiteljima koji su utrli prve, pionirske transplantacijske staze, mojim ravnateljima koji su nesebično pomagali u očuvanju trpnoga puta transplantacije bubrega, suradnicima s Medicin-

skog fakulteta i pojedinih Klinika KBC-a Rijeka, i posebno srednjem medicinskom i pomoćnom osoblju bez čijega predanog rada ne bismo mogli ostvariti prikazane rezultate.

Literatura

- [1] Frančišković V, Vlahović Š, Zec J, Orlić P, Peterković V. Transplantacija bubrega – prikaz jednog slučaja. *Lij Vjesn* 1971;93:849-857.
- [2] Vukas D. Trideset godina transplantacije bubrega u Rijeci. *Medicina* 2001;37:22-24.
- [3] Zec J. Rad sekcije za dijalizu. Knjiga izvještaja I. Kongresa i 3. skupštine «Jugotransplanta», Opatija 1978, Tipograf-Rijeka 1980:25-39.
- [4] Margan I. Prvi i hrabri. *Sušačka revija*, 2009;62:63,57.
- [5] Zec J. Izbor dijalitičke metode u liječenju akutne i kronične renalne insuficijencije. *Disertacija*, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka 1974.
- [6] Zgrablić M. Korijeni i povijest interne medicine u Rijeci: uz okolnosti koje su utjecale na njezin razvoj. *Rijeka: Menora d.o.o.*, 1999
- [7] Orlić P, Velčić G, Uravić M, Dimec D, Vukas D, Zelić M i sur. Transplantacija bubrega sa živog donora. *Zbornik radova I. Kongresa Jugoslavenske zajednice za dijalizu i transplantaciju*, Rijeka 1980;327-334.
- [8] Zec J, Matić-Glažar Đ, Zelić M, Uravić M, Vukas D, Čohar F i sur. 14-years of kidney transplantation in Rijeka. *Period Biol* 1986;88:90-91.
- [9] Čohar F. Imunosupresivna terapija u transplantaciji bubrega. *Disertacija*. Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka 1980.
- [10] Vujaklija-Stipanović K. Transfuzija krvi u transplantaciji bubrega. *Disertacija*. Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka 1989.
- [11] Orlić P. Pretransplantacijski status i procjena intenziteta imunosupresije i predviđanja krize odbacivanja. *Disertacija*. Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka 1985.
- [12] Vukas D. Značenje urinarne infekcije u kliničkoj transplantaciji bubrega. *Disertacija*. Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka 1985.
- [13] Frančišković V, Orlić P, Budisavljević B, Vukas D, Zelić M, Ćuruvija D. Aretrijske stenoze nakon transplantacije bubrega. *Act Chir Iugosl* 1985;26(1):147-148.
- [14] Šepić A, Orlić P, Velčić G, Vukas D, Dimec D, Uravić M. Reoperacije nakon transplantacije bubrega. *Act Chir Iugosl* 1989;36:219-227.
- [15] Orlić P, Šepić A, Budisavljević B, Ćuruvija D, Dreščić I i sur. Hitna kirurška stanja nakon transplantacije bubrega. *Act Chir Iugosl* 1989;36:111-114.
- [16] Šepić A, Orlić P, Vukas D, Ćuruvija D, Dimec D, Firis A, Fučkar Ž i sur. Rane i kasne komplikacije po transplantaciji bubrega. *Organ transplantation III*, Zagreb, Hrvatske akademija medicinskih znanosti 1991;130-148.
- [17] Vukas D, Velčić G, Zelić M, Dimec D, Uravić M, Matić-Glažar Đ. Komplikacije nakon transplantacije bubrega. *Radiol Iugosl* 1987;21(4):335-338.
- [18] Orlić P, Dimec D, Fučkar Ž, Uravić M, Matić-Glažar Đ i sur. Transplantacija bubrega u kirurškoj klinici KBC Rijeka-sadašnje stanje i perspektive. *Simpozij o transplantaciji organa*, Zagreb 1987. *Lij Vjesn* 1987;109:453-455.

- [19] Šepić A, Orlić P, Vukas D, Ćuruvija D, Dimec D, Fučkar Ž, Maričić A. i sur. Rane i kasne komplikacije po transplantaciji organa. Hrvatska akademija medicinskih znanosti, Zagreb 1991(139-48).
- [20] Orlić P, Čohar F, Dimec D, Fučkar Ž, Gržetić M i sur. Transplantacija bubrega. Radiol Jugosl 1987;21(4):329-33.
- [21] Fučkar Ž, Orlić P, Matić-Glažar Đ. Mogućnosti i granice ultrazvučne dijagnostike u pripremi i postoperativnom toku bolesnika s transplantiranim bubregom. Zbornik radova I. kongresa "Jugotransplanta", Opatija 1978 (345-57).
- [22] Fučkar Ž. Mogućnosti ehosonografije u transplantaciji bubrega. Act Chir Jugosl 1981;28:377-81.
- [23] Fučkar Ž. Ehsonografija transplantiranog bubrega i ultrazvučne karakteristike odbacivanja transplantata. Lij Vjesn 1980;102:131-34.
- [24] Fučkar Ž, Maričić A, Mozetić V, Dimec D, Miletić D. Contribution to the treatment of lymphoceles after renal transplantation. Radiol Oncol 1993;27:27-30.
- [25] Fučkar Ž, Mozetić V, Dimec D, Šustić A. Intervencijski ultrazvuk u transplantaciji bubrega. I. hrvatski kongres za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju, Zagreb 1994;41(164).
- [26] Fučkar Ž, Dimec D, Dujmović M, Lovasić I, Gajić M. Primjena ultrazvuka u patologiji transplantiranog bubrega. Radiol Jugosl 1985;19(2):177-82.
- [27] Mozetić V. Uloga indeksa otpora u kolor Doppler praćenju perfuzije transplantata bubrega. Magistarski rad, Medicinski fakultet Rijeka, 1997.
- [28] Mozetić V, Fučkar Ž, Šustić A, Miletić D, Orlić P, Oguić R. Individual value of resistance index in duplex color Doppler follow up of kidney transplant perfusion. J Ultrasound Med 1996;15 (suppl. 3):82.
- [29] Mozetić V, Fučkar Ž, Vlahović A, Orlić L, Čohar F, Girotto I. Duplex color Doppler sonography of the postbiopsy renal transplant arteriovenous fistula. Medicina 1993;29;69-71.
- [30] Fučkar Ž, Dimec D, Mozetić V. Osobna iskustva u intervencijskom ultrazvuku u transplantaciji bubrega. Zbornik radova I. kongresa urologa Hrvatske, Zagreb 1995.
- [31] Mozetić V, Fučkar Ž, Vlahović A, Orlić L, Čohar F, Girotto I. Duplex color Doppler sonography of the postbiopsy renal transplant arteriovenous fistula. Medicina 1993;29;69-71.
- [32] Štampalija J. Usporedba neuroloških komplikacija kronične renalne insuficijencije u bolesnika na hemodijalizi i nakon transplantacije bubrega. Disertacija. Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci. Rijeka, 1982.
- [33] Brnčić-Dabo N. Hepatitis C virusna infekcija u visoko rizičnim skupinama bolesnika. Disertacija. Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka 1993.
- [34] Matić-Glažar Đ, Miculinić E, Vujaklija-Stipanović K, Orlić P, Vukas D, Zec J. Hb- antigenemia and survival of patients and grafts after kidney transplantation. Perid Biol 1986;88(1/A):545-560.
- [35] Čohar F, Gržetić M, Vukas D, Orlić P, Dimec D, Zec J. The outcome of pregnancy after renal transplantation. Period Biol 1988;90:547-548.
- [36] Zec J, Čohar F, Ćuruvija D, Gržetić M, Matić-Glažar Đ, Razmilić D i sur. Changing characteristics of patients on regular dialysis treatment. Act Fac Med Flum 1994;19(1):5-11.
- [37] Vujaklija-Stipanović K, Crnić-Martinović M, Matić-Glažar Đ, Fućak M, Čohar F. Retrospective study of the development of donor specific antibodies after living-related kid-

- ney transplantation. Procc of the 1st Congress of Yugoslav Immunologists. Period Biol 1986;881/A:556-560.
- [38] Zec J, Orlić P, Matić-Glažar Đ, Dimec D, Velčić G, Zelić M, Uravić M, Vukas D, Čohar F i sur. 14 years of kidney transplantation in Rijeka. . Procc of the 1st Congress of Yugoslav Immunologists. Period Biol 1986;881/A:90-91.
- [39] Čohar F, Gržetić M, Matić-Glažar Đ, Orlić P, Vukas D, Vujaklija-Stipanović K, Sobol-Dimec J, Zec J. The outcome of pregnancy after renal transplantation. Procc of the 3rd Scientific Meeting of Yugoslav Nephrologists. Period Biol 1988;90(4):547-548.
- [40] Frančišković V, Čohar F, Strižić V, Vujaklija-Stipanović K, Orlić P. Esperienze del centro trapianti di Fiume. Archivio ed atti della societa Italiana di chirurgia. Piccin Editore, Padova 1976;I/III:173-176.
- [41] Frančišković V, Čohar F, Gudović A, Orlić P, Smokvina D, Strižić V, Tićac T i sur. Postoperativna iskustva nakon 40 transplantacija bubrega. Lij Vjesn 1975;97:440-447.
- [42] Čohar F, Matić-Glažar Đ, Vukas D, Strižić V, Frančišković V. Transplantacija bubrega u djece i malđih adolescenata: prikaz 8 bolesnika. Act Chir Iugosl 1977; 24(2):131-143.
- [43] Čohar F, Zec J, Stipanić A, Beleznaý O, Frančišković V. Tok bolesti, trudnoća i porođaj bolesnice s transplantiranim bubregom. Lij Vjes 1977;99:178-180.
- [44] Čohar F. Imunosupresija u transplantaciji bubrega. Lij Vjes 1977;10:126-128.
- [45] Frančišković V, Matić-Glažar Đ, Vukas D, Vujaklija-Stipanović K, Čohar F, Orlić P. Imunosupresivno liječenje ciklosporinom u transplantaciji bubrega. Lij Vjes 1986; 108:267-269.
- [46] Orlić P, Dimec D, Fučkar Ž, Uravić M, Matić-Glažar Đ, Čohar F, Gržetić M i sur. Transplantacija bubrega u Kirurškoj klinici KBC Rijeka – sadašnje stanje i perspektive. Lij Vjes 1987;109:453-457.
- [47] Bosnar H, Pavešić D, Masovčić J, Čohar F, Matić-Glažar Đ i sur. Trudnoća i porođaj žena s transplantiranim bubregom. Gynecol Perinatol 1992;1(1):19-22.
- [48] Čohar F, Gržetić M, Lovasić I, Zec J. Akutno zatajenje bubrega nakon renalne angiografije kod dva bolesnika s transplantiranim bubregom. Act Facult Med Flum 1978;15:37-41.
- [49] Gržetić M, Čohar F. Kemoprofilaksa i kemoterapija tuberkulozne infekcije u bolesnika s transplantiranim bubrežnim transplantatom. Act Fac med Flum 1984;91:38-43.
- [50] Orlić P, Matić-Glažar Đ, Čohar F, Zec J. Priprema primaoca i davaoca za transplantaciju bubrega. Urol Arh 1975;3:43-49.
- [51] Periš Z, Čohar F. Kožne promjene u bolesnika s transplantiranim bubregom u toku imunosupresivne terapije. Act Derm Iugosl 1975;2:145-152.
- [52] Frančišković V, Vukas D, Matić-Glažar Đ, Orlić P. Neka pitanja organizacije rada na transplantaciji bubrega. Zdravstvo 1984;26:5-10.
- [53] Frančišković V, Matić-Glažar Đ, Vujaklija-Stipanović K, Ćuruvija D, Vukas D i sur. Transplantacija bubrega – etički i medicinski aspekti. Zbornik radova I. Kongresa nefrologa Jugoslavije, Beograd 1981;742-746.
- [54] Vujaklija-Stipanović K, Matić-Glažar Đ, Vukas D, Crnić-Martinović M, Fućak M i sur. Renal transplantation in war time; Experience of single centre. Abstr Book 10th CTS Anniversary and 100.000 CTS transplants. Heidelberg 1992;10-13.
- [55] Matić-Glažar Đ, Vukas D, Vujaklija-Stipanović K. Dialysis in war. Dialysis – Transplantation 1992;21:623.
- [56] Vujaklija-Stipanović K. Transplantacija bubrega: dodatni impuls riječkoj medicini. Act Facult Med Flum 1994;19(1):79-82.

History of Kidney Transplantation in Sušak

Summary

The beginning of the kidney transplantation in Rijeka was connected with person of prof.dr. Vinko Frančišković. He was a pioneer of urology and outstanding teacher of our generation of surgeons. He was also the initiator of development of different surgery disciplines in the Sušak hospital. In this article we discuss all phases of development of kidney transplantation programme and all physicians who were involved in starting haemodialysis and experimental transplantation programme. The first kidney transplantation was performed on January 30th, 1971 and to July 11th 2015, 1061 kidney transplantations were performed (361 from living donor and 700 from cadaver donors). On 1978, in Opatija, „Jugotransplant“ was founded. The Department of Urology was established in 2005 and 2007. become Referral Center for Kidney Transplantation of Ministry of Health of Croatia. In our transplant center was performed first simultaneous transplantation of kidney and pancreas (1994), the first transplantation of pediatric kidney to adult person (2008), first dual kidney transplantation and first orthotopic kidney transplantation (2011). From 2008 we started with experimental programme of kidney transplantation on small animal models.

Keywords: kidney transplantation; history; results

Adresa za dopisivanje / Corresponding author:

Prof. dr. sc. Željko Fučkar

Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

Braće Branchetta 20, 51 000 Rijeka

e-mail: fujo2603@gmail.com

REMINISCENCIJE IMUNOLOGA NA TRANSPLANTACIJSKI PROGRAM U RIJECI

Daniel Rukavina

Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti

Zavod za kliničku i transplantacijsku imunologiju i molekularnu medicinu

UVOD

Medicinski fakultet u Rijeci bio je prvi fakultet u Hrvatskoj osnovan izvan Zagreba (1955. godine), odlukom Sabora RH. Možemo reći da je to bio i začetak stvaranja budućeg Sveučilišta, ali i početak demetropolizacije i demokratizacije visokoškolskog obrazovanja u Hrvatskoj. Obzirom na tadašnji stupanja razvoja i sve društvene okolnosti, osnivanju fakulteta prišlo se osmišljeno i vizionarski i danas trebamo izraziti zahvalnost i priznanje svima koji su bili uključeni u taj proces, u prvom redu brojnim nastavnicima Medicinskog fakulteta iz Zagrebu na čelu s dekanom akademikom Andrijom Štamparom i prof. dr. Antom Šercerom, kojega je dekan zadužio za razradu koncepcije fakulteta. U riječkim bolnicama radio je značajan broj uglednih kliničara koji su uglavnom mogli preuzeti kliničku nastavu, pa je najznačajnije bilo ustrojiti zavode temeljnih medicinskih i prirodnih znanosti, za koje u Rijeci nisu postojali ni kadrovski ni infrastrukturni temelji. Temeljne znanosti su bitne za studij medicine i razvoj medicinskih znanosti, pa osnivačima trebamo izraziti posebnu zahvalnost jer se upravo njihovom razvoju pristupilo vrlo promišljeno i sustavno.

U temeljito preuređenu zgradu braće Branchetta 1957. godine smješteni su skoro svi zavodi, koji i danas djeluju na toj lokaciji. Tragalo se za već afirmiranim sveučilišnim nastavnicima, koji su onda utemeljili pojedine zavode i katedre. U pravilu se radilo o osobama zrele životne dobi, značajnog ugleda i stručne prepoznatljivosti. To je bilo presudno za daljnji uspješan razvoj fakulteta i njegovo izrastanje u najugledniju znanstveno-nastavnu instituciju u Hrvatskoj izvan Zagreba i općenito jednu od najuglednijih u Hrvatskoj. Uveljavljanje, opremanje i kadrovsko ekipiranje zavoda temeljnih medicinskih i prirodnih znanosti trajalo je otprilike 8 godina (do

1965. godine) kada je postignuta osnovna struktura koja odgovara današnjoj. Na Zavodu za fiziologiju primljen sam 1. veljače 1962. godine i bio sam prvi stalni zaposlenik u znanstveno-nastavnom zvanju (asistent). Nastavu iz Fiziologije održavali su nastavnici Medicinskog fakulteta iz Zagreba Prof. dr. Ljubomir Božović (1958-1964) i Prof. dr. Nikša Allegretti (1964-1965), koji su bili i vršitelji dužnosti predstojnika Zavoda. U međuvremenu je na Zavod primljen i dr. Predrag Eberhardt (1963. godine). Prvi nastavnik izabran u stalnom radnom odnosu bio je dr. sc. Šime Vlahović, koji je 1965. godine izabran za docenta i predstojnika Zavoda.

RAZVOJ IMUNOLOŠKI I TRANSPLANTACIJSKI ISTRAŽIVANJA

Opće okruženje i značenje transplantacijskog programa

Prva transplantacija bubrega u tadašnjoj Jugoslaviji obavljena je u Rijeci, iako su vodeći i rekao bih gigantski medicinski centri u to doba bili Zagreb, Beograd i Ljubljana. Upravo ta činjenica zaslužuje opširniju analizu da bi se shvatilo što je sve trebalo napraviti kako bi takav pothvat bio u Rijeci i ostvaren.

Za one koji su mlađi želim podsjetiti da su imunologija i transplantacija, posebno transplantacijska imunologija, bile u svijetu pravi hit 60-ih i 70-ih godina prošloga stoljeća. Značenje imunoloških i transplantacijskih istraživanja i njihove brze primjene u kliničkoj praksi ilustrirao bih podatkom da su u SAD u to vrijeme najsnažniji razvoj ostvarili medicinski centri koji su napravili najveće prodore u transplantacijskoj medicini. Doslovno, u medicini se otvorio novi svijet. Svjesni su toga bili i u najrazvijenijim medicinskim centrima u Jugoslaviji (Zagreb, Beograd, Ljubljana) u kojima se godinama raspravljalo, ali i pripremalo transplantacijske programe, posebno transplantaciju bubrega.

Može se reći da je to bila i svojevrsna utrka za prestiž, koja je pored stručno-medicinskog naboja nosila i svojevrsan nacionalni naboj. Prvi pokušaj transplantacije izvršen je u Ljubljani, a kako je doživio neuspjeh Kliničkom centru u Ljubljani je trebalo dugo vremena da se „oporavi“ i uvede redoviti transplantacijski program. U toj utrci glavnih gradova jugoslavenskih republika na Rijeku se gledalo kao na autsajdera, pa je iznenađenje bile utoliko veće kada je prva uspješna transplantacija izvršena u Rijeci. To se uspjelo jer je u Rijeci bilo ostvareno ozračje u kojemu su znanstvene spoznaje i najbolje ideje mogle biti prihvaćene, sustavno i s puno entuzijazma promovirane, a savjesnim radom uz poštivanje radne discipline i hijerarhijske strukture i ostvarene. Riječki transplantacijski program bio je jedini sveobuhvatni klinički i istraživački program, dobro osmišljen i multidisciplinaran, pa je u tome pogledu bio superioran programima u drugim velikim centrima, što je pokazala ne samo prva transplantacija već i rezultati u transplantaciji bubrega sljedećih 25 godina, tijekom kojeg razdoblja je Rijeka bila prvi transplantacijski centar.

Rad na Kirurškoj klinici

Profesor Vinko Frančišković izabran je 1961. godine za predstojnika Kirurške klinike Medicinskog fakulteta u tadašnjoj bolnici „Dr. Zdravko Kučić“. U tom razdoblju započinje njegov interes za problematiku eksperimentalne kirurgije, kirurgije krvnih žila, otvorene kirurgije srca te transplantacijske kirurgije, posebno transplantacije bubrega. Njegov nemirni duh, predanost radu i silni entuzijazam navodio ga je na neprekidno traženje novih metoda dijagnostike i kirurške terapije te je i u skromnim uvjetima svoju kliniku uspio uzdići među najpoznatije u tadašnjoj državi. Od početka je njegovao timski rad i multidisciplinarnost u pristupu novom problemu i strpljivo gradio međusobnu suradnju stručnjaka različitih biomedicinskih specijalnosti. Vizionarski je shvatio značenje eksperimentalne kirurgije za nove prodore u kliničkoj kirurgiji, pa je ubrzo nakon preuzimanja klinike započeo i eksperimentalni rad na životinjama. Najviše se bavio izučavanjem tehnika dijalize i praćenjem patofizioloških pojava u uremičnom organizmu tijekom dijalize, a zatim izučavanjem metodologije ekstrakorporalne cirkulacije uz primjenu stroja „srce-pluća“ te na kraju transplantacijom organa: bubrega, jetara i gušterače. Takav rad privlačio je blistave mlade ljude koji su mu se pridruživali i unosili svoj entuzijazam i pozitivnu želju za osobnom afirmacijom, temeljenu na radu i postignutim rezultatima. Iz te grupe mladih suradnika izrasli su lideri koji su u sljedećih 25 godina uspješno vodili transplantacijski program i u tom razdoblju održali primat Rijeke u Hrvatskoj u transplantaciji bubrega.

Profesor Frančišković bio je osoba silne energije, pozitivnih ambicija i vrhunski kirurg posebno u područjima kirurgije srca, pluća, bubrega i jetara. Osoba takvih vrijednosti ubrzo je stupila u kontakt i ostvarila suradnju s profesorom Šimom Vlahovićem. Moramo znati da su najnovije spoznaje iz imunologije i transplantacije u to doba pristizale takvom brzinom da kliničari u pravilu nisu bili familijarizirani niti s temeljnim principima prihvatanja i odbacivanja tuđih tkiva i organa. Veličina profesora Frančiškovića ogleda se upravo u tome da je bio samouvjeren i svjestan svojih vrhunskih kirurških kompetencija da izvrši transplantacijski zahvat, ali je znao i da cijeli transplantacijski tim treba uznapredovati u mnogim interdisciplinarnim aspektima, pa tako posebno i u imunološkim. Mi kao temeljni istraživači mogli smo promovirati temeljne spoznaje, ali njih trebaju usvojiti i u praksi upotrebljavati kliničari. Iako vrlo ambiciozan profesor Frančišković je bio i dovoljno strpljiv da osigura interdisciplinarnost i multidisciplinarnost tima, njegovo sazrijevanje u svim područjima i mudro vođenje prema cilju. U tome je izvršno surađivao i s profesorom Vlahovićem. Neosporno je da je profesor Frančišković bio karizmatična osoba sposobna okupiti, motivirati i voditi široki interdisciplinarni tim. Profesor Frančišković je u Jugoslaviji prvi uveo redovne hemodijalize u bolesnika sa zatajenjem bubrežne funkcije, a napredak u eksperimentalnoj kirurgiji omogućio je da već 1968. godine učini prvu transplantaciju bubrega na psu.

Rad na Zavodu za fiziologiju

Dr. Šime Vlahović je temeljno znanstveno obrazovanje stekao na „Institutu „Ruđer Bošković“, gdje je i obranio doktorsku disertaciju. Od 1963-1965. boravi u SAD-u, prvo u The Mary Imogen Bassett Hospital, Cooperstown (New York) Sveučilišta Columbia, a na kraju kraće vrijeme i u Peter Bent Brigham Hospital Sveučilišta Harvard u Bostonu. Bavi se posebno istraživanjima transplantacije koštane srži u ozračene odrasle primatelje (miševi i psi) te na izboru najpovoljnijeg davatelja transplantata. Od interesa je istaknuti rezultate tih pokusa koji su ukazivali da mješavina stanica koštane srži, koja je pripremljena od 30-60 heterozigotnih davatelja ima identičan utjecaj u ozračenoj životinji kao kada se injicira autologna koštana srž. U to doba radilo se o vrlo interesantnom opažanju.

Iako su oprema i infrastruktura u Rijeci bile nedostatne, ipak odmah po dolasku profesora Vlahovića na Zavodu za fiziologiju započinje eksperimentalni rad iz područja transplantacijske imunologije. Rad se uglavnom odvijao u 3 smjera: 1. izbor najpovoljnijeg davatelja, 2. biološka imunosupresija i 3. detekcija krize odbacivanja. S Republičkim fondom za naučni rad SR Hrvatske Zavod za fiziologiju je 1966. godine sklopio ugovor za projekt „Istraživanje uvjeta za produženje života tkivnih kalema u odrasla štakora“. Nositelj projekta je bio profesor Vlahović, a suradnici Daniel Rukavina i Predrag Eberhardt. Iako tada još nije bilo zajedničkog programa za rad s klinikom, istraživačka problematika je usmjerena u tom pravcu, a kontakti s kirurškim timom održavani su povremeno. Vinko Frančišković i Šime Vlahović i njihovi najbliži suradnici imali su tijekom 1967. i 1968. godine brojne neformalne kontakte, a suradnju se odlučilo i formalizirati. Kako je trebalo rad obje grupe ujediniti i na istraživačkom planu i tako postići interdisciplinarnost i sinergiju, rješenje se našlo u zajedničkom radu na istraživačkom projektu. Značajan napredak u tom smjeru je napravljen 1969. godine kada je Zavod za fiziologiju sklopio Ugovor sa Saveznim fondom za naučni rad SFRJ, kao učesnik u velikom jugoslavenskom projektu „Izučavanje mehanizma imunobioloških reakcija“. U tom projektu Kirurška klinika pojavljuje se kao suradnik Zavoda za fiziologiju u izvršenju dijela projekta kojeg je preuzeo Zavod. Nositelji istraživanja u okviru projekta su bili profesori Šime Vlahović i Vinko Frančišković, suradnici Daniel Rukavina, Predrag Eberhardt i Biserka Radošević Stašić (Zavod za fiziologiju) te Branimir Budisavljević, Andrej Gudović i Vlasta Strižić (Kirurška klinika), a vanjski suradnici su bili Vlasta Linić Vlahović, Vera Tomašić (Zavod za biologiju) i Suzana Jurišić. Kako je već tada suradnja Kirurške klinike i Zavoda znatno uznapredovala, to se ukazala potreba da dobije i formalniji oblik, tj. da se u izvršenju projekta utvrde obveze i forme suradnje. Stoga je 1969. godine potpisan Ugovor o neposrednoj suradnji za izvršenje naučno-istraživačkog projekta: „Izučavanje mehanizma imunobioloških reakcija“. Ugovor su pored profesora Frančiškovića i Vlahovića potpisali i dekan Medicinskog

fakulteta i direktor KB "Dr. Zdravko Kučić". Time su stvoreni svi preduvjeti za dugoročnu i osmišljenu suradnju, a iza projekta suradnje stajale su i obje institucije. Kao rezultat tog dogovora u Rijeci je osnovana i Transplantacijska sekcija.

Rad Transplantacijske sekcije

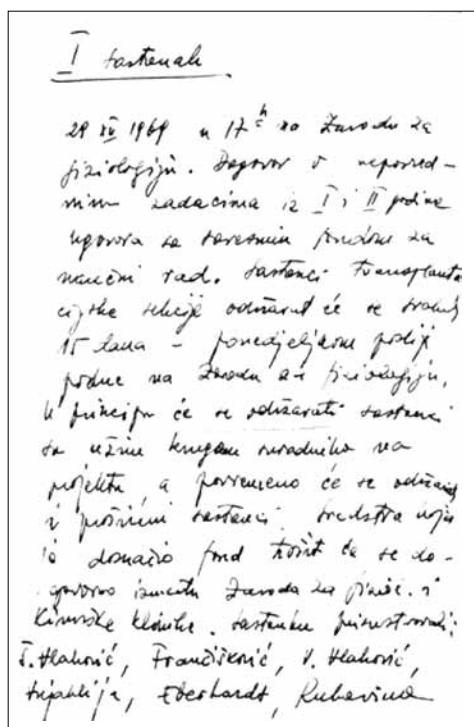
Za voditelje Transplantacijske sekcije izabrani su profesori Vlahović i Frančišković, a za tajnika je bio određen mr. sc. Daniel Rukavina. Kao tajnik Transplantacijske sekcije bio sam zadužen za organiziranje i pripremu sastanaka, vođenje zapisnika, zaključke i izvješće o izvršenju pojedinih zaključaka. Sačuvao sam bilježnicu u kojoj sam zapisivao najvažnije zaključke i smjernice sa sastanaka, pa je ona danas važan izvor podataka o širokom spektru aktivnosti koje su se ostvarivale u kliničkom i znanstvenom dijelu programa, a o kojima se izvješćivalo i raspravljalo na sastancima Transplantacijske sekcije.

Prvi sastanak Transplantacijske sekcije održan je 29. prosinca 1969. godine u 17 sati na Zavodu za fiziologiju. Bili su mu nazočni osnivači: Šime Vlahović, Vinko Frančišković, Vlasta Linić Vlahović, Ksenija Vujaklija, Predrag Eberhardt i Daniel Rukavina (slika 1). Interesan je zaključak prvog sastanka koji govori da će se sastanci održavati svakih 15 dana – ponedjeljkom poslije podne na Zavodu za fiziologiju. To ističem jer se taj dogovor dosljedno poštovao sve dok nije uspješno ostvarena prva transplantacija (30. siječnja 1971), do kada je održano 20 formalnih sastanaka. To pokazuje neizmjeran entuzijazam i predanost cijele grupe radu i striktnom izvršenju obveza, što je i jedna od osobina koje su resile ličnost profesora Frančiškovića. Posebno ističem da su svi sastanci morali biti izvan redovitog radnog vremena. Posljednji (27.) sastanak Transplantacijske sekcije održan je 22. prosinca 1971. godine.

Interesantna je analiza tema koje su raspravljane i sudionika koji su sudjelovali. Na sastancima sekcije sudjelovalo je ukupno 26 stručnjaka raznih profila (znanstvenici iz područja temeljnih znanosti, liječnici specijalisti različitih struka, farmaceuti, veterinari, kemičari itd.), što ukazuje na kompleksnost pristupa temi. Imena sudionika i broj sastanaka na kojima su prisustvovali prikazan je u podrubnoj bilješci¹.

Više grupa je na Kirurškoj klinici i drugim klinikama radilo neovisno o ovom programu Transplantacijske sekcije, a na sastancima Transplantacijske sekcije su izvještavale o napretku u području svoga rada. Na sastancima su redovito raspravljana organizacijska pitanja, napredak u uvođenju novih laboratorijskih i kliničkih

¹ Šime Vlahović (27), Vinko Frančišković (24), Vlasta Linić Vlahović (20), Ksenija Vujaklija Stipanović (19), Predrag Eberhardt (25), Daniel Rukavina (27), Biserka Radošević Stašić (20), Vera Tomašić (9), Duje Vukas (18), Berislav Batistić (14), Petar Orlić (18), Vlatko Silobrić (9), Franjo Čohar (10), Maja Sabol (4), Branko Volarić (4), Branimir Budisavljević (1), Andrej Gudović (5), Jerko Zec (7), Davor Smokvina (4), Vjerislav Peterković (2), Miomir Zelić (2). Na jednom sastanku bili su prisutni Vlasta Strižić, Anton Šepić, Oršanić, Zaninović i Marijan Drabik te na dva sastanka studenti Ljiljana Ivandić i Đuro Čuk, koji su radili znanstveni rad na Zavodu za fiziologiju.



Slika 1.

Zapisnik sa 1. sastanka Transplantacijske
 sekcije, 29.12. 1969. godine

metoda i postupaka, prezentacije znanstvenih i preglednih članaka koji pokazuju najnovija dostignuća u području temeljnih istraživanja i kliničkoj transplantaciji, etički i zakonski problemi vezani uz transplantaciju tkiva i organa (nedostatna za-
 konska regulativa) te iskustva stečena posjetom i boravkom u drugim centrima u
 zemlji i svijetu.

Ukratko ću opisati doprinose pojedinih sudionika koji su najčešće sudjelovali na
 sastancima i bili predavači ili izvjestitelji. Najnovije spoznaje iz literature iz područ-
 ja transplantacije i transplantacijske imunologije najčešće su iznosili Š. Vlahović, P.
 Orlić, V. Linić Vlahović i D. Rukavina. Iznosili smo i rezultate vlastitih istraživanja
 iz područja biološke imunosupresije (Predrag Eberhardt i Daniel Rukavina). Ekspe-
 rimentalna istraživanja iz ovog područja odnosila su se u prvom redu na fenomen
 imunološke facilitacije te posebno ulogu transfuzije u transplantaciji. Ta su saznanja
 primijenjena i tijekom transplantacija pa su pacijenti primali transfuzije ispranih eri-
 trocita. Ksenija Vujaklija je izvještavala o napretku u tipizaciji tkiva, suradnji s gru-
 pama u zemlji i inozemstvu i uvođenju metode za tipizaciju u Centar za transfuziju u
 Rijeci. U okviru Centra osposobljen je i Laboratorij za tipizaciju tkiva. Uspostavljena
 je i suradnja s NIH (National Institute of Health, Bethesda, SAD) što je omogućilo
 besplatno dobivanje njihovih protuseruma za tipizaciju. Centar za tipizaciju posje-
 dovala je i protuserume iz drugih izvora, što je omogućilo sudjelovanje u istraživanjima

ma i evaluaciji njihove specifičnosti. Vinko Frančišković je izvještavao o napretku u kliničkim pripremama i eksperimentalnoj kirurgiji, a Petar Orlić o postoperativnom praćenju pacijenata i detekciji i nadzoru nad krizom odbacivanja, o čemu je stjecao iskustva i podnosio izvješća o boravku u transplantacijskim centrima u Lyonu i Parizu. Jerko Zec je izvještavao o hemodijalizi i pripremi pacijenata, a Vlatko Silobrić o imunosupresiji i proizvodnji antilimfocitnog seruma (ALS), na kojoj je radio na Imunološkom zavodu u Zagrebu. ALS, a kasnije antilimfocitni globulin (ALG) koristili smo u naših pacijenata za suzbijanje krize odbacivanja presađenog bubrega. Profesori Branko Volarić (Sudska medicina) i Vinko Frančišković raspravljali su i o etičkim i legalnim aspektima transplantacije, koji su u to vrijeme bili vrlo aktualni i prisutni u medijima, naročito po pitanju transplantacije organa s umrlih osoba.

Sastanke o transplantacijskoj problematici povremeno smo održavali i prije formiranja Transplantacijske sekcije, kao što sam i naveo. Međutim, rezultati sustavnog rada na interdisciplinarnom pristupu i koordinaciji, kao i napredak u svim područjima bitnim za ostvarenje programa, postali su vidljivi upravo zahvaljujući radu Transplantacijske sekcije, što je silno doprinijelo samopouzdanju tima, sazrijevanju cijelog programa i njegovoj uspješnoj realizaciji.

Prva transplantacija

Prva transplantacija bubrega izvršena je 30. siječnja 1971. godine. Bio je to završni čin jednog velikog projekta koji je nakon toga prešao u kliničku rutinu. Za uspješnu transplantaciju Profesor Frančišković i kirurški tim nagrađeni su Zlatnom plaketom grada Rijeke i Nagradom grada Rijeke. Profesor Šime Vlahović dobio je 1971. godine Nagradu grada Rijeke, a 1972. godine Nagradu „Ruđer Bošković“.

Tijekom 1971. godine Transplantacijska sekcija održala je još sedam sastanaka na kojima se pored znanstvenih tema raspravljalo o stanju transplantiranih bolesnika, izvješćima o radu na znanstvenom projektu za Savezni fond za naučni rad, tanatološkim pitanjima s aspekta transplantacije, što je postajalo sve aktualnije jer je započeo i program transplantacija s umrlih osoba, a zakonska regulativa još nije bila dostatno uređena, što je otvaralo brojne polemike u medijima i na stručnim skupovima. Bila je to i prilika mnogim kolegama u Rijeci, a još i više izvan Rijeke, koji nisu bili oduševljeni transplantacijskim programom da pokušaju usporiti izvršenje programa kadaverične transplantacije, što je bio sljedeći veliki korak koji je također prvo napravljen u Rijeci.

Zadnji, 27. sastanak Transplantacijske sekcije održan je 22. prosinca 1971. godine. Na sastanku bili su nazočni Vinko Frančišković, Šime Vlahović, Biserka Radošević Stašić, Predrag Eberhardt, Daniel Rukavina, Dubravka Oršanić, Petar Orlić, Vlatko Silobrić, Nikola Zaninović, Davor Smokvina, Andrej Gudović, Ksenija Vujaklija Stipanović, Miomir Zelić i Vjerislav Peterković.

Dnevni red je bio sljedeći:

1. Serološki faktori u transplantaciji bubrega (predavač: Vlasta Linić Vlahović)
2. Prikaz stanja transplantiranih bolesnika (izvjestitelj: Petar Orlić)
3. Razno

U sljedećim godinama kako je transplantacijski program postajao sve više dio rutinskog rada Kirurške klinike i njenih brojnih mladih suradnika, a u međuvremenu se nije pojavio novi izazov koji bi opravdao i održao postojeće oblike suradnje, izgubio se prvotni entuzijazam za sustavnu zajedničku suradnju. Ipak uspostavljene veze su se održavale i sljedećih godina iako u daleko manjem obimu.

Razvoj imunoloških istraživanja

Poslije prerane smrti profesora Šime Vlahović (1977. godine) Zavod za fiziologiju i imunologiju preuzima Prof. dr. Daniel Rukavina. Započinje funkcionalno preuređenje Zavoda i uređenje laboratorija za celularnu imunologiju. Zavod uspostavlja suradnju s brojnim klinikama u KBC Rijeka i proširuje suradnju s Kirurškom klinikom. Uvode se testovi za određivanje limfocitnih subpopulacija metodom stvaranja rozeta s heterolognim eritrocitima (1977. godine) kao i funkcionalni testovi za određivanje reaktivnosti limfocita na poliklonske mitogene i specifične antigene. Za primjenu u transplantacijskom programu presađivanja bubrega sa živih davatelja posebno je bilo značajno uvođenje testa za određivanje aloreaktivnosti limfocita pomiješanih u kulturi (Mixed lymphocyte culture – MLC) koji smo uveli 1980. godine. Nove metode otvorile su i nove istraživačke mogućnosti pa se i mnogi kliničari uključuju u temeljna znanstvena istraživanja, kao i istraživanja na kliničkom materijalu koja se vrše na Zavodu za fiziologiju i imunologiju. Tako pod mentorstvom Daniela Rukavine svoje disertacije izrađuju i brane Petar Orlić (1984), Ksenija Vujaklija (1989.) i Sanja Balen (2001.). U razdoblju od 1985. do 1995. godine brojne suvremene tehnike celularne i molekularne imunologije uvedene su u laboratorije Zavoda za fiziologiju i imunologiju, ekspanzirane i uvedene u suradnju s kliničkim institucijama, kao što su stanične kulture, tehnologija hibridoma i održavanje staničnih linija. Na to su se nadovezale metode protočne citometrije, ELISA, Western Blotting, imunoprecipitacija.

ZAKLJUČAK

Istinski znanstveni rad i znanstveni pristup problemima uvijek ostavljaju traga u sredini u kojoj nastaju. U znanstvenom radu tradicija i jasno profilirana znanstvena problematika, koja se jednom afirmirala, predstavljaju značajne vrijednosti i jedan su od preduvjeta za prodore u budućnosti. U tom smislu vidim i današnje zna-

čenje pionirskog programa kliničkih transplantacija i istraživačkih programa koji su ih pratili. Vjerujem da će oni biti poticaj sadašnjoj generaciji kliničara i istraživača u području temeljnih znanosti da programu dodaju novu suvremenu dimenziju i tako dostojno održe renome Rijeke u području transplantacije, posebno transplantacije bubrega. Međutim, način na koji je pripremana i ostvarena prva transplantacija bubrega ima i širu poruku jer može predstavljati model kako se pažljivo i ozbiljno stvaraju istraživački timovi te služiti kao škola i poticaj kako ostvariti velike prodore i kako pristupiti rješavanju velikih izazova.

Literatura

U ovom prilogu autor se pored vlastitih sjećanja, jer je u opisanim događanjima i sam aktivno sudjelovao, služio i sljedećim izvorima:

- [1] Zapisnici sa sastanaka transplantacijske sekcije
- [2] Arhivom Zavoda za fiziologiju i imunologiju Medicinskog fakulteta
- [3] Cerkovnikov, E.: Prilog proučavanju osnivanja Medicinskog fakulteta u Rijeci, *Acta Fac. Med. Flumin.*, 1965, vol. 1, str. 7-37
- [4] Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci 1955 – 1975, Izd. Medicinski fakultet Rijeka (ur.: A. Wolf), Rijeka, 1975, str. 1 – 107
- [5] Spomenica preminulim akademikima: Vinko Frančišković (1919-1984), *Jugoslavenska akademija znanosti i umjetnosti*, Zagreb, Svezak 33, 1986
- [6] Lučin P., Jonjić S., Radošević-Stašić B. and Rukavina D.: Four Decades of Immunology in Rijeka. In: *Immunology in Croatia – 40th anniversary of the Croatian Immunological Society*, *Period. biol.* Vol 110, Suppl 1, 81-95, 2008.

Adresa za dopisivanje / Corresponding author:

Akademik Daniel Rukavina

Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti

Zavod za kliničku i transplantacijsku imunologiju i molekularnu medicinu u Rijeci

Radmile Matejčić 2, 51000 Rijeka

e-mail: daniel.rukavina@medri.uniri.hr

MOJE SJEĆANJE NA POČETAK TRANSPLANTIRANJA BUBREGA U RIJECI

Vlatko Silobrić

Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti, Zagreb

Molim kolegice i kolege čitatelje da uvažavaju moj naslov. Doista je riječ o mom sjećanju, a kako većina može iz vlastitog iskustva znati da sjećanje ne mora uvijek biti točno, tako ni ovo moje ne mora biti. Zato se svima unaprijed ispričavam za nenamjerne netočnosti u mom sjećanju.

Da najprije objasnim odakle moja veza sa Rijekom.

Nastavu iz Fiziologije u Rijeci, od 1957-1964, održavao je profesor Ljubomir Božović, koji je bio i v.d. predstojnika Zavoda. Nakon njegovog odlaska u Švedsku, tu je dužnost preuzeo profesor Nikša Allegretti, sa zadatkom da riješi i pitanje stalnog nastavnika i predstojnika Zavoda, što je i učinio.

Po mom sjećanju, pri osnivanju Medicinskoga fakulteta u Rijeci, profesor Nikša Allegretti redovito je putovao u Rijeku održavati nastavu iz Fiziologije. Prof. Allegretti je istodobno bio jedan od voditelja laboratorija Odjela biologije (koliko se sjećam i voditelj cijelog Odjela) u Institutu Ruđer Bošković (dalje IRB). U to smo vrijeme (rane 1960. godine) u Odjelu biologije IRB-a radili kolege Branko Vitale, Šime Vlahović i ja. Spominjem samo nas trojicu jer je nama prof. Allegretti bio ponudio da odlučimo koji će od nas trojice preseliti u Rijeku i preuzeti Katedru za fiziologiju, Medicinskog fakulteta. Naš je dogovor bio da to bude kolega Šime Vlahović kojem je Rijeka odgovarala iz obiteljskih razloga. Tako se on i preselio u Rijeku i postao predstojnikom Zavoda za fiziologiju Medicinskoga fakulteta u Rijeci (1965. godine). Tako je Zavod dobio i stalnog nastavnika i predstojnika. Kolega Daniel Rukavina bio je izabran za asistenta (1962.), a godinu dana poslije i kolega Predrag Eberhardt. Tada je Zavod dobio i svoj uzgoj eksperimentalnih životinja. Šime je s vremenom širio krug svojih suradnika. Bile su to kolegice Vlasta Vlahović i Biserka Radošević. Molim da mi oprostite ostali kolege koje nisam nabrojio.

Da se bar dijelom isкупim za taj nenamjerni zaborav, reći ću da je sljedeći predstojnik Zavoda, kolega Daniel Rukavina, s vremenom primio kolege: Miljenka, Dori-

ća, Miljenka Kapovića, Stipana Jonjića i Peru Lučina i mnoge druge, koje sam susretao prigodom svojih boravaka u Rijeci..

Zajedno sa svojim suradnicima, Šime je bio uspostavio prisnu suradnju sa kliničarima u Rijeci, posebno s prof. Vinkom Franciskovićem i njegovim suradnicima. Ta je suradnja konačno rezultirala pripremama i počecima transplantiranja bubrega u Rijeci. Kako će drugi kolege govoriti o imenima, datumima i brojkama u vezi s time, ja o tome neću pisati, to više što ti kolege bolje od mene o tome znaju.

Igrom slučaja, nakon moga povratka iz SAD-a (bio sam u Houstonu, Texas, od 1963. do 1966.), bio sam dobio ponudu od direktora Imunološkog zavoda u Zagrebu, akademika Drage Ikića, da pređem na rad u taj zavod (godine 1969.). U to sam se vrijeme bavio i pitanjima imunosupresije. Bila je to logična dopuna mog glavnog znanstvenog interesa za mehanizam imunotolerantnosti koja je i bila predmet moje doktorske teze. Imunotolerantnost/imunosupresija nastavila je biti jedna od mojih istraživačkih preokupacija i nakon prelaska u Imunološki zavod.

Uskoro je istraživanje imunosupresije u mome laboratoriju imalo kao rezultat i proizvodnju antilimfocitnoga seruma/globulina (ALS/ALG) za primjenu u ljudi. U to je vrijeme ALG bio jedan od imunosupresiva koji se redovito rabio u klinici. Poizvodili smo konjski-anti-humani-limfocitni serum/globulin. Na temelju dobrih kolegijalnih veza koje sam održavao s kolegama u Rijeci, bio sam pozvan da se pridružim skupini koja je u Rijeci radila sve pripreme za početak transplantiranja bubrega, a ja sam trebao doprinositi svojim teorijskim znanjem o imunosupresiji i proizvodnjom ALG-a. Često sam putovao u Rijeku na sastanke skupine koja se pripremala za transplantiranje bubrega. Klinički dio skupine vodio je profesor Vinko Francisković. Mislim da mogu reći da je bila sretna okolnost da je u Zagrebu i Rijeci tada postojala skupina znanstvenika koja se bavila transplantacijskom imunologijom, što je pomoglo u tim pripremama. Vrijedi spomenuti i to da su istraživanja na području transplantacijske imunologije u Hrvatskoj započela 1955. godine, u Zavodu za fiziologiju Medicinskoga fakulteta u Zagrebu. (vidi V. Silobrčić: Borislav Nakić začetnik transplantacijske imunologije u Hrvatskoj, *Lij. vjes.*, 104:140-142, 1982.).

Kako su mnogi znanstvenici na području transplantacijske imunologije u Hrvatskoj bili po osnovnome obrazovanju liječnici, bila je logično nastojanje svih njih da se njihovo teorijsko znanje primijeni, u suradnji s kliničarima, na liječenje bolesnika. Mislim da je ta okolnost doprinijela razvijanju kliničke transplantacije u Hrvatskoj sve do danas. U vezi s time, spominjem i skup koji se bio održao u Hrvatskom liječničkom zboru. Zbornik toga skupa bio je objavljen 1971. godine (Homotransplantacija tkiva i organa, urednici: A. Kaštelan i V. Silobrčić, Zbor liječnika Hrvatske, 1971.).

Koliko se sjećam, prvu je transplantaciju bubrega u bivšoj državi napravio prof. Miro Košak u Ljubljani. Nažalost na tome je taj program više-manje stao. Na sreću,

u Rijeci se program transplantiranja bubrega nastavljao i razvijao. Uskoro je započeo i u Zagrebu. Danas je Hrvatska, što se tiče transplantiranja tkiva i organa u samom svjetskom vrhu, ali nije na meni da o tome pišem.

Dakako, u ovom sjećanju nema svih detalja koji su ispunjavali našu dugogodišnju suradnju. Kako nisam povjesničar, ne mislim da moram istraživati o tome, to više što su drugi sudionici tih zbivanja isto o njima govorili. Odabrao sam zato da se prisjetim samo glavnih naznaka koje su mi se činile presudne i u kojima sam sudjelovao. Dakle, ispričavam se za izostavljanje događaja i činjenica koje netko drugi od sudionika u tim danima može smatrati i važnijim od onih koje sam ja istaknuo. Mislim da se u naslovu ovoga teksta može naći opravdanje za to, jer to jest „Moje sjećanje“, nakon toliko godina od tih događaja.

Na kraju, želim reći i ovo: vjerujem da je bilo važno za početak transplantacije tkiva i organa i to da je u Hrvatskoj djelovala skupina imunologa koja je pratila što se u svijetu događa na području transplantacijske imunologije, pa i kliničke transplantacije. Znali smo detalje o prvim transplantacijama srca i bubrega u svijetu, kao i o transplantiranju koštane moždine, a kasnije i drugih tkiva i organa. Može li se dijelom i tome pripisati činjenica da se danas Hrvatska nalazi u samom vrhu kliničke transplantacije nekih tkiva i organa.? Mislim da može.

Adresa za dopisivanje / Corresponding author:

Akademik Vlatko Silobrić

Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti

Zrinski trg 11, 10 000 Zagreb

e-mail: vsilobrc@hazu.hr

SUVREMENI PRISTUP NADOMJEŠTANJU BUBREŽNE FUNKCIJE

Sanjin Rački

Zavod za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju bubrega
Klinički bolnički centar Rijeka, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

Sažetak

Nadomještanje bubrežne funkcije (NBF) evoluiralo je u posljednjih pola stoljeća od metode sa sporadičnom primjenom u posebnim indikacijama do rutinske metode liječenja bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti (KBB). Primjena nadomještanja bubrežne funkcije obuhvaća metode dijalize i transplantaciju bubrega. Primjeren pristup bolesniku u različitim stadijima KBB ima veliko značenje. U to spadaju svi oblici predijalizne nefrološke skrbi (rano prepoznavanje KBB, otkrivanje i liječenje komplikacija KBB, svi oblici predijalizne pripreme uključivši edukaciju bolesnika). Dobro pripremljen bolesnik može se uspješno cjeloživotno liječiti pojedinim metodama NBF. Peritonejska dijaliza je jedna od najstarijih i danas često primjenjenih metoda NBF. Posebno je prikladna za djecu i za bolesnika s očuvanom preostalom bubrežnom funkcijom u uznapredovalim stadijima KBB. Također, u individualnom planiranju liječenja bolesnika, peritonejska dijaliza zauzima sve važnije mjesto. Hemodijaliza je najčešće primjenjena metoda NBF. Od osnovne hemodijalize s niskoprotlačnom membranom dijalizatora do suvremenih visokoprotlačnih postupaka postoji niz oblika koji se mogu primijeniti uvažavajući individualne karakteristike bolesnika. Online hemodijalizacija (OLHDF) je suvremena metoda hemodijalize koja ima brojne prednosti i koju treba koristiti u bolesnika sa srčanožilnom nestabilnošću, mlađih bolesnika, dijabetičara kao i bolesnika koji čekaju transplantaciju bubrega. Transplantacija bubrega je najuspješnija metoda NBF koja bolesnicima može pružiti dobru kvalitetu života. Suvremena imunosupresija kao i drugi lijekovi za sprječavanje komplikacija omogućavaju sve bolje ishode liječenja nakon transplantacije bubrega.

Ključne riječi: hemodijaliza; komplikacije; nadomještanje bubrežne funkcije; peritonejska dijaliza; transplantacija bubrega

UVOD

Kronična bubrežna bolest (KBB) predstavlja jedan od vodećih javnozdravstvenih problema u svijetu. Novija epidemiološka istraživanja u različitim dijelovima svijeta pokazala su da otprilike jedna od 10 odraslih osoba ima neki oblik oštećenja bubrega [1]. Zbog toga je podizanje svijesti o prisutnosti bubrežnih bolesti jedan od važnih zadataka javnog zdravstva. Kronična bubrežna bolest može napredovati u bubrežno zatajenje kroz 5 stadija. Iako je danas KBB moguće otkriti u ranijim stadijima kada se primjenom adekvatnih promjena načina života i renoprotektivnih lijekova usporava njeno napredovanje, mnogi bolesnici razviju 5. stadij KBZ koji nazivamo završni stadij KBB (ZSKBB, „end-stage renal disease – ESRD“, engl.) Bolesnici koji dostignu ZSKBB pripremaju se za postupke nadomještanja bubrežne funkcije - hemodijalizu (HD), peritonejsku dijalizu (PD) ili transplantaciju bubrega [2].

Upravo primjena postupaka nadomještanja bubrežne funkcije značajno je napredovala u posljednjih pola stoljeća. Unatoč poboljšanju tehnologije te kliničkom i znanstvenom napretku u liječenju metodama nadomještanja bubrežne funkcije, sve je veća učestalost nebubrežnih komplikacija ZSKBB koje bitno utječu na pobol i smrtnost bolesnika. Najvažnije su srčanožilne komplikacije koje najviše utječu na ishod liječenja. U bolesnika s KBB postoji niz čimbenika srčanožilnog rizika. Neki od njih poznati su i u općoj populaciji, dok su drugi povezani s kroničnom bubrežnom bolesti i postupcima nadomještanja bubrežne funkcije. U Tablici 1 prikazani su neki od čimbenika srčanožilnog rizika u bolesnika s KBB.

Tablica 1. Čimbenici srčanožilnog rizika u bolesnika s KBB [3]

Opći čimbenici rizika	„Uremijski“ čimbenici rizika	Čimbenici rizika vezani uz postupak dijalize
• starija dob • muški spol • arterijska hipertenzija • šećerna bolest • pušenje • dislipidemija • fizička neaktivnost • menopauza • psihosocijalni stres • debljina • pozitivna obiteljska anamneza na KVB	• proteinurija (albuminurija) • upala • pothranjenost • disfunkcija endotela • oksidativni stres • anemija • poremećaji mineralnog metabolizma • razgradni produkti metabolizma glukoze • hiperhomocistenemija • trombogeni čimbenici • povišen izvanstanični volumen	• intradijalitička hipotenzija • doza isporučene dijalize • promjene ravnoteže elektrolita • bioinkompatibilne membrane • onečišćenje dijalizata

Tijek KBB prate brojne komplikacije: bubrežna anemija, mineralno-koštani poremećaji, napredovanje ateroskleroze kao posljedice upale, pothranjenost, dislipidemije, srčanožilne bolesti, infekcije, poremećaji imunološkog sustava, gastrointestinalni poremećaji, neurološki poremećaji i drugo.

Dijaliza i transplantacija bubrega predstavljaju suvremene metode nadomjesnog liječenja bubrežnog zatajenja. Početak nadomjesnog liječenja ovisi o brojnim čimbenicima i kliničkom stanju bolesnika. Rano upućivanje, barem više od šest mjeseci prije početka nadomjesnog liječenja, omogućava: sporije napredovanje bubrežne bolesti, bolju kontrolu krvnog tlaka i metabolizma lipida (smanjivanje srčanožilnog rizika), pravodobno liječenje anemije, prevenciju koštane bolesti prikladnom kontrolom razine kalcija, fosfata i paratireoidnog hormona (PTH), pravodobno cijepljenje protiv hepatitisa B, dobru edukaciju bolesnika i pravilan izbor metode nadomjesnog liječenja primjenom organiziranog programa predijalizne edukacije, pravovremeni pristup krvotoku ili planiranje pristupa trbušnoj šupljini, kliničku obradu za stavljanje bolesnika na listu čekanja za transplantaciju bubrega i eventualnu pripremu mogućeg živog darivatelja bubrega, mogućnost pravodobnog započinjanja nadomjesnog liječenja te bolju kvalitetu života bolesnika.

Budući da ne postoji suglasje o vremenu započinjanja nadomjesnog liječenja, bolesniku s GF manjoj od 15 ml/min se predlaže započeti s nadomjesnim liječenjem.

Čimbenici koji određuju mogući izbor metode nadomjesnog liječenja ZSKBB su dob, motiviranost, pokretljivost, samostalnost, obiteljska pomoć, prihvatanje bolesti, radna sposobnost, šećerna bolest, žilna bolest, respiratorna bolest, prethodne operacije, suradljivost bolesnika te hepatitis B i C status.

Suvremeni pristup liječenju NBF nije samo izbor nadomjesne metode, već je potrebno razmišljati o ukupnom produljenju života bolesnika. Procjene kvalitete života bolesnika danas su neodvojivi dio ukupne skrbi o bubrežnim bolesnicima. Svaki bolesnik može kvalitetno koristiti sve metode liječenja ukoliko ne postoje kontraindikacije za pojedinu, a zadaća je nefrologa odabrati najbolju metodu za bolesnika te u slučaju njenog zatajenja bolesnika pravovremeno usmjeriti na drugu metodu NBF. Današnje postavke sveobuhvatne skrbi predlažu PD kao metodu liječenja bolesnika s očuvanom preostalom funkcijom bubrega i u bolesnika sa zatajenjem funkcije transplantiranog bubrega. Transplantacija bubrega kao najbolja metoda nadomještanja bubrežne funkcije, u neprestanom je porastu posljednjih godina u Hrvatskoj, naročito nakon ulaska u Eurotransplant 2007. godine. Ne smije se zaboraviti da u liječenju i skrbi bolesnika svim postupcima NBF jednu od ključnih uloga ima rad medicinskih sestara i tehničara. Njihova dobra educiranost u provedbi svih postupaka NBF kao i zdravstvene njege bitno utječe na ishod liječenja bolesnika s KBZ te na njihovu kvalitetu života i rehabilitaciju u društvu i zajednici. Provođenje svih suvremenih postupaka peritonejske dijalize (CAPD, APD), hemodijalize (niskoprotoč-

ne, visokoprotlačne, on-line hemodijafiltracije) te suvremene imunosupresije i druge prateće terapije nakon transplantacije bubrega daju mogućnost individualiziranog nadomještanja bubrežne funkcije.

Peritonejska dijaliza

Suvremeno shvaćanje nadomještanja bubrežne funkcije ističe neke prednosti, ali i nedostatke peritonejske dijalize. Peritonejska dijaliza (PD) ima prednost pred drugim metodama nadomještanja bubrežne funkcije jer omogućuje dulje održavanje ostatne bubrežne funkcije, a time i poboljšanje preživljavanja [4,5]. Ova metoda nadomještanja bubrežne funkcije nužna je kod male djece, bolesnika s nemogućnošću pristupa krvotoku za hemodijalizu te kod bolesnika s apsolutnim kontraindikacijama za primjenu heparina, a predstavlja izbor liječenja i u bolesnika s učestalijim komplikacijama hemodijalitičkih postupaka. Temeljni princip peritonejske dijalize je izmjena produkata metabolizma između krvi i otopine za dijalizu kroz peritonejsku membranu. Za izvođenje postupka PD nužan je peritonejski kateter, putem kojeg se dijalizna tekućina (sterilna otopina za dijalizu) uvodi i izvodi iz peritonejske šupljine. Zadržavanje dijalizne tekućine mora biti dovoljno dugo da omogući adekvatnu izmjenu tvari između krvi i dijalizne tekućine, odnosno odstranjivanje otpadnih produkata metabolizma (uremijskih toksina) i viška tjelesne vode. Apsolutne kontraindikacije za primjenu ove metode nadomještanja bubrežne funkcije su: svježe difuzne ozljede trbuha, difuzne intraabdominalne adhezije, peritonitis, a relativne su: opsežni operativni zahvati na trbuhu, komunikacije između trbušne i prsne šupljine, hernije, stome, zatajivanje disanja, pothranjenost, izrazita pretilost, trudnoća i nesuradljivost bolesnika [6,7].

Peritonejska membrana je polupropusna membrana koja ima ulogu filtra za pročišćavanje krvi. Ukupna površina peritonejske membrane iznosi 1,7-2 m², ovisno o tjelesnoj konstituciji, ali efektivna površina ovisi i o drugim čimbenicima kao što su anatomske čimbenici i peritonejski protok. Visceralni i parijetalni peritoneum se sastoji od jednog sloja mezotelnih stanica, ispod kojeg je subendotelno vezivno tkivo u kojem se nalaze kapilare i limfne žile. U endotelu peritonejskih kapilara nalaze se tri vrste pora, a to su ultramale, male i velike pore. Ultramale pore su akvaporinski kanali kroz koje može proći samo voda. Male pore su procijepi između endotelnih stanica kroz koje difuzijom mogu proći tvari male molekulske težine kao što su npr. Urea i kreatinin, a kroz velike pore, kojih ima manje mogu proći i veće molekule, kao bjelancevine [8].

Veliki napredak u liječenju peritonejskom dijalizom omogućen je pojavljivanjem novih otopina za peritonejsku dijalizu. Otopine za PD omogućuju uklanjanje viška tekućine, produkata metabolizma, te održavanje elektrolitske i acidobazne ravnoteže. One moraju sadržavati elektrolite (natrij, kalcij, magnezij, klorid i ev. kalij), pufer za korekciju metaboličke acidoze (laktat, bikarbonat) te osmotski aktivnu tvar

potrebnu za odstranjenje viška tjelesne tekućine. Kao osmotski aktivna tvar ranije se najčešće koristila glukoza u različitim koncentracijama. Te otopine imale su svoja ograničenja primjene. Glukoza se nakon nekog vremena resorbira u krv te dolazi do smanjenja osmotskog gradijenta i posljedično do prestanka ultrafiltracije vode. Kao posljedica resorpcije glukoze mogu nastati metaboličke komplikacije u vidu hiperglikemije, hiperlipidemije, hiperinzulinemije i debljanja. Novije otopine na bazi ikodekstrina (polimer glukoze) omogućuje postupnu i dugotrajniju ultrafiltraciju te bolju volumnu regulaciju kod bolesnika. Najnovije otopine sadrže aminokiseline koje omogućuju bolji nutritivni kapacitet otopine i time ispravljaju narušen proteinsku ravnotežu kod bolesnika. Isto tako, spriječeno je stvaranje upalnih komponenti i time se štedi peritonejska membrana. Takve su otopine "prirodnije" za bolesnika te se nazivaju "biokompatibilnima".

Dva osnovna modaliteta PD su kontinuirana ambulantna peritonejska dijaliza (CAPD, engl. *continous ambulatory peritoneal dialysis*) i automatizirana peritonejska dijaliza (APD, engl. *automated peritoneal dialysis*). Svaka od njih ima svoje indikacije te je time omogućena individualizacija liječenja peritonejskom dijalizom kao jedna od njezinih najvažnijih prednosti. Određivanje vrste i doze peritonejske dijalize određuje se individualno za svakog bolesnika, a ovisi o površini tijela, ostatnoj bubrežnoj funkciji i prijenosnim značajkama peritoneuma koje se određuju na temelju nalaza PET-testa (peritonejski ekvilibracijski test, engl. *Peritoneum Equilibration Test*). Ipak, kao i svaka metoda nadomještanja bubrežne funkcije, peritonejska dijaliza ima i svoje komplikacije i nedostatke. Općenito komplikacije liječenja peritonejskom dijalizom možemo podijeliti na infekcijske i mehaničke. Među infekcijskim komplikacijama najčešće su infekcije izlaznog mjesta, infekcija tunela peritonejskog katetera te infekcija potrbušnice (peritonitis). Sve ove komplikacije treba pravodobno prepoznati i liječiti, a time se osigurava kontinuitet liječenja bolesnika. Među mehaničkim komplikacijama najčešće su: malpozicija katetera, začepljenje katetera debrismom, fibrinom, adhezijama, omentumom ili drugim strukturama trbušne šupljine te propuštanje dijalizne tekućine oko katetera ili kroz trbušnu šupljinu [9,10]. Teška i na sreću rijetka komplikacija je inkapsulirajuća peritonejska skleroza (IPS) ili sklerozirajući peritonitis. Ovu komplikaciju karakterizira stvaranje fibroznih priraslica i čahura oko vijuga crijeva te fibrozno zadebljanje peritonejske membrane s posljedičnim otežanim prolazom crijevnog sadržaja, bolovima, povraćanjem, malnutricijom, ileusom i mogućim razvojem sepse [7,11].

Hemodijaliza

Hemodijaliza (HD) je jedan od postupaka nadomještanja bubrežne funkcije. Danas se u svijetu više od 1,6 milijuna bolesnika liječi hemodijalizom te je ona najčešći način nadomještanja bubrežne funkcije [12]. Do unazad 10-ak godina postojao je

trend stalnog porasta broja bolesnika liječenih dijalizom. Taj trend još uvijek postoji u zemljama u razvoju, dok se u razvijenim zemljama od 2002. g. primijećuje zaustavljanje tog porasta [12-14]. U Hrvatskoj se broj bolesnika na nadomještanju bubrežne funkcije dijalizom ne povećava od 2004. godine [15].

Za uspješno provođenje postupka hemodijalize potrebni su: adekvatni pristup krvotoku, dijalizator (membrana dijalizatora), voda za dijalizu-dijalizat, aparat za hemodijalizu, igle, krvne linije.

Pristup krvotoku za hemodijalizu

Pristup krvotoku je osnovni preduvjet za postupak hemodijalize. Suvremenni pristupi krvotoku obuhvaćaju arterijsko-vensku (AV) fistulu različite lokalizacije, primjenu sintetskih umetaka (graftova) ili primjenu centralnih katetera za hemodijalizu. Konstrukcija AV fistule ovisi o dostupnosti krvnih žila bolesnika kao i kirurškoj tehnici. AV fistula je poželjan pristup krvotoku jer se radi o prirodnom spoju. Uporaba sintetskih umetaka je kirurški zahtjevnija, a povezana je s većom opasnosti od tromboze. Primjena centralnih venskih katetera je i dalje potrebna u oko 20% bolesnika kod kojih nije moguće kontruirati AV fistula ili je došlo do gubitka iste. Primjena centralnih venskih katetera povezana je s mogućnošću infekcije koja predstavlja glavno ograničenje njihove primjene. Druga opasnost je tromboza katetera dok su najrjeđe mehaničke komplikacije u svezi s postavljanjem katetera. U suvremenom nadomještanju bubrežne funkcije, primjena katetera i dalje je prisutna, a osobito tuneliranih katetera koji su proizvedeni od suvremenih materijala, poliu-retana i silikona, čime je broj komplikacija smanjen, a uporaba jednostavnija [16].

Dijalizne membrane

Danas se najčešće koriste sintetske biokompatibilne membrane [17]. Pod pojmom biokompatibilna membrana podrazumijeva se membrana dijalizatora koja izaziva minimalan imunološki odgovor, minimalne interakcije s proteinima i minimalni trombogeni učinak. Korištenje biokompatibilnih membrana udruženo je s manjom učestalošću reakcija preosjetljivosti, intradijalitičkih hipotenzivnih epizoda, infekcija, sporijim gubitkom preostale bubrežne funkcije, smanjenim katabolizmom proteina, poboljšanim profilom lipida, smanjenjem pobola i smrtnosti. Dijalizne membrane s obzirom na koeficijent propustljivosti za vodu možemo podijeliti na niskoprotočne (engl. *low-flux*) i visokoprotočne (engl. *high-flux*). Niskoprotočni dijalizatori koriste se za standardnu hemodijalizu. Koeficijent propustljivosti za vodu (KUF) je 4-8 ml/sat/mmHg. Visokoprotočni dijalizatori najčešće se koriste za HDF [18]. KUF je veći od 20 ml/sat/mmHg. Ovi dijalizatori imaju pore većeg promjera nego niskoprotočni dijalizatori koje omogućavaju prolazak molekula 68,000 Da čime se približavaju značajkama glomerularne filtracije.

Glavne prednosti visokoprotočnih membrana su bolje značajke u odnosu na biokompatibilnost te mogućnost uklanjanja molekula srednje i velike molekulske mase zbog konvekcije koju omogućavaju visoki KUF i koeficijent prosijavanja za srednje i velike molekule. Najvažniji nedostatak visokoprotočnih dijalizatora je mogućnost povratne filtracije („back filtration“, engl.).

Dijalizne otopine

Vodu za potrebe dijalize dobivamo obradom pitke vode iz javnih vodoopskrbnih sustava, a odgovara Pravilniku o zdravstvenoj ispravnosti vode za piće [19]. Potom se ona podvrgava brojnim procesima kojima se poboljšavaju njene kemijske i mikrobiološke karakteristike i čine ju kompatibilnom zahtjevima reverzne osmoze. Dakle, voda za dijalizu dobiva se obradom vodovodne vode za piće u jednom kaskadnom sustavu pročišćivača kojeg čine različiti sedimentacijski filteri, ugljeni filteri, deferizatori, dejodinatori, a zatim ulazi u reverznu osmozu [20,21].

Voda koja se koristi za potrebe hemodijalize mora biti podvrgnuta redovitim provjerama mikrobiološke i kemijske kvalitete. Kemijska kontaminacija vode za dijalizu različitim elementima (kalcij, magnezij, nitrati, bakar, sulfati, cink...) može dovesti do čitavog niza kliničkih poremećaja, kao što je sindrom tvrde vode, mučnina i povraćanje, slabost mišića, metabolička acidoza, hipotenzija, hipertenzija, anemija, hemoliza, neurološki poremećaji, encefalopatija, groznicu i oštećenje kostanog sustava. Ovako proizvedena voda za potrebe dijalize ne smije sadržavati kemijske elementa u koncentracijama većim od dozvoljenih (Tablica 2.)

Tablica 2. Fizikalno-kemijska kakvoća vode za potrebe dijalize, Pravilnik o zdravstvenoj ispravnosti vode za piće NN (46/94)

TVAR	Najviša dozvoljena koncentraciju u mg/L	TVAR	Najviša dozvoljena koncentracija u mg/L
Aluminij	0,01	Srebro	0,005
Kalcij	2,0	Natrij	50
Magnezij	2,0	Kalij	2,0
Klor	0,0	Sulfati	50
Kloramini	0,0	Cink	0,1
Bakar	0,1	Žaljezo	0,3
Fluorid	0,2	Kadmij	0,001
Barij	0,1	Krom	0,014
Nitrati	2,0	Živa	0,0002
Arsen	0,005	Selen	0,09
Olovo	0,005	Mangan	0,05

Fizikalno-kemijsku kakvoća vode ispituje u svim centrima za hemodijalizu, Hrvatski zavod za javno zdravstvo jedanput godišnje, a po potrebi i češće. U svim centrima za dijalizu obavezno je provoditi i internu kontrolu fizikalno-kemijske kakvoće vode koja obuhvaća: mjerenje rezidualnog klora u sirovoj vodi, mjerenje rezidualnog klora nakon procesa dekloriranja aktivnim ugljenom, mjerenje ukupne tvrdoće vode nakon procesa mekšanja, mjerenje elektrovodljivosti izlazne vode. Iz-mjerene vrijednosti svakodnevno se bilježe u standardizirane protokole, a interven-cija na sustavu potrebna je u slučaju odstupanja od zadanih vrijednosti.

Tablica 3. Ocjena kakvoće vode za potrebe hemodijalize s obzirom na elektrovodljivost

Elektrovodljivost (μ S/cm)	Kvaliteta vode	Primjedba
<10	Odgovara	/
10-30	Blago odstupa	Korekcija
30-100	Ne zadovoljava	Intervencija
>100	Vrlo loša	Hitna intervencija

Pri porastu elektrovodljivosti, vode koja se upotrebljava za pripremu otopine za dijalizu (dijalizata), iznad 30 μ S/cm neophodna je intervencija na sustavu za pripra-vu vode u kratkom vremenskom periodu kako bi se zaustavilo daljnje pogoršanje kvalitete vode i spriječilo nastanak mogućih komplikacija kod bolesnika. Kod pora-sta elektrovodljivosti iznad >100 μ S/cm preporuča se prekinuti dijaliziranje bolesni-ka do korekcije kvalitete vode sukladno zadanim standardima [22].

Dijalizna tekućina ili dijalizat je otopina točno određenog kemijskog sastava, slična ljudskoj plazmi koja se koristi za uravnoteženje sastava tjelesnih tekućina. Dobiva se miješanjem vode za dijalizu i i koncentrata elektrolita. Sastav dijalizata se prilagođava specifičnim potrebama svakog bolesnika. Promjenjiv sastav dijalizi-zata koji se danas upotrebljava sadrži: promjenjivu koncentraciju Na, 0-4 mmol/L K, 1,1-1,75 mmol/L Ca, 0,5 mmol/L Mg, promjenjivu koncentraciju Cl, 25-40 mmol/L HCO₃, 0-4 mmol/L acetata, 11,1 mmol/L glukoze.

Obzirom da dijalizat prolazi u krv bolesnika preko membrane dijalizatora i da su mu tijekom standardnih postupaka koji se provode 3 puta tjedno u trajanju po 4 sata bolesnici izloženi u velikoj količini, potrebno je posvetiti veliku pažnju mikro-biološkoj kvaliteti. Razlog tome je i činjenica da je bikarbonatni koncentrirani medij povoljan za razmnožavanje bakterija te je iz tog razloga potrebno primjenjivati suhe koncentrate u prahu. Dodatni razlozi za pojačanu brigu o mikrobiološkoj čistoći i primjeni ultračistog dijalizata leže u činjenici da napredovanjem dijalizne tehnolo-gije i uvođenjem novih tehnika (online-hemodijafiltracija, hemofiltracija, OLHDF) supstitucijska tekućina ulazi direktno u krv bolesnika te da primjenom visokopropusnih membrana postoji mogućnost povratnog transporta čestica iz dijalizata u

krv bolesnika. Iz navedenih razloga postoje stroga pravila mikrobiološke kontrole određena pravilnikom o zdravstvenoj ispravnosti vode za potrebe hemodijalize. Bakteriološka kontrola vode u sustavu hemodijalize određuje onečišćenost i/ili neispravnost opreme. Bakterijsko onečišćenje određuje se iz uzoraka tretirane vode za potrebe hemodijalize, koncentriranog dijalizata i otopine za dijaliznu prije prolaza kroz filter (membranu dijalizatora). Onečišćenje se određuje kvantitativnim i kvalitativnim bakteriološkim metodama, a izražava se količinom kolonija bakterija u mililitru uzoraka (CFU/mL) i vrstom bakterija, te po potrebi i količinom endotoksina. Pri pojavi endotoksičnih reakcija u bolesnika određuju se i količina endotoksina u tretiranoj vodi i dijaliznoj otopini standardiziranim LAL-testom.

Vrste i mjesta uzimanja uzoraka su: mjesto ulaska tretirane vode u sustav za distribuciju vode i na svim kritičnim mjestima određenim prema shemi, koncentrat dijalizata (bikarbonati, acetatni) prije miješanja s tretiranom vodom, otopina za dijalizu (tretirana voda + koncentrat dijalizata) prema shemi. Shema i broj kontroliranih mjesta određuje se individualno za svaki centar, ovisno o obliku mreže, broju priključnih mjesta te načinu pripreme otopine potrebne za dijalizu.

Tablica 4. Standardi bakteriološke ispravnosti tekućina u sustavu hemodijalize

Vrsta uzorka	Ukupan broj bakterija u ml (CFU/ml)	Količina endotoksina (IU/ml)
Voda za potrebe hemodijalize (tretirana)	≤ 100 ($\leq 10^2$)	$\leq 0,25$
Koncentrat dijalizata	/	$\leq 0,25$
Dijalizna otopina	≤ 1000 ($\leq 10^3$)	$\leq 0,5$
Voda za ispiranje	≤ 100 ($\leq 10^2$)	$\leq 0,25$

Sve navedene karakteristike dijaliznih membrane kao i vode za potrebe hemodijalize, preduvjeti su za provođenje suvremenih postupaka hemodijalize, koji uključuje primjenu visokoprotočne dijalize s istovremenom ("online") pripremom svježeg dijalizata. Takva inačica suvremene hemodijalize naziva se hemodijafiltracijom (HDF), a zbog istovremene pripreme svježe otopine za hemodijalizu naziva se "online hemodijafiltracija, OLHDF".

Hemodijafiltracija

Hemodijafiltracija je hemodijalizna procedura koja kombinira principe hemodijalize i hemofiltracije, odnosno difuzijske i konvektivne transportne mehanizme kako bi omogućila bolje odstranjenje molekula srednje i velike molekulske težine, bolju iskoristivost karakteristika visokoprotočnih membrana, a time i bolju terapijsku učinkovitost. Ovisno o mjestu ulaska supstitucijske tekućine u vantjelesni krvotok, razlikujemo predilucijsku i postdilucijsku OLHDF. Predilucijska OLHDF podrazumijeva

ulazak supstitucijske tekućine u vantjelesni krvotok prije dijalizatora. U ovom slučaju, krv je razrijeđena supstitucijskom tekućinom prije ulaska u dijalizator te je slabija difuzija i manji klirens malih molekula. Ovaj način se preporučuje kod bolesnika sa sklonošću zgrušavanju krvi te kod bolesnika s visokim vrijednostima hemoglobina i hematokrita kako bi se izbjegla pojava hemokoncentracije [23]. Postdilućijska OLHDF podrazumijeva ulazak supstitucijske tekućine u vantjelesni krvotok poslije dijalizatora. Na ovaj način moguć je optimalan klirens malih i većih molekula pri optimalnom protoku supstitucijske tekućine (80ml/min). To je ujedno i najčešće primjenjivan način OLHDF [24]. Primjena OLHDF zbog svojih brojnih prednosti poželjna je u svih bolesnika liječenih hemodijalizom, međutim zbog visoke cijene, primjena je za sada ograničena i slabo zastupljena u Hrvatskoj. Najviše koristi od primjene OLHDF kao dijalitičke metode imaju: bolesnici kod kojih se primjenom standardne hemodijalize ne može ostvariti zadovoljavajuća doza isporučene dijalize, hemodinamski nestabilni bolesnici sa sklonošću intradijalitičkoj hipotenziji, bolesnici s izraženim rizičnim čimbenicima za nastanak ateroskleroze (hipertenzija, hiperlipidemija, PUA sindrom, povišene vrijednosti CRP u serumu), bolesnici s izraženom anemijom koja otežano reagira na primjenu eritropoetina, bolesnici s otežanom kontrolom hiperfosfatemije, bolesnici s izraženim znakovima amiloidoze zbog depozita β 2mikroglobulina (Sy. karpalnog tunela, amiloidoza), bolesnici s preostalom bubrežnom funkcijom, mlađi bolesnici te bolesnici na listi čekanja za transplantaciju bubrega [25].

Transplantacija bubrega

Transplantacija bubrega kao metoda nadomještanja bubrežne funkcije indicirana je u bolesnika u završnom stadiju KBB s očekivanim trajanjem života dužim od dvije godine ukoliko ne postoje kontraindikacije. Ukoliko se transplantacija učini prije početka nadomještanja funkcije bubrega dijalizom, govorimo o preemtivnoj transplantaciji bubrega koja je povezana s boljim ishodom transplantacije. U bolesnika s istodobnim zatajenjem funkcije bubrega i nekog drugog organa, npr. gušterače, jetre ili srca indicirana je simultana transplantacija. Apsolutne kontraindikacije za presađivanje bubrega su: aktivna zloćudna bolest, aktivna sustavna infekcija te bilo koja bolest s očekivanim trajanjem života kraćim od dvije godine. Relativne kontraindikacije su: infekcija, koronarna bolest srca, aktivni hepatitis, aktivna ulkusna bolest, periferna okluzivna arterijska bolest, cerebrovaskularna bolest, slabo kontrolirana psihoza, nesuradljivost bolesnika. Zloćudni tumori u anamnezi nisu apsolutna kontraindikacija, ali prije odluke o transplantaciji potrebno je procijeniti rizik relapsa i progresije zloćudne bolesti. Također apsolutne kontraindikacije nisu niti izliječene sustavne infekcije kao npr. hepatitis B i C, infekcija virusom HIV-a, inaktivna tuberkuloza, ali je potrebno bolesnika upoznati s rizikom relapsa odnosno pogoršanja bolesti kao posljedice imunosupresivnog liječenja [26].

Obzirom na darivatelja, transplantacija može biti sa živog darivatelja koji može biti srodna ili biološki nesrodna osoba i s mrtvog darivatelja. Da bi mogao dobiti bubrežnu funkciju, bolesnik mora biti uvršten na listu čekanja za transplantaciju bubrega. Hrvatska nacionalna lista čekanja dio je liste čekanja Eurotransplanta, a kriteriji za odabir temelje se na čvrsto postavljenim kriterijima: duljina nadomještanja bubrežne funkcije dijalizom, podudarnost primatelja i davatelja u krvnoj grupi, stupanj tkivne podudarnosti, senzibiliziranost primatelja na tkivne antigene i stupanj uravnoteženosti Hrvatske i ostalih zemalja Eurotransplanta [27].

S obzirom na funkciju presatka, nakon transplantacije mogući su tri ishoda, a to su: zadovoljavajuća funkcija, spora funkcija i odgođena funkcija presatka. Sporo i odgođeno uspostavljanje funkcije presatka najčešće nastaju kao posljedica ishemijsko/reperfuzijskih oštećenja. Komplikacije koje se mogu javiti nakon transplantacije bubrega su kirurške i infektivne komplikacije te reakcije odbacivanja. Rizik pojavljivanja svih triju vrsta komplikacija najveći je prvih nekoliko mjeseci nakon transplantacije. Dugoročno, postoji povećan rizik od zloćudnih bolesti i to zbog neophodne primjene imunosupresivnog liječenja.

Suvremena primjena imunosupresivnih lijekova kao i drugih lijekova koji sprječavaju pojedine komplikacije, doveo je do sve boljih rezultata ishoda nakon transplantacije bubrega.

Imunosupresivni protokoli koji se koriste u većine transplantiranih bolesnika uključuju inhibitor kalcineurina (takrolimus ili ciklosporin), mikofenolat mofetil ili mikofenolnu kiselinu te kortikosteroid. Rjeđe se primjenjuju mTOR inhibitori (sirolimus i everolimus). U ranom periodu nakon transplantacije primjenjuje se jača imunosupresivna terapija, i to primjenom većih doza imunosupresivnih lijekova ili dodavanjem indukcijskog agensa (monoklonskih ili poliklonskih antilimfocitnih protutijela) [28]. U liječenju akutne reakcije odbacivanja bubrega posredovane stanicama primjenjuju se pulsne doze metilprednizolona, rjeđe antilimfocitna protutijela. U liječenju akutne humoralne reakcije odbacivanja primjenjuju se visoke doze intravenskih imunoglobulina (IVIG) u kombinaciji s plazmaferezom. U rjeđim slučajevima mogu se primijeniti i imunoadsorpcija, rituksimab, alemtuzumab i splenektomija. Kasne reakcije odbacivanja liječe se pulsним dozama kortikosteroida [29,30].

UMJESTO ZAKLJUČKA

Liječenje bolesnika nadomještanjem bubrežne funkcije evoluiralo je od eksperimentalnih modela do rutinske kliničke prakse. Primjenom svih dostupnih saznanja o metodama nadomještanja bubrežne funkcije dijalizom i/ili transplantacijom bubrega, primjerenim liječenjem pridruženih bolesti i individualnom skrbi o bolesniku, moguće je produljiti život i podići kvalitetu života bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti.

Suvremena nastojanja i postignuća u dosizanju imunološke tolerancije kao i primjeni pokretnog „umjetnog bubrega“, napori translacijske medicine kao i genska terapija sigurno će u budućnosti promijeniti današnje postavke u liječenju bubrežnih bolesnika i nadomještanju bubrežne funkcije.

Literatura

- [1] Levey AS, Coresh J, Balk E. i sur. National Kidney Foundation practice guidelines for Chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Ann Intern Med.* 2003; 139(2):137-47.
- [2] Levey AS, de Jong PE, Coresh J. i sur. The definition, classification and prognosis of chronic kidney disease: KDIGO Contraversis conference report. *Kidney Int.* 2011;80(1):17-28.
- [3] Rački S, Vujičić B, Bubić I. i sur. Kliničko značenje sindroma pothranjenosti, upale i ateroskleroze u bolesnika na redovitoj hemodijalizi. *Medicina Fluminensis* 2010;46(4):519-532.
- [4] Wang AY, Woo J, Wang M. Important differentiation of factors that predict outcome in peritoneal dialysis patients with different degrees of residual renal function. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(2):396-403.
- [5] Kang SH, Cho KH, Park JW, Yoon KW, Do JY. Risk factors for mortality in stable peritoneal dialysis patients. *Ren Fail.* 2012;34(2):149-54.
- [6] Živčić-Ćosić S, Colić M, Katalinić S, Devčić B. Peritonejska dijaliza. *Medicina fluminensis* 2010;46(4):498-507.
- [7] AltabasK, Gulin T. Peritonejska dijaliza *Medix* 2012;98/99:146-152.
- [8] Lokesh S, ArunKumar R. Better understanding of peritoneal membrane anatomy and physiology-a success behind peritoneal dialysis. *Int J Curr Microbiol App Sci.* 2103;2(8):144-147.
- [9] Yilmazlar T, Kirdak T, Bilgin S, Yavuz M, Yurtkuran M. Laparoscopic findings of peritoneal dialysis catheter malfunction and management outcomes. *Perit Dial Int.* 2006;26:374-379.
- [10] Leblanc M, Ouimet D, Pichette V. Dialysate leaks in Peritoneal Dialysis. *Semin Dial* 2001;14(1):50-4.
- [11] Lo WK, Kawanishi H. Encapsulating peritoneal sclerosis-medical and surgical treatment. *Perit Dial Int.* 2009;29(2):211-4.
- [12] Čala S. Hemodijaliza. *Medix* 2012;98/99:140-144.
- [13] Kramer A, Stel V, Zoccali C. i sur. An update on renal replacement therapy in Europe: ERA-EDTA Registry data from 1997-2006. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(12):3557-66.
- [14] Caskey FJ, Kramer A, Elliott RF. i sur. Global variation in renal replacement therapy for end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(8):2604-10.
- [15] Hrvatski registar nadomještanja bubrežne funkcije. www.hdndt.org.
- [16] O'Dwyer H, Fotheringham T, O'Kelly P. i sur. A prospective comparison of two types of tunneled hemodialysis catheters: The Ash Split versus the ParmCath. *Cardiovasc.Intervent Radiol.* 2005;28(1):23-9.
- [17] Kes P. Biocompatibility of dialysis membrane. *Acta Med Croat.* 1999;53:29-40.

- [18] Hoenich NA. Membranes and filters for haemodiafiltration. *Contrib Nephrol*. 2007;158:57-67.
- [19] Pravilnik o zdravstvenoj ispravnosti vode NN(46794).
- [20] Lonnemann G, Krautzig S, Koch KM. Quality of water and dialysate in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11(6):946-9.
- [21] Levy J. Water purification. In: Levy J, Brown E, Morgan J. (eds) *Oxford handbook of dialysis*. Oxford University Press; 2001;100.
- [22] Prabhakar, Singh RG, Singh S, Rathore SS, Choudhary TA. Spectrum of intradialytic complications during hemodialysis and its management: a single-center experience. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2015;26(1):168-72.
- [23] Beerenhout CH, Luik AJ, Jeuken-Mertens SG. i sur. Pre-dilution on-line hemodiafiltration vs low-flux hemodialysis: a randomised prospective study. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(6):1155-63.
- [24] Maduell F, Arias M, Garro J. i sur. Guidelines for automated manual infusion, a practical way of prescribing postdilution on-line hemodiafiltration. *Nefrologia*. 2010;30(3):349- 53.
- [25] Racki S, Kes P, Basić-Jukić N. The technological progress in haemodialysis: on-line hemodiafiltration. *Acta Med Croatica*. 2008;62,Suppl. 1:44-8.
- [26] Knotek M. Transplantacija bubrega. *Medix*. 2012;98/99:154-158.
- [27] Mayer G, Persijn GG. Eurotransplant kidney allocation system (ETKAS): rationale and implementation. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(1):2-3.
- [28] Živčić-Ćosić S, Trobonjača Z, Rački S. Imunosupresivno liječenje kod presađivanja bubrega. *Medicina fluminensis*. 2010;46(4):413-423.
- [29] Morales J, Bono MR, Fierro A. i sur. Alemtuzumab induction in kidney transplantation: clinical results and impact on T-regulatory cells. *Transplant Proc*. 2008;40:3223-8.
- [30] Vo AA, Lukovsky M, Toyoda M. i sur. Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation. *N Engl J Med* 2008;359:242-51.

Modern Approach to Renal Replacement Therapy

Summary

Renal Replacement Therapy (RRT) has evolved in the last half century from the method with the sporadic use in special indications to routine method of treating patients with chronic kidney disease (CKD). The use of RRT includes methods of dialysis and kidney transplantation. Adequate access to patients in various stages of CKD is of great significance. This includes all forms of predialysis nephrology care (early recognition of CKD, detection and treatment of complications of CKD, all types of preparation including predialysis education of patients). A well-prepared patient can be successfully treated by various methods lifelong NBF. Peritoneal dialysis is one of the oldest and now frequently applied methods NBF. It is especially suitable for children and for patients with preserved residual renal function in advanced stages of CKD. Also, the individual treatment planning of patients, peritoneal dialysis is an important method. Hemodialysis is the most commonly applied method of RRT. From basic hemodialysis with low-flux dialyzer to modern high-flux procedures there are a numerous forms that can be applied taking into account the individual characteristics of the patient. Online hemodifiltration (OLHDF) is a modern method of hemodialysis, which has many advantages and may be useful particularly in patients with cardiovascular instability, younger patients, diabetics and patients who are on the "waiting list" for a kidney transplant. Kidney transplantation is the most successful method of RRT which can provide good quality of life to the patients. Modern immunosuppression and other medications to prevent complications enable better outcomes after kidney transplantation.

Keywords: Complications; Haemodialysis; Kidney Transplantataion; Renal Replacement Therapy; Peritoneal Dialysis

Adresa za dopisivanje / Corresponding author:

Prof. dr. sc. Sanjin Rački

Zavod za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju bubrega

Klinički bolnički centar Rijeka,

Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

Krešimirova 42, 51 000 Rijeka

e-mail: sanjin.racki@me.com

ZNAČAJ SUSTAVA HLA U TRANSPLANTACIJI BUBREGA I OSVRT NA POVIJESNI RAZVOJ TIPIZACIJE TKIVA U RIJECI

Sanja Balen, Nataša Katalinić^{1,2}

¹Klinički zavod za transfuzijsku medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka;

²Katedra za kliničko-laboratorijsku dijagnostiku, Medicinski fakultet Sveučilište u Rijeci

Sažetak

Sustav HLA (engl. *Human Leukocyte Antigens*) predstavlja najpolimorniji genski sustav u čovjeka, čija je primarna uloga očuvanje biološkog integriteta jedinke i regulacija imunološkog odgovora. Značaj sustava HLA u transplantaciji organa je u imunološkom prepoznavanju stranih antigena/gena (molekula) i poticanju imunološke reakcije odbacivanja. Glavnu ulogu u transplantacijskoj imunološkoj reakciji imaju antigeni (molekule) razreda I HLA-A,- B i -C te antigeni (molekule) razreda II HLA-DR i -DQ. Upravo zato je važno provesti odgovarajuću imunogenetsku obradu bolesnika te odabirom najpogodnijeg davatelja organa spriječiti, smanjiti intenzitet ili odgoditi reakciju odbacivanja transplantiranog organa. Krajnji cilj je „prevariti sustav HLA” tj. postići da imunološki sustav primatelja ne prepozna „strani” organ već ga prihvati kao vlastiti.

Glavna pravila u transplantaciji bubrega u 20.stoljeću odnosila su se na poštivanje podudarnosti u sustavu ABO i HLA uz negativnu križnu reakciju (engl. crossmatch). Prerastanjem imunoloških barijera u 21.stoljeću javljaju se različite mogućnosti kao što je ABO nepodudarnost, pozitivni crossmatch, program prihvatljivih nepodudarnosti (engl. *Acceptable Mismatch Program*), program razmjene organa među parovima (engl. *Paired Donor Exchange Program*).

Obzirom na sve brži razvoj i unapređenje laboratorijske dijagnostike i imunosupresivne terapije, postavlja se ključno pitanje: kakva će biti budućnost transplantacije tkiva i organa?

Ključne riječi: sustav HLA; tipizacija tkiva; transplantacija bubrega; transplantacijska imunologija

UVOD

Sustav HLA (engl. *Human Leukocyte Antigens*) predstavlja najpolimorfnije, ali i najintenzivnije istraživani genski sustav u čovjeka u posljednjih 40-tak godina. Ima značajnu ulogu u transplantaciji organa i koštane srži, genetici, određivanju spornog očinstva, ispitivanju nasljeđivanja, sudskoj medicini, ispitivanju sklonosti prema različitim bolestima, transfuzijskom liječenju te proučavanju migracija stanovništva. U projektu mapiranja ljudskog genoma, upravo je ova kromosomska regija bila prva u potpunosti sekvencirana. Citogenetskim studijama mapirana je na prugu p21.3 kraćeg kraka kromosoma 6 gdje zauzima područje od četiri milijuna parova baza što predstavlja 1% humanog genoma [1,2]. Geni sustava HLA dijele se u tri osnovne genske regije.

Regija gena HLA razreda I obuhvaća:

- klasične (transplantacijske) gene HLA-A,-B,-C odgovorne za sintezu antigena koji se nalaze na gotovo svim stanicama s jezgrom, s iznimkom endotela rožnice, egzokrinog dijela gušterače i neurona centralnog nervnog sustava a odgovorni su za prepoznavanje tuđih stanica i razlikovanje tuđih od vlastitih [3];
- neklasične gene HLA-E, F i G [4];
- pseudogene (HLA-H,-K,-J,-L) ili dijelove gena (HLA-X, S/17, N/30) koji nisu funkcionalni [5].

Regija gena HLA razred II kodira antigene HLA-DR,-DQ,-DP,-DM,-DO koji se nalaze na imunološkim stanicama (limfociti B, antigen predočne stanice - makrofagi, monociti, endotelne, epitelne i dendritične stanice) [6]. Treba napomenuti da se ekspresija molekula razreda II na površini fibroblasta i epitelnih stanica timusa može izazvati i uz pomoć nekih tvari kao što je npr. gama-interferon [7].

Regija gena HLA razred III nalazi se između regija gena HLA razreda I i II. Nije klasična regija HLA jer obuhvaća oko 80 gena non-HLA koji kodiraju C2 i C4 proteine komplementa, faktor B, citokin TNF te gene za steroid 21-hidroksilazu [8].

Kratka povijest sustava HLA

Začeci transplantacijske imunologije mogu se naći u istraživanjima biologije tumora s početka prošlog stoljeća [9,10]. Značajniji razvoj započinje tridesetih godina kada britanski liječnik i patolog Peter Alfred Gorer otkriva prvi antigen glavnog sustava tkivne podudarnosti (engl. *Major Histocompatibility Complex - MHC*) koji će se kasnije označiti kao H-2 antigen [11,12].

Izraz „histokompatibilnost“ uvodi američki genetičar George D. Snell u suradnji sa Gorerom, istražujući gene odgovorne za rezistenciju na tumor u miševa, a koje skraćeno naziva „H genima“ [13-15]. Za svoja istraživanja prima Nobelovu nagradu za fiziologiju i medicinu 1980.g, uz Jean Dausseta i Baruj Benaceraffa.

Britanski biolog Peter B. Medawar (1944.-1945.) uspijeva dokazati da je odbacivanje presatka uzrokovano specifičnim, sistemskim imunološkim odgovorom za što 1960.g., uz Franka McFarlane Burneta, prima Nobelovu nagradu [16,17].

Temelje sustava MHC u čovjeka, koji kasnije dobiva naziv sustav HLA, postavljaju 1958.godine, tri znanstvenika. „Prvi“ antigen sustava HLA na leukocitima otkriva francuski imunolog, Jean Dausset nazivajući ga „MAC“ prema prvim slovima imena volontera koji su sudjelovali u istraživanju. Kasnije, „MAC“ antigen postaje HLA-A2, a Dausset za svoje otkriće dobiva Nobelovu nagradu za fiziologiju i medicinu [18]. Iste godine, Jon J. van Rood u Europi i Rose Payne u SAD-u, opisuju u svojim radovima protutijela koja su pronašli u serumima politransfundiranih bolesnika i trudnica [19,20].

Jon J. van Rood je sa suradnicima 1963.g. identificirao četiri moguća leukocitna antigena koje označava brojevima 1-4. Međutim, prva tri se nisu potvrdila, dok je preostali antigen „4“ ili „four“ dokazan, čime se serološki definirao prvi lokus sustava HLA [21]. Godinu dana kasnije Rose Payne sa suradnicima (Julia i Walter Bodmer) dokazuje prisustvo zasebnog lokusa sa tri antigena kojeg naziva LA (LA 1, 2 i 3) [22]. Kasnije LA lokus dobija oznaku HLA-A, a lokus „4“ HLA-B. Prve pouzdane dokaze modela sustava HLA koji se sastoji od dva odvojena lokusa opisao je Fleming Kissmeyer-Nielsen sa suradnicima [23]. Američki patolog Roy L. Walford sa suradnicima je već 1969.g. dokazao antigene koji se nisu mogli povezati sa poznatim lokusima sustava HLA [24]. Nakon godine dana Thorsbyjev tim dokazuje postojanje trećeg lokusa, AJ (kasnije nazvan HLA-C) [25].

Dvije neovisne grupe, Bach i Hirschorn, te Bain, Vas i Lowenstein, 1964.g. opisuju morfološku transformaciju i podjelu stanica ukoliko se pomiješaju limfociti različitih osoba što čini osnovu kulture miješanih limfocita (eng. *mixed lymphocyte culture* - MLC) [26,27]. MLC je omogućio definiranje HLA-D lokusa koji sadrži tri determinante DR, DQ, DP [28,29].

Uskoro se otkrivaju ne-klasični antigeni razreda I, HLA-G,-F,-E [30].

Slijedila su nova otkrića i ubrzo su otkriveni mnogi antigeni unutar ovog složenog sustava, što je zahtijevalo intenzivnu međunarodnu suradnju koja je uspostavljena osnivanjem *International Histocompatibility Workshops* (IHWS). Prvi IHWS organizirao je američki znanstvenik Bernard Amos, Gorerov učenik, 1964. godine u Durhamu, SAD [31]. Osnovni cilj prvog radnog sastanka bio je uspoređivanje tehnika dokazivanja antigena HLA jer su različiti laboratoriji koristili različite tehnike testiranja (leukoaglutinaciju, indirektni antiglobulinski test, miješanu aglutinaciju, test fiksacije komplementa, test mikrocitotoksičnosti). Tom prilikom su Terasaki i McClelland predstavili test mikrolimfocitotoksičnosti [32] koji kasnije postaje standardna serološka tehnika dokazivanja antigena HLA [33]. Drugi IHWS organizirao je Jon J. van Rood, 1965 g, u Leidenu, Nizozemska. Izraz HL-A usvojen je tijekom tre-

ćeg IHWS kojeg je organizirao genetičar Ruggero Ceppellini u Torinu, Italiji, 1967.g. Kasnijim otkrićem dva sublokusa naziv HL-A se promijenio u HLA, LA u HLA-A, a „four“ u HLA-B [34].

Zbog otkrića sve većeg broja antigena 1968. g. osniva se odbor za nomenklaturu (*HLA Nomenclature Committee*) odgovoran za davanje službenih imena gena i antigena HLA sustava. Značajan prijedlog glede uvođenja jednostavnije terminologije donosi američki imunolog češkog podrijetla, Jan Klein. U svom radu 1979.g. antigene HLA-A,- B,-C naziva razred I, a antigene HLA-DR,-DP,-DQ razred II [35]. Stručnjaci iz područja imunologije vrlo brzo usvajaju predloženu nomenklaturu.

Jon J.van Rood 1967.g. pokreće zamisao o osnivanju Eurotransplanta (*Eurotransplant International Foundation*) kao neprofitne organizacije. Eurotransplant je pravno utemeljen 12. svibnja 1969.g.

Napredak u istraživanju transplantacijske imunologije u velikoj mjeri je omogućen tehničkim inovacijama i razvojem novih metoda uz već postojeće stanične testove (CDC, MLC). Sredinom 1980-ih godina, američki biolog, Kary Banks Mullis sa suradnicima otkriva kako započeti i zaustaviti djelovanje polimeraze na jedno-lančanu molekulu DNA čime je postavljen temelj za razvoj tehnike lančane reakcije polimerazom (engl. *Polymerase chain reaction* – PCR) koja predstavlja bazu većine molekularnih testova. Tehnika PCR se odmah počela koristiti u molekularnom testiranju gena HLA, a Mullis je za svoje otkriće primio Nobelovu nagradu 1993.g. U svrhu otkrivanja i identifikacije HLA antitijela sredinom 90-tih uvode se osjetljivije tehnike poput ELISA, protočne citometrije i Luminex tehnologije [36].

Bilo je to vrlo intenzivno razdoblje prepuno uzbudljivih otkrića, a njihova vrijednost potvrđena je nizom Nobelovih nagrada.

Značaj sustava HLA u transplantaciji organa

Značaj sustava HLA u transplantaciji organa je u imunološkom prepoznavanju stranih antigena/gena (molekula) i poticanju imunološke reakcije odbacivanja. Glavnu ulogu u transplantacijskoj imunološkoj reakciji imaju antigeni (molekule) razreda I HLA-A,-B i -C, te antigeni (molekule) razreda II HLA-DR i -DQ [37]. Upravo stoga, važno je provesti odgovarajuću imunogenetsku obradu bolesnika, te odabirom davatelja organa sa što manje razlika u alelima u odnosu na primatelja spriječiti, smanjiti intenzitet ili odgoditi reakciju odbacivanja transplantiranog organa. Krajnji cilj je „prevariti sustav HLA“ tj. postići da imunološki sustav primatelja ne prepozna „strani“ organ već ga prihvati kao vlastiti.

Imunogenetska obrada primatelja i davatelja organa obuhvaća:

- određivanje krvnih grupa sustava ABO i utvrđivanje podudarnosti,
- tipizaciju antigena lokusa HLA-A,-B,-C i gena lokusa HLA-DR, (-DQ) i utvrđivanje podudarnosti,

- ispitivanje prisutnosti i određivanje specifičnosti limfocitotoksičnih antitijela HLA u serumu potencijalnog primatelja,
- autolognu križnu reakciju (engl. *Autocrossmatch*) kod primatelja,
- prijetransplantacijsku križnu reakciju (engl. *Crossmatch* – CM).

Tipizacija HLA primatelja i davatelja organa

Polimorfizam sustava HLA ispituje se na dvije razine – antigenskoj i genskoj, pretragom koja se naziva tipizacija tkiva (engl. *Tissue Typing*) [38].

Antigeni HLA određuju se serološkom metodom – testom mikrolimfocitotoksičnosti koja daje uvid u polimorfizam ekspresije na površini stanice, a uveli su je 1964.g. Terasaki i McClelland [32]. Serološka metoda imala je čitav niz nedostataka počevši od tehnološke osjetljivosti, slabe ekspresije antigena na površini limfocita i subjektivnosti prilikom čitanja rezultata pa do velike mogućnosti greške u tipiziranju, posebice u slučaju rijetkih alela ili homozigotnosti ispitanika. Zbog toga, ranih osamdesetih godina prošlog stoljeća razvojem DNA tehnologije počele su se primjenjivati različite metode molekularne biologije za određivanje gena HLA, uglavnom temeljene na lančanoj reakciji polimerazom (engl. *Polymerase Chain Reaction* – PCR). Danas se najčešće koriste metode SSP – *Sequence Specific Primers* za tipizaciju individualnih uzoraka, SSO – *Sequence Specific Oligonucleotide* za testiranje više uzoraka istovremeno, te SBT – *Sequencing Based Typing* kojom se direktno otkriva nukleotidnu sekvencu alela i omogućava direktna identifikacija [39,40]. Za potrebe transplantacije organa još uvijek je u upotrebi serološka metoda za antigene razreda I, iako se u većini laboratorija provodi molekularna tipizacija.

Tipizacija tkiva provodi se svim potencijalnim primateljima organa prije samog prijavljivanja na listu čekanja za kadaveričnu transplantaciju organa, dok se davatelja organa tipizira nakon što su provedeni svi potrebni pravni i medicinski postupci [38].

Ispitivanje prisutnosti i određivanje specifičnosti limfocitotoksičnih antitijela HLA

Prosudba senzibilizacijskog statusa potencijalnih primatelja provodi se ispitivanjem prisutnosti antitijela HLA u serumu. Antitijela u sustavu HLA uvijek su stečena i nastaju kao posljedica imunizacije s tuđim antigenima HLA: u trudnoći prelaskom fetalnih stanica kroz posteljicu, tijekom transfuzijskog liječenja te nakon transplantacije tkiva i organa. Uzrok su odbacivanja presađenih organa i različitih transfuzijskih reakcija kao što su febrilne reakcije, transfuzijom uzrokovana akutna plućna insuficijencija (engl. *Transfusion Induced Acute Lung Injury* – TRALI), refraktornost na transfuzije trombocita i reakcija presatka protiv primatelja (engl. *Graft versus Host Disease* – GvHD) [41].

Prisutna antitijela HLA kod primatelja predstavljaju zapreku za transplantaciju organa koji nosi antigene protiv kojih su antitijela usmjerena. Takvi se antigeni određuju kao „neprihvatljivi antigeni“ (engl. *unacceptables antigens*) kako bi se spriječila mogućnost transplantacije takvog organa [38].

Standardna metoda za određivanje antitijela HLA je test mikrolimfocitotoksičnosti ovisan o komplementu (engl. *Complement Dependent Cytotoxicity* – CDC) na panelu tipiziranih limfocita čiji aleli HLA predstavljaju reprezentativni uzorak za ispitivanu populaciju stanovništva (engl. *screening*). Rezultati se izražavaju kao postotak limfocita panela koji reagiraju sa serumom pacijenta ili postotak (%) PRA (engl. *Panel Reactive Antibodies*). Neprepoznata PRA mogu dovesti do hiperakutnog odbacivanja presatka [42].

S obzirom da se antitijela HLA mogu povremeno pojavljivati u krvi bolesnika, ispitivanje (ili tzv. *screening*) seruma se vrši svaka 3 mjeseca, te 2 – 4 tjedna nakon mogućeg senzibilizirajućeg događaja, čime se kontinuirano prati dinamika senzibilizacije. Sama metoda PRA je nepouzdana, rezultati mogu varirati između 5% i 80%, zbog različitog sastava panela, teško je odrediti specifičnost antitijela, ne otkriva antitijela HLA razreda II, mogući su lažno pozitivni rezultati zbog antitijela non-HLA, autoantitijela ili nespecifičnih antitijela razreda IgM ili lažno negativni rezultati zbog niske osjetljivosti testa [43].

Međutim, napretkom tehnologije, razvijene su tzv. „solid phase“ metode (engl. *Solid Phase Assays* – SPA) kao što su ELISA (engl. *Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay*), protočni citometar (engl. *flow-cytometry*), te metoda mikrokuglica obloženih antigenima HLA (Luminex metoda), koje otkrivaju niže razine antitijela HLA, omogućavaju znatno preciznije određivanje specifičnosti antitijela HLA i razlikovanje antitijela koja aktiviraju komplement od onih koja nemaju svojstvo aktivacije (*non-complement* fiksirajuća antitijela) [36,44]. Sama metoda Luminex ujedinjuje tehnologije protočne citometrije (xMAP tehnologija) i imunoflorescencije mikročestica (engl. *micro-bead*), omogućava identifikaciju antitijela HLA razreda I i II (razred IgG), te bolje definiranje prihvatljivih i neprihvatljivih antigena HLA u visoko senzibiliziranih bolesnika. Zbog visoke osjetljivosti novih metoda, ovako određene specifičnosti smatraju se relativnom, ali ne i apsolutnom kontraindikacijom za transplantaciju [45].

U programu Eurotransplanta stupanj senzibilizacije bolesnika se određuje % PRA: bolesnici kojima je % PRA manji od 5% smatraju se neimuniziranima, od 5 – 85% imuniziranima, a oni s PRA većim od 85 % smatraju se visoko imuniziranim. Prilikom izračunavanja % PRA koristi se kompjuterski program koji u obzir uzima učestalost antigena HLA u populaciji, a tako određena vrijednost naziva se virtualni PRA (vPRA) i smatra se da predstavlja najtočniji i najpravedniji izračun postotka senzibilizacije [46].

Vjerojatnost da će imunizirani bolesnik dobiti šansu za transplantaciju u velikoj mjeri ovisi upravo o učestalosti antigena u populaciji protiv kojih bolesnik ima

stvorenja antitijela. Kako bi se riješio problem visokoimuniziranih bolesnika, u Eurotransplantu je razvijen jedinstven program nazvan „Program prihvatljivih nepodudarnosti“ (engl. *Acceptable Mismatch Program* – AM) u kojem se ovim bolesnicima određuju svi antigeni HLA protiv kojih nemaju stvorena antitijela HLA kako bi se u slučaju ponude organa upravo s tim antigenima, organ prioritetno dodijelio bolesniku iz AM programa [47].

Nepodudarnost (engl. *mismatch* – MM) se definira kao različitost u HLA antigenima/alelima davatelja i primatelja. U praksi se teži najmanjoj mogućoj nepodudarnosti prvenstveno lokusa DR, zatim lokusa B i na kraju lokusa A. U slučaju ponovne transplantacije treba se izbjeći ponavljanje nepodudarnosti u lokusu DR [37]. Vjerojatnost nepodudarnosti je izračun vjerojatnosti dobivanja presatka s 0 ili 1 MM s obzirom na učestalost antigena HLA i ABO sustava u populaciji i postotka PRA (sistem bodovanja prikazan u Tablici 1.). Tako je razvijen i „Program neprihvatljivih nepodudarnosti“ (engl. *Unacceptable HLA Mismatches*) gdje se kao neprihvatljive nepodudarnosti smatraju antigeni HLA na koje bolesnik ima odgovarajuća antitijela HLA [46].

Tablica 1.

Sustav bodovanja s obzirom na broj nepodudarnosti u sustavu HLA između primatelja i davatelja kod transplantacije bubrega u sustavu ETKAS (engl. *Eurotransplant Kidney Allocation System*)

Tipizacija HLA davatelja organa	Tipizacija HLA primatelja organa	Broj MM broj bodova	
A1, A2; B8, B27; DR3, DR4	A1, A2; B8, B27; DR3, DR4	0	400
			apsolutna prednost
A1, A2; B8, B27; DR3, DR7	A1, A2; B8, B27; DR3, DR4	1	333
A1, A2; B8, B35 ; DR3, DR7	A1, A2; B8, B27; DR3, DR4	2	267
A1, A9 ; B8, B35 ; DR3, DR7	A1, A2; B8, B27; DR3, DR4	3	200
A1, A9 ; B8, B35 ; DR1 , DR7	A1, A2; B8, B27; DR3, DR4	4	133
A1, A9 ; B14 , B35 ; DR1 , DR7	A1, A2; B8, B27; DR3, DR4	5	67
A3 , A9 ; B14 , B35 ; DR1 , DR7	A1, A2; B8, B27; DR3, DR4	6	0

MM – engl. *mismatch*, nepodudarnost

Prijetransplantacijska križna reakcija

Prijetransplantacijska križna reakcija (engl. *crossmatch* - CM) je laboratorijska metoda koja se izvodi između odabranih uzoraka seruma potencijalnih primatelja i limfocita davatelja organa, bar jednom laboratorijskom tehnikom koja otkriva limfocitotoksična antitijela ovisna o komplementu, a po osjetljivosti odgovara probiru metodom CDC. Obvezna je kod transplantacije bubrega, a kod ostalih organa

se preporuča u slučaju da je primatelj senzibiliziran. Međutim, standardna metoda CDC ima niz nedostataka koje vode mogućnosti lažno negativnih rezultata (zbog niskog titra antitijela, prisutnih necitotoksičnih antitijela ili antitijela na HLA razred II) ili pak lažno pozitivnih rezultata (zbog prisutnih autoantitijela, non-HLA antitijela ili imunih kompleksa) [48,49].

Paralelno sa razvojem molekularne tehnologije, uvode se nove osjetljivije metode kako bi se što je moguće više unaprijedila kvaliteta transplantacije; Flow Cytometric Crossmatch, Solid Phase Assay Crossmatch i Luminex Crossmatch koje omogućavaju identifikaciju antitijela razreda IgM i razlikovanje klinički neznčajnih antitijela razreda IgG, otkrivaju nizak titar antitijela HLA, nespecifična antitijela i antitijela HLA razreda II [50]. Razvijen je i virtualni crossmatch koji predviđa rezultate CM *in vitro* usporedbom HLA tipizacije davatelja organa i rezultata pretraživanja prisustva antitijela HLA u serumu pacijenta (ili *screeninga*) [51]. Međutim, bez obzira na svoje nedostatke, zlatni standard i danas u većini laboratorija predstavlja metoda CDC Crossmatch.

Sedamdesetih godina standardna praksa bilo je izvođenje povijesnog testa križne reakcije (engl. *historic crossmatch*) koji predstavlja „prozor“ u imunološku povijest i staničnu memoriju bolesnika. Razvojem tehnika otkrivanja antitijela HLA te imunosupresivne terapije, pozitivni „historijski“ CM (uz negativan sadašnji CM) više ne predstavlja apsolutnu kontraindikaciju za transplantaciju imuniziranih pacijenata, već upozorava na povećani rizik od lošijeg preživljavanja i ranijeg gubitka presatka [45,52].

Zbog velikog polimorfizma sustava HLA najčešće je moguća samo djelomična podudarnost između presatka i primatelja. Upravo činjenica da manji broj HLA različitosti znači dulje preživljavanje presatka predstavljala je temelj za stvaranje najveće evropske organizacije za razmjenu organa – Eurotransplanta. Njezin osnivač, prof. J. J. van Rood, još je krajem 60-tih prošlog stoljeća shvatio da je potrebno imati što veći broj bolesnika (tzv. „*pool*“), kako bi se za svaki raspoloživi donorski organ pronašao najpogodniji primatelj i povećala uspješnost transplantacija [53]. Danas, određivanje HLA podudarnosti primatelja i davatelja uglavnom prethodi transplantaciji bubrega.

Pored podudarnosti u sustavu HLA i stupnju senzibilizacije, u obzir se uzimaju i mnogobrojni drugi neimunološki kriteriji kao što su vrijeme provedeno na dijalizi, klinička urgentnost, pedijatrijski status itd. Svaki od tih kriterija nosi određeni broj bodova i bubreg se dodjeljuje primatelju s najvećim brojem bodova izuzev u slučaju potpune podudarnosti primatelja s davateljem za svih šest određenih alela HLA (tzv. „*full house*“), kada takav primatelj dolazi na prvo mjesto bez obzira na ukupan broj bodova [38].

Ovim pristupom naglašena je važnost tipizacije i podudarnosti u sustavu HLA kao jednim od glavnih parametara za alokaciju bubrega u Eurotransplantu, čime se postiže bolje preživljavanje organa. Navedeno je dokazano i u brojnim multicentrič-

nim istraživanjima poput velike multicentrične studije nazvane *Collaborative Transplant Study* (CTS) u kojoj sudjeluje i naš Laboratorij preko 25 godina (utemeljitelj i donedavni voditelj: prof. dr. sc. G. Opelz) [54].

Glavna pravila u transplantaciji bubrega u 20.stoljeću odnosila su se na poštivanje podudarnosti u sustavu ABO i HLA uz negativan crossmatch. Prerastanjem imunoloških barijera u 21.stoljeću javljaju se različite mogućnosti kao što je ABO nepodudarnost, pozitivni crossmatch (uz desenzibilizacijske protokole, tehnike ablacije antitijela -plazmafereza nakon IVIG, rituximab, blokada komplementa, inhibicija proteasome); program prihvatljivih nepodudarnosti (engl. *Acceptable Mismatch Program* – AM) te program razmjene organa među parovima (engl. *Paired Donor Exchange Program*) [55,56].

Obzirom na sve brži razvoj i unapređenje laboratorijske dijagnostike i imunosupresivne terapije, postavlja se ključno pitanje: kakva će biti budućnost transplantacije tkiva i organa?

Razvoj tipizacije tkiva u Rijeci

Zanimljivo je da riječka medicina nije nimalo zaostajala za svjetskim otkrićima što je rezultiralo prvom uspješnom transplantacijom bubrega srodnog davatelja koja je na području tadašnje Jugoslavije izvedena upravo u Rijeci 30.siječnja 1971. g. pod vodstvom prof. dr. sc.Vinka Frančiškovića [57]. U prvoj godini transplantirano je šestoro primatelja bubrega srodnog davatelja, a 1972.g. izvedena je transplantacija bubrega od umrlog davatelja [58,59].

Nastojanje da se transplantacija odvija prema suvremenim spoznajama vodilo je osnivanju Jugoslavenske zajednice za dijalizu i transplantaciju – Jugotransplant, 1973.g. [60], svega 4 godine nakon pravnog osnutka Eurotransplanta. Na žalost aktivnost zajednice obustavljena je 1981. g.

Usporedo sa postignućima u liječenju bolesnika sa kroničnim zatajenjem bubrega postupcima dijalize i transplantacije bubrega, u općoj bolnici „Dr. Zdravko Kučić“ u Rijeci razvijao se i Laboratorij za tipizaciju tkiva. Osnovan je u siječnju 1971. g. kao prvi takav laboratorij u Republici Hrvatskoj, a drugi u tadašnjoj Jugoslaviji. Laboratorij je bio dijelom Stanice za transfuziju krvi na čelu s dr. Ksenijom Vujaklija-Stipanović [61], kasnije predstojnicom Zavoda za transfuziologiju Kliničkog bolničkog centra Rijeka, prvim specijalistom transfuzijske medicine u toj ustanovi. Njenim odlaskom u mirovinu, 2004. g., stručno vodstvo Laboratorija i cijelog Zavoda nastavlja prof. dr. sc. Sanja Balen, koja uspješno uspostavlja Klinički zavod za transfuzijsku medicinu KBC-a Rijeka 2008. g. Veliki doprinos uspješnom radu i razvoju Laboratorija od njegovog osnutka do današnjih dana pružili su specijalisti transfuzijske medicine prof. dr. sc. Marija Crnić-Martinović, dr. Eja Miculinić-Ivančić, dr. Marina Fućak, mr. sc. Nataša Katalinić.

CENTRE DE TRANSFUSION SANGUINE DE LYON
Service des Groupes Leucocytaires
01 - DEYUSS

NOI : BRISPIENT **BOCVITE/BOCVITE :** BOCVITE/BOCVITE
Prénoms : BOCVITE/BOCVITE
Date : 4.1.1971 **Groupe Sanguin :** O BB -
Service : Dr. VIZALISA-STEPANOVIC **Anticorps anti-leucocytaires :**
OPCA, NALAZA "DR DRAVKO KROIC"
GROUPAGE LEUCOCYTAIRE 2-4/5-5

1ère Série	2ème Série
ELA 1 : -	ELA 12 : -
ELA 2 : +	ELA 3 : -
Da 15 : -	ELA 8 : -
ELA 3 : +	ELA 7 : -
ELA 11 : -	ELA 13 : /
ELA 9 : -	BB : /
ELA 10 : -	ZTR : /
Da 25 : /	Da 24 : /
Da 22 : /	Da 18 : -
Da 21 : /	AA : /
Da 20 : -	Da 20 : -
Da 23 : /	Da 23 : /
Da 6 : -	Da 6 : -
Da 9 : -	Da 9 : -

GROUPAGE-MATHE Lymphocytes de 1/4^e dose, ser. de 1/4 de recipient
 Sérum de 1/4^e dose, ser. de 1/4 de recipient

Quantité : 2 Y₁ / 3 Y₂ Y₁ / Y₂ - anticorps anti-leucocytaires

Dentour H. BOUTEL

Slika 1.

Nalaz tipizacije HLA prvog bolesnika transplantiranog u Rijeci

Od samih početaka svog rada, Laboratorij razvija uspješnu suradnju sa priznatim stručnjacima iz područja transplantacijske imunogenetike u Evropi . Tako su tipizacije prvog transplantiranog bolesnika i njegove majke kao davatelja bubrega učinjene u transfuzijskom centru u Lyonu (Slika 1, Slika 2).

Interesantno je spomenuti da su se prve ploče za tipizaciju sustava HLA sastojale od seruma senzibiliziranih osoba ili trudnica. Samo su rijetki laboratoriji u to vrijeme mogli proizvesti vlastite ploče za tipizaciju sustava HLA. Tako riječki Laboratorij zahvaljujući suradnji s prof. dr. sc. Matejom Bohinjec, tadašnjom voditeljicom Laboratorija za tipizaciju tkiva u Ljubljani, uvodi tipizaciju primatelja i davatelja bubrega na vlastitim, „in house“ pločama [62]. Time je stvoren i jedan od važnih preduvjeta za tipizaciju umrlog donora i prvu kadaveričnu transplantaciju bubrega (Slika 3).

Zanimljiv je podatak da su panel limfocita za provođenje *screeninga* u početku činili zdravstveni djelatnici Stanice za transfuziju krvi i članovi transplantacijskog tima koji su tipizirani u suradnji sa prof.dr.sc. Flemming Kissmeyer – Nielsenom,

48.7.76

CENTRE DE TRANSFUSION SANGUINE DE LYON
Service des Groupes Leucocytaires
01 - BREVET

Donneur : **Donor**
Prénoms :
Date : **4.7.1971**
Service : **Dr. VERAKLJICA-STIPANOVIĆ**
OPCA BOLNICA "MIR" BORAVED KUDIC

Groupe Sanguin : **O Rh +**
Anticorps anti-leucocytaires :

SCREENING LYMPHOCYTES

2-7/3-4

1ère Série		2ème Série	
HLA 1 :	-	HLA 12 :	-
HLA 2 :	+	HLA 3 :	-
Da 15 :	-	HLA 8 :	-
HLA 3 :	+	HLA 7 :	+
HLA 11 :	-	HLA 13 :	/
HLA 9 :	-	ES :	/
HLA 10 :	-	F2E :	/
Da 20 :	/	Da 24 :	/
		Da 18 :	-
		AA :	/
		Da 20 :	-
		Da 23 :	/
		Da 6 :	-
		Da 9 :	/

CHRON-METEX

Lymphocytes de :
Sérum de :

Phénotype : 2, 3, 7, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100

Immunophénotype : HLA 7 and no further antigen of the second class
Docteur R. BOUTEL

Slika 2.

Nalaz tipizacije HLA donora
bubrega (majka) prvog
transplantiranog bolesnika u
Rijeci

osnivačem Scandiatransplanta i voditeljem Laboratorija za tipizaciju tkiva, Aarhus, Danska [62]. Time je, već 1972.g., tipiziran prvi panel limfocita u Republici Hrvatskoj (Slika 4).

Screening se izvodio sa svježe izoliranim limfocitima što je određivalo, ali i ograničavalo sastav i broj limfocita panela. Zamrzavanje limfocita, a naročito uvođenje tehnike zamrzavanja u tekućem dušiku, 1985. g., omogućilo je formiranje panela odgovarajućeg sastava i broja limfocitnih antigena. Vlastiti panel limfocita omogućio je provjeru kvalitete „in house“ seruma kojima se izvodila tipizacija tkiva čime su postavljeni prvi temelji sustava kontrole kvalitete.

Uz izvođenje križne reakcije testom limfocitotoksičnosti, kod potencijalnih živih davatelja bubrega radio se test miješane kulture limfocita (engl. *mixed lymphocyte culture* – MLC). U početku, test se radio u Centru za tipizaciju tkiva KBC-a Zagreb (voditelj prof. dr. sc. Andrija Kaštelan), a od 1980. g. na Zavodu za fiziologiju i imunologiju Medicinskog fakulteta u Rijeci u suradnji sa akademikom Danielom Rukavinom.

OPĆA BOLNICA "DR. ŽRANKO KUČIĆ" – RIJEKA
STANICA ZA TRANSPLANTACIJU
 Laboratorij za određivanje imunogenetike

Pacijent: _____ Datum: **15.V.1977.**

Krvna grupa: **A Rh pos**

IMUNOGENETIČKE GRUPE

1. serija		2. serija		3. serija	
HL-A 1 :	—	HL-A 12 :	—	HL-A 1 :	—
HL-A 2 :	—	HL-A 13 :	—	HL-A 2 :	—
HL-A 3 :	—	HL-A 14 :	—	HL-A 3 :	—
HL-A 4 :	—	HL-A 15 :	—	HL-A 4 :	—
HL-A 5 :	—	HL-A 16 :	—	HL-A 5 :	—
HL-A 6 :	—	HL-A 17 :	—	HL-A 6 :	—
HL-A 7 :	—	HL-A 18 :	—	HL-A 7 :	—
HL-A 8 :	—	HL-A 19 :	—	HL-A 8 :	—
HL-A 9 :	—	HL-A 20 :	—	HL-A 9 :	—
HL-A 10 :	—	HL-A 21 :	—	HL-A 10 :	—
HL-A 11 :	—	HL-A 22 :	—	HL-A 11 :	—
HL-B 1 :	—	HL-B 2 :	—	HL-B 1 :	—
HL-B 2 :	—	HL-B 3 :	—	HL-B 2 :	—
HL-B 3 :	—	HL-B 4 :	—	HL-B 3 :	—
HL-B 4 :	—	HL-B 5 :	—	HL-B 4 :	—
HL-B 5 :	—	HL-B 6 :	—	HL-B 5 :	—
HL-B 6 :	—	HL-B 7 :	—	HL-B 6 :	—
HL-B 7 :	—	HL-B 8 :	—	HL-B 7 :	—
HL-B 8 :	—	HL-B 9 :	—	HL-B 8 :	—
HL-B 9 :	—	HL-B 10 :	—	HL-B 9 :	—
HL-B 10 :	—	HL-B 11 :	—	HL-B 10 :	—
HL-B 11 :	—	HL-B 12 :	—	HL-B 11 :	—
HL-B 12 :	—	HL-B 13 :	—	HL-B 12 :	—
HL-B 13 :	—	HL-B 14 :	—	HL-B 13 :	—
HL-B 14 :	—	HL-B 15 :	—	HL-B 14 :	—
HL-B 15 :	—	HL-B 16 :	—	HL-B 15 :	—
HL-B 16 :	—	HL-B 17 :	—	HL-B 16 :	—
HL-B 17 :	—	HL-B 18 :	—	HL-B 17 :	—
HL-B 18 :	—	HL-B 19 :	—	HL-B 18 :	—
HL-B 19 :	—	HL-B 20 :	—	HL-B 19 :	—
HL-B 20 :	—	HL-B 21 :	—	HL-B 20 :	—
HL-B 21 :	—	HL-B 22 :	—	HL-B 21 :	—
HL-B 22 :	—	HL-B 23 :	—	HL-B 22 :	—
HL-B 23 :	—	HL-B 24 :	—	HL-B 23 :	—
HL-B 24 :	—	HL-B 25 :	—	HL-B 24 :	—
HL-B 25 :	—	HL-B 26 :	—	HL-B 25 :	—
HL-B 26 :	—	HL-B 27 :	—	HL-B 26 :	—
HL-B 27 :	—	HL-B 28 :	—	HL-B 27 :	—
HL-B 28 :	—	HL-B 29 :	—	HL-B 28 :	—
HL-B 29 :	—	HL-B 30 :	—	HL-B 29 :	—
HL-B 30 :	—	HL-B 31 :	—	HL-B 30 :	—
HL-B 31 :	—	HL-B 32 :	—	HL-B 31 :	—
HL-B 32 :	—	HL-B 33 :	—	HL-B 32 :	—
HL-B 33 :	—	HL-B 34 :	—	HL-B 33 :	—
HL-B 34 :	—	HL-B 35 :	—	HL-B 34 :	—
HL-B 35 :	—	HL-B 36 :	—	HL-B 35 :	—
HL-B 36 :	—	HL-B 37 :	—	HL-B 36 :	—
HL-B 37 :	—	HL-B 38 :	—	HL-B 37 :	—
HL-B 38 :	—	HL-B 39 :	—	HL-B 38 :	—
HL-B 39 :	—	HL-B 40 :	—	HL-B 39 :	—
HL-B 40 :	—	HL-B 41 :	—	HL-B 40 :	—
HL-B 41 :	—	HL-B 42 :	—	HL-B 41 :	—
HL-B 42 :	—	HL-B 43 :	—	HL-B 42 :	—
HL-B 43 :	—	HL-B 44 :	—	HL-B 43 :	—
HL-B 44 :	—	HL-B 45 :	—	HL-B 44 :	—
HL-B 45 :	—	HL-B 46 :	—	HL-B 45 :	—
HL-B 46 :	—	HL-B 47 :	—	HL-B 46 :	—
HL-B 47 :	—	HL-B 48 :	—	HL-B 47 :	—
HL-B 48 :	—	HL-B 49 :	—	HL-B 48 :	—
HL-B 49 :	—	HL-B 50 :	—	HL-B 49 :	—
HL-B 50 :	—	HL-B 51 :	—	HL-B 50 :	—
HL-B 51 :	—	HL-B 52 :	—	HL-B 51 :	—
HL-B 52 :	—	HL-B 53 :	—	HL-B 52 :	—
HL-B 53 :	—	HL-B 54 :	—	HL-B 53 :	—
HL-B 54 :	—	HL-B 55 :	—	HL-B 54 :	—
HL-B 55 :	—	HL-B 56 :	—	HL-B 55 :	—
HL-B 56 :	—	HL-B 57 :	—	HL-B 56 :	—
HL-B 57 :	—	HL-B 58 :	—	HL-B 57 :	—
HL-B 58 :	—	HL-B 59 :	—	HL-B 58 :	—
HL-B 59 :	—	HL-B 60 :	—	HL-B 59 :	—
HL-B 60 :	—	HL-B 61 :	—	HL-B 60 :	—
HL-B 61 :	—	HL-B 62 :	—	HL-B 61 :	—
HL-B 62 :	—	HL-B 63 :	—	HL-B 62 :	—
HL-B 63 :	—	HL-B 64 :	—	HL-B 63 :	—
HL-B 64 :	—	HL-B 65 :	—	HL-B 64 :	—
HL-B 65 :	—	HL-B 66 :	—	HL-B 65 :	—
HL-B 66 :	—	HL-B 67 :	—	HL-B 66 :	—
HL-B 67 :	—	HL-B 68 :	—	HL-B 67 :	—
HL-B 68 :	—	HL-B 69 :	—	HL-B 68 :	—
HL-B 69 :	—	HL-B 70 :	—	HL-B 69 :	—
HL-B 70 :	—	HL-B 71 :	—	HL-B 70 :	—
HL-B 71 :	—	HL-B 72 :	—	HL-B 71 :	—
HL-B 72 :	—	HL-B 73 :	—	HL-B 72 :	—
HL-B 73 :	—	HL-B 74 :	—	HL-B 73 :	—
HL-B 74 :	—	HL-B 75 :	—	HL-B 74 :	—
HL-B 75 :	—	HL-B 76 :	—	HL-B 75 :	—
HL-B 76 :	—	HL-B 77 :	—	HL-B 76 :	—
HL-B 77 :	—	HL-B 78 :	—	HL-B 77 :	—
HL-B 78 :	—	HL-B 79 :	—	HL-B 78 :	—
HL-B 79 :	—	HL-B 80 :	—	HL-B 79 :	—
HL-B 80 :	—	HL-B 81 :	—	HL-B 80 :	—
HL-B 81 :	—	HL-B 82 :	—	HL-B 81 :	—
HL-B 82 :	—	HL-B 83 :	—	HL-B 82 :	—
HL-B 83 :	—	HL-B 84 :	—	HL-B 83 :	—
HL-B 84 :	—	HL-B 85 :	—	HL-B 84 :	—
HL-B 85 :	—	HL-B 86 :	—	HL-B 85 :	—
HL-B 86 :	—	HL-B 87 :	—	HL-B 86 :	—
HL-B 87 :	—	HL-B 88 :	—	HL-B 87 :	—
HL-B 88 :	—	HL-B 89 :	—	HL-B 88 :	—
HL-B 89 :	—	HL-B 90 :	—	HL-B 89 :	—
HL-B 90 :	—	HL-B 91 :	—	HL-B 90 :	—
HL-B 91 :	—	HL-B 92 :	—	HL-B 91 :	—
HL-B 92 :	—	HL-B 93 :	—	HL-B 92 :	—
HL-B 93 :	—	HL-B 94 :	—	HL-B 93 :	—
HL-B 94 :	—	HL-B 95 :	—	HL-B 94 :	—
HL-B 95 :	—	HL-B 96 :	—	HL-B 95 :	—
HL-B 96 :	—	HL-B 97 :	—	HL-B 96 :	—
HL-B 97 :	—	HL-B 98 :	—	HL-B 97 :	—
HL-B 98 :	—	HL-B 99 :	—	HL-B 98 :	—
HL-B 99 :	—	HL-B 100 :	—	HL-B 99 :	—

CROSS — MATCH Indeksi od: _____ Seriji od: _____

() **NEGATIVAN**

Dvije inkompatibilnosti /HLA-2 i jedna potencijalna

Tiskanje: _____ Sef: _____

Slika 3.
 Nalaz prve tipizacije HLA
 kadaveričnog donora bubrega u
 Rijeci

Laboratorij je od svog osnutka nezaobilazni sudionik u razvoju kliničke transplantacije u Rijeci, o čemu svjedoči i 30-godišnje sudjelovanje u velikoj međunarodnoj CTS studiji [54]. Posljednjih desetak godina intenzivno se prate svjetski trendovi u području transplantacijske imunologije što je rezultiralo uvođenjem novih tehnologija i metoda rada pa tako i do danas najsuvremenije, Luminex tehnologije.

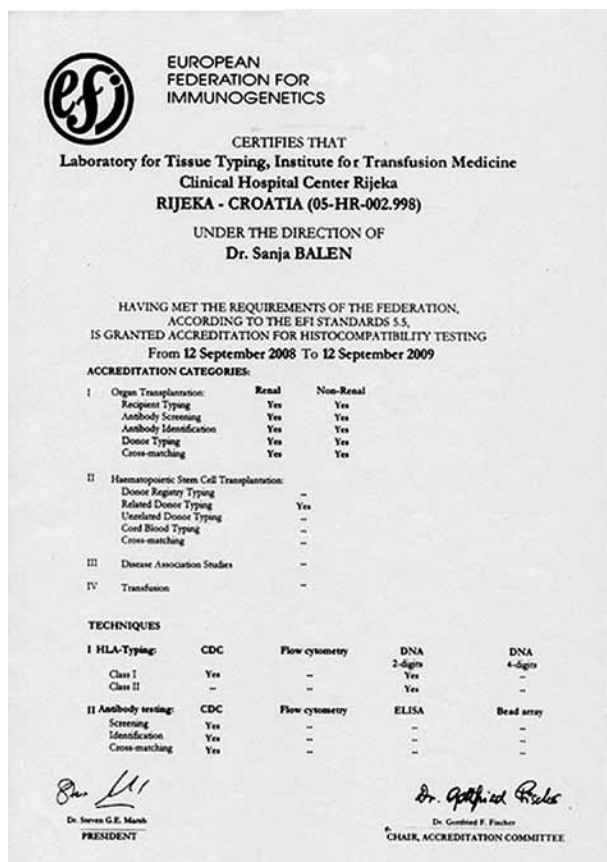
Odlukom Republike Hrvatske da pristupi Eurotransplantu i njenim punopravnim članstvom u kolovozu 2007. g., postavljen je novi izazov pred Laboratorij za tipizaciju tkiva – stjecanje evropske akreditacije iz područja imunogenetike koju dodjeljuje Evropska federacija za imunogenetiku (engl. *European Federation of Immunogenetics* – EFI). Trebalo je zadovoljiti visoke kriterije u pogledu kadrovskih, tehnoloških, prostornih, stručnih i znanstvenih zahtjeva kako bi se ispunili uvjeti postavljeni prilikom pristupanja evropskoj transplantacijskoj zajednici. Tada je to izgledalo kao „nemoguća misija“ jer postojeći Laboratorij uslijed višegodišnjeg neulaganja i nedostatnih financijskih sredstava nije bio niti blizu potrebnim standardima. Međutim, nije bilo lako donijeti odluku o ukidanju prvo osnovanog Laboratorija za tipizaciju

Slika 4. Rezultati prvog screening-a u Laboratoriju za tipizaciju tkiva u Rijeci (početak 1972.g.)

u Republici Hrvatskoj. Stoga je uloženi veliki napor i učinjeni su svi potrebni koraci od edukacije novih djelatnika, uvođenja suvremenih metoda, proširenja i uređenja novih prostora do uspostave zahtjevnog sustava kvalitete sukladno EFI standardima i zahtjevima Eurotransplanta.

Zavod za tipizaciju tkiva Klinike za urologiju KBC Zagreb, kao Referentni centar Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi za tipizaciju tkiva, na čelu sa prof.dr.sc.Renatom Žunec, 2007. g. stječe EFI akreditaciju, a samo godinu dana kasnije, 2008. g., Laboratorij za tipizaciju tkiva Kliničkog zavoda za transfuzijsku medicinu KBC-a Rijeka uspijeva ispuniti sve zahtjeve akreditacije te nastaviti sa svojim radom (Slika 5).

Od tada, dva hrvatska laboratorija, zajedno s ostalim laboratorijima za tipizaciju tkiva u Eurotransplantu, sudjeluju u razmjeni seruma imuniziranih bolesnika (oko 3000 bolesnika unutar ET-a), programu procjene kvalitete rada kroz sudjelovanje u vanjskim kontrolama za testove tipizacije tkiva, senzibilizacije i križne reakcije te u radu savjetodavnog povjerenstva za tipizaciju tkiva (Tissue Typing Advisory Committee; TTAC). Štoviše, radeći ovaj izuzetno zahtjevan posao često u otežanim uvjetima, zaboravljeni u svojim laboratorijima, daleko od očiju javnosti i blještavila reflektora, djelatnici ova dva laboratorija uspjeli su razviti intenzivnu stručnu suradnju punu međusobnog razumijevanja i toplih međuljudskih odnosa.



Slika 5.

Prva EFI akreditacija Laboratorija za tipizaciju tkiva Kliničkog zavoda za transfuzijsku medicinu u Rijeci

I na kraju, citirajući Konfucija koji kaže: „Živim u sasvim maloj kućici, ali njezini prozori gledaju u vrlo veliki svijet“, možemo biti ponosni jer živimo u vrlo malo zemlji, ali su njeni uspjesi u transplantacijskoj medicini zasigurno veliki.

Zahvala

Autori zahvaljuju profesorici Blanki Vidan-Jeras na neiscrpnom izvoru ohrabrenja i podrške svim djelatnicima Laboratorija za tipizaciju tkiva kako bi mogli sa vjerom i ustrajnošću proći kroz zahtjevan postupak EFI akreditacije i pristupanja Eurotransplantu.

Literatura

- [1] Tait BD. Genetic Structure and Functions of the Major Histocompatibility Complex. In: Mehra NK (eds). *The HLA Complex in Biology and Medicine: A Resource Book*. New Delhi; Jaypee Brothers Medical Publisher Ltd, 2010; 61-78.
- [2] Marsh SGE, Parham P, Barber LD. *The HLA FactsBook*. London; Academic Press, 2000.
- [3] Daar AS, Fuggle SV, Fabre JW, Ting A, Morris PJ. The detailed distribution of HLA-A, B, C antigens in normal human organs. *Transplantation* 1984;38(3):287-92.
- [4] Le Bouteiller P, Lenfant F. Antigen-presenting function(s) of the non-classical HLA-E, -F and -G class I molecules: the beginning of a story. *Res Immunol* 1996;147(5):301-13.
- [5] Hughes AL. Origin and evolution of HLA class I pseudogenes. *Mol Biol Evol* 1995;12(2):247-58.
- [6] Klein J, Sato A. The HLA system: first of two parts. *N Engl J Med* 2000; 343(10):702-9.
- [7] Baudeau C, Delarue F, Hé CJ, Nguyen G, Adida C, Peraldi MN, Sraer JD, Rondeau E. Induction of MHC class II molecules HLA-DR, -DP and -DQ and ICAM 1 in human podocytes by gamma-interferon. *Exp Nephrol* 1994;2(5):306-12.
- [8] Beck S, Trowsdale J. The human major histocompatibility complex: lessons from the DNA sequence. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2000;1:117-37.
- [9] Tyzzer, E E. A Study of Inheritance in Mice with Reference to Their Susceptibility to Transplantable Tumors. *J Med Res* 1909;21:519-73.
- [10] Little CC. A Possible Mendelian Explanation for a Type of Inheritance Apparently Non-Mendelian in Nature. *Science* 1914;40(1042):904-6.
- [11] Gorer PA. The detection of antigenic differences in mouse erythrocytes by the employment of immune sera. *Br J Exp Biol* 1936;17:42-6.
- [12] Gorer PA. The genetic and antigenic basis of tumour transplantation. *J Pathol Bacteriol* 1937;44:691-7.
- [13] Snell GD. Methods for the study of histocompatibility genes. *J Genetics* 1948;49:87-108.
- [14] Gorer PA, Lyman S, Snell GD. Studies on the Genetic and Antigenic Basis of Tumour Transplantation. Linkage between a Histocompatibility Gene and 'Fused' in Mice. *Proc Roy Soc B* 1948;135(881):499-505.
- [15] Snell GD, Cherry M, Demant P. Evidence that the H-2 private specificity can be arranged in two mutually exclusive systems possibly homogenous with the two subsystems of HLA. *Transpl Proc* 1971;3:183-6.
- [16] Medawar PB. The behaviour and fate of skin autografts and skin homografts in rabbits. A report to the War Wounds Committee of the Medical Research Council. *J Anat* 1944;78:176-99.
- [17] Medawar PB. A second study of the behaviour and fate of skin homografts in rabbits: A report to the War Wounds Committee of the Medical Research Council. *J Anat* 1945;79:157-76.
- [18] Dausset J. Iso-leuko-anticorps. *Acta Haemat* 1958;20:156-66.
- [19] Van Rood JJ, Eernisse JG, van Leeuwen A. Leukocyte antibodies in sera from pregnant women. *Nature* 1958;181:1735-6.
- [20] Payne R, Rolfs MR. Fetomaternal leukocyte incompatibility. *J Clin Invest* 1958; 37:1756-62.

- [21] Van Rood JJ & van Leeuwen A. Leukocyte grouping: a method and its application. *J Clin Invest* 1963;42:1382-90.
- [22] Payne R, Tripp M, Weigle J, Bodmer W, Bodmer J. A new leukocyte isoantigen system in man. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1964;29:285-95.
- [23] Kissmeyer-Nielsen F, Svejgaard A, Hauge M. Genetics of the human HL-A transplantation system. *Nature* 1968;219:1116-9.
- [24] Walford RL, Finkelstein S, Hanna C, Collins Z. Third sublocus in the HL-A human transplantation system. *Nature* 1969;224:74-5.
- [25] Thorsby E, Sandberg L, Lindholm A, Kissmeyer-Nielsen F. The HL-A system: Evidence of a third sub-locus. *Scand J Haemat* 1970;7:195-200.
- [26] Bach F, Hirschorn K. Lymphocyte interaction: a potential histocompatibility test in vitro. *Science* 1964;143:813-4.
- [27] Bain B, Vas MR, Lowenstein L. The development of large immature mononuclear cells in mixed leukocyte cultures. *Blood* 1964;23:108-16.
- [28] Eijssvoogel VP, van Rood JJ, Toit ED, Du and Schellekens PT. Position of a locus determining mixed lymphocyte reaction distinct from the known HL-A loci. *Eur J Immunol* 1972;2:413-8.
- [29] Bodmer JG, et al: Nomenclature for factors of the HLA system. *Hum Immunol* 1997;53:1.
- [30] Geraghty DE, Koller BH, Orr HT. A human major histocompatibility complex class I gene that encodes a protein with a shortened cytoplasmic segment. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1987;84(24):9145-9.
- [31] A Brief History of the International Histocompatibility Workshops. Available from: <http://www.ihwg.org/about/history.html>. Last accessed on Aug 30,2015.
- [32] Terasaki PI, McClelland JD. Microdroplet assay of human serum cytotoxins. *Nature* 1964;204:998-1000.
- [33] Terasaki PI, et al. Microdroplet testing for HLA-A,-B,-C and -D antigens. *Am J Clin Pathol* 1978; 69:103-20.
- [34] Curtioni ES, Mattiuz PL, Tosi RM. The workshop data and nomenclature: HLA. In: Curtioni ES, Mattiuz PL, Tosi RM (eds). *Histocompatibility testing 1967*. Copenhagen: Munksgaard,1967,435-49.
- [35] Klein J. The major histocompatibility complex of the mouse. *Science* 1979;203:516-21.
- [36] Mahdi BM. A glow of HLA typing in organ transplantation. *Clin Transl Med* 2013;2(1):2-6.
- [37] Süsal C, Opelz G. Impact of HLA matching and HLA antibodies in organ transplantation: a collaborative transplant study view. *Methods Mol Biol* 2012;882:267- 77.
- [38] Žunec R, Grubić Z, Balen S. Važnost imunogenetike u transplantaciji organa. *Medix* 2011; 92/93:208-13.
- [39] Erlich HA, Opelz G, Hansen J. HLA DNA typing and transplantation. *Immunity* 2001;14(4):347-56.
- [40] Saiki, R, Walsh, PS, Levenson, CH, and Erlich, HA. Genetic analysis of amplified DNA with immobilized sequence-specific oligonucleotide probes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1989;86:6230-4.
- [41] Balen S. Osnove transfuzijske medicine. Sveučilišni priručnik. Medicinski fakultet Osijek II izdanje; 2014.

- [42] Süsal C, Opelz G, Morath C. Role and Value of Luminex®-Detected HLA Antibodies before and after Kidney Transplantation. *Transfus Med Hemother*. 2013;40(3):190-5.
- [43] Murphey CL, Forsthuber TG. Trends in HLA antibody screening and identification and their role in transplantation. *Expert Rev Clin Immunol*. 2008;4(3):391-9.
- [44] Minucci PB, Grimaldi V, Casamassimi A, Cacciatore F, Sommese L, Picascia A, Resse M, Sabia C, Russo A, Napoli C. Methodologies for anti-HLA antibody screening in patients awaiting kidney transplant: a comparative study. *Exp Clin Transplant*. 2011;9(6):381-6.
- [45] Tait BD, Süsal C, Gebel HM, Nickerson PW, Zachary AA, Claas FH, Reed EF, Bray RA, Campbell P, Chapman JR, Coates PT, Colvin RB, Cozzi E, Doxiadis II, Fuggle SV, Gill J, Glotz D, Lachmann N, Mohanakumar T, Suci-Foca N, Sumitran-Holgersson S, Tanabe K, Taylor CJ, Tyan DB, Webster A, Zeevi A, Opelz G: Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and non-HLA antibodies in transplantation. *Transplantation* 2013;15:19-47.
- [46] Heidt S, de Boer J, Tiekens CM, Doxiadis I. Eurotransplant Manual, Chapter 10. Histocompatibility testing, 2015. Available from: https://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=chapter10_histocompatibility8.pdf. Last accessed on August 25, 2015.
- [47] Claas FH, De Meester J, Witvliet MD, Smits JM, Persijn GG, Doxiadis II. Acceptable HLA mismatches for highly immunized patients. *Rev Immunogenet* 1999;1(3):351-8.
- [48] Tait BD. The role of HLA Matching and Recipient Sensitization in Organ Allograft Outcome. In: Mehra NK (eds). *The HLA Complex in Biology and Medicine: A Resource Book*. New Delhi; Jaypee Brothers Medical Publisher Ltd, 2010;491-509.
- [49] Süsal C, Roelen DL, Fischer G, Campos EF, Gerbase-DeLima M, Hönger G, Schaub S, Lachmann N, Martorell J, Claas F. Algorithms for the determination of unacceptable HLA antigen mismatches in kidney transplant recipients. *Tissue Antigens* 2013;82(2):83-92.
- [50] Salvalaggio PR, Graff RJ, Pinsky B, Schnitzler MA, Takemoto SK, Burroughs TE, Santos LS, Lentine KL. Crossmatch Testing in Kidney Transplantation: Patterns of Practice and Associations with Rejection and Graft Survival. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009;20(4):577-89.
- [51] Piazza A, Ozzella G, Poggi E, Caputo D, Manfreda A, Adorno D. Virtual crossmatch in kidney transplantation. *Transplant Proc* 2014;46(7):2195-8.
- [52] Filippone EJ, Farber JL. Humoral Immune Response and Allograft Function in Kidney Transplantation. *Am J Kidney Dis* 2015;66(2):337-47.
- [53] Thorsby E. A short history of HLA. *Tissue Antigens* 2009;74(2):101-16.
- [54] Opelz G, Döhler B, Ruhenstroth A, Cinca S, Unterrainer C, Stricker L, Scherer S, Gombos P, Süsal C, Daniel V, Tran H. The collaborative transplant study registry. *Transplant Rev (Orlando)*. 2013;27(2):43-5.
- [55] Morath C, Opelz G, Zeier M, Süsal C. Recent developments in desensitization of crossmatch-positive kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2012;44(6):1648-51. See comment in PubMed Commons below
- [56] Wongsaraj P, Kahwaji J, Vo A, Jordan SC. Modern approaches to incompatible kidney transplantation. *World J Nephrol* 2015;4(3):354-62.
- [57] Frančišković V, Vlahović Š, Zec J, Orlić P, Peterković V. Transplantacija bubrega – prikaz jednog slučaja. *Lij vjes* 1971;93:849-57.

- [58] Frančišković V, Čohar F, Gudović A, Orlić P, Smokvia D, Stržić V, Tićac T, Velčić G, Vujaklija K, Zelić M, Zec J. Iskustva nakon 40 transplantacija bubrega. *Lij vjes* 1975; 97:323-31.
- [59] Frančišković V, Čohar F, Gudović A, Orlić P, Smokvia D, Stržić V, Tićac T, Velčić G, Vujaklija K, Zelić M, Zec J. Postoperativna iskustva nakon 40 transplantacija bubrega. *Lij vijes* 1975;97:440-8.
- [60] Frančišković V. Rad Jugoslavenske zajednice za dijalizu i transplantaciju i Izvršnog odbora. Knjiga izvještaja 1.Kongresa i 3.skupštine „Jugotransplanta“, Opatija, 1978. Rijeka: Tipograf, 1980,9-20.
- [61] Vujaklija-Stipanović K. Transfuzija krvi u transplantaciji bubrega. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet Rijeka, 1989.
- [62] Vujaklija-Stipanović K. Transplantacija bubrega: dodatni impuls riječkoj medicini. *Act Facult Med Flum* 1994;19:79-82.

Importance of HLA System in Kidney Transplantation and Review of the Historical Development of Tissue Typing in Rijeka

Summary

The Human Leukocyte Antigens (HLA) system represents the most polymorphic genetic system in a human body, whose primary role is preserving the biological integrity of an individual and regulation of an immune response. The importance of the HLA system in organ transplantation is in immune recognition of foreign antigens / genes (molecules) and in the stimulation of the immune rejection. The main role in the transplantation immune reaction have class I antigens (molecules) HLA-A, - B, and -C antigens (molecules) and class II antigens (molecules) HLA-DR and -DQ. For this reason, it is important to carry out an appropriate immunogenic treatment of patients and by selecting the most suitable donor organs prevent, reduce the intensity or delay the reaction of rejection of transplanted organs. The ultimate objective is to “cheat the system HLA” ie. achieve that the recipient’s immune system does not recognize the “foreign” organ, but accepts it as their own.

The main rules in kidney transplantation in the 20th century had referred to the respect of compatibility in the system ABO and HLA with negative cross-match. Due to immune barrier overgrowth in the 21st century there are various options such as ABO incompatibility, positive cross-match, Acceptable Mismatch Program, a program of organ exchange between couples (Paired Donor Exchange Program).

Faster development and improvement of the laboratory diagnostic and immunosuppressive therapy, raised one key question: What will be the future of tissues and organs transplantation?

Keywords: HLA system; Histocompatibility Testings; Kidney Transplantation; Transplantation Immunology

Adresa za dopisivanje / Corresponding author:

Prof. dr. sc. Sanja Balen

Klinički zavod za transfuzijsku medicinu

Klinički bolnički centar Rijeka

Krešimirova 42, 51 000 Rijeka

e-mail: sanja.balen@medri.uniri.hr

EKSPERIMENTALNI MODELI TRANSPLANTACIJE BUBREGA – MOGUĆNOST ZA ISTRAŽIVANJE NOVIH PRISTUPA

Josip Španjol

Klinika za urologiju, Klinički bolnički centar u Rijeci, Rijeka; Katedra za urologiju,
Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

Sažetak

Današnja klinička praksa, ali i istraživanja temelje se na alo(homo)transplantaciji. Po broju najzastupljeniji organ u transplantacijskoj medicini svakako je bubrež. Transplantacija bubrega je uvriježeni, najbolji i najekonomičniji način liječenja kronične renalne insuficijencije. Današnja istraživanja na području transplantacije organa nezamisliva su bez animalnih modela. Najčešće korištena životinja u istraživanju transplantacije bubrega je štakor. U modernim istraživanjima transplantacije bubrega uvriježila su se dva dobro poznata animalna modela: štakorski model kronične renalne insuficijencije i štakorski model transplantacije bubrega. Za rad i vršenje operacija na eksperimentalnim životinjama istraživač mora posjedovati međunarodni certifikat. Uzgoj, postupci eutanazije, poslijeoperacijske analgezije, uzgoja, držanja životinja (nastambe, temperatura, hrana), kao i odlaganja životinjskih leševa i tkiva visoko su standardizirani. Većina današnjih istraživanja, kao i onih koja će se odvijati tijekom narednih nekoliko godina usmjerena su ka rješavanju problema oštećenja bubrežnog parenhima transplantata uzrokovanog toplom i hladnom ishemijom. S ciljem izbjegavanja biopsije transplantiranog bubrega istraživanja su i biti će usmjerena ka razvoju metoda kontrastnog ultrazvuka u ranoj detekciji reakcije odbacivanja ili ka određivanju serumskog markera za akutno odbacivanje transplantiranog bubrega. Također, sve vrste istraživanja bavit će se uzgojem vijabilnih organa za transplantaciju iz matičnih stanica.

Iz svega navedenog jasno je kako će različiti animalni modeli transplantacije bubrega imati važnu u logu u budućim istraživanjima s ciljem povećanja broja transplantacija kao i produljenja preživljenja transplantiranog organa.

Ključne riječi: animalni modeli; imunomodulacija; odbacivanje transplantata; štakorski model; transplantacija bubrega

UVOD

Transplantacija je presađivanje tkiva ili organa na istom živom biću ili između različitih organizama, možemo ju podijeliti prema odnosu davatelja i primatelja na:

- autotransplantaciju – na istom organizmu,
- alo(homo)transplantacija – između dva bića iste vrste
- hetero(kseno)transplantacija – između dvije vrste.

Današnja klinička praksa, ali i istraživanja temelje se na alo(homo)transplantaciji. Po broju najzastupljeniji organ u transplantacijskoj medicini svakako je bubreg [1-17].

Bubrezi su parni organi smješteni retroperitonealno. Bubreg odraslog čovjeka teži oko 150g. Prosječnih je dimenzija 10-12x5-7x3cm. Straga su bubrezi u kontaktu sa stražnjom trbušnom stjenkom dok se njihovi topografski odnosi razlikuju s prednje strane. Desni bubreg sprijeda je u kontaktu s duodenumom, desnom (hepatalnom) fleksurom kolona i jetrom. Lijevi bubreg sprijeda dodiruju slezena, rep gušterače, želudac i lijeva (lijenalna) fleksura kolona. Krvne žile u bubreg ulaze putem hilusa koji se nalazi na medijalnoj površini bubrega. Gornji pol bubrega prekriven je nadbubrežnom žlijezdom. U bubrežnom hilusu nalazi se i nakapnica (pelvis) a iz nje izlazi ureter. Bubrezi mogu mijenjati položaj s obzirom na disanje i promjenu položaja tijela (ležanje, stajanje). Desni bubreg je zbog pritiska jetre smješten 1-2cm niže od lijevog bubrega. Ovi anatomske odnosi važni su pri eksplantaciji (vađenju bubrega iz tijela donora). Histološki bubreg je egzokrina žlijezda izgrađena od nefrona. Nefron kao funkcionalna jedinica izgrađen je od glomerula, proksimalnog tubula, Henley-eve petlje i distalnog tubula. Unutar bubrežnog parenhima razlikujemo medulu i korteks. Medulu čine piramide koje pokriva korteks. Vrhovi piramida otvaraju se u male bubrežne čašice (calices minores) koje se otvaraju u velike čašice (calices majores), a iste u bubrežnu nakapnicu (pelvis). Međusobno komuniciraju vratićima tj. infundibulumom. Zbog složenosti opisane histološke građe bubreg se presađuje u cijelosti (in toto) i jedino tako preuzima funkciju, dok se primjerice presaditi može samo dio jetre [2-4,17].

Važnost animalnih modela u istraživanju transplantacije bubrega

Transplantacija bubrega je uvriježeni, najbolji i najekonomičniji način liječenja kronične renalne insuficijencije [1,3-5,17]. Naime, dijaliza jest samo privremeno rješenje sa brojnim nuspojavama i kraćim preživljenjem. U današnje vrijeme prosječno preživljenje transplantiranog bubrega je 5-10 godina uz minimalnu imunosupresijsku terapiju [4,9]. Već duži niz godina u modernoj kirurgiji i urologiji postoji tendencija intenzivnog uključivanja i primjene animalnih modela u istraživanjima [1-3,7]. Urološka istraživanja najčešće imaju za cilj testiranje i usavršavanje novih kirurških tehnika, mate-

rijala ili lijekova, ali i razjašnjavanje patogeneze brojnih bolesti i sindroma. Kliničke medicinske grane brzo napreduju kako pod pritiskom proizvođača medicinske opreme i lijekova tako i zbog općenite težnje u društvu za svemogućom medicinom i dostizanjem trenutka kada neće postojati neizlječive bolesti. Shodno tome iz dana u dan sve više raste uporaba animalnih modela u svakodnevnoj kliničkoj, istraživačkoj praksi.

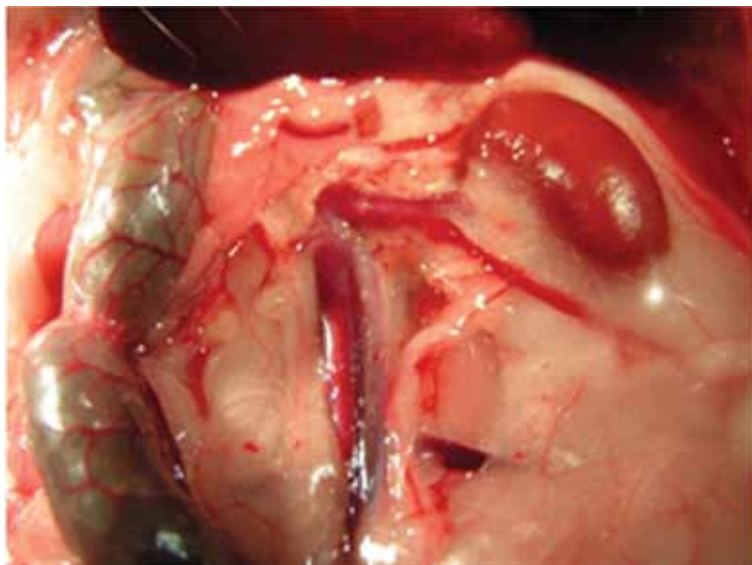
Primjerice današnja istraživanja na području transplantacije organa nezamisliva su bez animalnih modela [1-3,7]. Transplantacija bubrega zlatni je standard u liječenju kroničnog, terminalnog bubrežnog zatajenja [1,3-5]. Današnji uspješni postupci i kirurška tehnika u humanoj transplantaciji bubrega rezultat su proširenih istraživanja i eksperimenata na životinjama. Tako je primjerice akutno odbacivanje bubrega danas vrlo rijetko upravo zbog dobre imunosupresije usavršene na animalnim modelima [7-9,14-16,17]. U počecima eksperimentalne kirurgije i urologije uglavnom su se za uvježbavanje i usavršavanje kirurške tehnike koristile velike životinje poput svinje, ovce, psa. No, u današnje vrijeme, vrijeme molekularne biologije, translacijske medicine i genetike koriste se uglavnom štakori što zahtijeva primjenu novih mikrokirurških tehnika za postizanje sličnih rezultata kao u velikih životinja [1-3,7]. Široka primjena životinja u eksperimentalnoj kirurgiji i urologiji skriva mnoge opasnosti od neetičnog postupanja. Kako bi se izbjegla zlouporaba te svela na minimum patnja životinja koje sudjeluju u kliničkim istraživanjima svi istraživački centri imaju posebne etičke odbore koji se bave animalnom etikom te donose jasna i nedvosmislena pravila o držanju, postupanju te žrtvovanju životinja u istraživanju, moraju dati i suglasnost na svako planirano istraživanje koje uključuje žive životinje [18]. Shodno narečenom moderna urološka istraživanja nezamisliva su bez odgovarajućih animalnih modela, a rezultati istih vrlo brzo se implementiraju u svakodnevnu kliničku praksu [19-23].

Kirurški temelji transplantacije organa postavljeni su početkom 20 stoljeća [17,19,20]. Iako je bilo mnogo pokušaja transplantacije organa još od antičkoga doba, prvo uspješno eksperimentalno presađivanje organa zabilježeno je početkom prošloga stoljeća [17,19,20]. Danas je transplantacija organa rutinski postupak, a Hrvatski eksplantacijski i transplantacijski program jedan je od najboljih u svijetu [17,20]. Emerich Ullmann i Alexis Carrel zaslužni su pioniri transplantacije organa, poglavito bubrega. Oni su neovisno jedan o drugom 1902. godine, prije točno 110 godina, učinili eksperimentalnu transplantaciju bubrega [17,19].

Povijesno gledano transplantacija organa u ljudi veže se uz vrlo maštovite, ponekad i bizarne eksperimente na životinjama. Valja se prisjetiti eksperimentalne transplantacije u pasa gdje su transplantirane između jedinki, noge, bubrezi, jetra, pokušaji transplantacije glave itd. [17,19,20]. No u današnje vrijeme uvriježio se štakorski model. Za to postoji nekoliko razloga:

1. uzgoj i razmnožavanje štakorskih sojeva je jeftino i jednostavno,
2. postoji dovoljan broj različitih sojeva,
3. postoji veliki broj komercijalnih (jeftinih) antitijela za brojne štakorske antigene,
4. otpornost na infekcije,
5. izdržljivosti i visoka stopa preživljenja nakon ekstenzivnih operacija.
6. Anatomske strukture u štakora dovoljno su velike da primjenom mikrokirurških tehnika omogućuju kopiranje gotovo svih vrsta operacija koje se rade u ljudi, pa tako i transplantacije bubrega [1-3,7,19,21,22.]

Korištenje životinja u eksperimentalnoj kirurgiji i urologiji nekada je bilo bez kontrole, tj. istraživanja su dizajnirana s korištenjem proizvoljnog broja životinja, uzgoj nije bio standardiziran kao ni postupci eutanazije, anestezije i poslijeoperacijske analgezije [18,19]. Danas to nije tako. Za rad i vršenje operacija na eksperimentalnim životinjama istraživač mora posjedovati međunarodni certifikat. Uzgoj, postupci eutanazije, poslijeoperacijske analgezije, uzgoja, držanja životinja (nastambe, temperatura, hrana), kao i odlaganja životinjskih leševa i tkiva visoko su standardizirani. Većina standarda preuzeta je od *Office of Laboratory Animal Welfare, Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, Institute for Laboratory Animal Research Division on Earth and Life Studies i National Research Council of the National Academies* iz Sjedinjenih američkih država koji su izdali opsežan priručnik pod nazivom: **GUIDE FOR THE CARE AND USE OF LABORATORY ANIMALS** [18,19]. Sukladno spomenutom priručniku sva istraživanja u kojima se



Slika 1. Prikaz gornjeg hemiabdomena u štakora

koriste eksperimentalne životinje, moraju biti dizajnirana prema slijedećim osnovnim pravilima i uvjetima:

1. Pravilo tri R:

- a. **Replacement** (*nadomještanje*) ukoliko je moguće i ukoliko postoji drugi odgovarajući model (npr. stanična kultura) valja izbjeći uporabu eksperimentalnih životinja u istraživanju..
- b. **Refinement** (*pročišćavanje*) istraživanje mora biti dizajnirano tako da se izbjegne što je više moguće bol i stres u životinja.
- c. **Reduction** (*smanjenje*) istraživanje mora biti koncipirano na način da se koristi što je manji potrebit broj eksperimentalnih životinja, a da rezultat bude znanstveno relevantan.

2. Uvjeti koje mora zadovoljiti istraživanje kako bi u njega mogle biti uključene eksperimentalne životinje su slijedeći:

- a. ne smije postojati alternativa uporabi eksperimentalnih životinja kao što su: *in vitro* modeli, kompjuterske simulacije ili matematički modeli,
- b. očekivani rezultati moraju biti relevantni za ljudsko ili životinjsko zdravlje, moraju unaprijediti sveukupno znanje iz određenog područja istraživanja i moraju biti društveno korisni,
- c. u istraživanju se moraju koristiti životinje odgovarajuće vrste, soja, kvalitete i broja,
- d. istraživanje mora biti osmišljeno na način da se izbjegava, tj. svede na najmanju moguću mjeru neugoda, stres i bol u eksperimentalnih životinja,
- e. korištenje odgovarajuće sedacije, analgezije i anestezije,
- f. postavljanje humanih ciljeva,
- g. dostupnost odgovarajuće veterinarske skrbi,
- h. transport i uzgoj životinja moraju biti povjereni educiranom i certificiranom osoblju,
- i. postupke na živim životinjama mogu isključivo raditi za to kvalificirane i obučene osobe koje posjeduju odgovarajući međunarodni certifikat.

Najčešće korišteni animalni modeli u modernim istraživanjima transplantacije bubrega

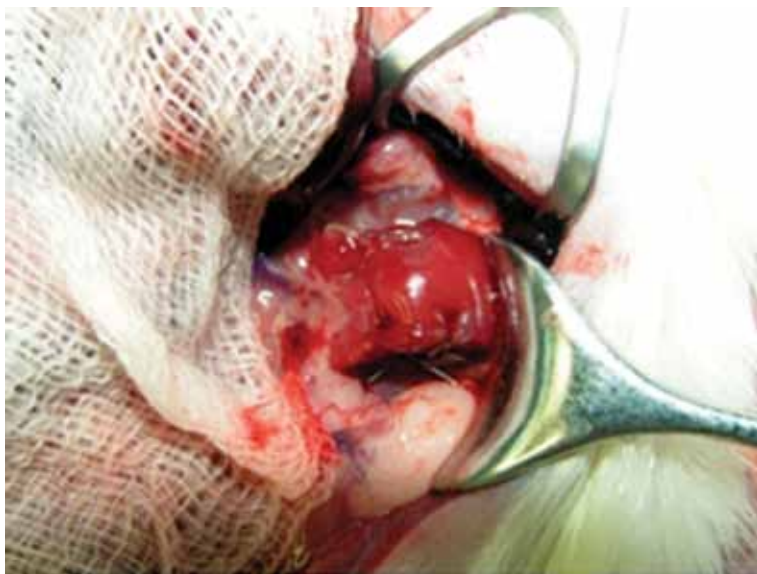
U modernim istraživanjima transplantacije bubrega uvriježila su se dva dobro poznata animalna modela: štakorski model kronične renalne insuficijencije i štakorski model transplantacije bubrega [18,19].



Slika 2. Moderni operacijski stol za mikrokirurgiju malih životinja

Štakorski model kronične renalne insuficijencije [1-3,7,19]

Radi se o modelu koji imitira bolesnika sa završnim stupnjem kronične renalne insuficijencije (predijalitični bolesnici). Kako bi se dobio zadovoljavajući broj životi-

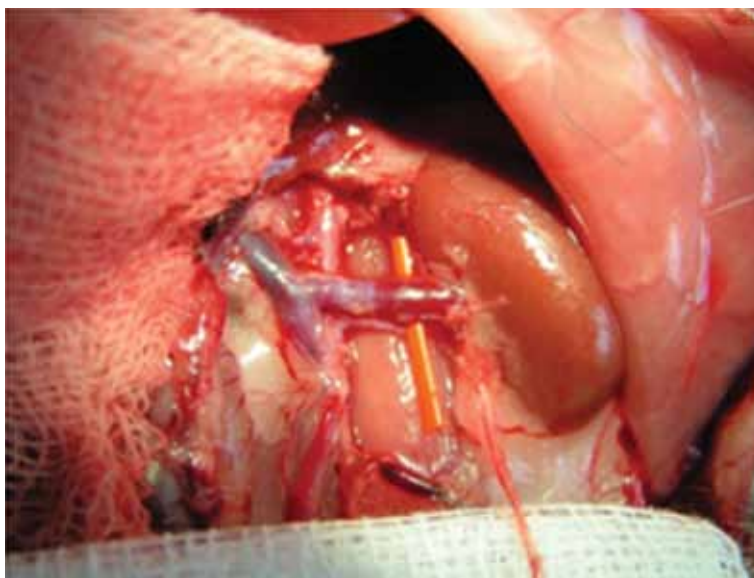


Slika 3. Ostatak lijevog bubrega štakora nakon uklanjanja gornjeg i donjeg pola

nja s kroničnom renalnom insuficijencijom dovoljno je obraditi 15-30 štakora najčešće soja Wistar-Agouti težine između 200 i 250g. Kako bi se uzrokovala kronična renalna insuficijencija radi se subtotalna nefrektomija u dvije faze. Po uvođenju životinje u anesteziju pristupa se medijanom laparotomijom na desni bubreg koji se odstranjuje, dok se s lijeve strane odstranjuju 2/3 bubrega (resekcija gornjeg i donjeg pola), tako da od ukupne nefronske mase ostaje u organizmu štakora svega 1/6 [1-3,7,19].

Štakorski model transplantacije bubrega

Štakorski model transplantacije bubrega najvećim dijelom imitira postupak eksplantacije, pohrane organa i transplantacije u ljudi. Ukoliko želimo proučavati hladnu ishemiju, tj. učinke raznih prezervacijskih otopina moramo isključiti imunološku reakciju odbacivanja. To se postiže na jednostavan način, uporabom štakora istog soja za davatelja i primatelja. Međutim, ukoliko želimo proučavati reakciju odbacivanja organa, davatelj (donor) mora biti štakor jednog soja, dok primatelj mora biti štakor iz drugog soja. Štakori bi trebali biti teški od 250-300g (idealna veličina za izvođenje mikrokirurških zahvata). Za anesteziju se obično koristi ketaminhidroklorid (0,1 mg/g tjelesne težine intraperitonealno) i ksilazinhidroklorid (0,02 mg/g na gram tjelesne težine intraperitonealno). Tijekom kirurškog postupka životinje leže na zagrijanoj podlozi kako bi se tjelesna temperatura održavala konstantnom između 36.5 i 37°C. Na bubrege davatelja pristupa se medijanom laparotomijom u supinacijskom



Slika 4. Prikaz lijevog bubrega donora s vidljivom renalnom arterijom i venom te aortom i donjom šupljom venom i ureterom (izdvojen na gazi)

položaju, moraju se prikazati i supra i infrarenalni odsječci donje šuplje vene i aorte. Potom se suprarenalno u donju šuplju venu i aortu uvode vaskularne kanile te se postavljaju vaskularne klemme na suprarenalni i infrarenalni dio donje šuplje vene i aorte i započinje se sa ispiranjem na aortalnu kanilu s *University of Wisconsin solution* (UW) (temperature 4°C) pod tlakom od 100 mm H₂O tijekom 3 minute.

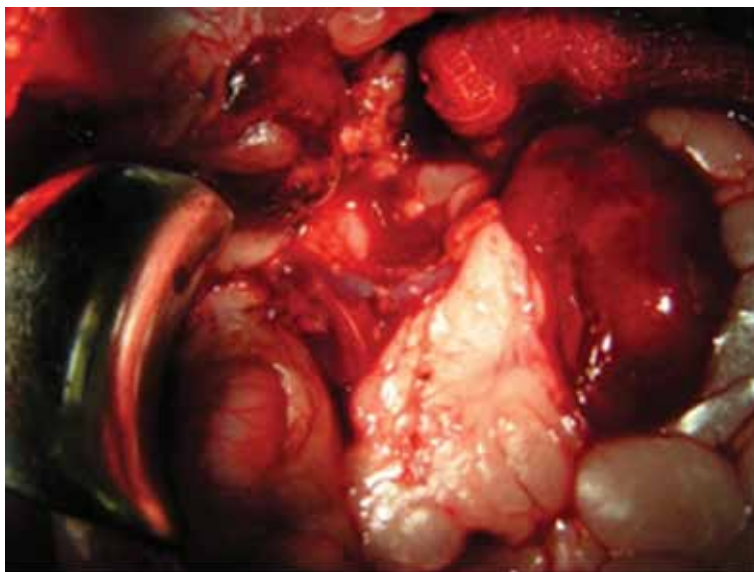
Bubrezi se potom vade *en bloc* s vakularnim pediklima i ureterima te se nakon razdvajanja dodatno ispiru s 5ml UW otopine. Koristi se obično lijevi bubreg zbog duže renalne vene i on se pohranjuje u posebnu posudu ispunjenu UW otopinom na temperaturi od 4°C tijekom 60 minuta.



Slika 5. Lijevi doonorski bubreg nakon nefrektomije i ispiranja s kanuliranom venom

Nakon učinjene nefrektomije davatelj se žrtvuje. U primatelja se pristupa na lijevi bubreg medijanom laparotomijom te se klemaju renalna arterija i vena. Iste se presiječu te se odstrani lijevi bubreg primatelja. Bubreg davatelja postavimo ortopono na mjesto gdje se nalazio primateljev lijevi bubreg. Vaskularne anastomoze između žila primatelja i bubrega davatelja rade se termino-terminalno (end-to-end). Po završetku anastomoza uklanjaju se klemme te se pušta cirkulacija.

Vrijeme hladne ishemije iznosi najmanje 60 minuta, iako može biti i duže ovisno o tome što se istražuje, a vrijeme tople ishemije iznosi prosječno 35-40 minuta. Ukoliko smo zadovoljni s reperfuzijom transplantiranog organa učini se ureterovezikalna anastomoza po Paquin-u te se laparotomijska rana sašije po slojevima [1-3,7,19-24].



Slika 6. Lijevi bubreg transplantiran ortotopno nakon puštanja cirkulacije

POGLED U BUDUĆNOST ISTRAŽIVANJA UZ KORIŠTENJE ANIMALNIH MODELA

Većina današnjih istraživanja, kao i onih koja će se odvijati tijekom narednih nekoliko godina usmjerena su ka rješavanju problema oštećenja bubrežnog parenhima transplantata uzrokovanog toplom i hladnom ishemijom [1-3,6,7,19]. Naime, u današnjoj kliničkoj praksi većina slučajeva odgođene funkcije transplantiranog bubrega, posljedica su akutne tubularne nekroze nastale kao posljedica oštećenja bubrežnog parenhima slobodnim radikalima (oksidativni stres) tijekom reperfuzije (ponovnog uspostavljanja cirkulacije krvi kroz transplantirani organ) nakon transplantacije organa [1-3,6]. Reperfuzijsko oštećenje nastaje kao indirektna posljedica hladne (vrijeme pohrane organa u prezervacijskoj tekućini) i tople (vrijeme potrebno za vaskularne anastomoze) ishemije [1-3]. Traženjem odgovarajuće otopine za prezervaciju organa bavi se nekoliko međunarodnih istraživačkih timova. Zaštita od ishemičnog oštećenja transplantiranog bubrega proučava se upravo na štakorskom modelu. Iako je akutno odbacivanje organa (akutna rejekcija) danas relativno rijetko, ostaje problem njegovog ranog prepoznavanja neinvazivnim metodama [5-9,13-16]. Naime, u kliničkoj praksi se sa sigurnošću može potvrditi odbacivanje jedino „true cut“ iglenom biopsijom transplantiranog bubrega [13]. Moramo imati na umu kako biopsija transplantiranog bubrega može imati opasne komplikacije:

- subkapsularni hematoma,
- ruptura transplantiranog bubrega,
- opsežno krvarenje,
- formiranje arterio-venske fistule.

Navedene komplikacije mogu dovesti do trajnog gubitka transplantiranog bubrega [13]. S ciljem izbjegavanja biopsije transplantiranog bubrega istraživanja su i biti će usmjerena ka razvoju metoda kontrastnog ultrazvuka u ranoj detekciji reakcije odbacivanja [10-12,21-23]. Također, ka određivanju serumskog markera za akutno odbacivanje transplantiranog bubrega, poput RANKL-a (Receptor Activator of Nuclear Factor-Kappa B Ligand) [25]. Početna istraživanja izvode se na štakorskom modelu transplantacije bubrega, dok će se njihov nastavak i priprema kliničke implementacije rezultata dobivenih na animalnom modelu, morati raditi na humanom materijalu. U ne tako dalekoj budućnosti (narednih 7-10 godina) istraživanja vezana za transplantaciju bubrega bit će usmjerena ka rješavanju problema kroničnog odbacivanja kako bi se produžio životni vijek transplantata. Rješavanje spomenutog problema iziskivat će sofisticirana istraživanja na molekularnoj razini, korištenjem metoda imunomodulacije:

- maskiranje antigena,
- mijenjanje strukture eksprimiranih antigena,
- mijenjanje cijelokupnog antigenskog fenotipa,
- gašenje pojedinih leukocitnih klonova,
- razvoj imunomodulacijskih cjepiva itd. [21-23].

Također, sve vrste istraživanja bavit će se uzgojem vijabilnih organa za transplantaciju iz matičnih stanica.

Primjerice, na fibroznom skeletu svinjskog bubrega (očišćen od svih stanica i potencijalnih antigena koji bi mogli izazvati reakciju odbacivanja) kolonizirat će se ljudske matične stanice koje će pod utjecajem različitih organogenetskih čimbenika (npr. BMP-7; Bone Morphogenetic Protein 7) stvoriti vijabilni bubreg pogodan za transplantaciju.

Iz svega navedenog jasno je kako će različiti animalni modeli transplantacije bubrega imati važnu ulogu u budućim istraživanjima s ciljem povećanja broja transplantacija kao i produljenja preživljenja transplantiranog organa.

Literatura

- [1] Celic T, Spanjol J, Grskovic A, Markic D, Prebilic I, Fuckar Z, Bobinac D. Bone morphogenetic protein-7 reduces cold ischemic injury in rat kidney. *Transplant Proc.* 2011;43(7):2505-9. doi: 10.1016/j.transproceed.2011.05.056.
- [2] Spanjol J, Celić T, Jakljević T, Ivancić A, Markić D. Surgical technique in the rat model of kidney transplantation. *Collegium Antropologicum* 2011; 35 (Suppl 2): 87–90.
- [3] Spanjol J, Celic T, Markic D, Djordjevic G, Maric I, Fuckar Z, Racki S, Bobinac D. Expression of Receptor activator of nuclear factor Kappa B ligand in leucocytes during acute kidney rejection after transplantation in rats. *Transplant Proc* 2013;45(5):1766-70. doi: 10.1016/j.transproceed.2012.10.065.
- [4] Mikolasevic I, Racki S, Spanjol J, Zupan Z, Jakopcic I, Devcic B, Orlic L. Outcomes following renal transplantation in older renal transplant recipients: a single-center experience and "Croatian senior program". *Int Urol Nephrol* 2015;47(8):1415-22. doi: 10.1007/s11255-015-1034-9.
- [5] Luo Y, Shi B, Quian Y, et al. Sequential monitoring of TIM-3 gene expression in peripheral blood for diagnostic and prognostic evaluation of acute rejection in renal graft recipients. *Transplant Proc* 2011;43(10):3669-74.
- [6] Fahim T, Bohmig GA, Exner M, et al. The cellular lesion of humoral rejection: Predominant recruitment of monocytes to peritubular and glomerular capillaries. *Am J Transplant* 2007;7:385-93.
- [7] Zakrzewicz A, Krasteva G, Wilhelm J, et al. Reduced expression of arrestin beta 2 by graft monocytes during acute rejection of rat kidneys. *Immunobiology* 2011;216(7):854-61.
- [8] Sun HJ, Zhou T, Wang Y, et al. Macrophages and T lymphocytes are the predominant cells in intimal arteritis of resected renal allografts undergoing acute rejection. *Transpl Immunol* 2011;25(1):42-8.
- [9] Park HS, Hong YA, Kim HG, et al. Delayed graft function in living-donor renal transplantation: 10-Year experience. *Transplant Proc* 2012;44(1):43-6
- [10] Leguerney I, Scoazec JY, Gadot N, Robin N, Pénault-Llorca F, Victorin S, Lassau N. Molecular Ultrasound Imaging Using Contrast Agents Targeting Endoglin, Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2 and Integrin. *Ultrasound Med Biol. Ultrasound Med Biol.* 2015 Jan;41(1):197-207
- [11] Liang WX, Cai MJ, Jiang L, Xie YQ, Yuan WL, Zhang H. Ultrasonic imaging characteristics of transplanted kidneys with delayed graft function. *Genet Mol Res.* 2014 Aug 29;13(3):6878-84. doi: 10.4238/2014.August.29.9.
- [12] Jin Y, Yang C, Wu S, Zhou S, Ji Z, Zhu T, He W. A Novel Simple Noninvasive Index to Predict Renal Transplant Acute Rejection by Contrast-Enhanced Ultrasonography. *Transplantation.* 2015 Mar;99(3):636-41
- [13] Jiang SHT, Karpe KM, Talaulikar GS. Safety and predictors of complications of renal biopsy in the outpatient setting. *Clin Nephrol* 2011;76(6):464-9.
- [14] Reinhold SW, Straub RH, Kruger B. Elevated urinary sVCAM-1, IL-6, sIL6R and TNFR 1 concentrations indicate acute kidney transplant rejection in the first 2 weeks after transplantation. *Cytokine* 2012;57(3):379-88.

- [15] Solgi G, Furst D, Mytilineos J, et al. Clinical relevance of pre and post-transplant immune markers in kidney allograft recipients: Anti-HLA and MICA antibodies and serum levels of sCD30 and sMICA. *Transpl Immunol* 2012;26(2-3):81-7.
- [16] Alachkar N. Serum and urinary biomarkers in acute kidney transplant rejection. *Nephrol Ther* 2012;8(1):13-9.
- [17] Markić D, Valenčić M, Maričić A, Španjol J, Rački S, Fučkar T. Transplantacija bubrega-110 – godišnja uspješna priča. *Acta Med Croatica*. 2012;66(2):59-63.
- [18] Guide for the Care and Use of laboratory Animals, 8th edn, revised. Washington, National Academies Press, 2011.
- [19] Squifflet JP. The history of kidney transplantation: Past, present and future (with special references to the Belgian history). Iz knjige Ortiz J. Understanding the complexities of kidney transplantation. InTech 2011. str. 6.
- [20] Fučkar T, Markić D, Španjol J, Valenčić M. Povijest transplantacije bubrega u bolnici na Sušaku. *Acta Med Croatica*. 2011;65:323-329
- [21] Azuma H, Tomita N, Kaneda Y, Koike H, Ogihara T, Katsuoka Y, et al. Transfection of NFκB-decoy oligodeoxynucleotides using efficient ultrasound-mediated gene transfer into donor kidneys prolonged survival of rat renal allografts. *Gene Therapy* 2003; 10(5):415-425.
- [22] Rusai K, Schmaderer C, Baumann M, Chmielewski S, Prokai A, Kis E, et al. Immunosuppression with 4SC-101, a novel inhibitor of dihydroorotate dehydrogenase, in a rat model of renal transplantation. *Transplantation* 2012;93(11): 1101-7.
- [23] Ghanta M, Dreier J, Jacob R, Lee I. Overview of immunosuppression in renal transplantation. Iz knjige Rath T. Current Issues and Future Direction in Kidney Transplantation. InTech 2013. str. 205-224.
- [24] Paquin AJJ. Ureterovesical anastomosis: The description and evaluation of a technique. *J Urol* 1959;82:573-83.
- [25] Wasilewska A, Rybi-Szuminska A, Zoch-Zwierz W. Serum RANKL, osteoprotegerin (OPG), and RANKL/OPG ratio in nephrotic children. *Pediatr Nephrol* 2010; 25(10):2067-75.

Experimental Models of Kidney Transplantation – Possibilities to Explore New Approaches

Summary

Today's clinical practice and research are based on allo- (homo) transplantation. The most common organ used in transplant medicine is certainly the kidney. Kidney transplantation is ingrained, the best and most economical way to treat chronic renal failure. Today's researches in the field of organ transplantation are unthinkable without animal models. The most commonly used animal in the study of kidney transplantation is a rat. In modern studies of kidney transplantation, we have two well-known animal models: the rat model of chronic renal failure and the rat model of kidney transplantation. To operate on experimental animal's researcher must possess an international certificate. Growing, euthanasia procedures, postoperative analgesia, breeding, animal housing (temperature, food, etc.), as well as the disposal of animal carcasses and tissues are highly standardized. Most of the current researches, as well as those that will take place over the next few years have in focus the damage caused by warm and cold ischemia. To avoid the biopsy of the transplanted kidney studies will be directed towards the development of noninvasive methods for early detection of transplant rejection such as contrast ultrasound or serum markers of acute rejection of the transplanted kidney. In addition, all kinds of investigations will address the cultivation of viable organs for transplantation using stem cells.

In conclusion it is clear that different animal models of kidney transplantation will play an important role in future researches in order to increase the number of transplants as well as the prolongation of the survival of transplanted organs.

Keywords: animal models; immunomodulation; transplant rejection; rat model; kidney transplantation

Adresa za dopisivanje / Corresponding author:

Doc. dr. sc. Josip Španjol

Klinika za urologiju

Klinički bolnički centar Rijeka

Tome Strižića 3, 51000 Rijeka

E-mail: josip.spanjol@medri.uniri.hr

PROGRAM DARIVANJA ORGANA U HRVATSKOJ I KLINIČKOM BOLNIČKOM CENTRU RIJEKA

Željko Župan

Klinika za anesteziologiju i intenzivno liječenje, Klinički bolnički centar Rijeka,
Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

Sažetak

Hrvatska s brojem od oko 90 izvedenih presađivanja solidnih organa na jedan milijun stanovnika tijekom posljednjih pet godina ide u red vodećih zemalja svijeta po broju realiziranih kadaveričnih darivatelja organa za presađivanje. Klinički bolnički centar (KBC) Rijeka najuspješnija je hrvatska bolnica po rezultatima donorskog programa. Iz KBC-a Rijeka dolazi oko jedna četvrtina svih solidnih organa raspoloživih za transplantacijsko liječenje u Hrvatskoj u razdoblju od 2010. do 2014. godine. Regionalna stopa kadaveričnog darivanja organa u području o kojem skrbi KBC Rijeka bilježi stalan porast u posljednjih deset godina i dosegla je broj od preko 100 realiziranih donora organa na milijun stanovnika po godini, što je 3,6 puta više u odnosu na nacionalni prosjek. Od 2012. do 2014. godine u KBC-u Rijeka realizirana su 92 darivatelja organa, prosječne životne dobi od 53,3 godine, a prosječno je po darivatelju uzeto i transplantirano 3,5 solidnih organa. Stopa protivljenja darivanju organa od strane članova obitelji preminulih bolesnika iznosi samo 2,5% u istom vremenskom razdoblju, što je 10-ak puta manje u odnosu na prosjek na nacionalnoj razini, a manje je i u odnosu na postignutu razinu u razvijenim europskim zemljama, u kojima iznosi i do 50%. Ovako uspješan program darivanja organa u KBC-u Rijeka posljedica je visoke kvalitete intenzivne medicine, izgrađenih kompetencija i sposobnosti te stalne dostupnosti tima bolničkih transplantacijskih koordinatora koji su odgovorni za razvoj i učinkovitost bolničkog donorskog sustava. Tome doprinosi i visoka razina javne svijesti o značenju doniranja organa.

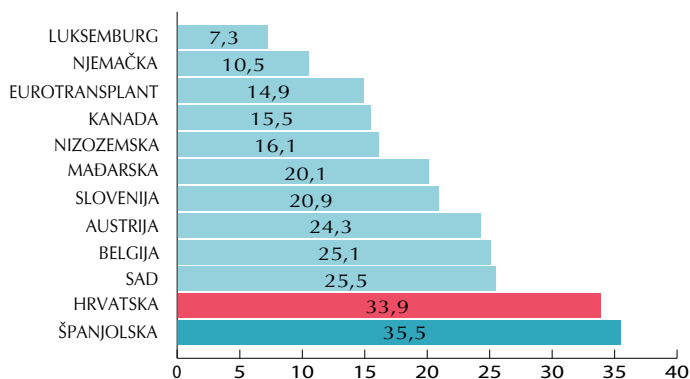
Ključne riječi: Hrvatska; kadaverično darivanje organa; Klinički bolnički centar Rijeka; stopa darivanja organa; transplantacijska medicina

PROGRAM DARIVANJA ORGANA U HRVATSKOJ

Recentni rezultati

S više od 30 ostvarenih darivatelja organa na 1 milion stanovnika godišnje (engl. *per million population*, pmp) u Hrvatskoj se u razdoblju od 2010. do 2014. godine bilježe iznimni rezultati koji su na najvišoj svjetskoj razini. Tako su npr. u 2014. godini realizirana 33,9 kadaverična darivatelja organa pmp što Hrvatsku svrstava među vodeće zemlje u svijetu po uspješnosti donorskog programa te po velikom broju raspoloživih kadaveričnih organa za presađivanje [1] (Slika 1.). Broj realiziranih kadaveričnih darivatelja organa i tkiva u svrhu liječenja u Hrvatskoj je u 2014. godini bio značajno veći u odnosu na većinu europskih zemalje te SAD, Kanadu i Australiju. Naime, ostvaren je 3,3 puta veći broj pmp donora na godišnjoj razini u odnosu na Njemačku, dva puta veći broj u odnosu na Kanadu i Nizozemsku, a također dvostruko veći broj od prosječnog broja realiziranih darivatelja u zakladi Eurotransplant, kojoj Hrvatska pripada kao punopravan član od svibnja 2007. godine. Zaklada Eurotransplant bavi se unapređenjem transplantacijske medicine te darivanja organa i tkiva, a obuhvaća devet europskih zemalja u kojima živi gotovo 145 milijuna ljudi. Ubrzo po uspostavljanju punopravnog članstva u Eurotransplantu, Hrvatska je već od 2010. godine zauzela vodeće mjesto po broju ostvarenih kadaveričnih donora te je petu godinu uzastopno prva zemlja po broju ostvarenih kadaveričnih darivatelja organa pmp na godišnjoj razini u navedenoj organizaciji [2].

Povećavši broj donora za čak 2,5 puta ili 263% u vremenskom razdoblju od 2005. do 2014. godine Hrvatska je ostvarila izvanredan rezultat [3]. Spomenutu visoku razinu stope kadaveričnog darivanja organa uz Hrvatsku u svijetu ostvaruje još je-



Slika 1.

Stopa darivanja organa na milijun stanovnika godišnje u 2014. godini u Europi i ostatku svijeta prema podacima Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske iz siječnja 2015. godine

dino Španjolska koja nije članica Eurotransplanta, a koja je u 2014. godini s 35,5 realiziranih donora pmp bila najuspješnija zemlja svijeta. Hrvatska je s 33,5 darivatelja organa pmp bila jedna od vodećih zemalja svijeta i u 2013. godini. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije iz siječnja 2015. godine niti u jednoj državi izvan Europe nisu zabilježene tako visoke stope realiziranih kadaveričnih donora [4]. Velik broj raspoloživih organa za presađivanje, Španjolskoj i Hrvatskoj omogućava i odlične rezultate nacionalne transplantacijske medicine, značajno kraće liste čekanja bolesnika za transplantacijsko liječenje, koje k tome bilježe i smanjivanje broja bolesnika, a dodatno značajno manji broj bolesnika premine ne dočekavši svoj organ za presađivanje.

Razlozi uspjeha

Izuzetno uspješni rezultati donorskog programa u Hrvatskoj, koji se bilježe zadnjih pet godina, rezultat su aktivnosti i nastojanja kroz 15-tak posljednjih godina. Tijekom tog razdoblja ostvareni su temeljni preduvjeti potrebni za uspješan razvoj i unapređenje darivanja organa. Sustav darivanja organa objedinjen je na nacionalnoj razini, uvedena je jedinstvena nacionalna lista čekanja bolesnika po pojedinim organima, organiziran je niz javnih promocija i akcija namijenjenih širokom pučanstvu s ciljem povećanja svijesti o značenju darivanja organa. U svim velikim i malim bolnicama u Hrvatskoj imenovani su bolnički transplantacijski koordinatori, u punoj mjeri educirani i osposobljeni liječnici specijalisti, u pravilu intenzivisti, čiji je temeljni zadatak povećati broj kadaveričnih darivatelja organa sukladno donorskom potencijalu svake bolnice, a koji korelira s brojem preminulih bolesnika u njoj, kao i s ukupnim brojem stanovnika koji gravitira svakoj pojedinoj bolnici. Kroz aktivnosti Ministarstva zdravlja, nacionalnog transplantacijskog koordinatora te nacionalnih eksperata iz navedenog područja donijeta je 2011. godine Strategija i akcijski plan za unapređenje darivanja organa [5]. Nizom stručnih aktivnosti, prvenstveno kroz rad Hrvatskog društva za anesteziologiju i intenzivno liječenje, maksimalno je promoviran, te u kliničku praksu implementiran princip standardizirane, optimalne zdravstvene skrbi bolesnika s akutnim teškim oštećenjem mozga, potencijalnih i realiziranih darivatelja organa. Naime navedeni bolesnici od prijema u bolnicu trebali bi se zbrinjavati sukladno svim principima suvremene intenzivne medicine, neovisno o njihovoj lošoj prognozi u smislu izlječenja. Klinička istraživanja su pokazala, da je optimalno zbrinjavanje navedene rizične skupine bolesnika te potencijalnih i aktualnih donora, najbitniji čimbenik u značajnom povećanju broja darivatelja organa, povećanju broja i kvalitete organa uzetih za presađivanje od jednog donora, kao i smanjenju broja životno ugroženih bolesnika s teškim oštećenjem mozga koji umiru srčanim zastojem. Osiguranje stalne optimalne bolničke skrbi u bolesnika s uznapredovalim

oštećenjem mozga odmah po prijemu u bolnicu u konačnici povećava šanse navedenih pacijenata visoke očekujuće smrtnosti za njihovo preživljavanje i oporavak, a rezultira i povećanjem broja darivatelja organa.

TRANSPLANTACIJSKA MEDICINA U HRVATSKOJ

U Hrvatskoj se zahvaljujući bogatoj ponudi solidnih organa za presađivanje bilježe i iznimni rezultati transplantacijske medicine. Od 2010. godine Hrvatska je s oko 90 izvedenih transplantacija solidnih organa na milijun stanovnika na godišnjoj razini među vodećim ili vodeća zemlja u svijetu. Tako su tijekom 2014. godine učinjene 372 transplantacije solidnih organa, što iznosi 87,5 transplantiranih organa na milijun stanovnika. I dok se u velike većine zemalja svijeta nerazmjerno između broja potrebitih i raspoloživih organa za transplantacijsko liječenje stalno povećava, u Hrvatskoj je u posljednjih 5 godina zabilježen značajan rast izvedenih transplantacija s posljedičnim značajnim smanjivanjem lista čekanja na presađivanje, koje je prepolovljeno u odnosu na europski prosjek.

Transplantacijsko liječenje ne samo da spašava živote primaoca organa već poboljšava i kvalitetu njihova života, a ujedno štedi ogromna financijska sredstva u zdravstvenom sustavu koja se troše na kronično liječenje zatajivanja pojedinih solidnih organa i njihovih komplikacija. Na primjer, u prvoj godini troškovi presađivanja bubrega jednaki su utrošku financijskih sredstava za dijalizu, a nadalje, do prosječnog života presatka, koji iznosi oko 15 godina, štede se financijska sredstva u iznosu od oko 40 000 do 80 000 eura godišnje, po jednom bubregu [6]. Mnogobrojne zemlje u svijetu, na razinama predsjednika vlada ili država ulažu iznimne napore kao što su: mijenjanje zakona, kampanje promocije darivanja organa, financiranje projekata te troše ogromna financijska sredstva kako bi unaprijedile nacionalni sustav darivanja organa kao temelj za unapređenje transplantacijske medicine. Unatoč svih nastojanja u mnogim dobro organiziranim i razvijenim zemljama svijeta rezultati su i nadalje skromni, te daleko zaostaju za navedenim rezultatima koji se ostvaruju u Hrvatskoj i Španjolskoj [7].

Važno je naglasiti kako oko 80% organa za transplantacijsko liječenje dolazi od kadaveričnih donora, a samo oko 20% organa raspoloživo je od živih darivatelja. Stoga je logično i opravdano da se naponi za unapređenje darivanja organa prvenstveno usmjeravaju upravo prema kadaveričnom darivanju, koje ima značajno veći potencijal ponude organa za presađivanje od ostalih oblika, živih darivatelja ili uzimanja organa od bolesnika s nekucajućim srcem. S obzirom na skroman napredak u kadaveričnom darivanju u mnogim zemljama svijeta evidentno je kako je problem povećanja njegove stope vrlo složen i višeznačan, te ovisi o nizu ostalih čimbenika neovisnih o političkoj i javnoj podršci, medikolegalnoj regulativi te javnom mišljenju o darivanju organa [8].

DARIVANJE ORGANA U KLINIČKOM BOLNIČKOM CENTRU RIJEKA

Povijest darivanja organa u svrhu liječenja

U Kliničkom bolničkom centru (KBC) Rijeka posljednjih godina realizira se gotovo četvrtina svih ostvarenih kadaveričnih darivatelja organa u Hrvatskoj. Naime, od 2012. do 2014. godine u Hrvatskoj je realiziran 431 darivatelj organa, a od tog broja u KBC-u Rijeka su ostvarena 92 donora (22%).

Tradicija darivanja organa u KBC-u Rijeka vrlo je duga i traje jednako kao i transplantacija organa, koja ima najdužu tradiciju u Hrvatskoj. Naime, prva uspješna transplantacija bubrega u tadašnjoj državi Jugoslaviji, bila je izvedena u Rijeci 1971. godine, nakon uzimanja bubrega sa živog darivatelja. Već slijedeće, 1972. godine, učinjeno je presađivanje bubrega od preminulog bolesnika, što je prvo zabilježeno kadaverično darivanje organa u Hrvatskoj. Bilo je to samo četiri godine nakon što su objavljeni Harvardski kriteriji koji predstavljaju ključan stručni dokument za postavljanje dijagnoze neurološke smrti bolesnika te metodologiju njenog utvrđivanja. Time se započelo s utvrđivanjem smrti mozga u bolesnika s nepovratnim i konačnim prestankom moždane aktivnosti, ali u kojih je očuvan rad srca i cirkulacije.

Realizacije kadaveričnih kao i živih darivatelja organa, od strane bliskih rođaka primatelja, s izvođenjem transplantacija bubrega u KBC-u Rijeka je potom nastavljena s realiziranih oko 6 do 8 kadaveričnih donora organa te oko 15 do 20 izvedenih presađivanja bubrega na godišnjoj razini. Drugi realizirani kadaverični solidni organi namijenjeni presađivanju bili su prihvaćani u okolnim transplantacijskim centrima u zemlji i inozemstvu.

Rezultati programa darivanja organa za razdoblje od 2007. do 2014. godine

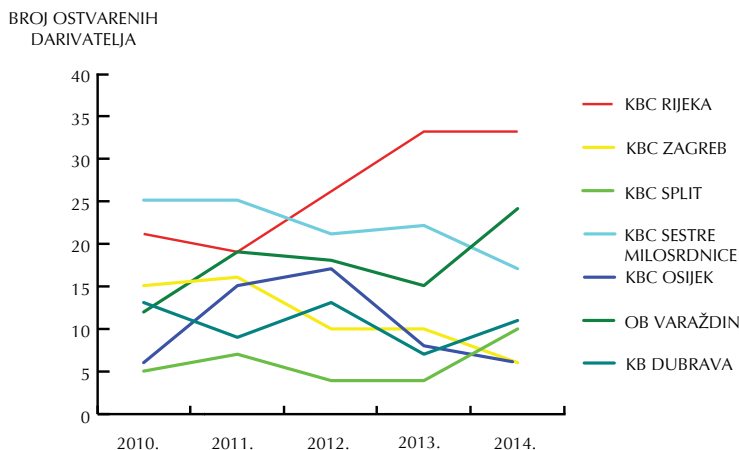
Od 2007. do 2012. u KBC-u Rijeka se bilježi stalan godišnji porast broja ostvarenih darivatelja organa kako slijedi: 8, 13, 16, 21, 19, te 26. Značajno povećanje na 33 ostvarena donora zabilježeno je u 2013. i u 2014. godini. Ako razmatramo broj realiziranih solidnih organa raspoloživih za presađivanje samo u posljednje tri godine, od 2012. do 2014. godine, u KBC-u Rijeka osigurano je 90 jetara, 166 bubrega, 25 pluća, 30 srca, 9 gušterača, te 114 očnih bulbusa namijenjenih transplantacijskom liječenju. Prosječno po darivatelju uzeto je i transplantirano 3,5 solidnih organa, što predstavlja vrlo visok prosjek ako se zna da prosjek transplantiranih organa po donoru iznosi oko 2,5 u većini zemalja svijeta, a ti su darivatelji u pravilu značajno mlađe srednje životne dobi. Više od 95% u nas darovanih organa transplantirani su građanima Republike Hrvatske, u isti ili čak moguće i nešto veći broj primatelja, budući se jedna uzeta pluća mogu presaditi u dva primatelja organa. Tako je u navedenom razdoblju ponuđeno i transplantirano 320 solidnih organa. Navedeni broj organa uzetih za presađivanje po jednom darivatelju u KBC-u Rijeka iznimno je

visok, osobito ako se ima na umu visoka srednja životna dob od 53,3 godine naših donora organa. Svjetski prosjek broja uzetih organa po donoru je značajno manji u kadaveričnih donora, koji su k tome prosječno 10 i više godina mlađi u odnosu na realizirane darivatelje organa u KBC-u Rijeka. Sve navedeno je pokazatelj visoke kvalitete intenzivne medicine koja se provodi u KBC-u Rijeka u bolesnika s teškim oštećenjima mozga različite etiologije. Naime, kvalitetno liječeni bolesnici s teškim oštećenjima mozga rjeđe razvijaju višeorgansko zatajivanje što posljedično i primarno povećava njihove šanse za preživljavanje, a također povećava broj i kvalitetu organa raspoloživih za potencijalno presađivanje u slučaju razvoja moždane smrti.

KBC Rijeka je bolnica s daleko najvećim apsolutnim brojem realiziranih darivatelja organa u Hrvatskoj u posljednje tri godine, pa je jedini svrstan u kategoriju „iznad očekivanog“ broja ostvarenih darivatelja organa od strane Ministarstva zdravlja. Bolnice sa zadovoljavajućim brojem ostvarenih darivatelja organa u Hrvatskoj su još KBC Sestre milosrdnice iz Zagreba s 24, 15 i 18 ostvarenih darivatelja te Opća bolnica Varaždin s 18, 20 i 25 ostvarenih darivatelja na godišnjoj razini u vremenskom razdoblju od 2012. do 2014. godine (Slika 2.).

Regionalna stopa darivanja organa

Uzimajući u razmatranje regionalnu stopu realiziranih darivatelja organa na godišnjoj razini u projekciji na milijun stanovnika, koji je vrlo objektivan pokazatelj uspješnosti donorskih programa u pojedinim bolnicama, razvidno je kako je KBC Rijeka dosegao visoke svjetske standarde u darivanju organa (Slika 3). Regionalna stopa darivanja organa jako je varijabilna u hrvatskim bolnicama, kao što je slučaj i



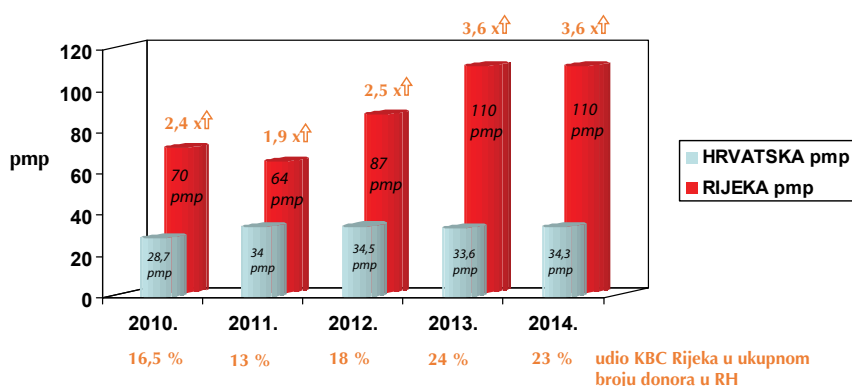
Slika 2. Prikaz broja realiziranih darivatelja organa po bolnicama u Hrvatskoj u razdoblju od 2010. do 2014. godine prema podacima Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske iz siječnja 2015. godine

u svijetu, te često ne korelira s donorskim potencijalom zdravstvenih ustanova, već je u direktnoj ovisnosti o kompetencijama i uspješnosti bolničkih transplantacijskih koordinatora.

Tako je, temeljem broja stanovnika u Primorsko-goranskoj županiji, u KBC-u Rijeka u 2012. godini ostvareno 2,4 puta više darivatelja organa na milijun stanovnika u odnosu na nacionalni prosjek. Stopa darivanja organa u 2013. godini u KBC-u Rijeka iznosila je 110 darivatelja pmp što je 3,6 puta bolji rezultat od godišnjeg hrvatskog prosjeka. Isti rezultat ponovljen je i u 2014. godini. Tako realizirana visoka regionalna stopa ostvarenih darivatelja organa na godišnjoj razini ide među najviše u svijetu, a jedino joj se približava stopa darivanja od 74,2 ostvarena donora u sjevernoj španjolskoj regiji 2007. godine [9]. Visoku regionalnu stopu darivanja u Hrvatskoj, koja je također višestruko viša u odnosu na nacionalnu razinu, bilježi još jedino Opća bolnica Varaždin. Navedeni rezultati potvrđuju recentna saznanja kako stopa ostvarenih darivatelja organa može iznositi i značajno više od 50 donora pmp što se prije jednog desetljeća smatralo maksimumom kojeg je uopće moguće ostvariti [10].

Demografski podatci o darivateljima organa

Srednja dob ostvarenih darivatelja organa u KBC-u Rijeka u posljednje tri godine iznosila je 53,3 godine u 92 realizirana donora. Navedena dob odgovara srednjoj dobi darivatelja u Španjolskoj. Iz navedenog evidentno je kako se transplantacijska medicina danas suočava s činjenicom da raspoloživi organi za presađivanje dolaze od sve starije i starije populacije s povišenim rizikom razvoja dodatnih komplikacija tijekom i nakon transplantacije. U situacijama u kojoj su darivatelji organa prosječne dobi starije od 50 godina, kvaliteta intenzivnog liječenja dodatno dobiva na znače-



Slika 3. Usporedba godišnje stope ostvarenih darivatelja organa na nacionalnoj razini i u KBC-u Rijeka za razdoblje od 2010. do 2014. godine prema podacima Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske iz siječnja 2015. godine.

nju. Naime, u bolesnika s teškim oštećenjima mozga te potencijalnih i aktualnih darivatelja starijih od 50 godina, povišen je rizik razvoja dodatnih komplikacija te akutnih oštećenja somatskih organa tijekom intenzivnog liječenja budući je njihova fiziološka rezerva smanjena [11]. Na taj način somatski organi postaju neodgovarajući ili manje pogodni za buduće moguće presađivanje.

U KBC-u Rijeka realiziran je i najmlađi darivatelj organa u Hrvatskoj i široj regiji u 2014. godini. Preminulo novorođenče imalo je 17 dana kada se razvila smrt mozga. Organi raspoloživi za presađivanje bili su srce, jetra i bubrezi, a transplantirani su u vrlo male djece. Realizacija donora tako mlade životne dobi, osim što je bila psihološki i organizacijski vrlo zahtjevna, predstavljala je i značajan stručni izazov za bolnički koordinacijski transplantacijski i pedijatrijski tim. S druge strane, najstariji realizirani darivatelj organa u posljednje tri godine u KBC-u Rijeka imao je 86 godina.

Stupanj odbijanja darivanja organa

Prosječan stupanj odbijanja članova obitelji uzimanju organa za presađivanje od moždano mrtvih bolesnika u Hrvatskoj iznosi oko 20%. Temeljem naše zakonske regulative i deontoloških preporuka Liječničke komore obitelji preminulog, koji je potencijalni darivatelj organa, neizostavno se prilazi i razgovara u svezi mogućnosti uzimanja organa za presađivanje. Navedeni nacionalni stupanj protivljenja obitelji uzimanju organa odgovara iskustvima u Španjolskoj i smatra se odličnim rezultatom u Europi. Interesantno je napomenuti kako je u nizu razvijenih europskih i skandinavskih zemalja, stupanj odbijanja uzimanju organa od strane članova bliske obitelji značajno veći i ponegdje iznosi i više od 50%. Spomenuti rezultat je naizgled zbunjujući budući ankete koje se provode u živih, potencijalnih darivatelja redovno izvještavaju o značajno većoj suglasnosti (> 90%) i podržavanju darivanja organa i transplantacijskog liječenja. Evidentno je kako se ipak radi samo o deklarativnom izjašnjavanju i iznošenju stava o doniranju organa na koje, u realnoj situaciji, može utjecati niz ostalih čimbenika koji nisu povezani samo s prethodnim mišljenjem obitelji o doniranju. Povjerenje od strane članova obitelji u medicinsku skrb koja je pružena preminulom te kvaliteta komunikacije obitelji s liječničkim timom, koji je liječio njihovog najmilijeg, najvažniji su čimbenici koji imaju odlučujuću ulogu u njihovom konačnom stavu. U tom segmentu u KBC-u Rijeka također su zabilježeni rezultati visoke međunarodne vrijednosti. Naime, u posljednje tri i pol godine zabilježena su samo tri odbijanja na 114 realiziranih darivatelja organa, iz čega je razvidno da je stupanj protivljenja obitelji iznosio samo 2,5%, što je oko 10-ak puta manje u odnosu na nacionalnu razinu. Iznimno nizak stupanj protivljenja obitelji također govori u prilog činjenici s koliko pažnje, umješnosti i empatije se prilazi i razgovara s obitelji preminulih kao i o visokoj svijesti ljudi regije o značenju darivanja organa. Važno je napomenuti kako nije zamijećeno da se pripadnici pojedinih etničkih ili

religioznih skupina posebno protive odbijanju organa u KBC-u Rijeka, što se često navodi kao razlog odbijanja u drugim regijama ili nacionalnim matičnim državama nekih etničkih skupina [12].

Utjecaj kvalitete intenzivne medicine na darivanje organa

Učinkovitost bolničkih sustava darivanja organa u svrhu liječenja u direktnoj je ovisnosti i korelira s kvalitetom intenzivne medicine koja se provodi u bolnicama te je ovisan o kompetencijama i stalnoj dostupnosti bolničkih transplantacijskih koordinatora (24 sata/365 dana). Proaktivan pristup cjelokupnog bolničkog sustava donorskom programu presudan je za njegov uspjeh. Iznimno visoka uspješnost donorskog programa u KBC-u Rijeka, dokaz je kako je navedena simbioza u cijelosti postignuta.

Bolnički koordinacijski transplantacijski tim

Bolnički transplantacijski koordinacijski tim od 2006. godine čine glavni bolnički transplantacijski koordinator prof. dr. sc. Željko Župan, dr. med. anesteziolog-intenzivist te dvoje pomoćnika Branka Martinović-Sladoje, dr. med. nefrolog i Mladen Ivanovski, dr. med. anesteziolog, intenzivist. Sve članove tima imenuje Ministarstvo zdravlja, a broj članova tima određuje se temeljem prethodnih rezultata donorskog programa. Do kraja 2014. navedeni bolnički koordinacijski tim obavljao je i niz dužnosti vezanih uz organizaciju kompletnog transplantacijskog programa KBC-a Rijeka. Ministarstvo zdravlja je zadatke iz transplantacijske medicine preusmjerilo na članove novoformljenih bolničkih transplantacijskih centara, dok je donorski program u cijelosti ostao u domeni odgovornosti bolničkih transplantacijskih koordinatora.

Visoko motivirani intenzivisti imaju ključnu ulogu u djelotvornom bolničkom donorskom sustavu, a specijalisti drugih kliničkih grana medicine imaju ne manje važnu savjetodavnu ulogu. O bolesnicima s teškim oštećenjima mozga, te potencijalnim i aktualnim darivateljima organa skrbe intenzivisti, koji najbolje poznaju patofiziološka zbivanja, klinički tijek te prirodu njihove bolesti. Održavanje potencijalnih i aktualnih darivatelja organa stručno je izuzetno zahtjevno. Naime, smatra se kako održavanje samo jednog darivatelja organa iziskuje znanja, vještine, kompetencije te energiju koja je potrebna za istodobno vođenje 5 do 7 drugih životno ugroženih bolesnika intenzivne medicine [13]. Upravo stoga u najuspješnijem hrvatskom i španjolskom donorskom modelu bolnički transplantacijski tim koordinatora čine u pravilu intenzivisti, a preporuka je da jedan od članova tima bude visoko pozicioniran u bolničkoj hijerarhijskoj strukturi. S navedene pozicije, naime, neusporedivo je brže i učinkovitije rješavati niz organizacijskih problema koji se susreću pri realizaciji potencijalnih u aktualne darivatelje organa [5,14].

Činjenica koje ponekad zbunjuje nestručnu javnost je da su intenzivisti koji sudjeluju u liječenju bolesnika s teškim oštećenjem mozga ujedno i transplantacijski bolnički koordinatori. Navedeno je rezultat neznanja i nepoznavanja ove problematike. Suštinski, realizacija i održavanje darivatelja organa predstavlja nastavak i nadovezuje se na prethodno intenzivno liječenje bolesnika, kojim se unatoč razvoja smrti mozga uspjela održati zadovoljavajuća hemodinamska stabilnost i cirkulacija te spriječio nastup zastoja srca i višeorganskog zatajivanja.

ZAKLJUČAK

Hrvatska je jedna od vodećih zemalja u svijetu po broju ostvarenih kadaveričnih darivatelja organa za transplantacijsko liječenje, a KBC Rijeka je već nekoliko godina uzastopno najbolja hrvatska bolnica s iznimnim rezultatima ostvarenim u darivanju organa, prepoznatim i priznatim i na svjetskoj razini.

Literatura

- [1] Podatci Ministarstva zdravlja, raspoloživo na web adresi: http://www.zdravlje.hr/programi_i_projekti/transplantacijski_program/statistika, zadnji pristup 1. listopada 2015. godine
- [2] Eurotransplant, Annual Report 2014, izdano od Edine Samuel 2015, Laiden, Nizozemska, raspoloživo na web adresi: <https://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject>
- [3] IRODaT, International Registry in Organ Donation and Transplantation, <http://www.irodat.org>, prosinac 2014. godine, zadnji pristup 1. listopada 2015. godine
- [4] Organ donation and transplantation activities, 2015; raspoloživo na web adresi: <https://www.transplant-observatory.org>, zadnji pristup 30. rujna 2015. godine
- [5] Župan Ž. The proposed 2011-2016 national strategy for timely and optimal management of organ and tissue donors. *Medix* 2011;17(92/93):149-55.
- [6] European Commission: Journalist workshop on organ donation and transplantations. Recent facts and figures. Brussels, 2014.
- [7] Rudge C, Matesanz R, Delmonico FL i sur. International practice of organ donations. *BJA* 2012; 108(S1):48-55.
- [8] Smith M, Murphy P. A historic opportunity to improve organ donation rates in the UK. *Br J Anaesth* 2008; 100 (6):735-37.
- [9] Matesanz R, Domonques-Gil B. Strategies to optimize deceased organ donation. *Transpl Review* 2007;21(4):177-88.
- [10] Shepherd L, O'Carroll RE, Ferguson E. An international comparison of deceased and living organ donation/transplant rates in opt-in and opt-out systems: a panel study. *BMC Medicine* 2014;12:131-34.
- [11] Rosenblum AM, Li AH, Roels L, Stewart B i sur. Worldwide variability in deceased organ donation registries. *Transpl Int* 2012;25:801-11.
- [12] Ghorani F, Khoddami-Visheth B, Ghobadi O i sur. Causes of family refusal for organ donation. *Transplant Proceed* 2011;43(2):405-6.

- [13] Wood KE, McCartney J. Managemnt of the potential organ donor. *Transpl Review* 2007; 21(4):204-18.
- [14] Good practice guidelines in the process of organ donation. National Transplant Organisation, Ministry of Health, Spain, 2011.

Organ Donation Program in Croatia and the University Hospital Center Rijeka

Summary

Croatia is one of the leading countries in the world regarding the number of realized cadaveric organ donors with approximately 90 performed transplantations of solid organs per one million inhabitants during last five years. University Hospital Center (UHC) Rijeka is the most successful hospital in Croatia concerning the results of organ donation program. Approximately one-quarter of all solid organs which was harvested for transplantations in Croatia came from the UHC Rijeka in the period from 2010 to 2014. The cadaveric organ donation in the region covered by the UHC Rijeka progressively increased over past ten years and reached a number of more than 100 realized organ donors per million populations (pmp) per year that is 3.6 times much higher than the national average donor rate pmp. In the UHC Rijeka, 92 organ donors were realized in the period from 2012 to 2014. An average donor age was 53.3 years and average 3.5 solid organs were procured and transplanted by one donor. Additionally, family refusal rate was only 2.5% that was ten times less than average refusal rate in Croatia and manifold lower than in most European countries where it is nearly 50%. Above mentioned successful program of cadaveric organ donation in the UHC Rijeka is a consequence of hospital intensive care medicine quality as well as of very high competences, efficiency and 24 hours per day availability of the hospital coordinators team which is responsible for development and effectiveness of hospital donor program. Also, a significant role has high level of public awerness about importance of the organ donation.

Keywords: Cadaveric Organ Donation; Croatia; Organ Donor Rate; Transplantation Medicine; University Clinical Hospital Rijeka

Adresa za dopisivanje / Corresponding author:

Prof. dr. sc. Željko Župan, dr. med.

Klinika za anesteziologiju i intenzivno liječenje

Klinički bolnički centar Rijeka

Tome Stržića 3, 51 000 Rijeka

E-mail: zzupanri@gmail.com

IMUNOSUPRESIVNI PROTOKOLI KOD TRANSPLANTACIJE BUBREGA U KLINIČKOM BOLNIČKOM CENTRU RIJEKA

Stela Živčić-Ćosić

Zavod za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju bubrega
Klinički bolnički centar Rijeka, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

Sažetak

Presadivanje bubrega je najučinkovitija metoda liječenja bolesnika u završnom stupnju kronične bubrežne bolesti. Uvođenje modernih imunosupresivnih lijekova značajno je poboljšalo rezultate liječenja transplantacijom tijekom posljednja dva desetljeća. Jednogodišnje preživljenje bolesnika je nakon transplantacije bubrega iznad 95%, a presatka iznad 90%, dok se akutna reakcija odbacivanja tijekom prve godine javlja u oko 15% primatelja. Individualizacija imunosupresivnog liječenja je izuzetno značajna za smanjenje neželjenih učinaka lijekova te komplikacija preslabog ili prekomjernog intenziteta primijenjene imunosupresije. Time se može smanjiti pobol i smrtnost koji su najčešće posljedica veće učestalosti srčanožilnih bolesti, infekcija ili zloćudnih tumora u primatelja presatka. U ovom radu prikazani su imunosupresivni protokoli koji se koriste za liječenje transplantacijom bubrega u Kliničkom bolničkom centru Rijeka te mogućnosti daljnjeg razvoja obzirom na nova dostignuća i metode liječenja u transplantaciji.

Ključne riječi: presađivanje bubrega, reakcija odbacivanja presatka, imunosupresivno liječenje, imunosupresivni protokoli, individualizacija imunosupresivnog liječenja

UVOD

Presadivanje bubrega je najbolja metoda liječenja bolesnika u završnom stupnju kronične bubrežne bolesti, ako ne postoje protivnosti. Uz moderno imunosupresivno liječenje, jednogodišnje preživljenje bolesnika je nakon transplantacije bubrega bolje od 95%, bubrežnog presatka iznad 90%, a akutna reakcija odbacivanja javlja se tijekom prve godine u oko 15% primatelja [1,2]. Najbolji rezultati liječenja postižu se

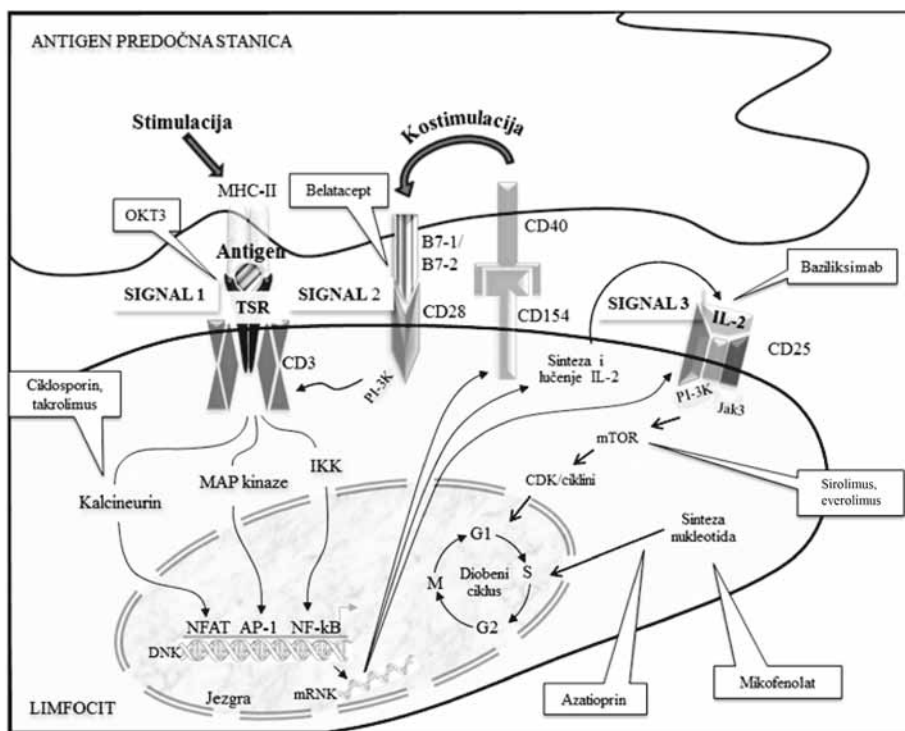
u slučajevima kada je darivatelj bubrega živi srodnik koji ima dobru podudarnost s krvnom grupom i tkivnim antigenima primatelja. Međutim, eksplantacija bubrega može imati neželjene posljedice za živog darivatelja koje su, srećom, rijetke. Transplantacijski program Republike Hrvatske temelji se na presađivanju organa umrlih donora i izuzetno je uspješan, tako da je naša zemlja prema stopi darivanja i transplantacije organa postala jedna od vodećih u svijetu [3-5].

Transplantacija bubrega i transplantacijska reakcija

Prva uspješna transplantacija bubrega izvedena je između jednojajčanih blizanaca, jer nije bilo potrebno imunosupresivno liječenje (1954., Murray). Međutim, rijetko postoji mogućnost presađivanja između jednojajčanih blizanaca (singenična transplantacija) ili potreba transplantacije bubrega na istom živom biću (autologna). Najčešće se radi alogenična transplantacija bubrega, tj. presađivanje između imunogenetski različitih individua iste vrste, a darivatelj organa može biti živa srodna ili nesrodna te umrla osoba. Ksenogenična transplantacija bubrega, tj. presađivanje između dviju jedinki iz različitih vrsta, je u fazi istraživanja.

Nakon presađivanja organa dolazi do razvoja transplantacijske reakcije. Ova imunosna reakcija usmjerena je prvenstveno prema AB0 antigenima i stranim antigenima tkivne podudarnosti (engl. *major histocompatibility complex*, MHC) koji u ljudi predstavlja humani leukocitni antigen (HLA) kompleks, ali i drugim nepodudarnim antigenima presatka. Razlikuje se hiperakutna, akutna (koja može biti pretežito posredovana stanicama i/ili protutijelima) te kronična reakcija odbacivanja presatka. Do hiperakutne reakcija odbacivanja dolazi vrlo rijetko, jer se poštuje AB0 podudarnost i neposredno prije presađivanja radi se rutinska provjera je li test križne reakcije (između seruma primatelja i limfocita darivatelja) negativan. U razvoju kronične reakcije odbacivanja značajnu ulogu ima imunost posredovana protutijelima. Često se umjesto kronične reakcije odbacivanja koristi naziv intersticijska fibroza (IF) i tubularna atrofija (TA), jer oštećenju presatka i gubitku njegove funkcije doprinose i brojni neimunosni čimbenici, primjerice arterijska hipertenzija ili nefrotoksično djelovanje lijekova [2,6].

Za razvoj imunosnog odgovora koji rezultira uništenjem presatka potrebne su mononuklearne stanice koje mogu migrirati, antigen predočne stanice, topljivi medijatori kao što su citokini te efektorske stanice koje napadaju presađak i uzrokuju njegovo oštećenje. Transplantacijska reakcija započinje prepoznavanjem aloantigena na predočnim stanicama od strane limfocita T, ali je osim signala preko T staničnog receptora neophodan i drugi signal, tzv. kostimulacija, da bi došlo do potpune aktivacije limfocita T i proizvodnje interleukina-2 (IL-2) (slika 1).



Slika 1. Mehanizam djelovanja imunosupresivnih lijekova

Legenda: MHC: glavni sustav tkivne podudarnosti, prema engl. *major histocompatibility complex*; TSR: T stanični receptor; IL-2: Interleukin-2; PI-3K: fosfatidilinozitol-3 kinaza; Jak: Janus kinaza; MAP kinaze: mitogenom aktivirane protein kinaze; IKK: inhibitor κ B kinaza; CDK: ciklin-ovisne kinaze, prema engl. *cyclin-dependent kinases*; DNK: deoksiribonukleinska kiselina; mRNK: glasnička ribonukleinska kiselina, prema engl. *messenger ribonucleic acid*; NFAT: jezgrin čimbenik aktiviranih limfocita T, prema engl. *nuclear factor of activated T cells*; AP-1 aktivacijska bjelančevina 1, prema engl. *activator protein-1*; NF: jezgrin čimbenik, prema engl. *nuclear factor*.

Najvažniji kostimulacijski signali odvijaju se između molekula CD28 i CD154 (CD40 ligand) na limfocitima T te površinskih molekula B7 i CD40 na antigen predodnim stanicama. IL-2 i drugi citokini uzrokuju klonalnu ekspanziju aloreaktivnih stanica, koje putem efektorskih mehanizama dovode do proizvodnje protutijela od strane plazma stanica, do razvoja odgođenog tipa preosjetljivosti kojega uzrokuju makrofazi i stanice prirodne ubojice (engl. *Natural Killer*, NK) ili do indukcije apoptoze i lize stanica presatka putem citotoksičnih CD8⁺ imfocita T [2,6,7].

Temeljni imunosupresivni lijekovi

Za suzbijanje transplantacijske reakcije potrebno je imunosupresivno liječenje. Tijekom 60-tih i 70-tih godina temeljni imunosupresivni protokol činili su kortiko-

steroidi i azatioprin, a u indukciji se koristio antilimfocitni globulin. Uvođenjem inhibitora kalcineurina ciklosporina (1980-tih godina), koji smanjuje aktivaciju limfocita, značajno se smanjila učestalost reakcija odbacivanja i izrazito se poboljšalo preživljenje presatka. Tijekom 1990-tih godina uvedeni su i drugi vrlo učinkoviti imunosupresivni lijekovi, kao što su baziliksimumab, takrolimus, mikofenolat i mTOR inhibitori.

Osnovne skupine imunosupresivnih lijekova koji se koriste u raznim imunosupresivnim protokolima su slijedeće [2,8]:

- **Inhibitori kalcineurina:** takrolimus ili ciklosporin
- **Antiproliferativni lijekovi:** mikofenolat (mofetil mikofenolat ili mikofenolna kiselina), azatioprin ili mTOR inhibitori
- **Kortikosteroidi:** metilprednizolon ili prednizon
- **Antilimfocitna protutijela:** monoklonska (npr. baziliksimumab) ili poliklonska (npr. antitimocitni globulin)

U Europi i Sjedinjenim Američkim Državama najčešće se kao inhibitor kalcineurina primjenjuje takrolimus koji je, u usporedbi s ciklosporinom, učinkovitiji i ima bolji profil neželjenih djelovanja. Među antiproliferativnim lijekovima, lijek izbora je mikofenolat koji djeluje samo u aktiviranim limfocitima. Reverzibilnom inhibicijom inozin monofosfat dehidrogenaze (IMPDH) mikofenolat inhibira put *de novo* sinteze guanozin nukleotida, čime izražava jaki citostatski učinak na limfocite (nema rezervnog puta) i suprimira proizvodnju protutijela koju potiču limfociti B. U usporedbi s mikofenolatom, azatioprin je jeftiniji, ali manje selektivan i slabije učinkovit u suzbijanju akutne reakcije odbacivanja i proizvodnje protutijela od strane plazma stanica. Sirolimus (rapamicin) i everolimus inhibicijom kinaze „target of rapamycin“ (mTOR) smanjuju proliferaciju stanica. Oni se rjeđe koriste u ranom poslijetransplantacijskom razdoblju, jer imaju nefrotoksični učinak i mogu ometati cijeljenje rane. Kortikosteroidi su vrlo značajni imunosupresivni lijekovi, ali imaju brojna neželjena djelovanja. Oni blokiraju ekspresiju gena za citokine u makrofagima i limfocitima te imaju široko nespecifično antilimfocitno, imunosupresivno i protuupalno djelovanje. Kod uvođenja (indukcije) imunosupresivnog liječenja u perioperacijskom razdoblju, često se koriste monoklonska protutijela na α lanac interleukin-2 receptora (baziliksimumab) ili poliklonska citotoksična protutijela (antitimocitni globulin). Antitimocitni globulin ima snažniji imunosupresivni učinak i dovodi do deplecije limfocita [2,8,9].

Imunosupresivni lijekovi primjenjuju se u raznim kombinacijama jer imaju sinergijski ili aditivni učinak, a različitim mehanizmima djeluju na suzbijanje transplantacijske reakcije. Primjerice, stimulaciju preko T-staničnog receptora (TSR) može blokirati OKT3 (orthoclone T3) monoklonsko protutijelo. Ovaj lijek se više

ne proizvodi, ali su u tijeku ispitivanja s humaniziranim pripravkom OKT3-a, kod kojeg su neželjene reakcije puno rjeđe. Kostimulacijski signal se može suzbiti belataceptom, međutim ovaj lijek kod nas još nije registriran. Skupina inhibitora kalcineurina sprječava daljnji prijenos signala koji bi uzrokovao prepisivanje gena za proizvodnju citokina, od kojih je najznačajniji IL-2. Ako se reakcija nastavi i dođe do lučenja IL-2, njegovo vezivanje za limfocite možemo spriječiti primjenom blokatora IL-2 receptora baziliksimumaba. Inhibicija nije potpuna, tako da IL-2 uzrokuje aktivaciju mTOR puta, što se može suzbijati mTOR inhibitorima (sirolimus, everolimus). Ako dođe do aktivacije staničnog ciklusa, mikofenolat i azatioprin blokiraju sintezu nukleotida i time stanični ciklus (slika 1) [2,8,9].

IMUNOSUPRESIVNI PROTOKOLI KOJI SE KORISTE U KLINIČKOM BOLNIČKOM CENTRU RIJEKA

Imunosupresivni protokoli koji se koriste u našem transplantacijskom centru sastavljeni su od kombinacija temeljnih imunosupresivnih lijekova, a služe prilagođavanju intenziteta imunosupresije potrebama primatelja. Protokoli se razlikuju, primjerice ovisno o karakteristikama primatelja ili darivatelja, njihovoj imunogenetskoj sličnosti, čimbenicima kirurškog postupka transplantacije ili trajanju hladne ishemije presatka. Navedene doze imunosupresivnih lijekova često treba mijenjati, npr. zbog kliničkih i imunosnih karakteristika primatelja ili razvoja neželjenih učinaka.

Imunosupresivni protokol kod transplantacije bubrega živog srodnog darivatelja

Transplantacija bubrega živog srodnog darivatelja pruža primatelju brojne prednosti, primjerice bolju podudarnost unutar HLA (darivatelji su najčešće roditelji, sestra ili brat), manji komorbiditet, bolju funkciju presatka te bolje preživljenje presatka i primatelja. Kada bolesnik ima živog darivatelja, možemo planirati termin operacijskog zahvata i izvesti preemtivnu transplantaciju bubregu, tj. prije liječenja dijalizom. Postoji i mogućnost AB0 nepodudarne transplantacije bubrega, jer je dovoljno vremena da se prije zahvata modificira imunosni odgovor primatelja. Prema podacima iz svijeta, procjenjuje se da je udio transplantacija bubrega živih darivatelja preko 40%, dok je u Republici Hrvatskoj manji od 5% [3,4].

Tri dana prije planiranog zahvata uvodimo imunosupresivno liječenje peroralnim pripravcima: takrolimus ~0,08 mg/kg dnevno (rijetko ciklosporin ~4 mg/kg dnevno) i mofetil mikofenolat 2 g dnevno (rjeđe mikofenolna kiselina 1,44 g dnevno). Na dan transplantacije, bolesnici dobivaju prije operacijskog zahvata 20 mg baziliksimumaba, a tijekom operacijskog zahvata i prije vaskularnih anastomoza 500

mg metilprednizolona u intravenskoj infuziji. Nakon transplantacije nastavljamo liječenje mikofenolatom u dozi od 2 g dnevno, a dozu takrolimusa titriramo do ciljane razine od 10 ng/ml (ciklosporina do C_0 200 ng/ml). Četvrtog poslijeoperacijskog dana bolesnici primaju drugu dozu baziliksima (20 mg). Liječenje kortikosteroidima ne nastavljamo rutinski, nego se metilprednizolon uvodi samo ukoliko dođe do reakcije odbacivanja. Nakon pulsniha doza, koje se primjenjuju tijekom 3-5 dana, nastavljamo s 20 mg metilprednizolona dnevno, uz vrlo postupno smanjenje do doze održavanja od 4 do 8 mg dnevno.

Standardni imunosupresivni protokol kod transplantacija bubrega umrle osobe

Neposredno prije operacije, a nakon što je ustanovljen negativan rezultat križne reakcije, bolesnik dobiva 2 g mikofenolat mofetila na usta i 20 mg baziliksima u intravenskoj infuziji. Tijekom operacijskog zahvata se, prije vaskularnih anastomoz, daje 500 mg metilprednizolona u intravenskoj infuziji. Nakon operacije nastavljamo s mofetil mikofenolatom u dnevnoj dozi od 2 g (ili mikofenolnom kiselinom 1,44 g dnevno) i takrolimusom (ciljna razina 10 ng/ml; rjeđe ciklosporin, ciljna razina C_0 200 ng/ml). Metilprednizolon najčešće dajemo prvog poslijeoperacijskog dana u dozi od 250 mg te postupno smanjujemo dnevnu dozu do 20 mg petog dana po operaciji. Drugu dozu baziliksima dajemo četvrtog dana po operaciji. U većine bolesnika dozu metilprednizolona postupno smanjujemo do 8 mg dnevno na kraju prvog mjeseca, potom do 4 mg dnevno tri mjeseca nakon transplantacije. Ukoliko procijenimo da kod bolesnika postoji slab rizik od odbacivanja, kortikosteroide ukidamo već u prvom tjednu nakon operacije. Ne preporučuje se ukidanje kortikosteroida ako je njihova primjena trajala duže od tjedan dana, a i više od tri mjeseca nakon transplantacije njihovo ukidanje povećava rizik za akutno odbacivanje presatka. S druge strane, nije sigurno da su kortikosteroidi štetni ako se uzimaju u niskoj dozi, npr. 4 mg metilprednizolona dnevno. U bolesnika koji nisu imali akutnu reakciju odbacivanja presatka, tri do četiri mjeseca nakon transplantacije postupno smanjujemo intenzitet imunosupresije.

Imunosupresivni protokol kod transplantacije bubrega primatelju s povećanim rizikom za odbacivanje

Rizik za odbacivanje presatka povećan je, primjerice, u mlađih primatelja, u slučaju loše HLA podudarnosti između primatelja i darivatelja, senzibilizacije primatelja na HLA antigene (prisustvo panel-reaktivnih protutijela, PRA), odgođenog preuzimanja funkcije presatka ili duge hladne ishemije presatka. U tim slučajevima često umjesto IL2R blokatora baziliksima primjenjujemo antitimocitni globulin tijekom 7-9 dana i veću ciljnu razinu takrolimusa (10-12 ng/ml). Nakon intraoperativne primjene metilprednizolona u dozi od 500 mg, dozu postupno smanjujemo do

20 mg dnevno petog poslijeoperacijskog dana. Najčešće nastavljamo sa smanjenjem dnevne doze za 4 mg svakih mjesec dana do doze od 8 mg dnevno. Nakon šest mjeseci od transplantacije, kod većine bolesnika dozu lijeka još smanjujemo na 4 mg dnevno, ali ga ne ukidamo.

Transplantacija bubrega darivatelja prema proširenim kriterijima ili kod povećanog rizika za odgođeno preuzimanje funkcije presatka

Darivatelji prema proširenim kriterijima većinom su darivatelji u dobi od 60 ili više godina, ili darivatelji koji su stariji od 50 godina i imaju dva od sljedeća tri čimbenika rizika: arterijsku hipertenziju, kreatinin u serumu $>130 \mu\text{mol/l}$, cerebrovaskularni uzrok smrti [10]. Međutim, i drugi čimbenici mogu ukazivati da se radi o darivatelju prema proširenim kriterijima, primjerice uznapredovala srčanožilna bolest. Bubrezi takvih darivatelja presađuju se prvenstveno starijim bolesnicima, a u indukciji imunosupresivnog liječenja primjenjujemo antitimocitni globulin (tijekom 3-5 dana) ili baziliksimumab (0. i 4. dan), ovisno o karakteristikama primatelja i prema individualnoj procjeni. Primjenu takrolimusa odgađamo do drugog poslijeoperacijskog dana, a ciljna razina je niža (6-8 ng/ml; kod ciklosporina C_0 150 ng/ml). Dozu metilprednizolona postupno smanjujemo do 20 mg dnevno petog poslijeoperacijskog dana, 16 mg dnevno dva tjedna nakon transplantacije, a potom svakih mjesec dana nakon transplantacije dnevnu dozu smanjujemo za 4 mg, do dnevne doze od 8 mg. Lijek se u toj dozi nastavlja davati do kraja šestog mjeseca po transplantaciji, a nakon toga se doza najčešće smanjuje na 4 mg dnevno.

Liječenje akutne reakcije odbacivanja

Kod akutnog pogoršanja funkcije presatka treba isključiti reakciju odbacivanja i/ili druge komplikacije, primjerice kirurške, infekcije ili nefrotoksično djelovanje lijekova. Uz današnje imunosupresivno liječenje, reakcija odbacivanja je najčešće asimptomatska i manifestira se tek pogoršanjem funkcije presatka, tj. porastom koncentracije serumskog kreatinina, što je kasni pokazatelj i ukazuje na značajno patohistološko oštećenje. Rjeđe se javljaju drugi znaci, primjerice smanjenje diureze, vrućica ili palpatorna bolnost presatka. Reakciju odbacivanja prije uvođenja liječenja treba potvrditi biopsijom presatka, ukoliko se može učiniti istog dana. Patohistološkim pregledom može se ustanoviti da li se radi o odbacivanju koje je posredovano pretežno stanicama ili protutijelima, koliko je intenzivna imunosna reakcija te u kojoj mjeri su prisutne kronične promjene na presatku. Nalaz biopsata, koji se opisuje prema međunarodnoj klasifikaciji (Banff), vrlo je značajan u odabiru liječenja reakcije odbacivanja [11,12].

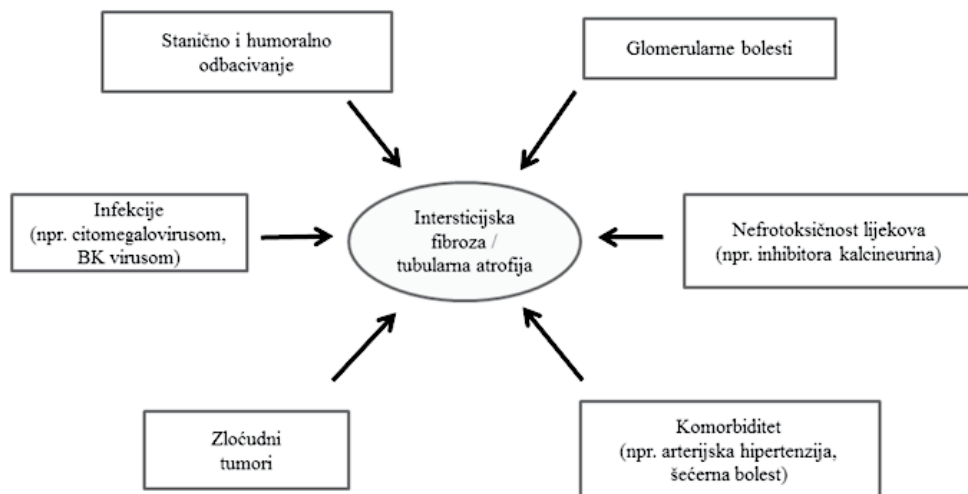
Akutnu reakciju odbacivanja posredovanu stanicama liječi se pulsni dozama metilprednizolona do 10 mg/kg (maks. 1000 mg) dnevno intravenski tijekom tri dana. Ako je reakcija odbacivanja rezistentna na kortikosteroide, vrlo intenziv-

na ili se nakon kratkog vremena ponavlja, treba primijeniti antitimocitni globulin (npr. Thymoglobulin® 1,5 mg/kg dnevno tijekom 3-14 dana). Reakciju odbacivanja koja je pretežno posredovana protutijelima najčešće se suzbija primjenom plazmafereze, intravenskih imunoglobulina i / ili rituksimabom (anti-CD20 monoklonsko protutijelo). U našem centru najčešće primjenjujemo plazmaferezu i visoku dozu imunoglobulina, tj. 1-2 g/kg tjelesne težine bolesnika. U tijeku su studije koje trebaju utvrditi optimalno liječenje reakcije odbacivanja posredovane protutijelima.

Uz intenzivno imunosupresivno liječenje, kao što je to i u ranom poslijetransplantacijskom razdoblju, primjenjuje se profilaksa ulkusne bolesti, infekcije i flebotromboze. Ako na primijenjeno liječenje reakcije odbacivanja ne dođe do zadovoljavajućeg oporavka funkcije presatka, treba razmotriti potrebu za kontrolnom biopsijom.

INDIVIDUALIZACIJA IMUNOSUPRESIVNOG LIJEČENJA

Imunosupresivno liječenje treba prilagoditi potrebama bolesnika. Primjerice u starijih primatelja, bolesnika koji su dugo liječeni dijalizom ili bolesnika s kroničnim hepatitisom, potreban je niži intenzitet imunosupresije. U transplantacijskoj medicini prati se stalni porast prosječne dobi primatelja organa i širenje kriterija za prihvatanje primatelja i darivatelja organa (komorbiditet, AB0 i HLA podudarnost). Za odabir primjerenog intenziteta imunosupresivnog liječenja značajna je dobra pro-



Slika 2. Kronično oštećenje presatka

Legenda: Imunosni i neimunosni čimbenici uzrokuju gubitak funkcije presatka uslijed kroničnog oštećenja te razvoja intersticijske fibroze i tubularne atrofije.

cjena karakteristika primatelja te njegovo adekvatno kliničko i imunološko praćenje. Prekomjerna doza imunosupresivnih lijekova uzrokuje brojne komplikacije, primjerice nefrotoksični učinak, srčanožilne bolesti, šećernu bolest, dislipidemiju, infekcije i zloćudne tumore. Pema podacima iz literature i rezultatima našeg centra, oko polovine funkcionirajućih bubrežnih presađaka gubi se zbog smrti primatelja, a vodeći uzroci smrti su srčanožilna bolest, infekcije i zloćudni tumori [13,14]. Drugi najčešći uzrok gubitka funkcije presatka su odbacivanje te povratni ili novonastali glomerulonefritis presatka. Preslab intenzitet imunosupresije povećava učestalost odbacivanja presatka ili kronične nefropatije presatka (slika 2).

NOVI PRISTUPI I IMUNOSUPRESIVNI PROTOKOLI

U svrhu bolje prilagodbe imunosupresivnog liječenja, ispituju se brojne metode invazivnog i neinvazivnog monitoringa imunskog odgovora bolesnika i funkcije presatka. U tijeku su studije koje ispituju značaj redovnih biopsija presatka u određenim vremenskim intervalima (protokol biopsije) kojima se može ustanoviti subklinička reakcija odbacivanja (kod uredne funkcije presatka), ali i druge patohistološke promjene na presatku. Protokol biopsije presatka otkrivaju znakove reakcije odbacivanja u oko 5-25% primatelja s urednom funkcijom presatka u prvim mjesecima nakon transplantacije [15]. Međutim, glavni nedostatak ovog načina monitoriranja je da je kod biopsije riječ o invazivnoj metodi koja može imati ozbiljne komplikacije. Stoga se intenzivno istražuju nove tehnike koje, pored određivanja protutijela usmjerenih protiv stanica presatka i biljega stanične aktivacije, uključuju prikazivanje gena te određivanje bjelančevina i metabolita u krvi, mokraći i biopsatu presatka.

Ishod liječenja transplantacijom nastoji se poboljšati novijim i učinkovitijim imunosupresivnim lijekovima i protokolima. U Europi i državama Sjeverne Amerike većina primatelja bubrežnog presatka prima takrolimus i mikofenolat, a sve je veći udio bolesnika bez kortikosteroida u imunosupresivnoj terapiji održavanja. Provedene su kliničke studije s lijekom belatacept koji je inhibitor kostimulacije posredovane B7-CD28 ligandom. Belatacept se u protokolima koristi umjesto inhibitora kalcineurina, a njegova je prednost što nema nefrotoksični učinak i omogućava bolje preživljenje presatka [16]. Noviji, vrlo učinkoviti lijekovi su inhibitor proteasoma bortezomib koji inducira apoptozu stanica koje proizvode puno bjelačevina, kao što su plazma stanice, te inhibitor komplementa ekulizumab koji je monoklonsko anti-C5 protutijelo. Sustav komplementa je značajan u interakciji prirodene i stečene imunosti, uključen je u stimulaciju limfocita T i B, a njegove terminalne komponente su značajne za destrukciju presatka [2,17].

U svijetu se sve češće presađuju organi živih darivatelja koji imunološki „nisu podudarni“ s primateljem [18,19]. U takvim slučajevima poželjna je križna razmje-

na organa između parova nepodudarnih živih darivatelja i primatelja organa. Takvi programi razmjene organa su vrlo uspješni ako pokrivaju veliku populaciju, primjerice u Sjedinjenim Američkim Državama, gdje se mogu formirati dugi lanci parova nepodudarnih primatelja i živih darivatelja organa. Ako ne postoji takva mogućnost, može se učiniti transplantacija bubrega AB0 nepodudarnom primatelju ili bolesniku koji ima donor-specifično protutijelo. Prije takvog postupka transplantacije, neophodna je modifikacija imunosupresivnog odgovora primatelja vrlo intenzivnom imunosupresijom, što može imati ozbiljne posljedice. K tome, dolazi do imunizacije primatelja na tuđe antigene čime se smanjuju izgledi za eventualnu retransplantaciju bubrega.

Zbog velikog broja transplantacija organa u našoj zemlji, očekujemo porast udjela imuniziranih bolesnika kojima će trebati retransplantacija. Kod postupaka desenzibilizacije treba značajno smanjiti ili odstraniti cirkulirajuća donor specifična protutijela (npr. plazmaferезom, imunoadsorpcijom) te suzbiti imunosni odgovor različitim kombinacijama lijekova kao što su primjerice intravenski imunoglobulini, rituksimab (anti-CD20 monoklonsko protutijelo), bortezomib i ekulizumab. Kombinacijom ovih lijekova može se izbjeći potreba za splenektomijom, međutim ovi lijekovi mogu uzrokovati ozbiljne posljedice, poput razvoja infekcija, zloćudnih tumora, autoimunih i srčanožilnih bolesti te povećan mortalitet.

Cilj transplantacije je postizanje specifične tolerancije, tj. tolerancije presatka bez imunosupresivnog liječenja i uz normalan imunosni odgovor prema drugim antigenima, čime bi se značajno smanjio morbiditet i mortalitet. Među različitim strategijama kojima se to pokušava postići, uspješnim se pokazalo presađivanje koštane srži između HLA-identičnih darivatelja te potom bubrega istog darivatelja. Vrlo su zanimljiva istraživanja imunosupresivnog učinka autolognih, donor-specifičnih ili drugih alogenih matičnih stanica (izoliranih primjerice iz periferne krvi, koštane srži ili drugog tkiva), regulacijskih limfocita T (Treg) i regulacijskih makrofaga. U tim ispitivanjima većinom se primjenjuje i ablacija koštane srži te kratkotrajno intenzivno imunosupresivno liječenje [20-23]. Terapijski postupci stanicama mogu dovesti do revolucionarnog preokreta u kliničkoj transplantaciji, ali se prvo mora utvrditi sigurnost i učinkovitost tog načina liječenja te moguće kratkoročne i dugoročne posljedice za primatelja presatka.

Literatura

- [1] Süsal C. A Collaborative Transplant Study. Outcome graphs. *Dostupno na:* <http://www.ctstransplant.org/public/graphics.shtml>.
- [2] Hricik DE. Transplant immunology and immunosuppression: Core curriculum 2015. *AJKD*. 2015;65(6):956-66.
- [3] Global Observatory on Donation & Transplantation (GODT). Organa Donation and Transplantation Activities 2012. *Dostupno na:* <http://issuu.com/o-n-t/docs/2012ad>.
- [4] International figures on organ donation and transplantation - 2013. Newsletter Transplant. 2014;19(1):4-7. *Dostupno na:* <http://www.transplant-observatory.org/SiteCollectionDocuments/newsletter2014.pdf>.
- [5] Živčić-Ćosić S, Bušić M, Župan Ž, Pelčić G, Anušić Juričić M, Jurčić Ž i sur. Development of the Croatian model of organ donation and transplantation. *Croat Med J*. 2013;54(1):65-70.
- [6] Z. Trobonjača, S. Živčić-Ćosić, J. Lisjak. Imunobiologija presađivanja bubrega. *Medicina fluminensis*. 2010;46(4):424-33.
- [7] Murphy KM. Antigen presentation to T lymphocytes. *Janeway's Immunobiology*. 8.izd. New York: Garland Science, Taylor & Francis Group, LLC; 2012, str. 201-33.
- [8] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9 Suppl 3:S1-155. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x.
- [9] Živčić-Ćosić S, Trobonjača Z, Rački S. Immunosuppressive treatment for kidney transplantation. *Prilozi*. 2011 Dec;32(2):87-103. <http://www.manu.edu.mk/prilozi>.
- [10] Port FK, Bragg-Gresham JL, Metzger RA, Dykstra DM, Gillespie BW, Young EW i sur. Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors. *Transplantation*. 2002;74(9):1281-6.
- [11] Solez K, Racusen LC. The Banff classification revisited. *Kidney Int*. 2013;83(2):201-6. doi: 10.1038/ki.2012.395.
- [12] Haas M, Sis B, Racusen LC, Solez K, Glotz D, Colvin RB i sur. Banff meeting report writing committee. Banff 2013 meeting report: inclusion of c4d-negative antibody-mediated rejection and antibody-associated arterial lesions. *Am J Transplant*. 2014;14(2):272-83. doi: 10.1111/ajt.12590.
- [13] Gill JS, Abichandani R, Kausz AT, Pereira BJG. Mortality after kidney transplant failure: The impact of non-immunologic factors. *Kidney Int*. 2002;62:1875-83. doi:10.1046/j.1523-1755.2002.00640.x.
- [14] Živčić-Ćosić S, Trobonjača Z, Sladoje-Martinović B, Orlić L. Komplikacije nakon presađivanja bubrega. *Medicina fluminensis*. 2010;46(4):434-47.
- [15] Rush D. Protocol transplant biopsies: an underutilized tool in kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1:138-43. doi: 10.2215/CJN.00390705.
- [16] Durrbach A, Pestana JM, Pearson T, Vincenti F, Garcia VD, Campistol J i sur. A phase III study of belatacept versus cyclosporine in kidney transplants from extended criteria donors (BENEFIT-EXT study). *Am J Transplant*. 2010 Mar;10(3):547-57. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03016.x.
- [17] Stegall MD, Chedid MF, Cornell LD. The role of complement in antibody-mediated rejection in kidney transplantation. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8(11):670-8. doi: 10.1038/nrneph.2012.212.

- [18] Maggiore U, Oberbauer R, Pascual J, Viklicky O, Dudley C, Budde K i sur. ERA- EDTA-DESCARTES Working Group. Strategies to increase the donor pool and access to kidney transplantation: an international perspective. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(2):217-22. doi: 10.1093/ndt/gfu212.
- [19] Montgomery RA. Renal Transplantation Across HLA and ABO Antibody Barriers: Integrating Paired Donation into Desensitization Protocols. *Am J Transplant*. 2010;10:449-57. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.03001.x.
- [20] Leuning DG, Reinders ME, de Fijter JW, Rabelink TJ. Clinical translation of multipotent mesenchymal stromal cells in transplantation. *Semin Nephrol*. 2014;34(4):351-64. doi: 10.1016/j.semnephrol.2014.06.002.
- [21] Reinders MEJ, De Fijter JW, Roelofs H, Bajema IM, De Vries DK, Schaapherder AF i sur. Autologous Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stromal Cells for the Treatment of Allograft Rejection After Renal Transplantation: Results of a Phase I Study. *Stem Cells Transl Med*. 2013;2:107-11.
- [22] Trivedi HL, Vanikar AV, Kute VB, Patel HV, Gumber MR, Shah PR i sur. Pretransplant Infusion of Donor Stem Cells Open Gateway to Tolerance through Induction of Regulatory T Cells and Activation of Other Allosuppressive Immune Mechanisms – Single Centre Experience in Living Donor Renal Transplantation. *CellR4* 2013;1(3):e528.
- [23] Morath C, Schmitt A, Zeier M, Schmitt M, Sandra-Petrescu F, Opelz G i sur. Cell therapy for immunosuppression after kidney transplantation. *Langenbecks Arch Surg*. 2015;400:541-50. doi 10.1007/s00423-015-1313-z.

Immunosuppressive Protocols for Kidney Transplantation at University Hospital Center Rijeka

Summary

Kidney transplantation is the most efficacious method of treatment for patients with end-stage kidney disease. The introduction of modern immunosuppressive drugs has significantly improved the results of kidney transplantation during the past two decades. One-year recipient survival is better than 95%, allograft survival over 90%, and acute rejection episodes occur during the first posttransplant year in approximately 15% of allograft recipients. Individualization of immunosuppressive treatment is very important for a reduction of unwanted drug side-effects and complications of over- or underimmunosuppression. It may reduce morbidity and mortality which are most often consequences of a higher incidence of cardiovascular disease, infections or malignant tumors in allograft recipients. This article presents the immunosuppressive protocols for kidney transplantation at University Hospital Center Rijeka and the possibilities for further development regarding recent achievements and new methods of treatment in transplantation.

Keywords: kidney transplantation; allograft rejection episode; immunosuppressive treatment; immunosuppressive protocols; individualisation of immunosuppressive treatment

Adresa za dopisivanje / Corresponding author:

Doc. dr. sc. Stela Živčić-Čosić, dr. med.

Zavod za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju bubrega

Klinika za internu medicinu

Klinički bolnički centar Rijeka

Tome Strižića 3, 51000 Rijeka

e-mail: stela.zivcic.cosic@gmail.com

ORGANIZACIJA TRANSPLANTACIJE BUBREGA U KLINIČKOM BOLNIČKOM CENTRU RIJEKA

Lidija Orlić

Zavod za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju bubrega
Klinički bolnički centar Rijeka, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

Sažetak

Proces transplantacije bubrega zahtjeva multidisciplinarni pristup i u njemu sudjeluje cijeli niz medicinskog osoblja različitih specijalnosti. Veliki broj zakonskih i podzakonskih akata i pravilnika Republike Hrvatske regulira odnose pove-zane s transplantacijom i eksplantacijom organa.

U Hrvatskoj postoje četiri transplantacijska centra za bubreg: KBC Zagreb, KBC Rijeka, KB Merkur i KBC Osijek. Transplantacijski centri obavezni su osigu-rati probir i obradu potencijalnih primaoca bubrežnog transplantata u što kraćem vremenskom razdoblju. Uz to odgovorni su za sam proces transplantacije, pos-ttransplantacijsko liječenje, doživotno posttransplantacijsko praćenje darivatelja i primatelja bubrega. Transplantacijski program za bubreg čine: voditelj programa, klinički koordinator, administrator, psiholog i uži transplantacijski tim kojeg čine transplantacijski nefrolozi, transplantacijski urolozi/kirurzi i transplantacijski ane-steziolozi. Svaki član transplantacijskog tima mora imati određene stručne kompe-tencije i kompetencije iz područja transplantacijske medicine.

Od ulaska Hrvatske u sustav Eurotransplanta 2007. do kraja 2014. godine broj transplantacija se značajno povećao. U KBC Rijeka učinjeno je 192 transplanta-cije bubrega. Od toga 89 (46,4%) bolesnika transplantirano je iz našeg centra, a 103 (53,6%) iz ostalih dijalitičkih centara. Boljom organizacijom transplantacij-skog programa može se doprinijeti daljnjem poboljšanju kvalitete i unaprijeđe-nu transplantacije. Jedan od glavnih ciljeva našeg programa je povećanje broja transplantacija. U ostvarivanju navedenog cilja neophodan je razvoj programa preemtivne transplantacije.

Cljučne riječi: transplantacija bubrega; transplantacijski centri; transplanta-cijski program

UVOD

Proces transplantacije bubrega zahtjeva multidisciplinarni pristup i u njemu sudjeluje cijeli niz medicinskog osoblja različitih specijalnosti. Prve transplantacije bubrega u svijetu započele su pedesetih godina dvadesetog stoljeća, a u Hrvatskoj prva transplantacija bubrega učinjena je 1971. godine [1]. Svakako da su počeci u transplantaciji bili bazirani na entuzijazmu pojedinaca, ali tijekom godina proces rada se usklađivao i organizirao. Od 2007. godine Hrvatska je punopravna članica Eurotransplanta. Eurotransplant je višenacionalna organizacija koja ima visoki stupanj kontrole kvalitete rada [2]. U svrhu usklađivanja (kako uzimanja organa tako i u samom postupku transplantacije), postupci su morali biti standardizirani i kod nas.

Organizacija i zadaci transplantacijskih i dijalitičkih centara u hrvatskoj

Veliki broj zakonskih, podzakonskih akata i pravilnika Republike Hrvatske regulira odnose povezane s transplantacijom i eksplantacijom organa. Među zadnjima je 2013. godine donesen „Pravilnik o uvjetima u pogledu prostora, radnika, medicinsko-tehničke opreme, kvalitete, sigurnosti za obavljanje djelatnosti uzimanja i presađivanja organa“.

U Hrvatskoj postoje četiri transplantacijska centra za bubrege: KBC Zagreb, KBC Rijeka, KB Merkur i KBC Osijek. Svaki dijalitički centar potpada pod jedan od četiri transplantacijska centra. Našem transplantacijskom centru pripadaju slijedeći dijalitički centri: Labin, Ogulin, Opatija, Pula, Gospić, Mali Lošinj, Rab, Omišalj, Rijeka sa otprilike oko 450 bolesnika koji se liječe postupcima kronične dijalize.

Transplantacijski centri obavezni su osigurati probir i obradu potencijalnih primaoca bubrežnog transplantata, a u što kraćem vremenskom razdoblju. Prijetransplantacijska obrada može se vršiti kroz ambulante za transplantaciju, dnevne bolnice ili putem hospitalizacija, što ovisi o bolesnikovim potrebama i mogućnostima obrade u matičnim dijalitičkom centru. Bez obzira na pripadnost pojedinom transplantacijskom centru sam bolesnik može odabrati i drugi transplantacijski centar.

Uloga dijalitičkih centara sastoji od edukacije bolesnika, informiranja o metodama nadomještanja bubrežne funkcije, uključujući i liječenje transplantacijom, probir bolesnika koji su potencijalni kandidati za liječenje transplantacijom (unutar mjesec dana od početka liječenja dijalizom) i prijava bolesnika nadležnom transplantacijskom centru. Također, obaveza je dijalitičkih centara da koordiniraju prijetransplantacijsku obradu, znanjavaju pretrage u skladu s propisanim protokolom, a u suradnji s transplantacijskim centrom, te praćenje samog bolesnika i prijava o promjeni zdravstvenog stanja potencijalnog primaoca.

Uloga transplantacijskih centara sastoji se od procjene sposobnosti bolesnika za liječenje transplantacijom, prijetransplantacijska obrada koju iz bilo kojeg razloga

nije moguće učiniti u matičnom dijalitičkom centru, kao i prijava bolesnika na „listu čekanja“ (pri Eurotransplantu) za transplantaciju bubrega. U slučajevima transplantacije od živog darivatelja potrebna je suglasnost bolničkog etičkog povjerenstva. Nadalje, odgovornost transplantacijskog centra je i sam proces transplantacije, postoperativno liječenje, doživotno posttransplantacijsko praćenje kako primatelja bubrega, tako i darivatelja u slučaju transplantacije od živog darivatelja. Na kraju, ne manje važna uloga transplantacijskog centra je i upisivanje u propisane registre, edukacija i psihološka potpora kako bolesnika, tako i njegove obitelji, te potencijalnih darivatelja organa.

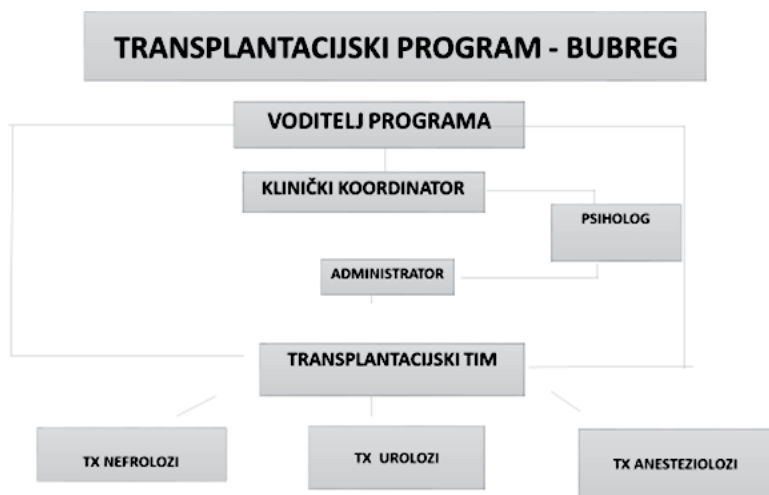
Praćenje bolesnika s bubrežnim transplantatom

Praćenje bolesnika s bubrežnim transplantatom obuhvaća razdoblje neposredno nakon samog akta transplantacije, razdoblje intenzivnog praćenja prvih šest mjeseci, razdoblje od šest mjeseci do godinu dana i razdoblje nakon godine dana.

U ranom poslijeoperacijskom razdoblju praćenje bolesnika je intenzivno i u njega su uključeni transplantacijski kirurzi i nefrolozi, a po potrebi i druge specijalnosti. Neophodno je osigurati njihovo 24-satno prisustvo. Nužna je svakodnevna analiza parametara bubrežne funkcije tijekom prvih tjedan dana, a potom dva do tri puta na tjedan. U prva tri mjeseca nakon transplantacije nužne su učestale ambulantne kontrole transplantacijskih urologa i nefrologa. Prema važećim preporukama kontrole u navedenom periodu trebale bi biti svakih sedam dana. U razdoblju od četvrtog do šestog postoperativnog mjeseca uputne su ambulate kontrole svaka dva tjedna, a u razdoblju od šest do 12 mjeseci nakon transplantacije kontrolni pregledi svakih mjesec dana [3]. Nakon godinu dana kontrole su rjeđe, otprilike svakih dva do tri mjeseca, što sigurno ovisi i o funkciji bubrežnog transplantata. Primatelju bubrežnog transplantata i nakon prve postoperativne godine je potrebno osigurati adekvatno praćenje od strane stručnog osoblja, njihovu dostupnost, kao i efikasne i brze kontrole. Vrlo često se događa da nakon godine dana kontrole bolesnika preuzmu nefrolozi iz dijalitičkih centara gdje su se bolesnici ranije liječili. Svakako da ovakva praksa skraćuje putovanje bolesnika, no s druge strane ipak onemogućava praćenje bolesnika od strane iskusnih transplantacijskih liječnika. Naša preporuka bi bila da se i nakon godine dana nastavi praćenje transplantiranih bolesnika u centru gdje su transplantirani, najmanje dva puta godišnje, a između se bolesnik može kontrolirati u nefrološkim ambulantama u mjestu stanovanja.

Organizacija transplantacijskih centara

Transplantacijski program za bubrege čine: voditelja programa, klinički koordinator, administrator, psiholog i uži transplantacijski tim kojeg čine transplantacijski nefrolozi, transplantacijski urolozi/kirurzi i transplantacijski anesteziolozi (slika



Slika 1. Organizacija transplantacijskog programa za bubreg

1). Svaki član transplantacijskog tima mora imati određene stručne kompetencije i kompetencije iz područja transplantacijske medicine.

Voditelj programa odgovoran je za stručno osposobljavanje i edukaciju članova transplantacijskog tima, za sustav kvalitete transplantacijskog programa, te sudjeluje u nacionalnim i međunarodnim stručnim tijelima i skupovima iz svog djelokruga. Klinički koordinator prema Pravilniku o uvjetima u pogledu prostora, radnika, medicinsko-tehničke opreme, kvalitete i sigurnosti za obavljanje djelatnosti uzimanja i presađivanja organa (NN 54/13) odgovoran je za: koordinaciju kliničke skrbi o bolesniku prije i poslije transplantacije organa, svakodnevnu komunikaciju s dijalitičkim centrima i koordinaciju kliničke obrade pacijenta, administrativno upravljanje listom čekanja, upisivanje podataka u propisane registre te edukaciju pacijenta i njegove obitelji.

Da bi se sprovela dobra organizacija nekog programa pa tako i transplantacije neophodan je dobar sustav kvalitete. Sustav kvalitete se provodi i održava kroz određene dokumentacije. Ti dokumenti omogućavaju upravljanjem sustava kvalitete i neophodni su za dobro poslovanje. Vođenje i stvaranje dobre dokumentacije u programu transplantacije pokušavaju se donijeti i uskladiti po transplantacijskim centrima na nivou Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske.

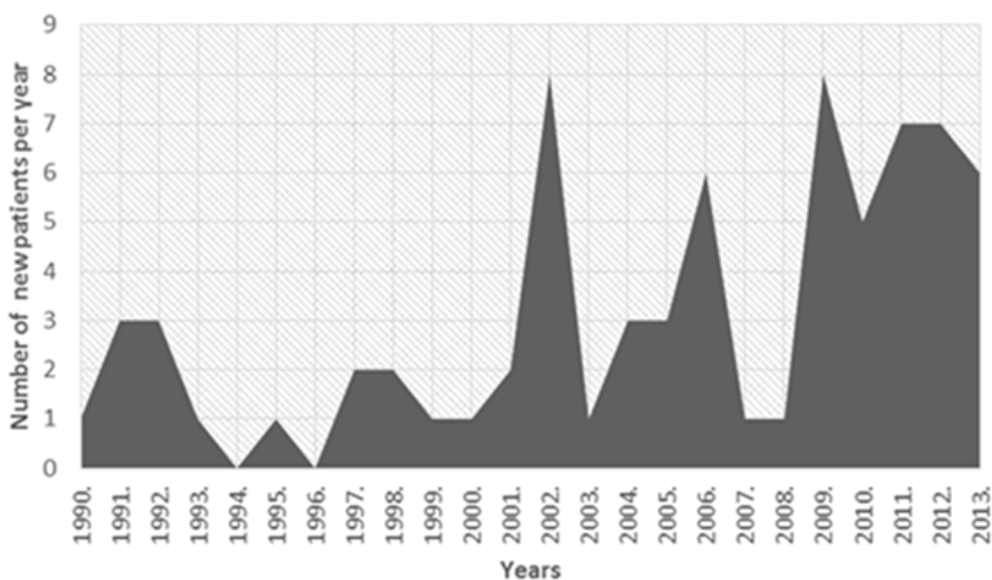
Transplantacija bubrega u KBC Rijeka u zadnjih 15 godina

U periodu od 2000. godine broj transplantacija u KBC Rijeka kretao se od 11 transplantacija godišnje (2000. godine) do 34 transplantacije godišnje. Zadnje četiri godine uglavnom broj transplantacija se kreće oko 30. Broj transplantacija po godinama prikazuje slika 2. Od ukupnog broja transplantacija bubrega u Hrvatskoj za

2014. godinu (197 transplantacija) u KBC Rijeka učinjeno je 29 transplantacija što čini udio od 14,7% .



Slika 2. Broj transplantacija bubrega u KBC Rijeka od 2000. godine do 2014. godine



Slika 3. Broj transplantiranih bolesnika starijih od 65 godina u KBC Rijeka tijekom razdoblja 1990. do 2013.

Od ulaska u Eurotransplant 2007. godine zaključno s 2014. godinom u KBC Rijeka učinjene su 192 transplantacije bubrega. Od toga 89 (46,4%) bolesnika transplantirano je iz našeg centra, a 103 (53,6%) iz ostalih dijalitičkih centara. Od njih najviši udio je bio iz OB Pula - 32 (16,7%) bolesnika i OB Zadar – 23 (11,9%) bolesnika. Detaljni prikaz transplantacija po godinama i dijalitičkim centrima prikazuje tablica 1.

Zadnja dva desetljeća se bitno promijenila struktura bolesnika na liječenju kroničnom hemodijalizom, kako u svijetu tako i kod nas. Među njima sve veći udio čine bolesnici stariji od 65 godina, pa danas oni čine preko 50% bolesnika koji započinju nadomještanje bubrežne funkcije postupcima hemodijalize [4]. Stariji bolesnici bez obzira na životnu dob su također potencijalni kandidati za transplantaciju bubrega, a što je svakako uvjetovano i pratećim komorbiditetima. Naravno da stariji bolesnici zahtijevaju puno veći angažman tijekom obrade za stavljanje na listu čekanja. Za razliku od ranije, kada je transplantacija bubrega u starijih bolesnika bila sporadična, danas u našem centru je sve veći broj transplantacija u starijih bolesnika (slika 3) [5,6]. Najstariji bolesnik koji je do sada transplantiran u KBC Rijeka imao je 80 godina, a sama transplantacija protekla je uspješno.

Tablica 1. Broj transplantacija bubrega u KBC Rijeka od 2007. godine po dijalitičkim centrima

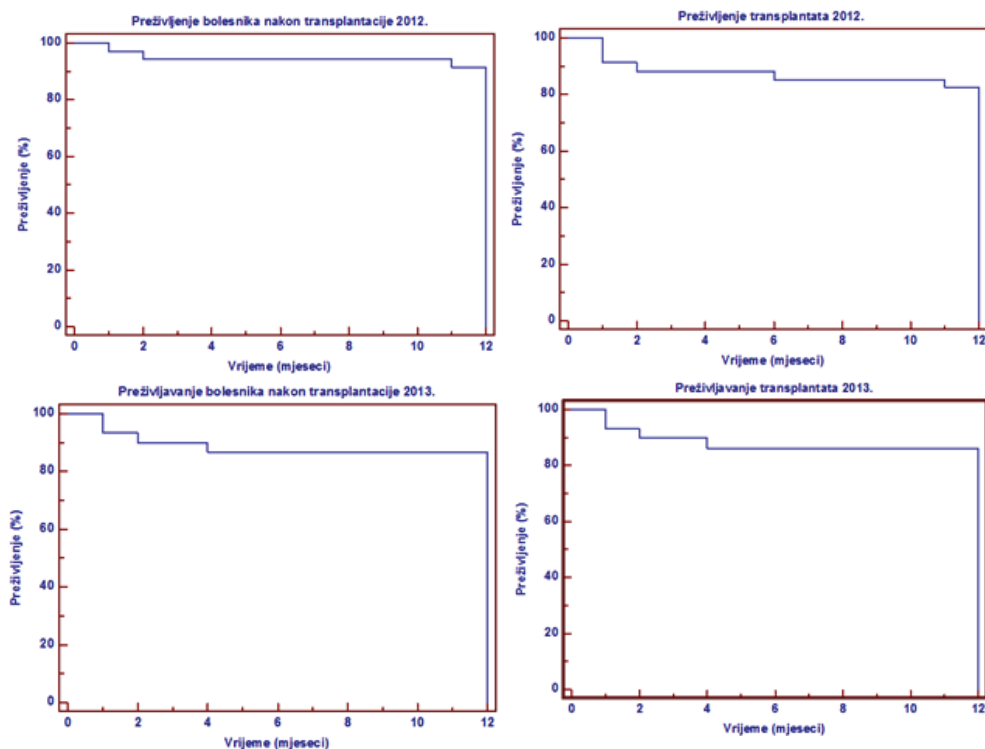
	2014.	2013.	2012.	2011.	2010.	2009.	2008.	2007.	UKUPNO
RIJEKA	19	17	21	15	8	4	4	1	89
PULA	2	5	4	3	7	2	3	6	32
UMAG	2	2	0	2	0	0	1	0	7
INTERDIJAL	1	0	3	2	2	1	1	2	12
ZADAR	1	3	0	3	4	4	7	1	23
ŠIBENIK	1	0	0	0	0	0	0	0	1
LABIN	1	1	1	0	0	1	1	0	5
OGULIN	1	1	1	0	0	1	0	0	4
OMIŠALJ	1	0	0	0	0	0	0	0	1
RAB	0	1	2	2	0	0	0	0	5
DELNICE	0	0	1	0	1	0	0	1	3
M.LOŠINJ	0	0	1	3	0	1	0	1	6
SPLIT	0	1	0	0	0	1	1	1	4
UKUPNO	29	31	34	30	22	15	18	13	192

Jedan od najvažnijih pokazatelja organizacije i kvalitete transplantacijske skrbi je preživljenje kako bolesnika, tako i njegova transplantata. U našem Centru dugogodišnje preživljenje bolesnika i njegova transplantata odgovara rezultatima drugih razvijenih Europskih zemalja (slika 4).

KBC Rijeka je posljednjih godina vodeća ustanova u Hrvatskoj po broju realiziranih donora u okviru donorskog programa. Tako su u KBC Rijeka 2014. bila 32 donora što je činilo 21,9% od ukupnog broja realiziranih donora u istoj godini na razini Hrvatske. S obzirom na razvijeni donorski program, Hrvatskoj je omogućen program preemptivne transplantacije bubrega odnosno nadomještanja bubrežne funkcije postupkom transplantacije prije početka liječenja dijalizom.

ZAKLJUČAK

Od ulaska Hrvatske u sustav Eurotransplanta, broj transplantacija se značajno povećao. Svakako da će dobra organizacija transplantacijskog programa doprinijeti



Slika 4. Preživljavanje bubrežnog transplantata i preživljavanje bolesnika u KBC Rijeka za 2012. i 2013. godinu

daljnjem poboljšanju kvalitete i unaprijeđenu transplantacije. Jedan od glavnih ciljeva našeg programa transplantacije je povećanje broja transplantacija. U ostvarenju navedenog cilja neophodan je razvoj programa preemptivne transplantacije.

Literatura

- [1] Fučkar Ž. Povijest transplantacije bubrega na Sušaku. *Medicina* 2010; 46: 352-359.
- [2] Pasini J, Transplantacija bubrega. *Medix* 2010; 91:
- [3] KDIGO Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant* 2009; 9 (Suppl 3): S27–S29.
- [4] Orlić L, Sladoje-Martinović B, Maleta I, Živčić-Ćosić S, Vuksanović-Mikuličić S, Rački S. Nadomještanje bubrežne funkcije kroničnom hemodijalizom u KBC Rijeka. *Medicina fluminensis* 2010;46(4):533-9.
- [5] Orlić L, Martinović Sladoje B, Matić Glažar Đ, Orlić P, Maleta I, Vukas D. Kadaverična transplantacija bubrega u bolesnika starijih od 60 godina. *Med Arh* 2001; 55:209-210.
- [6] Mikolasevic I, Racki S, Spanjol J, Zupan Z, Jakopcic I, Devcic B, Orlic L. Outcomes following renal transplantation in older renal transplant recipients: a single-center experience and “Croatian senior program”. *Int Urol Nephrol* 2015 Aug;47(8):1415-22.

Organisation of Kidney Transplantation in the University Hospital Center Rijeka

Summary

The kidney transplantation program requires a multidisciplinary approach and the participation of a full range of health care professionals of different specialties. A large number of laws, by-laws and regulations of Croatia regulates various relations related to transplantation and organ explanation.

In the Croatia there are four kidney transplant centers: University Hospital Center (UHC) Zagreb, UHC Rijeka, UHC Osijek and Clinical hospital Merkur. The responsibility of transplant centers is to provide screening and treatment of potential kidney transplant recipients in the shortest possible period of time. Additionally, they are responsible for the process of transplantation, post-operative treatment, and lifelong post-transplant follow-up of kidney transplant recipients, as well as life-long follow-up of living-related organ donors.

Indispensable members that are involved in the transplantation program are: program manager, clinical coordinator, administrator, psychologist and narrower transplant team that is consisted of transplant nephrologists, transplant urologists/surgeons and anesthesiologists. Each member of the transplant team must have certain professional competence and competence in the field of transplantation medicine.

Since Croatia has become a member of Eurotransplant foundation, the number of transplantation per year is increasing; from 2007 to 2014 in UHC Rijeka 192 patients were received kidney transplant. Eighty-nine of them (46.4%) were transplanted from our dialysis center and 103 (53.6%) patients from other dialysis centers.

As it was mentioned, since Croatia has become a member of Eurotransplant foundation, the number of transplantation per year is increasing. The good organization of the transplant program is necessary for further improvement in transplantation and its quality. One of the main objectives of our transplant program is to increase the number of transplantation per year. In order to achieve this objective we need to develop a program of pre-emptive kidney transplantation.

Keywords: organization; kidney transplantation; transplant program

Adresa za dopisivanje / Corresponding author:

Doc. dr. sc. Lidija Orlić

Klinički Bolnički Centar Rijeka

Tome Stržića 3, 51 000 Rijeka

e-mail: lidija.orlic@gmail.com

UDK 616.6:616-089.843

Pregledni članak

Prihvaćeno za tisak: 28. prosinca 2015.

NADOMJEŠTANJE BUBREŽNE FUNKCIJE POGLED U BUDUĆNOST

*Ivan Bubić¹, Martina Pavletić Peršić¹, Božidar Vujičić¹, Ivana Mikolašević¹,
Lidija Orlić¹, Ita Jelić Pranjić¹, Dean Markić², Josip Španjol², Sanjin Rački¹*

¹Klinika za internu medicinu, Zavod za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju,
KBC Rijeka

²Klinika za urologiju, KBC Rijeka

*„Najbolja metoda za predviđanje budućnosti
je sudjelovanje u njezinom stvaranju“*

Dr. Forrest C. Shaklee

Sažetak

U ovom poglavlju pokušali smo dati svoj pogled na budućnost nefrologije i urologije kroz prizmu integrirane skrbi za bolesnike s kroničnom bolesti bubrega i metoda nadomještanja bubrežne funkcije u našem Centru. U sklopu predijalizne edukacije bolesnika koju provodimo u planu je uključiti drugo, ne medicinsko osoblje, kao što su nutricionisti i psiholozi, kako bi se adekvatno pokrile sve potrebe naših predijaliznih bolesnika. Primjena suvremenih metoda hemodijalize koje bi bile u skladu s individualnim potrebama pacijenta, s mogućnošću povećanja učestalosti i/ili duljine postupka dijalize smjer su budućeg razvoja hemodijalize. U području peritonejske dijalize naš cilj je povećati broj bolesnika koji se liječe ovom metodom, primjena proširenih indikacija za ove bolesnike sa značajnim popratnim bolestima i edukacija liječnika i medicinskih sestara i tehničara. Što se tiče transplantacije bubrega naši zadaci su daljnje razvijanje donorskog programa, povećanje broja transplantacija od živih darivatelja i razvoj pre-emptivnih transplantacija, dok su primjena minimalno-invazivnih kirurških tehnika budućni smjer u transplantacijskoj kirurgiji.

Ključne riječi: Hemodijaliza; peritonejska dijaliza; predijalizna edukacija; transplantacija bubrega

UVOD

Riječka medicina oduvijek je pratila napredak i razvoj europske i svjetske medicinske znanosti i struke. Možda najbolji dokaz tome jest upravo razvoj nefrologije,

posebice uvođenje dijalitičkih metoda i transplantacije bubrega, čiji početak seže u 60-te i 70-te godine prošlog stoljeća. Upravo zahvaljujući tome riječka se medicina danas može svrstati uz bok vodećih domaćih pa i europskih centara. Razvoj medicine i tehnologije nikada nije bio brži nego danas. To je s jedne strane dovelo do potrebe za cjeloživotnim učenjem, a s druge strane do subspecijalizacije medicine kao struke. Stoga je danas i sve veća potreba za interdisciplinarnim pristupom, ne samo između pojedinih grana, već i unutar pojedine grane medicine.

Prikaz i pogled u budućnost nefrologije i urologije, poglavito u području transplantacije bubrega svakako zahtjeva puno više prostora te smo stoga u ovome poglavlju pokušali smo kratko dati naše viđenje budućnosti prizmu integralne skrbi za bolesnike s kroničnom bubrežnom bolesti (KBB) i metoda nadomještanja bubrežne funkcije (NBF).

PREDIJALIZNA NEFROLOŠKA SKRB

Predijalizna nefrološka skrb može se definirati kao vremensko razdoblje koje započinje postavljanjem dijagnoze KBB, a završava prvim danom liječenja jednom od dijaliznih metoda ili preemtivnom transplantacijom bubrega. Kontinuirana nefrološka skrb značajno smanjuje smrtnost uzrokovanu srčanožilnim bolestima u bolesnika s KBB te pozitivno utječe na preživljenje bolesnika nakon početka liječenja NBF. Pravovremeno i što ranije otkrivanje KBB preduvjet je za uspjeh liječenje i prevenciju gubitka preostale funkcije bubrega [1]. Udio pojedinih metoda NBF različit je u različitim zemljama i na njega često utječu ne-medicinski čimbenici, pristranost samih liječnika, nedostupnost metoda, kulturalne razlike, pristup dijaliznim krevetima te manjak iskustva liječnika i medicinskih sestara u određenim metodama. Obzirom na navedeno, organizirani program edukacije kroničnih bubrežnih bolesnika trebao bi biti sastavni dio integrirane nefrološke skrbi. Takva skrb, uz program edukacije bolesnika, uključuje trajno nefrološko praćenje te pravovremeno osiguravanje pristupa krvotoku ili trbušnoj šupljini te obradu bolesnika za uvrštenje na listu čekanja za transplantaciju bubrega.

Strukturirani program predijalizne edukacije (PE) sastavni je dio nefrološke skrbi bolesnika u ZSKBB koji se Zavodu za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju bubrega, Kliničkog bolničkog centra Rijeka, provodi od 2008. godine. Prilagođen je potrebama sudionika, a održava se 1-2 puta tjedno kroz pet različitih modula. Bolesnicima se informacije, osim kroz stručno predavanje i razgovor, pružaju također vizualnim pomagalicama te tiskanim materijalom. Osim bolesnika i članova njihove obitelji, u multidisciplinarnom edukacijskom programu sudjeluju subspecijalist nefrolog koji bolesnicima nudi stručne medicinske informacije o metodama NBF, suradni psihijatar, specijalizant nefrologije, viša medicinsku sestra, predstavnik udruge dijaliziranih i transplantiranih bolesnika Primorsko-goranske županije te bolesnici koji se već liječe nekom od metoda NBF.

Prema analizi dosad ispunjenih anketnih listića (N=201), po završetku edukacijskog programa u našem Centru u 36,4% bolesnika izbor nadomjesnog bubrežnog liječenja bila je metoda dijalize, a u 52,6% metoda transplantacije bubrega ($p=0,0041$). Svega 11% bolesnika ne bi izabralo niti jednu metodu nadomjesnog bubrežnog liječenja. Na upit o izboru dijalizne metode, 78% bolesnika odlučilo bi se za peritonejsku dijalizu (PD), a 22 % za HD ($p<0,001$). Na upit o zadovoljstvu programom strukturirane PE u 97% slučajeva odgovor je bio pozitivan, dok je preostalih 3% odgovora obuhvaćalo bolesnike koji su programom bili nezadovoljni kao i one koji nisu odgovorili na postavljeno pitanje. U 84% slučajeva program su ocijenili ocjenom odličan, u 15% s vrlo dobar, a u 1% ocjenom dobar [2].

Ovakav model strukturirane PE je prepoznat i od strane drugih centara nefrološke skrbi kako u našoj zemlji, tako i u inozemstvu što nam je poticaj za njegov daljnji razvoj. Temelj toga obuhvaća uključivanje u program što većeg broja bolesnika u predzavršnom i ZSKBB te medicinskih i nemedicinskih djelatnika koji su direktno ili indirektno uključeni u skrb navedene skupine bolesnika. Pravovremena informacija o metodama NBF svakako će utjecati i na veći udio bolesnika kojima će biti presađen bubrež i prije nego što započnu liječenje dijalitičkim metodama (preemptivna transplantacija bubrega). Poseban problem skrbi bolesnika u navedenom stadiju predstavlja prehrana, poglavito zbog toga što veliki udio bolesnika istovremeno ima šećernu bolest i/ili povišeni krvni tlak i/ili pak ima problem a s prekomjernom tjelesnom težinom. Svako od navedenih kroničnih stanja zahtjeva poseban nutricionistički pristup, a kombinacija više njih u jednog bolesnika predstavlja nutricionistički izazov. Zbog toga u budućnosti kroz program strukturirane PE treba upoznati bolesnike sa novim smjernicama u prehrani, kako bi se izbjegle neželjene posljedice te već u ranoj fazi liječenja stvorile nove navike. Posebnu ulogu u tom dijelu treba dati kliničkom nutricionisti koji bi trebao postati ravnopravni član svakog tima koji provodi ovakav tip strukturirane edukacije. Osim navedenog, u program strukturirane PE bi trebalo uključiti i specijaliste obiteljske medicine, koji bi tim putem obnovili svoje znanje o skrbi i prehrani KBB te doprinijeli još boljoj kvaliteti integrirane nefrološke skrbi bolesnika u predzavršnom i ZSKBB.

HEMODIJALIZA

Danas se u svijetu više od milijun bolesnika liječi hemodijalizom (HD) kao terapijom izbora u ZSKBB. Zahvaljujući ubrzanom razvoju dijalizne tehnologije nadomještanje bubrežne funkcije HD postao je rutinski postupak no stopa morbiditeta i mortaliteta u ove populacije bolesnika i dalje je visoka.

Hemodijaliza je najčešće korištena metoda NBF koja se temelji na prijenosu otopljenih tvari kroz polupropusnu membranu metodom difuzije. Njome se uspješno odstranjuju otopljene tvari male molekularne mase poput uree i elektrolita, isprav-

ljaju acidobazni poremećaji te se odstranjuje višak tekućine. U posljednje je vrijeme prepoznata važnost odstranjivanja većih uremijskih toksina kao i potreba za metodom liječenja kojim će se navedene molekule uspješno odstraniti [3]. Obzirom na navedeno razvijene su nove metode nadomjesnog bubrežnog liječenja poput hemodijafiltracije (HDF) i HD s korištenjem adsorbera uz nove pristupe hemodijaliznom liječenju poput HD postupka duljeg trajanja, kraćih, svakodnevnih postupaka ili noćne HD [4]. Modaliteti intenzivnog HD liječenja koriste se uglavnom u uvjetima kućne hemodijalize koja u nas još uvijek nije prisutna uglavnom zbog financijskih, ali i organizacijskih razloga.

Za bolesnike u ZSKBB HDF je, uz HD, najčešće korištena metoda. Hemodijafiltracija je postupak koji kombinira principe hemodijalize i hemofiltracije, odnosno difuzijske i konvektivne transportne mehanizme kako bi omogućila bolje odstranjenje molekula srednje i velike molekularne mase te bolju iskoristivost karakteristika visokoprotočnih membrana, a time i bolju terapijsku učinkovitost. Bolesnici koji se liječe HDF imaju bolje kliničke ishode koji se, uz odstranjivanje srednjih i velikih molekula, objašnjavaju manjim oslobađanjem citokina korištenjem visokoprotočnih biokompatibilnih membrana i ultračistog dijalizata [5]. Provedena istraživanja su dokazala bolju hemodinamsku stabilnost bolesnika koji se liječe ovom metodom uz manju učestalost razvoja intradijalitičke hipotenzije. Primjenom HDF također se utječe i na stanje pothranjenosti kao jednog od pokretača sindroma pothranjenosti, upale i ateroskleroze. Hemodijafiltracija smanjuje i upalni odgovor koji je također bitan pokretač PUA sindroma te rezultira boljom kontrolom vrijednosti fosfata [6]. Arterijska hipertenzija, najčešće volumno uvjetovana, čest je problem bolesnika liječenih dijalizom, na što HDF također ima povoljan učinak. Hemodijafiltracija s ultračistim dijalizatom povoljno utječe na liječenje anemije te smanjuje potrebne doze lijekova koji stimuliraju eritropoezu.

Postoji veliki broj studija koje su dokazale kako preživljavanje bolesnika koji se liječe standardnim HD postupcima korelira s dužinom dijaliznog postupka i isporučenom dozom dijalize (Kt/V). Isto tako, poznato je kako se smrtni ishod češće događa ponedjeljkom i utorkom, odnosno poslije dužeg interdijaliznog razdoblja. Naime, višak tekućine, uremijskih toksina i poremećaj vrijednosti elektrolita tijekom produženog interdijaliznog razdoblja povećavaju rizik od iznenadne smrti. S druge strane, HEMO studija je pokazala kako povećanje doze pojedinačnog dijaliznog postupka nije rezultiralo poboljšanjem u morbiditetu i mortalitetu bolesnika [7]. Danas je jasno kako HD postupci moraju biti usklađeni pojedinačnim potrebama svakog bolesnika s mogućnošću povećanja učestalosti i/ili dužine dijaliznog postupka.

Nosivi umjetni bubrež kao metoda HD liječenja u budućnosti otvara nove mogućnosti podizanja kvalitete života bolesnika. Nosi se poput pojasa uz baterijsko napajanje te se spaja na uobičajeni vaskularni pristup pacijenta. Dosadašnja su isku-

stva pokazala ohrabrujuće rezultate u pogledu kontrole uremijskog i volumnog statusa bolesnika, ali još uvijek nije poznato mogu li dugoročno kontrolirati acidobazni i elektrolitski status [8].

Unatoč značajnom napretku HD tehnologije i dalje su prisutna ograničenja nadomjesnog liječenja bubrežne funkcije koja ne mogu u potpunosti zamijeniti prirodne funkcije bubrega. Upravo gore navedene metode su korak dalje ka neprekidnom poboljšavanju i usavršavanju modaliteta dijalizne tehnologije te predstavljaju pogled u budućnost i daljnji smjer razvoja HD liječenja na Zavodu za nefologiju, dijalizu i transplantaciju bubrega Kliničkog bolničkog centra Rijeka.

PERITONEJSKA DIJALIZA

Za provođenje peritonejske dijalize (PD) koristi se nekoliko tehnika [9]. Osnovna je podjela grubo na ručnu PD gdje se izmjene vrše ručno te na automatiziranu (APD) gdje se izmjene vrše uz pomoć aparata. Osim toga PD se može koristiti kao kontinuirana gdje se izmjene nadovezuju jedna na drugu, te na intermitentnu gdje postoji period tijekom 24 sata bez izmjene, odnosno sa suhim trbuhom. Jedna od prednosti PD je da ju bolesnik izvodi sam, to jest nije ovisan o tuđoj pomoći, a u Centar dolazi na redovne mjesečne ili dvomjesečne kontrole. Danas je većina naših bolesnika upravo iz te kategorije koji su ujedno i radno sposobni ljudi te na taj način dulje ostaju u potpunoj psihofizičkoj, mentalnoj i socijalnoj kondiciji. Sa starenjem populacije, porastom prevalencije ZSKBB, sa sve većim komorbiditetom indikacije za PD se šire i na populaciju koja je ranije spadala u klasične hemodijalitičke bolesnike [10]. Na prvom mjestu su tu bolesnici koji ne mogu samostalno izvoditi metodu te već duže vrijeme provodimo program asistiranu PD gdje se kroz strukturiranu edukaciju člana uže obitelji osposobi za provođenje metode. Najčešći razlozi bolesnikove nesposobnosti su umanjena sposobnost vida do sljepoće i smanjene motoričke sposobnosti nakon preboljelog moždanog infarkta s posljedičnom hemiparezom/hemiplegijom. Nažalost, bolesnici koji nemaju obitelj, odnosno ne žive u zajedničkom kućanstvu s obitelji su lišeni mogućnosti asistiranu PD jer u našem zdravstvenom sustavu za sada ne postoje medicinske sestre i tehničari koji bi na terenu pomagali bolesnicima, odnosno ne postoji novčana naknada za medicinsku uslugu asistiranu PD. Dok se problem ne riješi sustavno kroz reorganizaciju zdravstvenog sustava mi smo u našem centru počeli razvijati program intermitentne APD gdje bolesnik dolazi u centar nekoliko puta na tjedan. Na taj način se sve više bolesnika, posebno starije populacije s komorbiditetima uključuju u program peritonejske dijalize. Razvojem tehnologije i dolaskom telemedicine omogućeno nam je da metoda bude sve više zastupljena upravo na otocima, gorskim i planinskim krajevima gdje je transport bolesnika u hemodijalitički centar nerijetko otežan. Na taj način se i bolesniku i liječniku obiteljske medicine koji trajno skrbi za bolesnika omogućava 24satna

potpora od strane visoko kvalificirane sestre/tehničara i nefrologa na koji se način smanjuje potreba za transportom bolesnika u centar.

Kod postavljanja PD katetera u suradnji s urolozima razvijamo minimalno invazivnu tehniku u TAP (engl. *transversus abdominis plane*) bloku u lokalnoj anesteziji pod kontrolom ultrazvuka [11]. Metoda je posebno namijenjena starijoj populaciji i populaciji sa značajnim komorbiditetima kojima bi opća anestezija predstavljala povećani rizik. U planu nam je, u dogovoru s urolozima, uvesti tehniku implantacije PD katetera prema Moncrief-Popovichu gdje se kateter i međukateter u predijalitičkom razdoblju implantira potkožno te potom u času potrebe za nadomještanjem bubrežne funkcije međukateter izvlači i započeti s edukacijom i izvođenjem metode [12].

Povećanje broja bolesnika koji se liječe metodom peritonejske dijalize, širenje indikacija na bolesnike sa značajnim komorbiditetima i na stariju populaciju stvara izazov, ali i potrebu za sve većom edukacijom kako liječnika tako i medicinskih sestara i tehničara i to ne samo u nefrološkim krugovima nego i šire na liječnike obiteljske medicine i patronažne sestre. Metoda je pristupačna, visoko učinkovita i značajno poboljšava kvalitetu života bolesnika kojoj u budućnosti moramo posvetiti više pažnje.

TRANSPLANTACIJA BUBREGA

Transplantacija organa svakako je jedno od najvećih dostignuća u povijesti medicine. U usporedbi s dijalitičkim metodama nadomještanja bubrežne funkcije transplantacija bubrega značajno povećava preživljavanje bolesnika, poboljšava njihovu kvalitetu života te predstavlja značajnu dugoročnu uštedu za zdravstveni sustav. Primjerice, prema zadnjim dostupnim podacima European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) registra za 2013. godinu očekivano trajanje života u skupini bolesnika starosti 40-44 godina na HD je 11,6 godina dok je u istoj starosnoj skupini transplantiranih bolesnika ono 25,6 godina [13]. Obzirom na to posljednjih je godina došlo do značajnog proširenja kriterija za transplantaciju obzirom na dob primatelja i darivatelja te primarnu bolest bubrega i komorbiditete u trenutku prijave na listu i same transplantacije. Posljednjih godina suočeni smo sa sve većim brojem bolesnika koji se nalaze u ZSKBB, a koji su stariji od 65 godina. Time se povećava i broj starijih bolesnika koje potencijalno možemo liječiti transplantacijom bubrega. Prema dostupnoj literaturi i našim vlastitim iskustvima, te „Hrvatskom senior programu“, dugoročni rezultati transplantacije u ovoj populaciji bolesnika su ohrabrujući [14]. Također, s porastom incidencije debljine i metaboličkog sindroma povećava se i broj bolesnika s ZSKBB koji su pretili, a koji su nam sve češće posljednjih godina kandidati za transplantaciju bubrega. Prema vlastitim iskustvima, dugoročno preživljenje bolesnika i njegova presatka u populaciji pretilih bolesnika je zadovoljavajuće [15]. Ulazak Republike Hrvatske u Eurotran-

splant udruženje 2007. godine bio je presudan događaj koji je doveo do značajnog povećanja broja transplantacija te smanjenje liste čekanja na transplantaciju bubrega. Tako je Hrvatska danas vodeća zemlja u svijetu u transplantacijskoj medicini – prva u transplantaciji bubrega i jetre te po broju darivatelja na milijun stanovnika.

Pogled nefrologa

U našoj zemlji daleko najveći broj presađak dolazi od umrlog darivatelja, dok je broj živih darivatelja malen. Tako je tijekom 2013. učinjeno svega tri, od ukupno 205, transplantacija bubrega od živog darivatelja [16]. U nekim Europskim zemljama, a u svrhu poboljšanja programa transplantacije od živog darivatelja, posljednjih godina provodi se program transplantacije bubrega s nesrodnih živih darivatelja (transplantacije u osoba koje su ABO ili HLA nepodudarne) uz odgovarajući prijetransplantacijski postupak desenzibilizacije. Unatoč skepticizmu, dugoročni rezultati u slučaju ABO nepodudarne transplantacije jednaki su kao u slučaju ABO podudarne transplantacije [17].

Liječnici koji se bave transplantacijskom medicinom često se pitaju koje je optimalno vrijeme za uključivanje bolesnika u program transplantacijske skrbi. Unatrag nekoliko godina sve više pažnje se posvećuje uključivanju bolesnika na listu čekanja za transplantaciju bubrega u sklopu Eurotransplanta i prije početka nadomještanja bubrežne funkcije postupcima dijalize odnosno uključivanje bolesnika u program preemptivne transplantacije. Preemptivna transplantacija je kao prvi oblik liječenja završnog stadija bubrežnog zatajenja još uvijek rijetka, u svega 5-10% slučajeva. U Rijeci, prva preemptivna transplantacija bubrega učinjena je krajem 2014., te se od tada intenzivno radi na poboljšanju ovog programa transplantacije. Prema dostupnoj literaturi, preliminarni rezultati ovog programa su obećavajući [18].

Unatoč današnjoj primjeni potentnih imunosupresivnih lijekova (mikofenolat, takrolimus, sirolimus, everolimus, te blokatori receptora za interleukin-2) dugoročno preživljene presatka nije se značajno poboljšalo uslijed nesposobnosti suvremene imunosupresivne terapije u suzbijanju kroničnog i progresivnog gubitka funkcije presatka koja proizlazi iz antigen ovisnih ili neovisnih imunoloških faktora. Također, kao posljedica dugotrajne imunosupresije povećana je incidencija metaboličkog sindroma, srčano-žilnih i malignih oboljenja u populaciji bolesnika s bubrežnim presatkom [19,20]. Novi imunosupresivni lijekovi (eculizumab, alefacept, voclosporine, sotrastaurin, tasocitinib, i borteomib) i dalje se istražuju, a s glavnim ciljem smanjenja rizika od ozbiljnih štetnih dugoročnih nuspojava primjene današnjih imunosupresiva. Sve bolje razumijevanje transplantacijske imunologije daje nam nadu da će se u bližoj budućnosti otkriti visoko selektivni lijek koji će ciljano spriječiti reakciju između presatka i primatelja, a bez razvoja dugoročnih štetnih učinaka na primatelja.

Krajnji cilj buduće transplantacijske medicine je razvoj imunološke tolerancije i prihvaćanje organa bez akutnog ili kroničnog odbacivanja, uz održavanje normalne funkcije presatka i bez dugoročne imunosupresivne terapije [21]. Prvi ohrabrujući rezultati prema postizanju imunitetne tolerancije objavljeni su 2008 [22,23]. Tada je objavljeno nekoliko slučajeva o izvrsnom dugoročnom preživljenju bubrežnog presatka kod bolesnika koji su bili podvrgnuti simultanoj transplantaciji bubrežnog presatka i transplantaciji hematopoetskih matičnih stanica i nisu zahtijevali kroničnu imunosupresiju održavanja.

Gotovo je nemoguće predvidjeti u kojem će se smjeru razvijati transplantacijska medicina u budućnosti, no svakako da će sljedeća dva desetljeća biti obilježena zanimljivim i važnim dostignuća u području transplantacije solidnih organa. Naši zadaci u narednim godinama su svakako daljnje razvijanje donorskog programa u Hrvatskoj, povećanje broja transplantacija od živih darivatelja, kao i povećanje broja bolesnika koje ćemo liječiti programom preemtivne transplantacije, te osnivanje Zavoda za transplantacijsku medicinu u kojem bi radili liječnici različitih struka, a koji su se svojim subspecijalizacijama usmjerili u područje transplantacijske medicine.

Pogled urologa

Do današnjih dana kirurška tehnika transplantacije bubrega je više-manje nepromijenjena. Sve do 90-tih godina prošloga stoljeća otvorena kirurgija je bila dominantna kirurška metoda. No, tada se počinju koristiti minimalno-invazivne metode. Najprije se razvila laparoscopska kirurgija, a nakon toga i robotska kirurgija. Prednosti minimalno-invazivnih metoda su istovjetni ili bolji rezultati u odnosu na otvorenu kirurgiju, manja postoperacijska bol, kraći boravak u bolnici i manji gubitak krvi. No, s obzirom na složenost postupka transplantacije bubrega kao kirurškog zahvata ove metode se sve donedavno uopće nisu koristile u transplantacijskoj kirurgiji. Upravo bi ove metode u budućnosti mogle postati dominantne kod transplantacije bubrega.

Iako je laparoscopska donorska nefrektomija dobro poznat i praktički rutinski operacijski zahvat u centrima izvrsnosti laparoscopska transplantacija bubrega (LTB) je tek u začetku. Broj tom metodom operiranih bolesnika je izuzetno malen. Modi je primjerice učinio 4 LBT [24]. U svih bolesnika je korišten lijevi bubrežni kada-verični darivatelj, a hladna ishemija je bila 4-14 sati. Prosječno trajanje operacije je bilo skoro 4 sata. Prosječno trajanje vaskularnih anastomoza je bilo 65 minuta što je znatno dulje nego kod otvorene operacije. Gubitak krvi je bio 131 ml što je također nešto više nego kod otvorene transplantacije bubrega.

Drugi pravac razvoja transplantacije bubrega je robotska kirurgija. Općenito, razvitak robotske kirurgije je vidljiv posljednjih desetak godina prvenstveno u

SAD-a. Ovaj oblik kirurgije koristi laparoskopsku tehniku uz neke modifikacije. Prvenstveno, kirurg ne stoji uz bolesnika već sjedi za posebnom konzolom. Za razliku od dvodimenzionalne slike kod laparoskopije, ovdje je slika trodimenzionalna. Radi se o zglobnim instrumentima kojima se mogu učiniti pokreti koji daleko nadmašuju one kod standardnih laparoskopskih instrumenata. Trodimenzionalnost slike i mogućnost vršenja pokreta instrumentima koji djelomično oponašaju ljudsku ruku, učinili su robotsku kirurgiju popularnom i tehnički naprednijom od laparoskopske. Najveći nedostatak ove metode je visoka cijena robota i instrumenata.

Iako je prva robotska transplantacija bubrega (RTB) učinjena još 2010. godine njezina rutinska primjena je još uvijek daleko [25]. Nekoliko je razloga za to: robotska tehnologija je jako skupa, krivulja učenja je duga i radi se o tehnički zahtjevnoj proceduri. Najviše napora u uvađanju te tehnike u transplantacijsku kirurgiju učinila je američko-indijska grupa [26,27]. Nakon prvih transplantacija s umrle osobe učinili su i 50 RTB u primatelja koji su imali živog darivatelja. Hlađenje presatka u tijelu bolesnika je provedeno putem leda koji je bio prethodno razasut u području zdjelice i na kojemu je presadak „počivao“ dok su se radile vaskularne anastomoze. Sam kirurški postupak je bio veoma sličan onome kod otvorene kirurgije. Bubrežna arterija presatka je spojena na vanjsku ilijačnu arteriju, a bubrežna vena na vanjsku ilijačnu venu koristeći za anastomoze monofilamentni, neresorbirajući konac. Nakon završetka vaskularnih anastomoza i puštanja krvi u bubreg učinjena je ekstravezikalna, ureterovezikalna anastomoza (Lich-Gregoire) uz zaštitnu ureteralnu endoprotezu. Prosječno trajanje operacije je bilo 214 minuta. Trajanje vaskularnih anastomoza je bilo 13,4 minute (venska anastomoza) i 12 minuta (arterijska anastomoza). Prosječan gubitak krvi je bio 151 ml, a duljina incizije 6,1 cm. Niti u jednog bolesnika nije bilo potrebe za konverzijom u otvoreni zahvat. U svih bolesnika presadak je profunkcionirao odmah nakon transplantacije. Preživljenje presatka i pacijenata je bilo 96% u 6-mjesečnom razdoblju.

Prednost minimalno-invazivnih tehnika je kraća incizija, manji broj kirurških infekcija, manji gubitak krvi, manja postoperacijska bol, kraći boravak u bolnici, brži oporavak kao i bolji kozmetički rezultat [28]. Sve gore navedeno dobiva dodatnu važnost u bolesnika u ZSKBB koji imaju brojne komorbiditete. Značajno je smanjen i broj komplikacija kirurške rane s 28,6% na samo 3,6 %. To je pogotovo bitno u današnje vrijeme kada je broj pretilih bolesnika sve veći. Ujedno sprječavanje postoperacijskih komplikacija ne dovodi samo do bržeg oporavka pacijenata već i do duljeg preživljenja i presatka i pacijenta. Obje ove metode predstavljaju kiruršku budućnost transplantacije bubrega. One zahtijevaju posebnu opremu kao i posebno educiranog kirurga. Obzirom je robotska kirurgija ipak tehnološki naprednija za pretpostaviti je da će taj oblik biti dominantan u budućnosti.

ZAKLJUČAK

Iako je teško predvidjeti budućnost daljnjeg razvoja nefrologije jasno je da ona svakako podrazumijeva tijesnu suradnju ne samo između pojedinih centara već i različitih specijalnosti. Današnja medicinska znanost ide prema personaliziranoj medicini, ali ljudsko tijelo nije tek skup organa i organskih sustava već se sve više nameće potreba za cjelovitim, holističkim pristupom bolesniku jer samo tako možemo poboljšati ne samo zdravlje već i kvalitetu života naših bolesnika. Glavna snaga razvoja su i dalje zdravstveni radnici čiji entuzijizam i znatiželja osiguravaju da riječka, a time i hrvatska nefrologija budu u korak s vremenom.

Literatura

- [1] Smart NA, Titus TT. Outcomes of early versus late nephrology referral in chronic kidney disease: a systematic review. *Am J Med.* 2011;124(11):1073-80.
- [2] Vujičić B, Jelić I, Mikolašević I, Petrić D, Babić V, Rundić A, Poje B, Vidrih S, Devčić B, Rački S. Strukturirana predijalizna edukacija u Kliničkom bolničkom centru Rijeka. *Acta Medica Croatica.* 2014;2(Suppl 68):49-54.
- [3] Vanholder R, Glorieux G, Lameire N, European Uremic Toxin Work Group. Uraemic toxins and cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:463-466.
- [4] Chan C, Covic A, Craig J, Davenport A, Kasiske B, Kuhlmann M, Levin N, Li P, Locatelli F, Rocco M, Wheeler D. Novel techniques and innovation in blood purification: a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes. *Kidney Int.* 2013;83:359-371.
- [5] Locatelli F, Manzoni C, Vigano S et al. Hemodiafiltration - state of the art. *Contrib Nephrol* 2010;168:5-18.
- [6] Mesaroš Devčić I, Bubić I, Rački S. Online hemodijafiltracija – novi standard u liječenju hemodijalizom. *Medicina fluminensis* 2010;4(46):489-497.
- [7] Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 2002;347: 2010-2019.
- [8] Gura V, Ronco C, Davenport A. The wearable artificial kidney, why and how: from Holy Grail to reality. *Semin Dial* 2009;22(1):13-17.
- [9] Krediet RT. 30 years of peritoneal dialysis development: the past and the future. *Perit Dial Int.* 2007;27(Suppl 2):S35-41
- [10] Holmes JC, Smit W. Future technologies and techniques in peritoneal dialysis- opportunities and challenges ahead. *NDT Plus.* 2008;1(Suppl 4):iv51-iv55.
- [11] Markić D, Vujičić B, Ivanovski M, Krpina K, Gršković A, Živčić-Ćosić S, Župan Ž, Maričić A, Valenčić M, Rački S. Peritoneal Dialysis Catheter Placement Using an Ultrasound-Guided Transversus Abdominis Plane Block. *Blood Purif.* 2015;39(4):274- 80.
- [12] Brum S, Rodrigues A, Rocha S, Carvalho MJ, Nogueira C, Magalhães C, Mendonça D, Cabrita A. Moncrief-Popovich technique is an advantageous method of peritoneal dialysis catheter implantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2010 Sep;25(9):3070-3075.
- [13] ERA EDTA Registry Annual Report 2013. www.era-edta.org/files/annualreports/pdf/AnnRep2013.pdf.

- [14] Mikolasevic I, Racki S, Spanjol J, Zupan Z, Jakopcic I, Devcic B, Orlic L. Outcomes following renal transplantation in older renal transplant recipients: a single-center experience and "Croatian senior program". *Int Urol Nephrol*. 2015;47:1415-1422.
- [15] Orlic L, Mikolasevic I, Jakopcic I, Grskovic A, Jelic Pranjic I, Racki S, Stimac D. Body mass index: short- and long-term impact on kidney transplantation. *Int J Clin Pract*. 2015. 12 AUG 2015. DOI: 10.1111/ijcp.12715
- [16] Ministarstvo zdravlja. Transplantacijski program. Statistika - 2013. godina. Dostupno na: http://www.zdravlje.hr/programi_i_projekti/transplantacijski_program/statistika. Kolo-
lovoz, 2015.
- [17] Yaich S. ABO-Incompatible kidney transplantation. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2013;24: 463-472.
- [18] Piskin T, Unal B, Eroglu A. Preemptive kidney transplantation: the initial experience of a single center. *Transplant Proc*. 2015;47:1382-1384.
- [19] Mikolasevic I, Racki S, Lukenda V, Pavletic-Persic M, Milic S, Orlic L. Non-alcoholic fatty liver disease; a part of the metabolic syndrome in the renal transplant recipient and possible cause of an allograft dysfunction. *Med Hypotheses*. 2014;82:36-39.
- [20] Mikolasević I, Jelić I, Sladoje-Martinović B, Orlić L, Zivčić-Cosić S, Vuksanović- Mikulčić S, Mijić M, Racki S. Metabolic disorders in renal transplant recipients. *Acta Med Cro-
atica*. 2012;66:235-241.
- [21] Sayegh MH. Looking into the crystal ball: kidney transplantation in 2025. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2009;5:117.
- [22] Kawai T, Cosimi AB, Spitzer TR, i sur. HLA-mismatched renal transplantation without maintenance immunosuppression. *N Engl J Med*. 2008;358:353-361.
- [23] Scandling JD1, Busque S, Dejbakhsh-Jones S, i sur. Tolerance and chimerism after renal and hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2008;358:362-368.
- [24] Modi P, Rizvi J, Pal B, Bharadwaj R, Trivedi P, Trivedi K, Patel K, Shah K, Vyas J, Shar-
ma S, Shah K, Chauhan R, Trivedi H. Laparoscopic kidney transplantation: an initial
experience. *Am J Transplant* 2011;11:1320-1324.
- [25] Giulianotti P, Gorodner V, Sbrana F et al. Robotic transabdominal kidney transplantation in a morbidity obese patient. *Am J Transplant* 2010;10:1478-1482.
- [26] Menon M, Abaza R, Sood A, Ahlawat R, Ghani KR, Jeong W, Kher V, Kumar RK, Bhan-
dari M. Robotic kidney transplantation with regional hypothermia: evolution of a novel
procedure utilizing the IDEAL guidelines (IDEAL Phase 0 and 1). *Eur Urol* 2014;65:1001-
1009.
- [27] Menon M, Sood A, Bhandari M, Kher V, Ghosh P, Abaza R, Jeong W, Ghani KR, Kumar
RK, Modi P, Ahlawat R. Robotic kidney transplantation with a regional hypothermia:
step-by-step description of the Vattikuti Urology Institute – Medanta technique (IDEAL
Phase 2a). *Eur Urol* 2014;65:991-1000.
- [28] Sood A, Ghosh P, Menon M, Jeong W, Bhandari M, Ahlawat R. Robotic renal transplan-
tation: current status. *J Minim Access Surg* 2015;11:35-39.

Renal Replacement Therapy - View in the Future

Summary

In this chapter we have tried to give our view of the future of nephrology and urology through prism of integrated care for patients with chronic kidney disease and method of renal replacement therapy in our Center. Within pre-dialysis education of patients carried out in our Center we plan to include other, not medical staff, such as nutritionists and psychologists, in order to cover all the needs of predialysis patients. The application of modern haemodialytic methods that are in accordance to the individual needs of patient, with the possibility of increasing the frequency and/or length of dialysis procedure are further direction in the haemodialysis. In the field of peritoneal dialysis our aim is to increase number of patients treated with this method, to apply expanded indications for patients with significant comorbidities and also to educate more physicians and nurses and technicians. Regarding kidney transplantation our tasks are further developing of donor program, increasing the number of transplantations from living donors as well as developing of pre-emptive transplantation program while implementation of minimally-invasive surgical techniques is a future direction in the surgical aspects of transplantation.

Keywords: Haemodialysis; Kidney transplantation; Peritoneal dialysis; Pre-dialysis education

Adresa za dopisivanje / Corresponding author:
Prof. dr. sc. Ivan Bubić
Zavod za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju
Klinika za internu medicinu
Klinički bolnički centar Rijeka
Tome Strižića 3, 51000 Rijeka
e-mail: bubic.ivan@gmail.com

BIBLIOGRAFIJA RADOVA RIJEČKOG TRANSPLANTACIJSKOG TIMA (1971 – 2016)

Uredio: Sanjin Rački

Kvalifikacijski radovi:

1. Balen S. Značaj ekspresije perforina u kliničkoj transplantaciji bubrega. Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci, 1994. Magistarski rad
2. Balen S. Uloga imunoloških i neimunoloških čimbenika u dugoročnom preživljavanju alogeničkih bubrežnih transplantata. Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci, 2001. Doktorska disertacija (mentor: Daniel Rukavina)
3. Brnčić-Dabo N. Hepatitis C virusna infekcija u visoko rizičnim skupinama bolesnika. Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, 1993. Doktorska disertacija
4. Bubić I. Imunobiologija citomegalovirusnih proteina kao ligand za aktivacijske receptore na NK-stanicama, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, 2005. Doktorska disertacija
5. Čohar F. Imunosupresivna terapija u transplantaciji bubrega, 1980. Doktorska disertacija
6. Gržetić M. Vrijednost citologije sedimenta mokraće u dijagnostici uzroka funkcionalnog oštećenja bubrežnog transplantata. Sveučilište u Rijeci: Rijeka, 1998. Doktorska disertacija
7. Matić-Glažar Đ. Procjena radne sposobnosti osoba s transplantiranim bubregom, 1983. Doktorska disertacija
8. Mikolašević I. Nealkoholna masna bolest jetre (NAFLD) – čimbenik progresije kronične bubrežne bolesti, 2014. Doktorski rad
9. Mozetić V. Uloga indeksa otpora u kolor Doppler praćenju perfuzije transplantata bubrega. Medicinski fakultet Rijeka, 1997. Magistarski rad
10. Orlić L. Utjecaj dijalitičkog liječenja na dužinu i kvalitetu života starijih bolesnika. Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, 2004. Magistarski rad
11. Orlić L. Gustoća koštane mase u dijaliziranih bolesnika, 2010. Doktorski rad
12. Orlić P. Imunološko praćenje bolesnika sa transplantiranim bubregom, Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Rijeka, 1984. Doktorska disertacija (mentor: Daniel Rukavina)
13. Rački S. Morbiditet i mortalitet od kardiovaskularnih bolesti u bolesnika na redovitoj hemodijalizi. Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci, 2005. Magistarski rad.
14. Rački S. Kliničko značenje sindroma pothranjenosti, upale i ateroskleroze u bolesnika na redovitoj hemodijalizi. Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci, 2007. Doktorska disertacija.
15. Šustić A. Sonografija u sindromu akutnog zatajivanja bubrega. Medicinski fakultet Rijeka, 1995. Magistarski rad
16. Štampalija J. Usporedba neuroloških komplikacija kronične renalne insuficijencije u bolesnika na hemodijalizi i nakon transplantacije bubrega. Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, 1982. Doktorska disertacija
17. Vujaklija-Stipanović K. „Transfuzija krvi u transplantaciji bubrega“. Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci, 1989. Doktorska disertacija (mentor: Daniel Rukavina)

18. Vukas D. Značenje urinarne infekcije u kliničkoj transplantaciji bubrega. Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka 1985. Doktorska disertacija
19. Vuksanović-Mikulčić S. Kliničko značenje anemije u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti, 2012. Magistarski rad
20. Zec J. Izbor dijaličke metode u liječenju akutne i kronične renalne insuficijencije, 1974. Doktorska disertacija
21. Zgrablić M. Funkcija bubrega nakon preboljele EPH – gestoze, 1982. Doktorska disertacija
22. Živčić-Ćosić S. Promjene tjelesne težine kod bolesnika s kroničnim terminalnim bubrežnim zatajenjem na početku liječenja kroničnom hemodijalizom. Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci, 1998. Magistarski rad
23. Živčić-Ćosić S. Kliničko i imunološko praćenje bolesnika nakon presađivanja bubrega. Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci, 2009. Doktorska disertacija

Knjiga, poglavlje u knjizi

1. Bubić I, Mikolašević I, Rački S. Povrat osnovne bubrežne bolesti u prestku. U: Transplantacija bubrega, Bašić-Jukić N, Kaštelan Ž (Eds), Medicinska naklada 2016: 262-71.
2. Frančišković V, Zec J, Matić-Glažar Đ, Orlić P, Fučkar Ž, Strižić V, Dimec D, Zelić M, Velčić G. Transplantacijska kirurgija. U: Popović B, Letica S, Škrbić M, ur. Zdravstvo u Socijalističkoj Republici Hrvatskoj. Razvoj-stanje-perspektive. Knjiga druga, Medicinska struka. Zagreb: Juma, 1981: 178 -9.
3. Fučkar Ž, Španjol J i sur. Kompendij iz Urologije, I. dio
4. Fučkar Ž, Španjol J i sur. Kompendij iz Urologije, II. Dio
5. Fučkar Ž. Sonografija urogenitalnog sustava. Edt. Partizanska knjiga, Ljubljana-Rijeka 1987.
6. Fučkar Ž. Sonografija urogenitalnog sustava, I. dio
7. Fučkar Ž. Sonografija urogenitalnog sustava, II.dio Edt. Digital Point, Rijeka 2000.
8. Kurjak A i sur. Ultrazvuk u kliničkoj medicini. Edt.Naprijed,Zagreb 1989.(autor poglavlja i djelova poglavlja): Fučkar Ž. Ultrazvuk u Nefrologiji i Urologiji (21-42); Fučkar Ž. Ultrazvuk transplantiranog bubrega (46-52)
9. Fučkar Ž. Ultrasound in Nephrolourology. U: Kurjak A. Diagnostic ultrasound in developing countries. Edt.Mladost, Zagreb 1986(417-449). Lišanin Lj, Demšar M, Fučkar Ž. Ultrazvuk u Nefrologiji i Urologiji (6 podpoglavljja). U Kurjak A. i sur. "Ultrazvuk u kliničkoj medicini", Edt.Naprijed, Zagreb 1989. (str.19-75)
10. Kurjak A, Fučkar Ž, Gharbi HA. Atlas of abdominal and small parts. Edt.Naprijed, Zagreb 1990. 1h. Kidney transplantation (256-62)
11. Maleta I, Vujičić B, Mesaroš-Devčić I, Rački S. Vascular Access for Hemodialysis, Aneurysm, Yasuo Murai (Ed.), ISBN: 978-953-51-0730-9, InTech 2012, Available from:http://www.intechopen.com/books/aneurysm/vascular_access_for_hemodialysis
12. Matić-Glažar Đ, Orlić P, Čohar F, Vukas D, Ćuruvija D, Vujaklija-Stipanović K, Dimec D, Zelić M, Madžar Ž, Rački S, Mozetić V, Razmilić D. Akutno bubrežno zatajenje poslije

- transplantacije bubrega, U: Ljutić D., Rumbolt Z. Akutno zatajenje bubrega, Slobodna Dalmacija, Split, 1996: 365-375.
13. Nacionalna radna skupina za transplantaciju bubrega. „Nacionalne smjernice za obradu, odabir i pripremu mogućih primatelja bubrežnog presatka“. Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi RH, 2006.
 14. Orlić L. Poremećaji koštano-mineralnog metabolizma nakon transplantacije bubrega. U: Transplantacija bubrega, Bašić-Jukić N, Kaštelan Ž (Eds), Medicinska naklada 2016: 404-11.
 15. Orlić P, Gržetić M, Fučkar Ž, Smokvina A, Jonjić N, Vujaklija-Stipanović K, Valenčić M, Dimec D, Čohar F, Matić-Glažar Đ, Batistić B, Zec J, Šepić A. Transplantacija bubrega u Kliničkom bolničkom centru Rijeka. U: Dekaris D, Čulo F, ur.: Klinička imunologija u nas. Zagreb: Naprijed, 1990; str. 507-514.
 16. Rački S, Orlić L, Maleta I, Živčić-Ćosić S. Kronična bubrežna bolest. Fučkar Ž, Španjol J (Eds) Urologija 1. Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci 2013:287-306.
 17. Rački S. Evaluacija organa za transplantaciju, U : Povrzanović I. I Tečaj za transplantacijske koordinate. Hrvatska donorska mreža, Tiskara Ježtisak, Pula, 2003: 107-112.
 18. Rački S. Kvaliteta života uvjetovana zdravljem u bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega. U: Čala S. Skrb za bubrežne bolesnike. Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, Zagreb, 2006.
 19. Rukavina D. and Balen-Marunić S: Perforin mediated natural killer cytotoxicity. Life sciences 1996. Proceedings of the 3rd International Conference, Gozd Martuljek, Slovenija, September 21-26, 1996, pp. 99-101.
 20. Rukavina D., Bedenicki I., Laškarin G., Balen-Marunić S. and Vlastelić I.: Physiology and Pathophysiology of Perforin Mediated Cytotoxicity, IVth Conference of the International Foundation for Pulmonology, Allergy and Immunological Related Disorders (IFPA-IRD), Debrecen, Hungary, August 28-29, 1997, pp. 134-139.
 21. Šubat-Dežulović M. Transplantacija bubrega u djece. U: Transplantacija bubrega, Bašić-Jukić N, Kaštelan Ž (Eds), Medicinska naklada 2016: 428-41.
 22. Vujičić B., Turk T., Crnčević-Orlić Ž., Đorđević G., Rački S. Diabetic Nephropathy, Pathophysiology and complications of diabetes mellitus, Oluwafemi O Oguntibeju (Ed.), ISBN: 978-953-51-0833-7, InTech 2012, Available from: <http://www.intechopen.com/books/pathophysiology-and-complications-of-diabetes-mellitus/diabetic-nephropathy>
 23. Živčić-Ćosić S, Markić D, Rački S. Živi darovatelj i presađivanje bubrega. U: Transplantacija bubrega, Bašić-Jukić N, Kaštelan Ž (Eds), Medicinska naklada 2016: 75-91.

Znanstveni radovi objavljeni u časopisima citiranim u tercijarnim publikacijama – Current Contents i Science Citation Index Expanded:

1. Adam SG, Caraux A, Fodil-Cornu N, Loredó-Ostí JC, Lesjean-Pottier S, Jaubert J, Bubić I, Jonjić S, Guénet JL, Vidal SM, Colucci F. Cmv4, a new locus linked to the NK cell gene complex, controls innate resistance to cytomegalovirus in wild-derived mice. J Immunol. 2006; 176 (9):5478-5485.

2. Basic-Jukic N, Juric I, Racki S, Kes P. Spontaneous tendon ruptures in patients with end-stage renal disease. *Kidney Blood Press Res.* 2009; 32(1):32-36.
3. Bašić-Jukić N, Gulin M, Slaviček J, Čorić-Martinović V, Iskra B, Rački S, Šain M, Ostojić R, Hrštic I, Ljutić D, Vucelić B, Kes P. Pegylated interferon for treatment of chronic hepatitis C in hemodialysis patients in Croatia. *Kidney Blood Press Res.* 2011; 34 (1):53-7.
4. Brnčić N, Matić-Glažar Đ, Visković I, Gržetić M, Rački S. Acute renal failure complicating nonfulminant hepatitis a in HLA-B27 positive patient. *Ren Fail.* 2000; 22 (5):635-640.
5. Brune W, Hasan M, Krych M, Bubić I, Jonjić S, Koszinowski UH. Secreted Virus-Encoded Proteins Reflect Murine Cytomegalovirus Productivity in Organs. *J Infect Dis.* 2001; 184 (10):1320-1324.
6. Bubić I, Wagner M, Krmpotić A, Saulig T, Kim S, Yokoyama WM, Jonjić S, Koszinowski UH. Gain-of-Virulence Caused by Loss of a Gene in Murine Cytomegalovirus. *J Virol.* 2004; 78 (14):7536-7544.
7. Crnčević-Orlić Ž, Ružić A, Miletić B, Petrović O, Zaputović L, Kehler T, Rački S, Kapović M. Predictive parameters of gestational diabetes mellitus. *Coll Antropol* 2007; 31(3):771-774.
8. Čičin-Šain L, Bubić I, Schnee M, Ruzsics Z, Mohr C, Jonjić S, Koszinowski UH. Targeted deletion of regions rich in immune evasive genes from the cytomegalovirus genome as novel vaccine strategy. *J Virol.* 2007; 81 (24):13825-13834.
9. Čičin-Šain L, Ruzsics Z, Podlech J, Bubić I, Menard C, Jonjić S, Reddehase M, Koszinowski UH. Dominant-Negative FADD Rescues the In Vivo Fitness of a Cytomegalovirus Lacking an Anti-Apoptotic Viral Gene. *J Virol.* 2008; 82(5):2056-2064.
10. Čohar F, Gržetić M, Matić-Glažar Đ, Orlić P, Vukas D, Vujaklija-Stipanović K, Dimec-Sobol J, Zec J. The outcome of pregnancy after renal transplantation. *Proceedings of the 3rd Scientific Meeting of Yugoslav Nephrologists.* *Period Biol* 1988; 90:547-548.
11. Dvornik Š, Ćuk M, Rački S, Zaputović L. Serum zinc concentrations in the maintenance hemodialysis patients. *Collegium Antropol.* 2006; 30 (1):125-129.
12. Germin-Petrović D, Mesaroš-Devčić I, Lesac A, Mandić M, Soldatić M, Vezmar D, Petrić D, Vujičić B, Bašić-Jukić N, Rački S. Health-related quality of life in the patients on maintenance hemodialysis: the analysis of demographic and clinical factors. *Coll Antropol* 2011; 35 (3); 687-93.
13. Giljaca V, Mavrić Z, Zaputović L, Vuksanović-Mikulčić S, Mesaros-Devčić I, Maleta I, Racki S. Acute renal failure due to pericardial tamponade in the 60-years old male patient. *Scand J Urol Nephrol* 2009;43(6):509-11.
14. Gržetić M, Čohar F, Sobol-Dimec J, Orlić P, Zec J. Urinary sediment (US) in the diagnosis of acute renal insufficiency. *Proceedings of the 3rd Scientific Meeting of Yugoslav Nephrologists.* *Period Biol* 1988; 90:524-525.
15. Hasan M, Krmpotić A, Ruzsics Z, Bubić I, Lenac T, Halenius A, Loewendorf A, Messerle M, Hengel H, Jonjić S, Koszinowski UH. Selective down-regulation of the NKG2D ligand H60 by mouse cytomegalovirus m155 glycoprotein, *J Virol.* 2005; 79 (5):2920-2930.

16. Jonjić S, Vujaklija-Stipanović K, Fućak M, Ćuk M, Kapović M, Crnić-Martinović M, Matić-Glažar Đ, Rukavina D. Immune competence in long term renal allograft recipients. *Period Biol* 1986;88(1):76-7.
17. Kaštelan A, Vujaklija-Stipanović K, Matić Đ, Gerenčer M. HLA-D compatibility in intra-familial renal transplantation. *Period Biol* 1979;81(2):437-8.
18. Kocijančić M, Vujičić B, Rački S, Čubranić Z, Zaputović L, Dvornik Š. Serum Omentin-1 Levels as a Possible Risk Factor of Mortality in Patients with Diabetes on Hemodialysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2015; U tisku, dostupan online od 6. kolovoza 2015.
19. Krmpotić A, Bubić I, Polić B, Lučin P, Jonjić S. Pathogenesis of Murine Cytomegalovirus Infection. *Microbes Infect.* 2003; 5 (13):1263-1277.
20. Krmpotić A, Hasan M, Loewendorf A, Saulig T, Halenius A, Lenac T, Polić B, Bubić I, Kriegeskorte A, Pernjak-Pugel E, Messerle M, Hengel H, Busch D, Koszinowski UH, Jonjić S. NK cell activation through the NKG2D ligand MULT-1 is selectively prevented by the glycoprotein encoded by mouse cytomegalovirus gene m145 product. *J Exp Med.* 2005; 201 (2):211-220.
21. Lukenda V, Mikolasevic I, Racki S, Jelic I, Stimac D, Orlic L. Transient elastography: a new noninvasive diagnostic tool for assessment of chronic allograft nephropathy. *Int Urol Nephrol* 2014;46:1435-1440.
22. Markić D, Valenčić M, Oguić R, Rački S, Fućkar Z. Kidney transplantation in elderly patients. *Coll Antropol* 2011; 35 (Suppl 2); 175-8.
23. Markić D, Vujičić B, Ivanovski M, Krpina K, Gršković A, Živčić-Ćosić S, Župan Ž, Maričić A, Valenčić M, Rački S. Peritoneal Dialysis Catheter Placement Using an Ultrasound-Guided Transversus Abdominis Plane Block. *Blood Purif* 2015; 39:274-80.
24. Matić-Glažar Đ, Miculinić E, Vujaklija-Stipanović K, Orlić P, Vukas D, Zec J. Hb-antigenemia and survival of patients and grafts after kidney transplantation. *Period Biol* 1986;88: 545-60.
25. Mesaroš-Devčić I, Tomljanović I, Mikolašević I, Dvornik Š, Vujičić B, Pavletić-Peršić M, Rački S. Survival of patients treated with online hemodiafiltration compared to conventional hemodialysis. *Coll Antropol* 2013;37:827-837.
26. Mijandrušić Sinčić B, Orlić L, Eržen Jurišić D, Kendel G, Gombač E, Kvenić B, Štimac D. Nutritional risk screening in hospitalized and haemodialysis patients. *Coll Antropol* 2007; 31:435-9.
27. Mikolasevic I, Lukenda V, Racki S, Milic S, Sladoje-Martinovic B, Orlic L. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) - a new factor that interplays between inflammation, malnutrition, and atherosclerosis in elderly hemodialysis patients. *Clin Interv Aging.* 2014;9:1295-1303.
28. Mikolasevic I, Milic S, Racki S, Zaputovic L, Stimac D, Radic M, Markic D, Orlic L. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) - a new cardiovascular risk factor in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*, 2015. (u postupku objavljivanja)
29. Mikolasevic I, Orlic L, Milic S, Lukenda V, Racki S, Stimac D, Avdoic E, Zaputovic L. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) proven by transient elastography in patients with coronary heart disease. *Wien Klin Wochenschr.* 2014;126:474-479.

30. Mikolasevic I, Orlic L, Milic S, Zaputovic L, Lukenda V, Racki S. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) proven by transient elastography in hemodialysis patients; is it a new risk factor for adverse cardiovascular events ? *Blood Purif.* 2014;37:259-265.
31. Mikolasevic I, Orlic L, Zaputovic L, Racki S, Cubranic Z, Anic K, Devcic B, Stimac D. Usefulness of liver test and controlled attenuation parameter in detection of nonalcoholic fatty liver disease in patients with chronic renal failure and coronary heart disease. *Wien Klin Wochenschr.* 2014; 127: 451-458.
32. Mikolasevic I, Racki S, Bubic I, Jelic I, Stimac D, Orlic L. Chronic kidney disease and non-alcoholic fatty liver disease proven by transient elastography. *Kidney Blood Press Res.* 2013;37:305-310.
33. Mikolasevic I, Racki S, Lukenda V, Milic S, Pavletic-Persic M, Orlic L. Nonalcoholic Fatty liver disease in renal transplant recipients proven by transient elastography. *Transplant Proc* 2014;46:1347-1352.
34. Mikolasevic I, Racki S, Lukenda V, Pavletic-Persic M, Milic S, Orlic L. Non-alcoholic fatty liver disease; a part of the metabolic syndrom in the renal transplant recipient and possible cause of an allograft dysfunction. *Med Hypotheses* 2014;82:36-39.
35. Mikolasevic I, Racki S, Spanjol J, Zupan Z, Jakopcic I, Devcic B, Orlic L. Outcomes following renal transplantation in older renal transplant recipients: a single center experience and "Croatian senior program". *Int Urol Nephrol* 2015;47:1415-1422
36. Mikolasevic I, Racki S, Zaputovic L, Lukenda V, Milic S, Orlic L. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): A new risk factor for adverse cardiovascular events in dialysis patients. *Med Hypotheses.* 2014;82:205-208.
37. Mikolasevic I, Racki S, Zaputovic L, Lukenda V, Sladoje-Martinovic B, Orlic L. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and cardiovascular risk in renal transplant recipients. *Kidney Blood Press Res.* 2014;39:308-314.
38. Mikolasevic I, Stimac D, Racki S, Zaputovic L, Devcic B, Jelic I, Lukenda V, Radic M, Orlic L. Relationship between non-alcoholic fatty liver disease and MIA syndrome. *Hemodial Int.* 2015;19:472-481.
39. Milotić I, Pavić I, Maleta I, Trošelj-Vukić B, Milotić F. Modified range of alanine aminotransferase is insufficient for screening of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients. *Scand J Urol Nephrol.* 2002;36(6):447-9.
40. Mršić-Pelčić J, Pilipović K, Vujičić B, Pelčić G, Vitezić D, Župan G. The influence of erythropoietin treatment on oxidative stress parameters in cortex of rats exposed to transient middle cerebral artery occlusion. *Periodicum biologorum* 2011; 113:69-74.
41. Orlic L, Mikolasevic I, Bagic Z, Racki S, Stimac D, Milic S. Chronic kidney disease and non-alcoholic fatty liver disease - is there a link? *Gastroenterol Res Pract.* 2014;2014:847539.
42. Orlic L, Mikolasevic I, Jakopcic I, Grskovic T, Jelic Pranjic I, Racki S, Stimac D. Body mass index; short and long-term impact on kidney transplantation. *Int J Clin Pract*, 2015. (u postupku objavljivanja)
43. Orlic L, Mikolasevic I, Lukenda V, Anic K, Jelic I, Racki S. Nonalcoholic fatty liver disease and the renin-angiotensin system blockers in the patients with chronic kidney disease. *Wien Klin Wochenschr.* 2015;127: 355-362.

44. Orlic L, Mikolasevic I, Lukenda V, Racki S, Stimac D, Milic S. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)--is it a new marker of hyporesponsiveness to recombinant human erythropoietin in patients that are on chronic hemodialysis? *Med Hypotheses*. 2014;83:798-801.
45. Orlic L, Crnčević Ž, Pavlović D, Zaputović Z. Bone mineral densitometry in patients on hemodialysis: difference between genders and what to measure. *Ren Fail* 2010;32 (u tisku).
46. Orlic L, Mikolašević I, Martinović-Sladoje B, Bubić I, Pavletić-Peršić M, Rački S. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in the early period after kidney transplantation. *Coll Antropol* 2013;37:809-814.
47. Orlic L, Sladoje-Martinović B, Vuksanović-Mikuličić S, Živčić-Ćosić S, Rački S. Hypertension in elderly patients with a kidney transplant. *Periodicum Biologorum* 2011; 113 (3):367-71.
48. Orlic P, Dimec D, Mozetič V, Vukas D, Rački S, Madžar Ž, Orlic L, Matić- Glažar Đ, Gržetić M, Razmilić D. Living kidney donor with splenic artery aneurysm. *Transplant Proc*. 1996; 28 (1):368.
49. Orlic P, Rački S, Orlic V, Meszaroš S, Rumora S, Popović M. Attitudes of 15-year-old children toward cadaveric organ donation and transplantation. *Transplant Proc*. 2001; 33 (7-8):3615-3616.
50. Orlic P., Rukavina, D., Dorić, M. and Francišković, V.: Lymphocyte subpopulations monitoring in renal allograft recipients: Preliminary results. *Period. Biol.* 81:431-433, 1979. (Extended abstract)
51. Orlic P., Kapović, M., Aničić, M., Rukavina, D., Francišković, V.: Our experience in immunological monitoring after kidney transplantation. *Period.Biol.* 85(3):195, 1983.
52. Orlic P., Jonjić, S., Matić-Glažar, Đ., Gržetić, M., Zec, J., Rukavina, D.: Immune competence in patients under immunosuppressive therapy with CsA. *Period. Biol.* 88:567-568, 1986. (Extended abstract)
53. Orlic P, Andrašević Đ, Zeidler F, Ćuruvija D, Fučkar Ž, Vukas D i sur. Cadaver kidney harvesting in the region of Rijeka, Yugoslavia. *Transpl Proc* 1991;23(5):2544.
54. Pavlović D, Janković N, Orlic L, Heinrich B. Dialysis patients vulnerable group of patients. *Kidney Int* 2010;77 (1):72.
55. Pavlović D, Orlic L, Tomić-Brzac H, Pavlović N, Petric V. Neck swelling secondary to severe hyperplasia of autotransplanted parathyroid tissue following parathyroidectomy. *Ann Saudi Med* 2008;28:476-7.
56. Peršić V, Ružić A, Miletić B, Balen S, Jovanović Ž, Včev A, Rački S, Vujičić B. Left ventricle diastolic dysfunction in obese patients with newly diagnosed arterial hypertension. *Wien Klin Wochenschr*. 2007; 119 (13-14):423-427.
57. Rački S, Vujičić B, Crnčević-Orlic Ž, Dvornik Š, Mavrić Ž, Zaputović L. Comparison of survival between diabetic and non-diabetic patients on maintenance hemodialysis: a single-centre experience. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007; 75 (2): 169-175.
58. Rački S, Zaputović L, Maleta I, Gržetić M, Mavrić Ž, Devčić B, Vujičić B. Assessment of hemodialysis adequacy by ionic dialysance: comparison to standard method of urea removal. *Ren Fail*. 2005; 27:601-604.

59. Rački S, Zaputović L, Vujičić B, Dvornik Š, Mavrić Ž. C-reactive protein is a strong predictor of mortality in hemodialysis patients. *Ren Fail.* 2006; 28:1-7.
60. Rački S, Zaputović L, Vujičić B, Mavrić Ž, Gržetić M, Ravlić-Gulan J. Cardiovascular risk factors and diseases strongly predict hemodialysis treatment outcome in maintenance hemodialysis patients. *Croat Med J.* 2005; 46:936-941.
61. Rukavina, D.: A modified test of active T lymphocytes and its clinical significance. *Period.Biol.* 85(3):243, 1983. (Extended abstract)
62. Rukavina D, Vujaklija-Stipanović K, Šuša K, Crnić-Martinović M, Fućak M. Specific suppression of alloreactivity in kidney allograft recipients treated preoperatively by donor-specific transfusions (DTS). *Period Biol* 1990;92(1):158-9.
63. Rukavina, D., Balen-Marunić, S., Rubeša, G., Orlić, P., Vujaklija, K., Podack, E.R.: Perforin expression in peripheral blood lymphocytes in rejecting and tolerating kidney transplant recipients, *Transplantation*, 61; 285-291, 1996.
64. Sladoje-Martinovic B, Mikolasevic I, Racki S, Bubic I, Orlic L. Survival of chronic hemodialysis patients that are over 80 years of age. *Clin Interv Aging* 2014;9: 689-696.
65. Strobl B, Bubić I, Bruns U, Steinborn R, Lajko R, Kolbe T, Karaghiosoff M, Kalinke U, Jonjić S, Müller M. Novel functions of Tyk2 in the antiviral defense against murine cytomegalovirus. *J Immunol.* 2005; 175 (6):4000-4008.
66. Süsal C, Wettstein D, Döhler B, Morath C, Ruhenstroth A, Scherer S, Tran TH, Gombos P, Schemmer P, Wagner E, Fehr T, Živčić-Ćosić S, Balen S, Weimer R, Slavcev A, Bösmüller C, Norman DJ, Zeier M, Opelz G; A Collaborative Transplant Study Report. Association of Kidney Graft Loss With De Novo Produced Donor-Specific and Non-Donor-Specific HLA Antibodies Detected by Single Antigen Testing. *Transplantation.* 2015 Feb 12.
67. Španjol J, Cello T, Markić D, Đorđević G, Marić I, Fućkar Ž, Rački S, Bobinac D. Expression of Receptor Activator of Nuclear Factor-Kappa B Ligand in Leukocytes During Acute Kidney Rejection After Transplantation in Rats. *Transplant Proc* 2014; 45 (5):1766-70.
68. Vujaklija-Stipanović K, Matić-Glažar Đ. Influence of blood transfusions on living-related kidney allograft survival in man. *Period Biol* 1979;81(2):435-36.
69. Vujaklija-Stipanović K, Matić-Glažar Đ, Frančišković V. Pretreatment with donor-specific blood transfusions in related kidney graft recipients. *Period Biol* 1983;85(3); 193-4.
70. Vujaklija-Stipanović K, Dorić M, Crnić-Martinović M, i sur. Spontaneous development of donor-specific tolerance in renal allograft recipients. *Period Biol* 1986;88(1/A):575-6.
71. Vujaklija-Stipanović K, Crnić-Martinović M, Matić-Glažar Đ, Fućak M, Čohar F. Retrospective study of the development of donor-specific antibodies after living-related kidney transplantation. *Period Biol* 1986;88(1/A):559-60.
72. Vujaklija-Stipanović K, Dorić M, Crnić-Martinović M, Fućak M, Jonjić S, Ćuk M, Polić L, Šepić A, Rukavina D. Spontaneous development of donor-specific tolerance in renal allograft recipients. *Period Biol* 1986;88(1/A): 575-8.
73. Vujičić B, Mikolašević I, Rački S, Orlić L, Ljutić D, Bubić I. BCM-body composition monitor: a new tool for the assessment of volume-dependent hypertension in patients on maintenance haemodialysis. *Coll Antropol* 2013;37:815-819.

74. Zec J, Orlić P, Matić-Glažar Đ, Zelić M, Uravić M, Vukas D, Čohar F, Vujaklija-Stipanović K, Miculinić-Ivančić E, Crnić-Martinović M, Jonjić S, Rukavina D, Šepić 14-years of kidney transplantation in Rijeka. *Period Biol* 1986;88(1):90-1.
75. Zimmermann A, Trilling M, Wagner M, Wilborn M, Bubić I, Jonjić S, Koszinowski UH, Hengel H. A cytomegaloviral protein reveals a dual role for STAT2 in IFN- γ signaling and antiviral responses. *J Exp Med*. 2005; 201 (10):1543-1553.
76. Živčić-Ćosić S, Bušić M, Župan Ž, Pelčić G, Anušić-Juričić M, Jurčić Ž, Ivanovski M, Rački S. Development of the Croatian model of organ donation and transplantation. *Croat Med J* 2013; 54:65-70.
77. Živčić-Ćosić S, Gržetić M, Valenčić M, Oguić R, Maričić A, Djordjević G, Balen S, Orlić L, Rački S, Fučkar Ž. Urothelial cancer in patients with endemic balkan nephropathy (EN) after renal transplantation. *Ren Fail*. 2007; 29 (7): 861-865.

Znanstveni radovi objavljeni u časopisima citiranim u drugim bazama podataka:

1. Balen S. The role of transfusion medicine in organ transplantation. *Lij Vjes* 2007; 129(3): 28-30.
2. Balen S. The role of transfusion medicine in organ transplantation. *Lij Vjes* 2007; 129(3):28-30.
3. Bašić Jukić N, Rački S, Kes P, Ljutić D, Vujičić B, Lovčić V i sur. Kako prevenirati i liječiti proteinsko-energetsku pothranjenost u bolesnika s kroničnom bolešću bubrega – osvrt Hrvatskog društva za nefrologiju dijalizu i transplantaciju na preporuke međunarodnog društva za prehranu bubrežnih bolesnika. *Acta Med Croatica* 2014; 68:191-199.
4. Bašić Jukić N, Rački S, Kes P, Mustapić Ž. Infekcija citomegalovirusom u bolesnika s transplantiranim bubregom. *Acta Med Croatica* 2008; 62 (Suppl 1): 69-75.
5. Bašić Jukić N, Radić J, Klarić D, Jakić M, Vujičić B, Gulin M i sur. Preporuke za praćenje, prevenciju i liječenje proteinsko-energetske pothranjenosti u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti. *Liječ Vijesn* 2015; 137:1-8.
6. Bosnar H, Pavešić D, Masovčić J, Čohar F, Matić-Glažar Đ i sur. Trudnoća i porođaj žena s transplantiranim bubregom. *Gynecol Perinatol* 1992;1(1):19-22.
7. Bubić I, Prkačin I, Rački S. Učinkovitost i sigurnost primjene CERA u liječenju anemije u predijaliznih bolesnika – hrvatsko iskustvo. *Acta Med Croatica*, 2012; 66 (Suppl.2): 42-46.
8. Bubić I, Zaputović L, Rački S. Cardioresenal syndrome. *Medicina Fluminensis* 2010, 46 (4): 391-402.
9. Christine Lambert M, Živčić-Ćosić S. Organizing a Peritoneal Dialysis Programme, *Klin med* 2000;6(1): 89-93.
10. Čohar F, Gržetić M, Lovasić I, Zec J. Akutno zatajenje bubrega nakon renalne angiografije kod dva bolesnika s transplantiranim bubregom. *Acta Fac Med Fluminensis* 1978; 15: 37-41
11. Čohar F, Gržetić M, Matić-Glažar Đ, Orlić P, Vukas D, Vujaklija-Stipanović K, Sobol-Dimec J, Zec J. The outcome of pregnancy after renal transplantation. *Procc of the 3rd Scientific Meeting of Yugoslav Nephrologists*. *Period Biol* 1988;90(4):547-548.

12. Čohar F, Gržetić M, Vukas D, Orlić P, Dimec D, Zec J. The outcome of pregnancy after renal transplantation. *Period Biol* 1988;90:547-548.
13. Čohar F, Matić-Glažar Đ, Vukas D, Strižić V, Frančišković V. Transplantacija bubrega u djece i malđih adolescenata: prikaz 8 bolesnika. *Act Chir Iugosl* 1977; 24(2):131-143.
14. Čohar F, Zec J, Stipanić A, Beležnay O, Frančišković V. Tok bolesti, trudnoća i porođaj bolesnice s transplantiranim bubregom. *Lij Vjes* 1977;99:178-180.
15. Čohar F. Imunosupresija u transplantaciji bubrega. *Lij Vjes* 1977;10:126-128.
16. Colić M, Bubić I, Devčić B, Babić V, Rundić A, Katalinić N, Vujičić B, Pavletić Peršić M, Rački S. Sestrinska skrb za peritonejski kateter. *Acta medica Croatica* 2014; 68 (Supplement 2):143-147.
17. Devčić B, Jelić I, Rački S. Management of hemodialysis patients using simple informatics program. *Acta med Croatica*. 2014;68:43-48
18. Devčić B, Mikolašević I, Madžar B, Maleta I, Orlić L, Rački S. Uloga medicinske sestre u multidisciplinarnom timu skrbi za centralne venske katetere. *Acta med Croatica* 2014;68(Suppl 2):134-137.
19. Devčić B, Mikolašević I, Maleta I, Poje B, Milneršić J, Vojnović E, Orlić L, Rački S. Sestrinska skrb za arteriovensku fistulu i graft. *Acta med Croatica* 2014;68(Suppl 2):127-133.
20. Devčić B, Mikolašević I, Maleta I, Polić S, Orlić L, Bubić I, Rački S. Infekcije povezane s centralnim venskim kateterima (CVK). *Acta med Croatica* 2014;68(Suppl 2):138-142.
21. Devčić B, Jelić I, Rački S. Menadžment bolesnika na hemodijalizi korištenjem jednostavnih informatičkih programa. *Acta Med Croatica* Vol 68, 2014:1
22. Devčić B, Možanić H.. Sestrinske vještine. Tehnike pripajanja bolesnika na hemodijalizu II dio. *Sestrinski glasnik*. 2010. 4. 233-4.
23. Devčić B, Poje B. Sestrinske vještine. Tehnike pripajanja bolesnika na hemodijalizu I dio. *Sestrinski glasnik* 2009. 3. 173-4.
24. Frančišković V, Čohar F, Gudović A, Orlić P, Smokvina D, Strižić V, Tićac T i sur. Postoperativna iskustva nakon 40 transplantacija bubrega. *Lij Vjesn* 1975;97:440-447.
25. Frančišković V, Matić-Glažar Đ, Vukas D, Vujaklija-Stipanović K, Čohar F, Orlić P. Imunosupresivno liječenje ciklosporinom u transplantaciji bubrega. *Lij Vjes* 1986;108:267-9.
26. Frančišković V, Orlić P, Budisavljević B, Vukas D, Zelić M, Ćuruvija D. Aretrijske stenoze nakon transplantacije bubrega. *Act Chir Iugosl* 1985;26(1):147-148.
27. Frančišković V, Vlahović Š, Zec J, Orlić P, Peterković V. Transplantacija bubrega – prikaz jednog slučaja. *Lij Vjesn* 1971;93:849-857.
28. Fučkar Ž, Dimec D, Dujmović M, Lovasić I, Gajić M. Primjena ultrazvuka u patologiji transplantiranog bubrega. *Radiol Iugosl* 1985;19(2):177-82.
29. Fučkar Ž, Maričić A, Mozetić V, Dimec D, Miletić D. Contribution to the treatment of lymphoceles after renal transplantation. *Radiol Oncol* 1993;27:27-30.
30. Fučkar Ž, Mozetić V, Maričić A, Dimec D, Šustić A, Miletić D. Interventional ultrasound in renal transplantation. *Radiol Oncol* 1994;28:94-7.

31. Fučkar Ž, Orlić P, Matić-Glažar Đ. Mogućnosti i granice ultrazvučne dijagnostike u pripremi i postoperativnom toku bolesnika sa transplantiranim bubregom. Zbornik radova 1. kongresa "Jugotransplanta", Opatija 1978 (345-57).
32. Fučkar Ž. Ehosonografija transplantiranog bubrega i ultrazvučne karakteristike odbacivanja transplantata. Lij Vjesn 1980;102:131-34.
33. Fučkar Ž. Mogućnosti ehosonografije u transplantaciji bubrega. Act Chir Iugosl 1981;28:377-81.
34. Germin-Petrović D, Vujičić B, Pavletić-Peršić M, Rački S. Health-related quality of life in patients on renal replacement therapy. Medicina Fluminensis 2010, 46 (4):513-18.
35. Grković J, Rački S i sur. Psihičke reakcije u bolesnika s funkcionirajućim transplantatom bubrega: 5 - 20 godina nakon transplantacije, Lijec Vjesn 1996; 118(Suppl. 2): 200 – 202.
36. Gržetić M, Čohar F. Kemoprofilaksa i kemoterapija tuberkulozne infekcije u bolesnika s bubrežnim transplantatom. Acta Fac Med Fluminensis 1984; 9:38-43
37. Gržetić M, Čohar F. Mikroskopska hematurija. Liječ Vjesn 1989; 111: 408-410
38. Gržetić M, Rački S, Prodan-Merlak Ž, Vuksanović-Mikulić S, Živčić-Ćosić S. Value of urinary sediment cytology in evaluation of acute tubular necrosis after kidney transplantation, Acta Med Croatica. 2004;58(1): 19-23.
39. Gržetić M. Patofiziološka zbivanja kod ekstrakorporalne cirkulacije. Medicinar 1974; 25: 357-366
40. Gržetić M. Sideropenična anemija u bolesnika s kroničnim bubrežnim zatajenjem. Medicina 2003; 39:35-38
41. Jelaković B, Kuzmanić D, Miličić D, Reiner Ž, Aganović I, Bašić-Jukić N, Božikov J, Čikeš M, Dika Ž, Đelmiš J, Galešić K, Hrabak-Žerkavić V, Ivanuša M, Jureša V, Katić M, Kern J, Kes P, Laganović M, Pavlović D, Pećin I, Počanić D, Rački S, Sabljar-Matovinović M, Sonicki Z, Vrcić-Keglević M, Vuletić S, Zaputović L. Smjernice za dijagnosticiranje arterijske hipertenzije. Praktične preporuke hrvatske radne skupine i osvrt na smjernice ESH/ESC 2007. Lijec Vjesn 2008. 130 (5-6): 115-132.
42. Jelić I, Lovčić V, Kurtović I, Josipović M, Havranek Z, Kostić L, Rački S. OPATIJA study: Observation of hemodialysis Patients And Titration of CERA dose Just switched from Another erythropoiesis stimulating agent. Acta Med Croatica. 2012;66(3):157-64.
43. Kes P, Rački S, Bašić Jukić N, Ratković-Gusić I. Tehnološki napredak u hemodijalizi: profiliranje kalija. Acta Med Croatica 2008; 62 (Suppl 1): 12-16.
44. Kes P, Rački S, Bašić-Jukić N. Kidney donation and transplantation. Acta Med Croatica. 2012;66(3):151-2.
45. Klarić D, Bušić Jukić N, Kes P, Rački S, Vujičić B, Radić J i sur. Peritonejska dijaliza i hipertenzija - što nam govore podaci. Acta medica Croatica 2014; 68 (Supplement 2):75-79.
46. Ljutić D, Rački S, Kes P. CSNDT: Clinical practice guideline for anemia management in chronic kidney disease [Hrvatska konsenzus konferencija o primjeni lijekova koji stimuliraju eritropoezu u bubrežnih bolesnika]. Acta Medica Croatica 2009, 63 (Suppl. 1):77.
47. Lovasić I, Dujmović M, Budiselić B, Zeidler J, Fučkar Ž. Retrogradna pijelografija u dijagnostici uroloških komplikacija transplantiranog bubrega. Radiol Iugosl 1985;19(2):149-52.

48. Maleta I, Vujičić B, Mesaroš-Devčić I, Ćuruvija D, Rački S. Vascular access for hemodialysis. *Medicina Fluminensis* 2010, 46 (4): 403-12.
49. Malić D, Matijević S, Bubić I, Rački S, Zaputović L. Bubrežna disfunkcija i anemija u bolesnika sa zatajivanjem srca – kardioresnalni anemija sindrom. *Kardio list* 2011; 6 (9-10):125-32.
50. Maričić A, Orlić P, Valenčić M, Oguić R, Sotošek S, Markić D, Španjol J, Živčić-Ćosić S, Rački S, Fučkar Ž. Kirurški postupak i urološke komplikacije nakon 922 transplantacije bubrega: naše iskustvo. *Acta Medica Croatica* 2011, 65 (Suppl 3): 20-23.
51. Markić D, Valenčić M, Maričić A, Španjol J, Rački S, Fučkar Ž. Transplantacija bubrega – 110-godišnja uspješna priča. *Acta Med Croatica*, 2012: 66 (Suppl.2): 59-63.
52. Markić D, Valenčić M, Velčić G, Maričić A, Oguić R, Sotošek S, Španjol J, Fučkar Ž. Transplantacija bubrega u bolesnika s urinarnom diverzijom. *Liječ Vjesn* 2009;131:308-311.
53. Markić D, Živčić-Ćosić S, Valenčić M, Miletić D, Maričić A, Rahelić D, Krpina K, Pavlović I, Rački S, Fučkar Ž. Utjecaj CT-peritoneografije u dijagnostici propuštanja dijalizata u pacijenata s peritonejskom dijalizom. *Acta Med Croatica*, 2011: 65 (Suppl.3): 95-98.
54. Matić-Glažar Đ, Miculinić E, Vujaklija-Stipanović K, Orlić P, Vukas D, Zec J. Hb-antigenemia and survival of patients and grafts after kidney transplantation. *Period Biol* 1986; 88(1/A):545-560.
55. Mesaroš-Devčić I, Bubić I, Rački S. Online hemodiafiltration - New standard in the dialysis treatment? *Medicina Fluminensis* 2010, 46 (4): 489-97.
56. Mikolasević I, Jelić I, Sladoje-Martinović B, Orlić L, Živčić-Cosić S, Vuksanović-Mikulčić S, Mijić M, Rački S. Metaboličke komplikacije u primatelja bubrežnog presatka. *Acta med Croatica*. 2012;66:235-241.
57. Mikolašević I, Lukenda V, Orlić L, Sladoje-Martinović B, Vuksanović-Mikulčić S, Anić K, Mavrinac V, Jakopčić I, Krbavac D, Rački S. Neprepoznata celijakija u bolesnika s bubrežnim transplantatom – prikaz slučaja i pregled literature. *Acta med Croatica* 2014;68(Suppl 2):180-184.
58. Mikolašević I, Lukenda V, Sladoje-Martinović B, Zaputović L, Bulat-Kardum LJ, Štimac D, Rački S, Orlić L. Metaboličke komplikacije nakon transplantacije solidnih organa. *Medicina* 2014;50:61-66.
59. Mikolašević I, Mavrinac V, Colić M, Jozić K, Rački S, Krbavac D, Babić V, Orlić L. Prevencija citomegalovirusne infekcije nakon transplantacije bubrega. *Medicina Fluminensis*, 2015. (u postupku objavljivanja)
60. Mikolašević I, Milić S, Lukenda V, Žanko V, Mavrinac V, Štimac D, Jakopčić I, Rački S, Orlić L. Kronična hepatitis C virusna infekcija kod bolesnika s bubrežnim transplantatom. // *Medicina Fluminensis*, 2015. (u postupku objavljivanja)
61. Mikolašević I, Orlić L, Colić M, Devčić B, Vujičić B, Anić K, Babić V, Rundić A, Pavletić Peršić M, Rački S. Leukopenija i trombocitopenija kao posljedica primjene icodextrina u bolesnika koji se liječe postupcima peritonejske dijalize – prikaz slučaja. *Acta med Croatica* 2014;68(Suppl 2):164-167.

62. Mikolašević I, Orlić L, Devčić B, Sladoje-Martinović B, Župan Ž, Anić K, Lesica L, Božučković N, Madžar B, Rački S. Liječenje septičkih bolesnika s Oxiris® membranom u Kliničkom bolničkom centru Rijeka. *Acta med Croatica*. 2014;68 (Suppl2):149-155.
63. Mikolašević I, Orlić L, Jelić I, Colić M, Murgić E, Anić K, Gudelj M, Devčić B, Bazdulj E, Rubčić I, Rački S. Diferencijalna dijagnoza peritonitisa u bolesnika na peritonejskoj dijalizi - prikaz slučaja. *Acta med Croatica* 2014;68(Suppl 2): 168-171.
64. Mikolašević I, Orlić L, Vidrih S, Poje B, Bubić I, Vujičić B, Rački S. Procjena nutritivnog statusa u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti koji se liječe redovitom hemodijalizom. *Acta med Croatica*. 2014;68: 97-102.
65. Mikolašević I, Sladoje-Martinović B, Orlić L, Milić S, Lukenda V, Župan Ž, Štimac D, Rački S. Evaluacija virusnih hepatitisa u transplantaciji solidnih organa. *Acta med Croatica*. 2014;68:151-159.
66. Mozetič M, Fučkar Ž, Vlahović A, Orlić L, Čohar F, Girroto J. Duplex color doppler sonography of the postbyopsy renal transplant arteriovenous fistula. *Medicina* 1993; 29: 69-71.
67. Mozetič V, Fučkar Ž, Šustić A, Miletić D, Orlić P, Oguić R. Individual value of resistance index in duplex color Doppler follow up of kidney transplant perfusion. *J Ultrasound Med* 1996;15 (suppl. 3): S82
68. Mozetič V, Fučkar Ž, Gržetić M, Dimec D, Čohar F, Šustić A. Sonografski prikaz emfizematoznog pijelonefritisa. *Medicina* 1991; 27:167-169.
69. Mozetič V, Fučkar Ž, Vlahović A, Orlić L, Čohar F, Giroto I. Duplex color Doppler sonography of the postbiopsy renal transplant arteriovenous fistula. *Medicina* 1993;29;69-71.
70. Mužić K, Rački S. Anemia in chronic kidney disease. *Medicina Fluminensis* 2010, 46 (4): 471-81.
71. Orlić L, Martinović-Sladoje B, Matić-Glažar Đ, Orlić P, Maleta I, Vukas D. Kadaverična transplantacija bubrega u bolesnika starijih od 60 godina. *Med Arh* 2001; 55(4): 209-210.
72. Orlić L, Matić-Glažar Đ, Sladoje-Martinović B, Vlahović A. Radna sposobnost bolesnika na hemodijalizi. *Acta med Croatica* 2003;58:67-71.
73. Orlić L, Matić-Glažar Đ, Sladoje-Martinović B. Preživljavanje na hemodijalizi bolesnika starijih od 65 godina: povezanost koncentracije albumina, hemoglobina, kolesterola i pratećih bolesti. *Acta Med Croatica* 2006; 60: 287-91.
74. Orlić L, Matić-Glažar Đ, Vlahović A, Zivčić-Ćosić S, Maleta I, Martinović BS, Rački S, Madžar Z. Incidence of chronic renal failure during 35 years at the Rijeka Clinical Hospital Center, *Acta Med Croatica*. 2004;58(1): 73-7.
75. Orlić L, Mikolašević I, Anić K, Vujičić B, Devčić B, Ivanovski M, Jovanovska A, Grubić T, Rački S. Nefropatija kao posljedica primjene dabigatrana- prikaz slučaja. *Acta med Croatica* 2014;68(Suppl 2): 185-188.
76. Orlić L, Mikolašević I, Devčić B, Vidrih S, Zaputović L, Anić K, Poje B, Havranek Ž, Rački S. Utjecaj stanja uhranjenosti na preživljenje bolesnika koji se liječe postupcima kronične hemodijalize tijekom 18-mjesečnog praćenja. *Acta med Croatica*. 2014;68 (Suppl2):9-14.

77. Orlić L, Mikolašević I, Mličević M, Mioč T, Golubić S, Lončarić K, Lanča N, Rački S. Analiza akutnog bubrežnog zatajenja tijekom petogodišnjeg razdoblja u zavodu za nefrologiju i dijalizu KBC Rijeka. *Acta med Croatica*. 2014;68:103-109.
78. Orlić L, Mikolašević I, Pavletić-Peršić M, Jelić I, Rački S. Kidney complications due to hematopoietic stem cell transplantation - a disorder of an increasing incidence?. *BJ* 2014;12;88-94.
79. Orlic L, Mikolasevic I, Sladoje-Martinovic B, Bubic I, Racki S. Kidney transplantation in an old woman – a case report and review of the literature. *BJ* 2014;12:62-64.
80. Orlić L, Sladoje-Martinović B, Maleta I, Živčić-Ćosić S, Vuksanović-Mikuličić S, Rački S. Renal replacement therapy with chronic hemodialysis in the university hospital center Rijeka. *Medicina Fluminensis* 2010, 46 (4): 533-39.
81. Orlić L, Sladoje-Martinović B, Mikolašević I, Pavletić Peršić M, Bubić I, Jelić I, Rački S. Acute antibody-mediated rejection of the kidney transplant - experience of a single center in Croatia. *Med Glas (Zenica)*. 2014;11:138-144.
82. Orlić L, Sladoje-Martinović B, Vlahović A, Pavletić M, Rački S. Hipertenzija u bolesnika s bubrežnim transplantatom. *Lijec Vjesn* 2006. 128 (11-12): 378-380.
83. Orlić L, Sladoje-Martinović B, Živčić-Ćosić S, Maleta I, Vuksanović-Mikuličić S, Bubić I, Pavletić-Peršić M, Rački S. Dugogodišnje preživljavanje bolesnika na liječenju hemodijalizom – prikaz slučaja. *Acta Med Croatica*, 2012: 66 (Suppl.2): 81-4.
84. Orlić P, Čohar F, Dimec D, Fučkar Ž, Gržetić M i sur. Transplantacija bubrega. *Radiol Jugosl* 1987;21(4):329-33.
85. Orlić P, Čohar F, Dimec D, Fučkar Ž, Gržetić M, Matić-Glažar Đ, Ćuruvija D, Peterković V, Švalba-Jurčić D, Velčić G, Vukas D, Zelić M, Zec J, Lovasić I, Šepić A. Transplantacija bubrega. *Radiol Jug* 1987; 21:329-333
86. Orlić P, Crnić-Martinović M, Mozetić V, Rački S. Kidney transplantation in diabetic nephropathy, *Diabetologia Croatica*, Vol.23-2,1994: 75-77.
87. Orlić P, Dimec D, Fučkar Ž, Uravić M, Matić-Glažar Đ i sur. Transplantacija bubrega u kirurškoj klinici KBC Rijeka-sadašnje stanje i perspektive. Simpozij o transplantaciji organa, Zagreb 1987. *Lij Vjesn* 1987;109:453-455.
88. Orlić P, Dimec D, Fučkar Ž, Uravić M, Matić-Glažar Đ, Čohar F, Gržetić M i sur. Transplantacija bubrega u Kirurškoj klinici KBC Rijeka – sadašnje stanje i perspektive. *Lij Vjesn* 1987;109:453-457.
89. Orlić P, Dvornik S, Husnjak SC, Aralica M, Orlić L, Živčić-Ćosić S, Sladoje-Martinović B, Fucak M. pp65 antigenemija u praćenju citomegalovirusne infekcije nakon transplantacije bubrega. *Acta med Croatica* 2003;57:49-52.
90. Orlić P, Mozetić V, Živčić S, Velčić G, Maričić A, Valenčić M, Franulović B, Peterković V, Razmilić D, Madžar Ž, Matić-Glažar Đ, Sobol-Dimec J, Merlak Ž, Gržetić M, Čohar F, Crnić-Martinović M, Fučak M, Vujaklija-Stipanović K, Smokvina A, Škarpa A. Transplantacija bubrega u Kliničkom bolničkom centru u Rijeci. *Acta Fac Med Flumin* 1994; 19:83-88
91. Orlić P, Rački S, Orlić L i sur. Desetogodišnje iskustvo primjene ciklosporina u transplantaciji bubrega, *Lijec Vjesn* 1996; 118(Suppl. 2): 186 – 188.

92. Orlić P, Šepić A, Budisavljević B, Ćuruvija D, Dreščić I i sur. Hitna kirurška stanja nakon transplantacije bubrega. *Act Chir Jugosl* 1989;36:111-114.
93. Orlić P, Uravić M, Velčić G, Dimec D, Gudović A, Fučkar Ž i sur. Rezultati transplantacije bubrega od kadavera. Zbornik radova 1. kongresa "Jugotransplanta", Opatija 1978 (321-25).
94. Orlić P, Velčić G, Zelić M, Dimec D, Fučkar Ž, Franulović B, Maričić A i sur. Izbor metode uspostavljanja kontinuiteta urinarnih potova nakon transplantacije bubrega. Zbornik radova X-tog Kongresa urologa Jugoslavije, Ljubljana 1990 (str.96).
95. Orlić P, Vukas D, Ćuruvija D, Markić D, Merlak-Prodan Ž, Maleta I, Živčić-Ćosić S, Orlić L, Bleich G, Valenčić M, Španjol J, Budiselić B. Pseudoaneurysm after renal transplantation. *Acta Med Croatica* 2008;62 Supl 1:86-9.
96. Orlić P, Zelić M, Uravić M, Peterković V, Vujaklija-Stipanović K, Smokvina A, Velčić G, Ćuruvija D, Gržetić M, Vukas D, Matić-Glažar Đ, Martinović-Crnić M, Fućak M, Rački S, Madžar Ž, Mozetić V, Budiselić B, Čohar F, Dreščić I, Škarpa A. Organ transplantation at the Rijeka Clinical Medical Center - from kidney to pancreas, *Acta med.Croatica*, Vol.48,1994: 1-5.
97. Orlić P, Zelić M, Uravić M, Rački S, Madžar Ž i sur. Klinička transplantacija gušterače, *Medicina* 1995;31(supl.2).
98. Orlić P, Zelić M, Uravić M, Rački S, Madžar Ž, Vlahović A, Matić-Glažar Đ, Razmilić D, Mozetić V, Smokvina A, Krstulović B, Kolacio Z, Fućak M, Crnić-Martinović M, Čohar F, Škarpa A. Transplantacija bubrega i pankreasa - korak dalje u liječenju renalne insuficijencije uzrokovane dijabetičkom nefropatijom, *Lijec Vjesn* 1996; 118(Suppl. 2): 195 – 197.
99. Orlić P, Živčić-Ćosić S, Orlić L, Sladoje-Martinović B, Prodan-Merlak Ž, Vuksanović-Mikuličić S. Primjena blokatora receptora za interleukin-2 u transplantaciji bubrega, *Acta Med Croatica*. 2005;59(2): 118.
100. Pavletić-Peršić M, Vuksanović-Mikuličić S, Rački S. Arterial hypertension. *Medicina Fluminensis* 2010, 46 (4): 376-89.
101. Pavlović D, Orlić L, Jakić M, Heinrich B. Je li Kt/V najbolja mjera količine hemodijalize?. *Lijec Vjesn* 2005;127:246-7.
102. Pavlović D, Orlić L, Kes P. Adekvatnost dijalize: koliko je važno trajanje dijalize? *Lijec Vjesn* 2000; 122: 148-9.
103. Pavlović D, Orlić L, Nedostatak vitamina D u osoba s kroničnom bubrežnom bolesti. *Lijec Vjesn* 2007; 129:426-7.
104. Pavlović D, Orlić L. Hyperparathyroidism and bone disease after renal transplantation. *Acta med Croatica* 2002;56:41-3.
105. Rački S, Bubić I. Cardiorenal Syndrome – definition, classification and clinical relevance. *Medix* 2010: Lipanj, Vol.16, No. 87-88.
106. Rački S, Grković J i sur. Invazivne metode liječenja otrovanja lijekovima i gljivama-vlastita iskustva, *Lijec Vjesn* 1996; 118(Suppl. 2): 161 - 162.
107. Rački S, Gržetić M, Prodan-Merlak Ž, Vuksanović-Mikuličić S, Sladoje-Martinović B, Živčić-Ćosić S. Klinička primjena mikroskopije sa faznim kontrastom u diferencijalnoj dijagnostici mikrohematurije, *Acta Med Croatica*. 2003;57: 9-14.

108. Rački S, Kes P, Bašić Jukić N. Tehnološki napredak u hemodijalizi: on-line hemodijafiltracija. *Acta Med Croatica* 2008; 62 (Suppl 1): 44-48.
109. Rački S, Kes P, Bašić-Jukić N. Nadomještanje bubrežne funkcije u Hrvatskoj. *Acta Med Croatica*, 2012: 66 (Suppl.2): 1-3.
110. Rački S, Maleta I. Bubrežna anemija: čimbenik rizika u nastanku kroničnog bubrežnog zatajenja. *Acta Med Croatica* 2009: 63(Suppl 1): 33-37.
111. Rački S, Orlić L, Sladoje-Martinović B. Kronična bubrežna bolest – indikacija za presađivanje bubrega. *Medix* 2011; Travanj, Vol 17, No. 92-93.
112. Rački S, Vujičić B., Bubić I, Mrakovčić-Šutić I, Kes P, Dvornik Š, Mavrić Ž, Zaputović L. Clinical significance of the malnutrition-inflammation-atherosclerosis syndrome in the patients on maintenance hemodialysis. *Medicina Fluminensis* 2010, 46 (4):519-32.
113. Rački S. Arterijska hipertenzija nakon transplantacije bubrega. *Lijec Vjesn* 2006. 128 (11-12): 373-378.
114. Rački S. Izolirana sistolička hipertenzija: koliko smo terapijski uspješni? *Medicus* 2007. Vol 16, No 2: 189-193.
115. Rački S. Modern approach to chronic kidney disease - 45 years of Rijeka experience. *Medicina Fluminensis* 2010, 46 (4): 344-51.
116. Rački S. Sevelamer hidroklorid – nove mogućnosti u liječenju hiperfosfatemije u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti. *Medix* 2008, Ožujak; 74:59-61.
117. Rukavina D, Balen Marunić S. Stanični i molekularni mehanizmi citotoksičnosti u odbacivanju alotransplantata. *Acta Facult Med Flum* 1997.
118. Rukavina D, Balen-Marunić S, Prpić L. The role of perforin mediated cytotoxicity in infections. *Medicinski razgledi* 2000;39,S4;95-100.
119. Rundić A, Devčić B, Mikolašević I, Orlić L, Vujičić B, Colić M, Babić V, Kalinić N, Rački S. Procjena nutritivnog statusa u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti koji se liječe peritonejskom dijalizom. *Acta med Croatica* 2014;68 (Suppl2):15-19.
120. Sladoje-Martinović, Orlić L, Župan Ž, Matić-Glažar Đ, Prodan-Merlak Ž. Akutno zatajenje bubrega u bolesnika podvrgnutih kardiokirurškom zahvatu. *Acta med Croatica* 2004;58:417-21.
121. Smokvina A, Fučkar Ž, Burić A. Usporedba rezultata dijagnostičkih postupaka s radioizotopima i ultrazvučne tomografije u bolesnika sa transplantiranim bubregom. *Radiol Jugosl* 1987;21(4):167-69.
122. Šepić A, Orlić P, Velčić G, Vukas D, Dimec D, Uravić M. Reoperacije nakon transplantacije bubrega. *Act Chir Jugosl* 1989;36:219-227.
123. Tićac T, Aničić M, Dimec D, Fučkar Ž, Orlić P, Peterković V, Velčić G, Zelić M, Frančišković V, Švalba-Jurčić D. Transplantacija bubrega. *Radiol Jugosl* 1987;21(4):329-33
124. Vujaklija-Stipanović K. Transplantacija bubrega: dodatni impuls riječkoj medicini. *Act Facult Med Flum* 1994; 19:79-82.
125. Vujičić B, Jelić I, Mikolašević I, Petrić D, Babić V, Rundić A, Poje B, Vidrih S, Devčić B, Rački S. Strukturirana predijalizna edukacija u Kliničkom bolničkom centru Rijeka. *Acta medica Croatica* 2014; 68(Supplement 2):49-54.

126. Vujičić B, Ružić A, Zaputović L, Rački S. Određivanje volumnog statusa u akutnom zatajivanju srca i bubrega. *Acta Med Croatica*, 2012; 66 (Suppl.2): 47-55.
127. Vujičić B, Turk T, Crnčević-Orlić Ž, Đorđević G, Rački S. Diabetic nephropathy. *Medicina Fluminensis* 2010, 46 (4): 360-75.
128. Vukas D, Velčić G, Zelić M, Dimec D, Uravić M, Matić-Glažar Đ. Komplikacije nakon transplantacije bubrega. *Radiol Jugosl* 1987;21(4):335-338.
129. Vukas D. Trideset godina transplantacije bubrega u Rijeci. *Medicina* 2001;37:22-24.
130. Vuksanović-Mikulčić S, Mikolasević I, Jelić I, Bubić I, Sladoje-Martinović B, Rački S. Kliničko značenje liječenja anemije u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti. *Acta med Croatica*. 2012;66:193-202.
131. Zec J, Čohar F, Ćuruvija D, Gržetić M, Matić-Glažar Đ, Orlić P, Razmilić D, Živčić S. Changing characteristics of patients on regular dialysis treatment. *Acta Fac Med Fluminensis* 1994; 19: 5-11
132. Zec J, Orlić P, Matić-Glažar Đ, Dimec D, Velčić G, Zelić M, Uravić M, Vukas D, Čohar F i sur. 14 years of kidney transplantation in Rijeka. *Procc of the 1st Congress of Yugoslav Immunologists*. *Period Biol* 1986;881/A:90-91.
133. Zec J, Orlić P, Vujaklija-Stipanović K, Razmilić D, Valenčić M, Čohar F, Gržetić M, Matić-Glažar Đ. Redovita dijaliza i transplantacija bubrega kao komplementarne metode liječenja - medicinski i ekonomski aspekti. *Liječ Vjesn* 1987; 109:458-460
134. Zgrablić M, Čohar F, Gržetić M. Pregled rada i iskustva Nefrološke ambulate Kliničke bolnice "Dr Z. Kučić" u Rijeci. *Liječ vjesn* 1981; 104:111
135. Živčić-Ćosić S, Fucak M, Orlić P, Vujaklija-Stipanović K, Orlić L, Rački S, Gržetić M, Matić-Glažar Đ, Zelić M, Mavrić Ž. Ispitivanje i odabir kandidata za transplantaciju bubrega u kliničkom bolničkom centru Rijeka. *Acta med Croatica* 2003;57:65-8.
136. Živčić-Ćosić S, Matić-Glažar Đ, Legac I, Čohar F. Changes in Body Weight in Patients with Chronic Renal Failure Starting Hemodialysis Treatment, *Period biol* 2000;102(1): 117.
137. Živčić-Ćosić S, Štalekar H, Mamula M, Miletić D, Orlić L, Rački S, Cicvarić T. Liječenje aseptične nekroze glavice femura u bolesnika s bubrežnim transplantatom metodom dekompresije. *Acta Med Croatica*, 2012; 66 (Suppl.2): 76-80.
138. Živčić-Ćosić S, Trobonjača Z, Rački S. Immunosuppressive treatment for kidney transplantation. *Medicina Fluminensis* 2010, 46 (4): 413-23.
139. Živčić-Ćosić S, Trobonjača Z, Rački S. Immunosuppressive treatment for kidney transplantation. *Prilozi* 2011 Dec;32(2):87-103.
140. Živčić-Ćosić S, Vlahović A, Gržetić M, Matić-Glažar Đ i sur. Razvoj peritonejske dijalize u Kliničkom bolničkom centru Rijeka, *Acta med Croatica* 2004;58: 215-220.
141. Žunec R, Grubić Z, Balen S. Važnost imunogenetike u transplantaciji organa. *Medix* 2011; 92/93:208-13.

Znanstveni rad, recenziran, objavljen u zborniku radova s domaćeg znanstvenog skupa:

1. Čohar F, Gržetić M, Matić-Glažar Đ, Sobol-Dimec J, Zgrablić M. Terapija esencijalne arterijske hipertenzije. U: Fučkar Ž, ur. Zbornik suradnja u zdravstvu. Istratisak, Pazin 1987; str. 67-75
2. Čohar F, Gržetić M. Ambulantna kontrola bolesnika s transplantiranim bubregom. U: Čandrlić I, ur. Zbornik radova VIII stručnog sastanka internista Slavonije, Osijek 1977; str. 38-43
3. Čohar F, Zgrablić M, Gržetić M. Incidencija bolesnika s terminalnom renalnom insuficijencijom i mogućnost njihovog liječenja. Zbornik radova I. naučnog sastanka nefrologa Jugoslavije, Struga 1977; str. 25-27
4. Frančišković V, Matić-Glažar Đ, Vujaklija-Stipanović K, Ćuruvija D, Vukas D i sur. Transplantacija bubrega – etički i medicinski aspekti. Zbornik radova I. Kongresa nefrologa Jugoslavije, Beograd 1981; 742-746.
5. Fučkar Ž, Dimec D, Mozetić V. Osobna iskustva u intervencijskom ultrazvuku u transplantaciji bubrega. Zbornik radova I. kongresa urologa Hrvatske, Zagreb 1995.
6. Fučkar Ž, Orlić P, Matić-Glažar Đ. Mogućnosti i granice ultrazvučne dijagnostike u pripremi i postoperativnom toku bolesnika s transplantiranim bubregom. Zbornik radova I. kongresa "Jugotransplanta", Opatija 1978 (345-57).
7. Gržetić M, Čohar F. Terapija hipertenzivne krize. U: Fučkar Ž, ur. Zbornik suradnja u zdravstvu. Istratisak, Pazin 1987; str. 21-27
8. Gržetić M, Orlić P, Zec J, Glažar-Matić Đ, Čohar F. Citologija sedimenta urina dijagnostici odbacivanja bubrežnog transplantata. U: Petranović V, ur. Zbornik radova IX. kongresa urologa Jugoslavije s internacionalnim učešćem, Beograd, 1986; str. 27-33
9. Orlić P, Velčić G, Petrošić N, Gržetić M, Fućak M, Naseredin M, Vukas D, Uravić M, Matić-Glažar Đ, Valenčić M, Ćuruvija D, Šepić A, Švalba D, Đirlić A, Zec J. Utjecaj primarne funkcije transplantiranog kadaveričnog bubrega na rano i kasno preživljavanje transplantata. U: Petranović V, ur. Zbornik radova IX. kongresa urologa Jugoslavije s internacionalnim učešćem. Beograd 1986; str. 15-18
10. Orlić P, Velčić G, Uravić M, Dimec D, Vukas D, Zelić M i sur. Transplantacija bubrega sa živog donora. Zbornik radova I. Kongresa Jugoslavenske zajednice za dijalizu i transplantaciju, Rijeka 1980; 327-334.
11. Vujaklija-Stipinović K, Crnić-Martinović M, Matić-Glažar Đ, Fućak M, Čohar F. Retrospective study of the development of donor specific antibodies after living-related kidney transplantation. Procc of the 1st Congress of Yugoslav Immunologists. Period Biol 1986; 881/A:556-560.
12. Vukas D, Matić-Glažar Đ, Čohar F, Gržetić M, Zec J. Arterijska insuficijencija donjih ekstremiteta bolesnika liječenih dijalizom i nakon bubrežne transplantacije. Zbornik radova I. kongresa angiologa Jugoslavije, Sarajevo 1987; str. 354-357
13. Zelić M, Orlić P, Peterković V, Dimec D, Velčić G, Fučkar Ž, Maričić A, Valenčić. Retransplantacija bubrega – rezultati i kirurški aspekti. Zbornik radova II. hrvatskog urološkog kongresa, Rijeka 1998.

14. Zgrablić M, Bosner H, Čohar F, Zec J, Gržetić M. Akutna renalna insuficijencija puerpere nakon normalnog poroda. U: Drinovec J, Ponikvar R. ur. Nefrologija 1986. Zbornik radova III. kongresa nefrologa Jugoslavije. Ljubljana 1985; str. 128-130

Ostali radovi:

1. Čohar F, Gržetić M, Lovasić I, Zec J. Akutno zatajenje bubrega nakon renalne angiografije kod dva bolesnika s transplantiranim bubregom. Act Facult Med Flum 1978; 15:37-41.
2. Daniel Rukavina, Sanja Balen Marunić, Larisa Prpić: The role of perforin mediated cytotoxicity in Infections (Vloga s perforinom pogojene citotoksičnosti pri okužbah) , 1st Slovenian Immunology Meeting with international participation-immunology and Clinic III./Immunity in Infection, Medicinski razgledi, 2000; 39; S4; 95-100.
3. Dimec J, Uravić M, Fučkar Ž, Čuruvija D, Vukas D, Dreščik. Vaskularne komplikacije transplantacije bubrega. Acta Fac Med Flumin 1994;19:65-69.
4. Frančišković V, Čohar F, Strižić V, Vujaklija-Stipanović K, Orlić P. Esperienze del centro trapianti di Fiume. Archivio ed atti della societa Italiana di chirurgia. Piccin Editore, Padova 1976;I/III:173-176.
5. Frančišković V, Vukas D, Matić-Glažar Đ, Orlić P. Neka pitanja organizacije rada na transplantaciji bubrega. Zdravstvo 1984;26:5-10.
6. Gržetić M, Čohar F. Kemoprofilaksa i kemoterapija tuberkulozne infekcije u bolesnika s transplantiranim bubrežnim transplantatom. Act Fac med Flum 1984;91:38-43.
7. Matić-Glažar Đ, Vukas D, Vujaklija-Stipanović K. Dialysis in war. Dialysis – Transplantation 1992;21:623.
8. Mikolašević I, Sladoje-Martinović B, Orlić L, Pavletić Peršić M, Vuksanović-Mikuličić S, Rački S. Smjernice ERBP o evaluaciji darivatelja i primatelja bubrežnog transplantata i perioperativnoj skrbi, 2014.
9. Mozetić V, Fučkar Ž, Šustić A, Miletić D, Orlić P, Oguić R. Individual value of resistance index in duplex color Doppler follow up of kidney transplant perfusion. J Ultrasound Med 1996;15 (suppl. 3):82.
10. Orlić L, Matić Glažar Đ, Sladoje-Martinović B, Madžar Ž. Starenje dijalitičke populacije i uloga liječnika opće medicine. Hrvatski dani primarne zdravstvene zaštite, Labin, Zbornik 2005.
11. Orlić L, Matić Glažar Đ. Transplantacija bubrega od živog donora. Narodni zdravstveni list 2004; studeni prosinac.
12. Orlić P, Matić-Glažar Đ, Čohar F, Zec J. Priprema primaoca i davaoca za transplantaciju bubrega. Urol Arh 1975;3:43-49.
13. Orlić, P., Rukavina, D., Dorić, M. and Frančišković, V.: Početna iskustva u predviđanju krize odbacivanja bubrega praćenjem razine T limfocita. U: Zbornik radova (I kongres i 3. Skupština Jugoslavenske zajednice za dijalizu i transplantaciju, Opatija 1978), Rijeka 1980, str. 273-280
14. Pavlović D, Orlić L, Heinrich B. Control of phosphate levels in haemodialysis patients: Why is it so difficult?. Bantao Journal 2005;3: 97-98.

15. Periš Z, Čohar F. Kožne promjene u bolesnika s transplantiranim bubregom u toku imunosupresivne terapije. *Act Derm Jugosl* 1975;2:145-152.
16. Rački S, Bašić-Jukić N, Kes P, Sabljar-Matovinović M, Ratković-Gusić I, Bušić M, Živčić Ćosić S, Ćurković V, Knotek M, Žunec R, Balen S, Katalinić N, Orlić L, Mikolašević I, Markić D, Bekavac Mišak V, Hudolin T, Kaštelan Ž. Nacionalne smjernice za obradu i procjenu primatelja i darivatelja bubrega usklađene sa smjernicama 2013. *European Renal Best Practice (ERBP) Guideline on the management and evaluation of the kidney donor and recipient*, 2014.
17. Rački S. Koštana bolest – komplikacija kronične bubrežne bolesti. *Nefros* 2007; str. 14-16.
18. Rukavina D. i S. Balen Marunić: "Stanični i molekularni mehanizmi citotoksičnosti u odbacivanju alotransplantata", *Acta facultatis*, 1997.
19. Šepić A, Orlić P, Vukas D, Ćuruvija D, Dimec D, Fučkar Ž, Maričić A. i sur. Rane i kasne komplikacije po transplantaciji organa. *Hrvatska akademija medicinskih znanosti, Zagreb* 1991(139-48).
20. Vlahović, Š. and Rukavina, D.: Selection of donors between parents for the tissue transplants to their offspring. *Proc. Yug. Immunol. Soc.*, 1:41, 1969.
21. Vlahović, Š., Rukavina, D.: Izbor roditelja-davaoca tkiva za transplantaciju u štakora. *Acta Fac. Med. Flumin.*, VI/VII:29, 1972.
22. Vujaklija-Stipanović K. Transplantacija bubrega: dodatni impuls riječkoj medicini. *Act Facult Med Flum* 1994; 19(1):79-82.
23. Zec J, Čohar F, Ćuruvija D, Gržetić M, Matić-Glažar Đ, Razmilić D i sur. Changing characteristics of patients on regular dialysis treatment. *Act Fac Med Flum* 1994;19(1):5-11.
24. Zec J. Rad sekcije za dijalizu. *Knjiga izvještaja I. Kongresa i 3. skupštine «Jugotransplantata»*, Opatija 1978, Tipograf-Rijeka 1980:25-39.

Projekti

1. Čohar F, Zgrablić M, Gržetić M, Dimec-Sobol J. Učestalost renalne insuficijencije u riječkoj regiji, 1980. Zadatak B 4.12, Projekt B4: Bolesti bubrega, Projekt B4: Kronične i degenerativne bolesti.
2. Sonografija u parenhimnih bolesti bubrežnog transplantata (br. 4-01-425) Voditelj projekta: Prof.dr. Željko Fučkar
3. Projekt "Metode za unapređenje kliničke transplantacije " (1976.)
4. Potprojekt B6: Bolesti jetre i probavnog sustava. Hepatitis na dijalizi i transplantaciji. (1979.)
5. Potprojekt C4: Klinička imunologija; Metode za unapređivanje kliničke transplantacije (1979.)
6. Potprojekt B: Kronične degenerativne bolesti
7. Potprojekt B4: Bolesti bubrega – transplantacija bubrega od kadavera (1979.)
8. Projekt 61(10.3.1.): Značaj i uloga imunoloških reakcija u razvoju proširenih kroničnih degenerativnih bolesti, u pojavi, razvoju i suzbijanju malignih tumora te transplantaciji tkiva i organa. (1982.)

9. Projekt: Transplantacija bubrega (1983.)
10. Projekt 63: Normalna i patološka mineralizacija tkiva (1.8.5.) Nosilac potprojekta: Ultrazvučna obrada urotrakta (1987.)
11. Projekt 63: Potprojekt (1.8.0. i 1.8.10.): Multicentrični program istraživanja urolitijaze u Hrvatskoj (1987.)
12. Projekkt: Koštani morfogogenetski proteini u tumorskim i upalnim bolestima neskeletnih tkiva (0062075). (1999-2002)
13. Projekt: Promjene koštanog metabolizma u bolestima bubrega i jetre (062-0620226-0207). (2002-2012)
14. 062-1081875-0545 "Aterogeneza i trombogeneza u ishemijskoj bolesti srca", MZOŠ RH, voditelj projekta prof.dr.sc. Luka Zaputović

Sudjelovanje na međunarodnim znanstvenim skupovima

(sažeci kongresnih priopćenja):

95 priopćenja

Sudjelovanje na domaćim znanstvenim skupovima

(sažeci kongresnih priopćenja):

199 priopćenja

SVEUČILIŠTE RAVNOPRAVNO U EUROPSKOM VISOKOŠKOLSKOM I ISTRAŽIVAČKOM PROSTORU

Razvoj Sveučilišta u Rijeci u prvom desetljeću 21. stoljeća

Daniel Rukavina^a

Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti
Zavod za kliničku i transplantacijsku imunologiju i molekularnu medicinu

Sažetak

Za Sveučilište u Rijeci prvo desetljeće 21. stoljeća bilo je razdoblje burnoga razvoja tijekom kojega se Sveučilište transformiralo u suvremenu instituciju ravnopravnu u Europskom visokoškolskom i istraživačkom prostoru. U tom su razdoblju inovirani svi prijediplomski, diplomski i poslijediplomski programi i usklađeni s bolonjskim procesom. Otvoreni su novi fakulteti (Učiteljski fakultet i Akademija primijenjenih umjetnosti) te Znanstveno-tehnološki park i Sveučilišni odjeli za fiziku, matematiku, informatiku i biotehnologiju. Snažno je unaprijeđena infrastruktura za nastavu i znanstvenoistraživački rad. Izgrađen je Sveučilišni kampus na Trsatu, koji predstavlja okosnicu budućega razvoja Sveučilišta. Broj znanstveno-nastavnih djelatnika povećan je za 52%, a prostor za nastavu i istraživački rad za oko 75.000 m².

Ključne riječi: Sveučilište u Rijeci; Europski visokoškolski prostor; Europski istraživački prostor; Sveučilišni kampus

UVOD

Kampus Sveučilišta u Rijeci postao je sinonim kada se nešto pozitivno želi reći o razvoju Sveučilišta u prvom desetljeću ovoga stoljeća. To je simbol izuzetnih postignuća, vanjska vidljiva manifestacija, s kojom se Sveučilište s pravom može ponositi. Međutim, takav pristup donekle prikriva duboke, rekao bih fundamentalne

^a Ovaj rad je predstavljen na skupu: „Sveučilište u Rijeci: jučer, danas, sutra“, koji je održan 5. ožujka 2013., u organizaciji Sveučilišta u Rijeci.

promjene koje su se dogodile u riječkoj akademskoj zajednici u tom razdoblju, a koje su bile nužne da bi se mogao uspješno realizirati i projekt takvih dimenzija kao što je Kampus.

Nakon početnoga entuzijazma i dinamičnoga razvoja u prvom desetljeću po osnivanju, Sveučilište je ušlo u duže krizno razdoblje. Elementi krize nisu bili samo posljedice rata i tranzicije, već i posvemašnja centralizacija hrvatskoga društva u svim područjima života, što je gušilo i onemogućavalo lokalne inicijative i policentrični razvoj. Ne smije se pri tome zanemariti ni odsutnost vizije i strategije razvoja te snažnu krizu upravljanja Sveučilištem, koja je kulminirala 2000. godine. U takvim uvjetima prihvatio sam zamolbu osam dekana da budem vršiteljem dužnosti rektora.

STANJE NA SVEUČILIŠTU I DRUŠTVENO OKRUŽENJE

Za shvaćanje dubine promjena koje su se dogodile čini mi se bitnim ukratko opisati društveni kontekst u kojemu se te godine nalazilo Sveučilište. Znanstvena i opća infrastruktura Sveučilišta bila je daleko ispod razine suvremenoga sveučilišta, a kadrovski potencijal nedovoljan, što bih ilustrirao s nekoliko primjera. Kada sam preuzeo dužnost rektora, na stolu sam našao izvješće inspekcije Ministarstva znanosti i obrazovanja sa zaključkom da se predlaže zatvaranje Građevinskoga fakulteta jer kadrovski, opremom i prostorom ne zadovoljava uvjete, a o tome se ozbiljno raspravljalo na Rektorskom Zboru i u Ministarstvu. Na stolu su me dočekale i tri molbe sveučilišnih nastavnika, koji nemaju riješeno stambeno pitanje i traže stan s tzv. socijalne liste gradonačelnika Rijeke. Istovremeno, u studentskom domu, u kojem je smješteno 650 studenata, nije bilo niti jednoga računala, a tek nešto bolje je bilo u cijelom znanstveno-nastavnom sustavu. U akademskoj zajednici prevladavala je apatija i svijest da se ništa bitno ne može promijeniti, što već u začetku paralizira sve aktivnosti. Trebalo je stoga osmisliti i sustavno voditi akcije koje će doprijeti doslovno do svakoga člana akademske zajednice i tako potaknuti promjene, koje su morale biti kontinuirane i širokih razmjera kako bi mogle zahvatiti sve segmente života i rada Sveučilišta.

Istovremeno, dinamika promjena i procesi u području znanosti i visokoga obrazovanja, koji su se odvijali u europskom okruženju, bili su fascinirajući. Nismo dopustili da nas tako dramatične razlike obeshrabre, već smo ih prihvatili kao izazov koji pruža i neizmjerne mogućnosti koje je trebalo iskoristiti. Da podsjetim, 1999. godine donesena je čuvena Bolonjska deklaracija, a Europska komisija je usvojila program da se do 2010. godine izgradi jedinstveni Europski visokoškolski prostor (European High Education Area-EHEA) i Europski istraživački prostor (European Research Area-ERA), kao osnova za razvoj Europe temeljen na znanju i zalog europske konkurentnosti u svijetu. Istovremeno, Hrvatska je planirala 2010. godine ući u EU.



Slika 1. UNIRI edicije u kojima su tiskani najznačajniji dokumenti bolonjskoga procesa, Europskog visokoškolskog i istraživačkog prostora.

Sve je to predstavljalo izazov, ali i jedinstvenu razvojnu šansu za Sveučilište. Postavili smo si cilj: izgraditi Sveučilište europskih obzora koje će 2010. biti ravnopravno u Europskom visokoškolskom i istraživačkom prostoru. Ključno je, međutim, bilo pitanje kako osigurati razvoj Sveučilišta europskih obzora i uklopiti ga u tokove koji su u europskom prostoru bili dominantni, dok su u nas bili prisutni tek na razini informacije, a često niti toliko. To bih ilustrirao primjerom: u trenutku kada sam preuzeo dužnost rektora malobrojni su bili čak i sveučilišni nastavnici koji su barem površno poznavali ključne europske dokumente i deklaracije. Stoga smo u naše aktivnosti na promociji europskih kretanja uključili udruge civilnoga društva i sve grupe i pojedince koji su željeli surađivati. U suradnji s udrugom Universitas (profesorice Jasminka Ledić, Vesna Kovač i Jasna Krstović), koja je bila i najaktivnija, organizirali smo brojne tribine i radionice za unapređenje nastave, a već 2001. godine tiskali u 2.000 primjeraka knjižicu “Prema društvu znanja” (slika 1), u kojoj su bili svi dokumenti od značenja za EHEA i ERA, kao i naši ciljevi. Knjižicu smo podijelili svim djelatnicima, a 1.000 primjeraka stavili na raspolaganje studentima.



Slika 2. Rektorov kolegij 2007: Prof. dr. Joža Perić – prorektor, akademik Daniel Rukavina – rektor, Roberta Hlača-Mlinar – glavna tajnica, prof. dr. Pero Lučin – prorektor; prof. dr. Heri Bezić – pomoćnik, prof. dr. Goran Kalogjera – prorektor, prof. dr. Zdravko Lenac – prorektor, prof. dr. Petar Bezinović – pomoćnik

Tijekom devetogodišnjega rektorskog mandata imao sam isti tim suradnika, koje sam pažljivo odabrao. Bili su to nastavnici s dokazanim znanstvenim i profesionalnim dignitetom, s kojima sam ostvario iskrenu ljudsku i profesionalnu suradnju, temeljenu na uzajamnom poštovanju, ali i punoj odgovornosti za kvalitetno



2001. Kampanja "Homo si teć u društvo znanja"
Organizatori: Novi List, Grad, PGŽ i Sveučilište
28. 12. tradicionalna utrka (6000 sudionika)
CILJEVI:

- Svim studentima omogućiti pristup na internet (100 Mbs)
- Studentsko naselje Rijeka: svjetlovod + 40 računala
- Studentski centri u Puli i Gospiću: po 20 računala
- Stipendije za razvojno neophodne kadrove
- Osnivanje Zaklade Sveučilišta u Rijeci

Slika 3.

Neke od aktivnosti na podizanju svijesti o važnosti Sveučilišta za lokalnu zajednicu.

i pravovremeno provođenje dogovorenih projekata i programa. I ovom prigodom želim im zahvaliti na suradnji i doprinosu koji su davali u području svojega djelovanja.

Početkom 2001. godine, nakon tromjesečnoga rada, izradili smo cjelovitu "Analizu stanja na Sveučilištu u Rijeci", što je poslužilo kao podloga za posjete međunarodnih savjetodavnih grupa, od kojih smo tražili neovisna i kritička mišljenja o našem radu i planovima za razvoj Sveučilišta. Već početkom 2001. godine posjetio nas je savjetodavni tim Salzburškoga seminara, jedne od vrhunskih svjetskih institucija za evaluaciju sveučilišta i njihovih programa, i našu "Analizu stanja na Sveučilištu u Rijeci" ocijenio kao najbolju u višegodišnjem programu posjeta sveučilištima u središnjoj i istočnoj Europi i Aziji i to objavio u jednoj od svojih edicija. Izvješće Salzburškoga seminara smo uvrstili u knjižicu "Prema društvu znanja" i tako akademskoj zajednici dali na uvid i neovisno ekspertno mišljenje o stanju na Sveučilištu i našim programima razvoja. Prema ocjeni Salzburškoga seminara, već nakon druge posjete savjetodavnoga tima koncem 2003. godine, riječko je Sveučilište "najdinamičnije sveučilište, na kojem se najbolje mogu pokazati primjeri dobre prakse, među 64 sveučilišta koja je Salzburški seminar evaluirao u prethodnih pet godina" (Završno izvješće evaluacijskoga tima). Bio je to najbolji dokaz da su naši potezi bili učinkoviti i da smo razvoj Sveučilišta pravilno usmjerili.

Suvremeno sveučilište, ako želi biti respektabilno i prepoznato, mora poštovati globalne kriterije znanstvene izvrsnosti i toga smo se dosljedno pridržavali. Prihvatili smo i stajališta da je suvremeno Sveučilište dužno i aktivno djelovati u lokalnoj zajednici, pa i preuzeti svoj dio odgovornosti za njen razvoj. Svjesni te uloge već smo 2001. uspostavili blisku suradnju s Gradom Rijekom i Primorsko-goranskom županijom. Bili smo i prvo hrvatsko sveučilište koje je aktualno stanje i programe razvoja predstavilo na Gradskom vijeću Grada Rijeke i Skupštini Primorsko-goranske županije i pri tome dobili punu i jednoglasnu podršku, što je bio najbolji dokaz da je Sveučilište prihvaćeno kao najveća vrijednost zajednice, iznad bilo kakvih partikularnih interesa. U svim aktivnostima Grad i Županija su nam cijelo vrijeme davali punu podršku, pa i značajnu financijsku potporu.

Organizirali smo i brojne druge akcije i aktivnosti radi podizanja svijesti o značenju Sveučilišta za lokalnu zajednicu. Među njima posebno bih istaknuo kampanju "Homo si teč u društvo znanja", koju smo organizirali u suradnji s Novim listom, Gradom i Primorsko-goranskom županijom. Kampanja je trajala dva mjeseca i završila tradicionalnom utrkom na kojoj je sudjelovalo oko šest tisuća sudionika. Prikupljeno je oko 400.000 kuna i ostvareni ciljevi kampanje, pa čak i značajno premašeni. Osigurana su i početna sredstva za osnivanje Zaklade Sveučilišta u Rijeci, koja je već nakon nekoliko godina u svom području postala druga najveća zaklada u Hrvatskoj, odmah iza Zaklade HAZU.

Tablica 1. Osiguravanje kvalitete na Sveučilištu – faze razvoja

2001.	Prva analiza studentskih iskustava sa studijem i studiranjem (projekt <i>"Kvaliteta života studenata"</i>)
2002.	Angažiran pomoćnik Rektora za kvalitetu; Ustrojen Ured za promicanje kvalitete Sveučilišta (<i>odluka Senata</i>)
2002.-2003.	<i>Quality Culture Project</i> - međunarodno umrežavanje (<i>European University Association</i>)
2002.-2004.	<i>QUASYS TEMPUS</i> projekt - Razvoj sustava za osiguranje kvalitete u visokom obrazovanju
2003.-2005.	Evaluacija kvalitete studija humanističkih i društvenih disciplina (<i>Higher Education Support Program - Open Society</i>)
2004.	Evaluacijske analize i razvojni projekti: <i>"Kako vidim svoj studij"</i> i <i>"Studij iz perspektive nastavnika"</i> (13 fakulteta i visokih škola; 859 studenata završnih godina; 548 nastavnika) Orijentacijsko-motivacijski praktikum (ulazne radionice za bruoše)
2005.	Usvojen Akcijski plan razvoja sustava za kvalitetu (<i>odluka Senata</i>)
2005. - 2006.	Projekt <i>Razvoj organizacijskog sustava i postupaka za unapređenje kvalitete Sveučilišta u Rijeci</i> (Nacionalna zaklada za znanost, visoko školstvo i tehnologijski razvoj RH)
2006.	Ustrojen Centar za unapređenje kvalitete Sveučilišta u Rijeci; Usvojen Pravilnik o sustavu za kvalitetu Sveučilišta u Rijeci; Formiran Odbor za kvalitetu Sveučilišta u Rijeci; Formirani Odbori za upravljanje i unapređivanje kvalitete na sastavnicama.

UNAPREĐENJE KVALITETE

Početkom 2001. godine, i prije nego je Hrvatska potpisala Bolonjsku deklaraciju, Sveučilište se čvrsto opredijelilo za rad na unapređenju kvalitete vlastitoga djelovanja, što je i jedan od preduvjeta za ravnopravno sudjelovanje u Europskom visokoškolskom prostoru. Prepoznali smo važnost osiguranja kvalitete obrazovanja koje nudimo svojim studentima, ali i kvalitete znanstvenoga doprinosa, produkcije i širenja novih znanja kao osnovu vlastite konkurentnosti i vrijednosti.

Već je te 2001. godine u sklopu projekta „Kvaliteta života studenata“ provedena prva cjelovita analiza iskustava studenata sa studijem i studiranjem, na reprezentativnom uzorku od 1.668 studenata sa svih sastavnica Sveučilišta (tablica 1). Cilj je projekta bio ispitati potrebe za osnivanjem sveučilišnoga savjetovišta za studente, ali isto tako i analizirati moguće uzročnike tada izrazito neefikasnoga studiranja. Istraživanje su vodili Odsjek za psihologiju našega Filozofskog fakulteta i Institut za društvena istraživanja iz Zagreba. Prikupljeni su rezultati uputili na niz problema vezanih uz kvalitetu nastave, nepoticajnu komunikaciju profesora i studenata,

organizacijske propuste, pa čak i na neprimjerena ponašanja koja su neprihvatljiva za poimanje suvremenoga sveučilišta. Ovakva studentska evaluacija bila je novina koja je otvorila prostor za rasprave o važnosti unapređivanja kvalitete studija i studiranja. O rezultatima se burno raspravljalo na svim fakultetima, na tribinama na kojima su sudjelovali i studenti, a fakulteti i Sveučilište su izradili akcijske planove kako bi se spriječilo takve pojave. Ovaj se proces sustavno nastavio novim anketama i istraživanjima, te kroz institucijsku izgradnju sustava za kvalitetu. U njegovoj izgradnji izuzetan doprinos je dao prof. dr. Petar Bezinović, koji mi je bio osam godina pomoćnik za kvalitetu. Sustav za kvalitetu je u nekoliko godina ostvario željene učinke. Pokrenute su brojne aktivnosti na Sveučilištu i njegovim sastavnicama, a sustav je postao transparentniji. Studenti su uključeni kao aktivni sudionici, pokrenuta je široka mreža djelatnika Sveučilišta kojima je stalo do toga da svoju važnu društvenu ulogu izvršavaju na najvišoj stručnoj razini, savjesno i odgovorno. Veliko istraživanje koje je ponovno provedeno 2008. godine potvrdilo je vrijednost ove orijentacije, a analiza više od 12.500 studentskih procjena nastave na 317 kolegija pokazala je visoki stupanj zadovoljstva studenata, jer su svim aktivnostima dali ocjenu 4 ili nešto više, na skali ocjena od 1 do 5. Bili smo i prvo hrvatsko sveučilište koje je donijelo cjelovit i suvremen "Etički kodeks" (Slika 1), koji je izradilo Povjerenstvo koje je vodila prof. dr. Snježana Prijić Samaržija. Ekspertni tim OECD, koji je Sveučilište posjetio 2004. godine, ocijenio je institucijski sustav za kvalitetu izvrsnim i predložio da se "Etički kodeks" tiska i u engleskoj verziji, jer takav dokument nemaju ni mnoga ugledna europska sveučilišta. Sve ove aktivnosti na sustavu kvalitete vjerojatno su i razlog što je Sveučilište u Rijeci ostalo pošteđeno afera koje su, koncem desetljeća, u velikim razmjerima potresale dijelove hrvatske akademske zajednice.

Po mom dubokom uvjerenju brojne i vrlo zahtjevne akcije i aktivnosti na provedbi bolonjskoga procesa najsnažnije su pridonijele dinamiziranju cjelokupne akademske zajednice i njenom uključivanju u "Europu znanja". Svi studijski programi (prije diplomski, diplomski i kasnije doktorski) usklađeni su sa zahtjevima bolonjskoga procesa, pri čemu je svaki program, pa i kolegiji u njegovu sastavu, ne samo u cijelosti inoviran već i uspoređen barem s jednim relevantnim europskim programom. Sve je to raspravljano na sastavnicama Sveučilišta, izrađeno u hrvatskoj i engleskoj verziji, poslano na evaluaciju Nacionalnom vijeću za visoko obrazovanje, a zatim i na međunarodnu evaluaciju. Uveden je ECTS bodovni sustav, koji je i sam izuzetno složen i zahtjevan, potaknuta mobilnost studenata, istraživača i administrativnoga osoblja, što je, rekao bih, "prodrimalo" cjelokupnu akademsku zajednicu i usmjerilo je prema međunarodnoj suradnji i poštivanju globalnih kriterija u svim aspektima djelovanja. U tome su značajan doprinos dali prorektori prof. dr. Goran Kalogjera i prof. dr. Pero Lučin. U okviru Rektorskoga zbora profesor Lučin je iz-

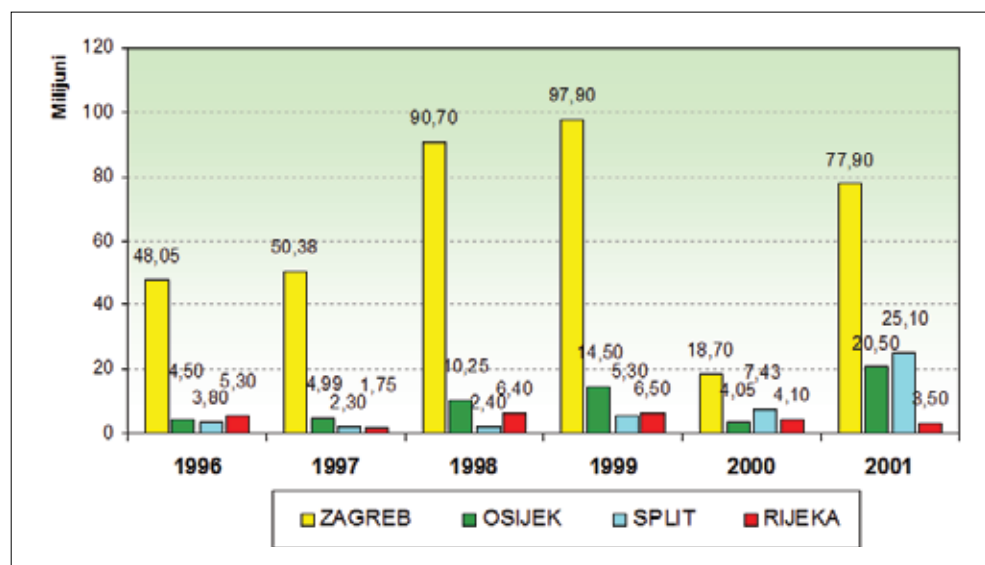
vršno obavio zadatak koordinatora, zajedno s prof. dr. Aleksom Bjelišem (prorektorom Sveučilišta u Zagrebu), aktivnosti na implementaciji bolonjskoga procesa u hrvatski visokoškolski sustav.

U okviru provedbe bolonjskoga procesa dosljedno smo jačali integrativne funkcije Sveučilišta i tako u cijelosti ispunili preporuke koje je Magna Charta Observatory dala o hrvatskim sveučilištima (Bologna, ožujak 2001.). Citiram dio tih preporuka: "Rascjepkanost sveučilišta u brojne neovisne institucije, koje se s vladom odvojeno sporazumijevaju oko svoje uloge i proračuna, ugrožava integritet pa čak i sam pojam sveučilišta. Stoga je ta rascjepkanost i temeljna prijetnja postojanju sveučilišta kao autonomne akademske ustanove koja je kadra preuzeti odgovornost za sveobuhvatno institucionalno upravljanje i koordinaciju, za kvalitetu i primjerenost svojih nastavnih i istraživačkih aktivnosti, te za svoju cjelokupnu odgovornost društvu".

IZGRADNJA ZNANSTVENE I OPĆE INFRASTRUKTURE SVEUČILIŠTA

Uz sve ove aktivnosti punu pozornost smo usmjerili i na izgradnju znanstvene i opće sveučilišne infrastrukture (prostor i oprema). Već prve analize, koje smo radili temeljito kako bismo u raspravama mogli imati podršku u činjenicama, pokazale su ogromno zaostajanje Sveučilišta u Rijeci za drugim hrvatskim sveučilištima.

Tako su podatci iz Proračuna RH (Slika 4) pokazali da su kapitalna ulaganja



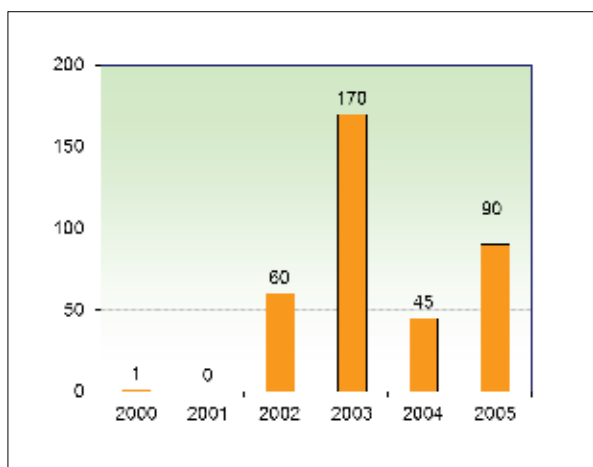
Godišnja kapitalna ulaganja iz Proračuna RH po sveučilištima u razdoblju 1996-2001

Slika 4. Kapitalna ulaganja u hrvatska sveučilišta (Izvor: Proračun RH)

u Sveučilište u Zagrebu, u šestogodišnjem razdoblju (1996-2001) bila u prosjeku 20 puta veća nego u Sveučilište u Rijeci, iako je broj studenata u Zagrebu bio samo 3,5 puta veći. Takvi su odnosi bili u gotovo svim područjima djelatnosti Sveučilišta, koje su financirane preko Ministarstva znanosti i obrazovanja. Sveobuhvatnim aktivnostima u kraćem vremenskom razdoblju uspjeli smo ispraviti te odnose. Po prvi smo put u Hrvatskoj izradili program kapitalnih ulaganja na razini Sveučilišta za razdoblje 2001.-2003. godine, uz punu potporu Ministarstva i bankarska kreditna sredstva (Zagrebačka banka - ZABA) u iznosu oko 90 milijuna kuna. U trogodišnjem razdoblju ta smo sredstva povećali, uglavnom vlastitim sredstvima i sredstvima lokalnih zajednica (Rijeka, Pula) te dodatnim sredstvima Ministarstva, do ukupnoga iznosa od 185 milijuna kuna. Pomoću ovih sredstava temeljito smo obnovili sve objekte studentskoga smještaja i prehrane, sve vježbaonice i predava-

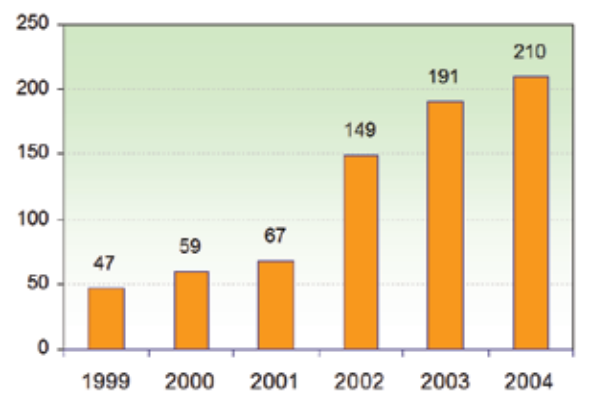
Slika 5.

Riješeni stambeni zahtjevi djelatnika Sveučilišta u razdoblju 2000-2005.



Slika 6.

Porast broja znanstvenih novaka na Sveučilištu u razdoblju 1999-2004.



onice, izgradili novu ICT infrastrukturu na cijelom Sveučilištu, nabavili oko 2.000 računala i 190 LCD projektor, kako bi se u nastavi mogli koristiti najsuvremeniji edukacijski programi koji su na tržištu ili stvarati vlastiti. Izgradili smo i oko 4.000 m² novih prostora za studij elektrotehnike i računarstva na Tehničkom fakultetu, Centar za proteomiku i najsuvremeniji Vivarij na Medicinskom fakultetu, knjižnicu na Pravnom fakultetu i prostore za Ekonomski fakultet u Puli te polivalentnu dvoranu za Visoku učiteljsku školu u Gospiću.

Aranžman sa Zagrebačkom bankom omogućio je i program rješavanja stambene problematike sveučilišnih djelatnika po najpovoljnijim uvjetima u nas, kakve je teško naći i u svijetu, jer ga je dodatno potpomoglo i Ministarstvo znanosti, obrazovanja i sporta sufinanciranjem dijela kamatne stope. Izuzetan doprinos konceptu i provedbi programa dao je prorektor prof. dr. Joža Perić. U okviru toga programa u osam je godina riješeno 550 zahtjeva u ukupnom iznosu preko 220 milijuna kuna, a dinamiku rješavanja najbolje ilustrira slika koja prikazuje prve godine provedbe (slika 5). Time smo ne samo značajno poboljšali standard sveučilišnih nastavnika i ostalih djelatnika, već i zaustavili trend odlaska najboljih studenata, jer smo u program uspjeli uključiti i znanstvene novake. Zahvaljujući potpori Grada Rijeke, koji je darovao zemljište i izgradio infrastrukturu, značajan je broj novaka uselio u 90 stanova koji su izgrađeni na Drenovi, a koji su upravo zbog donacije Grada bili i najjeftiniji.

Znanstveni potencijal Sveučilišta tijekom devet godina povećali smo za 400 znanstvenika, što u odnosu na 2000. godinu iznosi povećanje od 52%. Pri tome smo iz hrvatske dijaspeore primili 35 znanstvenika i umjetnika respektabilnoga znanstvenog ili umjetničkog opusa, kao i veći broj znanstvenika iz drugih centara i tako uz napredovanje vlastitih znanstvenika snažno ojačali istraživačke jezgre u mnogim znanstvenim disciplinama. Najveće povećanje ostvarili smo u broju znanstvenih novaka, koji smo u osam godina povećali za gotovo pet puta.

U razdoblju 2000.-2009. u Sveučilište je uloženo, neposredno ili posredno, oko milijardu kuna (140 milijuna eura). U tom razdoblju otvoreni su i novi fakulteti, Učiteljski i Akademija primijenjenih umjetnosti, te deset potpuno novih sveučilišnih programa (Tablica 2). Osnivanje Akademije primijenjenih umjetnosti bilo je i od povijesnog značenja, jer se po prvi put Sveučilište počelo razvijati i u umjetničkom području.

Tablica 2. Novi programi, studiji, sveučilišni odjeli i fakulteti u razdoblju 2000-2009

– Bolonjski proces: 125 reformiranih programa: 45 sveučilišnih prediplomskih; 58 sveučilišnih diplomskih; 22 stručna programa
– Deset novih studijskih programa
– Novi fakulteti: Učiteljski i Akademija primijenjenih umjetnosti
– Sveučilišni odjeli prirodnih znanosti; Fizika; Matematika; Informatika
– Sveučilišni odjel za biotehnologiju

Već u prvim analizama i projekcijama razvoja označili smo stanje u području prirodnih znanosti kao najveću slabost Sveučilišta. Prirodne znanosti ne samo da čine temelj za razvoj brojnih znanstvenih područja i sveučilišnih programa, već daju i nužan kritički duh suvremenom znanstvenom sveučilištu. Stoga držim da je najveći prodor u znanstvenom razvoju Sveučilišta napravljen početkom 2008. godine osnivanjem Sveučilišnih odjela za fiziku, matematiku i informatiku, u kojima je objedinjen gotovo cjelokupan postojeći istraživački potencijal, a dodatno još i ojačan većim brojem znanstvenika iz dijaspore i drugih centara iz Hrvatske. U tim aktivnostima značajan doprinos je dao i prorektor prof. dr. Zdravko Lenac. Na toj razini promišljali smo i osnivanje Sveučilišnoga odjela za biotehnologiju, što je potpuno novo područje u edukacijskim programima Sveučilišta, a istraživački i konceptijski predstavlja izvrsnu nadopunu biomedicinskom i kliničkom kompleksu Sveučilišta.

IZGRADNJA SVEUČILIŠNOG KAMPUSA

Izgradnju Sveučilišnoga kampusa na Trsatu predložio sam već u prvom programu razvoja, koji sam ponudio na natječaju za rektora početkom 2001. godine. No, da bi Sveučilište bilo spremno za takav veliki pothvat, trebalo ga je temeljito reformirati i reorganizirati i napraviti sve što je ukratko i u glavnim crtama sažeto navedeno u prethodnom dijelu teksta.

Već od početka mandata smo sustavno i intenzivno, doslovno svakodnevno radili na programu Kampusa. U svim fazama aktivnosti na izgradnji Kampusa imali smo izvrsnu suradnju s Gradom i Primorsko-goranskom županijom i s njihovim čelnicima mr. sc. Vojkom Obersnelom i gospodinom Zlatkom Komadinom. Radi se o tako kompleksnom i po dometima dalekosežnom projektu, od ključnoga značenja za razvoj Grada i regije u ovom stoljeću, pa je i razumljivo da je u njegovoj realizaciji značajan doprinos, neposredno ili posredno, dao veliki broj suradnika naših sastavnica i službi Grada i Županije. Posebno treba zahvaliti svim dekanima i njihovim suradnicima, članovima Senata Sveučilišta u razdoblju 2001.-2009. godine i sveučilišnoj administraciji na čelu s glavnom tajnicom gospođom Robertom Hlačom-Mlinar te prof. dr. Heriju Beziću, pomoćniku za stručne programe (sastav Senata naveden je u podrubnoj bilješci)¹. Prof. dr. Ivi Orliću zahvaljujem na entuzijazmu i doprinosu stvaranju koncepcije Znanstveno-tehnološkoga parka, a gospodinu Srđanu

¹ **Senat 2001. godine:** prof. dr. Stipan Jonjić, prof. dr. Bernard Franković, prof. dr. Ivanka Avelini – Holjevac, prof. dr. Berislav Pavišić, prof. dr. Goran Filipi, prof. dr. Alfio Barbieri, prof. dr. Ivan Mencer, prof. dr. Ivan Kožar, prof. dr. Branko Rafajac, prof. dr. Boris Pritchard, doc. dr. Nevenka Tatković, prof. dr. Jasna Krstović, prof. art. Stipe Golac, Boris Pezić, Luka Modrić i Renato Zubović.

Senat 2005. godine: prof. art. Goran Štimac, prof. dr. Vinko Kandžija, prof. dr. Zoran Ivanović, prof. dr. Elvio Baccarini, prof. dr. Nevenka Ožanić, prof. dr. Miljenko Kapović, prof. dr. Pavao Komadina, prof. dr. Velinka Grozdanić, prof. dr. Tonči Mikac, prof. dr. Aleksandra Pejčić, prof. dr. Diana Stolac, Želimir Albrecht, Senka Tomljanović, Alen Jugović, Tomislav Čengić, Ivan Dobrović i Ana Tomić.

Škunci, dia – pročelniku Gradskog ureda za urbanizam, na dragocjenim savjetima o postupcima i procedurama tijekom izgradnje Kampusu.

Aktivnosti na izgradnji I. faze Sveučilišnoga kampusu mogu se podijeliti u tri razdoblja.

Tablica 3. Aktivnosti na izgradnji Sveučilišnoga kampusu (2000 – 2003)

– Plan i program razvoja sastavnica
– Generalni urbanistički plan (GUP) grada Rijeke
– Prostorni program Kampusu – Arhitektonski fakultet Zagreb(Prof. Hildegard Auf – Franić)
– Urbanističko – arhitektonsko rješenje Kampusu (Dario Gabrić,dia)
– Elaborat o opravdanosti ulaganja
– Odluka Vlade RH od 9. 12. 2003: Vojarna u vlasništvu Grada (za potrebe Sveučilišnoga kampusu i Sveučilišne bolnice)

U prvom razdoblju (2000.-2003.) trebalo je izraditi planove i programe razvoja svih sastavnica Sveučilišta za razdoblja od pet i dvadeset godina, koje su usvojila fakultetska vijeća (Tablica 3). Istovremeno je tijekom izrade Generalnoga urbanističkog plana (GUP) Grada Rijeke prostor Vojarne na Trsatu predviđen za Sveučilišni kampus. Izradu Programske osnove sadržaja u Kampusu povjerili smo Arhitektonskom fakultetu iz Zagreba, grupi koju je vodila prof. Hildegard Auf-Franić. Izrada Programske osnove trajala je više od godinu dana i po kasnijim ocjenama projektirana napravljena je izuzetno kvalitetno. Na natječaju za Urbanističko-arhitektonsko rješenje Kampusu prvu nagradu je dobio mladi splitski arhitekt Dario Gabrić, dia. Kroz cijelo razdoblje 2001.- 2003. godine, u suradnji s Gradom i Županijom, vodili smo intenzivne pregovore s Vladom RH o predaji prostora Vojarne za potrebe izgradnje Kampusu. Uz pomoć ministra znanosti i obrazovanja prof. dr. Hrvoja Krajevića pripremljen je i organiziran sastanak u Rektoratu s ministrom obrane gospodinom Jozom Radošem i predstavnicima Glavnog stožera OS Hrvatske (22. travnja 2002.), na kojem su bili i gradonačelnik mr. sc. Vojko Obersnel i župan gospodin Zlatko Komadina. Tada je i postignut dogovor o aktivnostima za prenamjenu prostora Vojarne, u kojoj su još bile oružane snage, a zapisnik i zaključke su potpisali ministar Jozo Radoš i rektor Daniel Rukavina. Vojarna je jednom od zadnjih odluka Vlade premijera Ivice Račana (9. prosinca 2003.) predana Gradu Rijeci, s naznakom da se daje za potrebe izgradnje “Sveučilišnoga kampusu i Kliničke bolnice”. Radi se o prekrasnom prostoru u jednom od najljepših dijelova grada, površine 37 ha, od kojih je 28 ha dodijeljeno za potrebe Sveučilišnoga kampusu, a 9 ha za Sveučilišnu bolnicu.

Tijekom 2004. godine izrađen je Detaljni plan uređenja Kampusu (tablica 4). U pregovorima s Riječkom nadbiskupijom izvršili smo zamjenu prostora Filozofskoga

fakulteta s prostorom Fakulteta za turistički i hotelski menadžment u Opatiji, koji je tijekom postupka denacionalizacije vraćen u crkveno vlasništvo. Pri tome je riješen i prostor za teološki fakultet, koji sada djeluje kao područni odjel Katoličkoga bogoslovnog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, a vjerujem da će vremenom biti sastavnicom Sveučilišta u Rijeci. Time smo dobili mogućnost da u program Kampusu na Trsatu

Tablica 4. Izgradnja Sveučilišnog kampusu (2004 – 2010)

– Detaljni plan uređenja Kampusu
– Dogovor Sveučilišta i Riječke nadbiskupije (zamjena prostora Filozofskog fakulteta i Fakulteta za turistički i hotelski menadžment u Opatiji)
– Pregovori s Vladom RH, Ministarstvom znanosti, obrazovanja i sporta i bankama o kreditnom aranžmanu
– 08. 12. 2004. U nazočnosti predsjednika Vlade RH potpisan Ugovor o kreditiranju izgradnje I. faze Sveučilišnog kampusu (490 milijuna kuna)
– Izrada idejnih, glavnih i izvedbenih projekata i ishodovanje lokacijskih i građevinskih dozvola za svih osam objekata I. faze
– Izgradnja 6 objekata po principu „ključ u ruke“



Slika 7. Svečano potpisivanje Ugovora o kreditiranju I. faze izgradnje Sveučilišnog kampusu

Sjede potpisnici (s lijeva): Frano Luković, predsjednik Uprave ZABA, akademik Daniel Rukavina, rektor, doc. dr. Dragan Primorac, ministar znanosti obrazovanja i športa RH, Petar Radaković, predsjednik Uprave ERSTE&S. banke Rijeka i mr. sc. Božo Prka, predsjednik Uprave PBZ. Stoje (s lijeva): Zlatko Komadina, župan Primorsko-goranski, Kolinda Grabar Kitarović, ministrica Europskih integracija RH, dr. sc. Ivo Sanader, predsjednik Vlade RH, mr. sc. Vojko Obersnel, gradonačelnik Rijeke, mons. dr. Ivan Devčić, nadbiskup Riječki.



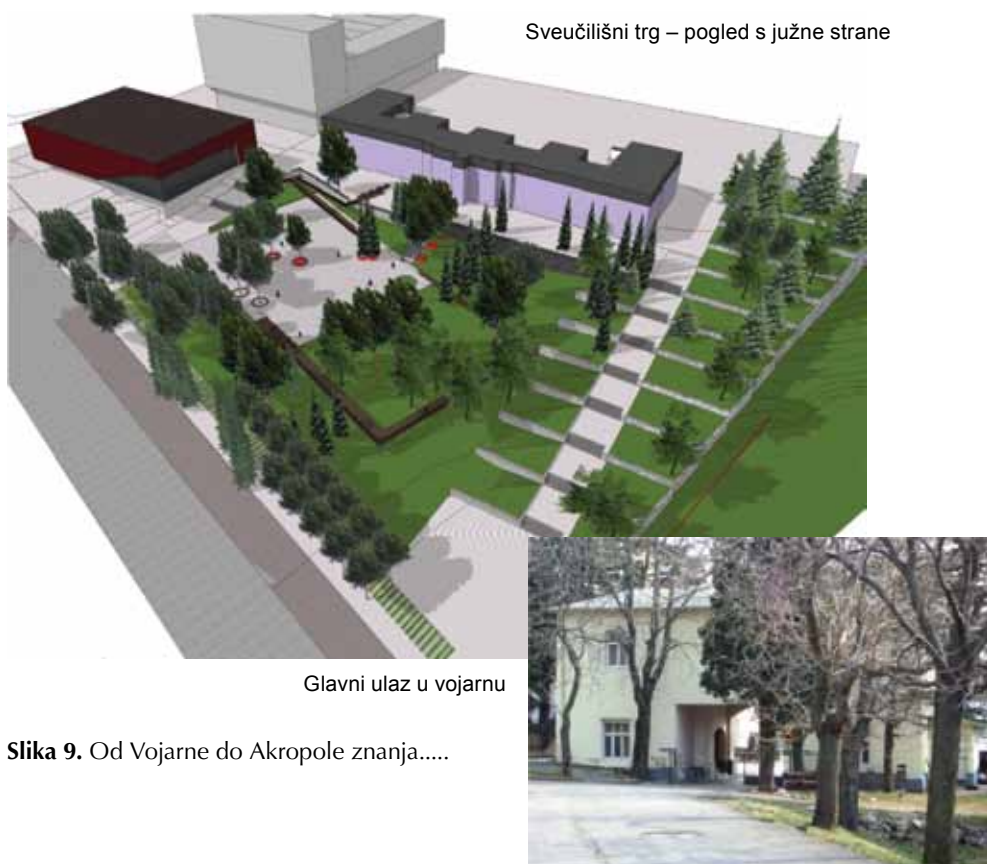
I. Faza izgradnje Sveučilišnog kampusa (2000-2009).

Slika 8. Pogled na: Filozofski i Učiteljski fakultet, Akademiju primijenjenih umjetnosti, Znanstveno-tehnološki park, Sveučilišne odjele, Građevinski fakultet i Studentski restoran.

uvrstimo i prostore za Filozofski fakultet i novoosnovani Učiteljski fakultet i tako stvorimo izvrsnu infrastrukturu za jačanje humanističkih znanosti na Sveučilištu.

Tijekom cijele 2004. godine imali smo intenzivne pregovore s Vladom RH, Ministarstvom znanosti, obrazovanja i sporta i bankama (ZABA, Privredna banka Zagreb – PBZ i ERSTE banka Rijeka) radi osiguranja sredstava za izgradnju I. faze Kampusa. Posebno želim istaći svesrdnu pomoć i podršku koju smo imali od ministra prof. dr. Dragana Primorca, kao i doprinos prorektora prof. dr. Jože Perića u pregovorima o definiranju kredita. S grupom vodećih hrvatskih banaka dogovoren je dugoročni kredit u iznosu od 490 milijuna kuna. Svečanost potpisivanja ugovora održana je 8. prosinca 2004. u nazočnosti predsjednika Vlade dr. Ive Sanadera.

U razdoblju od 2005. do 2009. godine slijedio je iznimno veliki opseg poslova kako bi se ispunili financijski i terminski uvjeti za realizaciju tako zahtjevnoga programa. U početnoj fazi ovoga razdoblja bilo je predviđeno temeljito preurediti dva postojeća objekta Vojarne, koja nisu određena za uklanjanje, te izgraditi šest novih objekata. Predviđena je izgradnja sljedećih objekata za: 1) Filozofski i Učiteljski fakultet; 2) Sveučilišne odjele prirodnih znanosti; 3) Građevinski fakultet; 4) Studentski restoran; 5) Studentski smještaj (750 ležajeva) i 6) Društveno-kulturni centar. Za Akademiju primijenjenih umjetnosti i Znanstveno-tehnološki park trebalo je temeljito preurediti postojeće zgrade Vojarne, koje su bile u relativno dobrom stanju.



Sveučilišni trg – pogled s južne strane

Glavni ulaz u vojarnu

Slika 9. Od Vojarne do Akropole znanja.....

O kako velikom poslu se radi, najbolje ilustrira podatak da je ukupna površina tih prostora oko 94.000 m².

Za sve te objekte trebalo je izraditi idejne, a zatim glavne i izvedbene projekte, pa su natječaji išli gotovo po “tekućoj vrpci”. Nakon toga je trebalo proći komplikiranu proceduru ishodovanja lokacijskih i građevinskih dozvola, što smo za sve objekte uspjeli napraviti do početka 2008. godine. Iz sredstava kredita i dodatnih sredstava Ministarstva osigurana su sredstva za građevinske radove po principu “ključ u ruke” i dovršena izgradnja šest objekata (Akademija primijenjenih umjetnosti, Filozofski i Učiteljski fakultet, Znanstveno-tehnološki park, Sveučilišni odjeli, Građevinski fakultet i Studentski restoran) ukupne površine 71.000 m².

Iako se radilo o ogromnom projektu, svi su radovi izvedeni bez financijskih prekoračenja, što je jedinstveno u usporedbi s investicijama na drugim hrvatskim sveučilištima. Zbog nedostatka financijskih sredstava nismo mogli započeti izgradnju Društveno-kulturnoga centra i Studentskoga doma, iako je bila pripremljena sva dokumentacija i osigurane dozvole za gradnju.

ZAKLJUČAK

U prvom desetljeću 21. stoljeća Sveučilište je prevalilo ogroman put. To najbolje simbolizira Sveučilišni kampus na Trsatu, koji se transformirao od Vojarne – koja dijeli dva svijeta, do Akropole znanja koja isijava globalno i lokalno.

Sveučilišni kampus nismo ni u jednom trenutku promišljali kao monument – skup zgrada, bez obzira na njegove dimenzije, već kao prostor u koji ćemo odmah po otvorenju useliti jezgre vrhunskoga istraživačkog potencijala, koji smo istovremeno sustavno pripremali. Kampus otvara neslućene mogućnosti interdisciplinarne i multidisciplinarne suradnje iz koje će se rađati novi istraživački i edukacijski programi, prilagođeni trendovima globalnoga razvoja i aktualnim potrebama lokalne zajednice te razvijati nove suvremene tehnologije kao što su nano tehnologije, računarstvo i informacijsko komunikacijske tehnologije.

Jedinstvena je prednost našega Kampusa, u odnosu na većinu europskih i svjetskih kampusa, što sadrži integrirani sustav od prirodnih i temeljnih medicinskih znanosti, biotehnologije i kliničke medicine – koju simbolizira Sušački lokalitet KBC-a i nova Sveučilišna bolnica. Takvo okruženje stvara uvjete za široku suradnju s javnim zdravstvom, zdravstvenim turizmom i industrijom. U suvremenom svijetu globalne povezanosti u kojem se briga za zdravlje smješta u najvažnije društvene prioritete, ovakvi interdisciplinarni kompleksi za lokalnu zajednicu i regiju postaju snažni razvojni centri na koje se vežu farmaceutska industrija i moderne biotehnološke kompanije.

Izgradnjom studentskih domova, Društveno-kulturnog centra i sportskih sadržaja stvaraju se uvjeti za bogatstvo društvenoga, umjetničkoga i kulturnoga života studenata i cjelokupne akademske zajednice i njezino prožimanje s lokalnom zajednicom. Kampus Sveučilišta u Rijeci svojim konceptom pruža mladim kreativnim ljudima inspirativno okruženje za širenje obzora duha i stjecanje znanja, kompetencija i vještina koje će njima, lokalnoj zajednici i domovini osigurati dostojanstveno mjesto u izazovnom svijetu 21. stoljeća.

U ovom razdoblju ostvarili smo cilj i izgradili suvremeno Sveučilište, koje je ravnopravno u Europskom visokoškolskom i istraživačkom prostoru i otvara perspektive za suvremen razvoj Grada, Županije i zapadne Hrvatske, temeljen na znanju i novim tehnologijama.

Literatura

U ovom prilogu autor se pored vlastitih sjećanja, jer je u opisanim događanjima i sam aktivno sudjelovao, služio i sljedećim izvorima:

- [1] Preslike nekih izvornih dokumenata koji se nalaze u vlastitoj arhivi, a koje su pohranjene u arhivi Sveučilišta u Rijeci
- [2] Salzburg Seminar Universities Project Visiting Advisors Program: Report on University of Rijeka, Croatia, March 19-24, 2001, str. 1-22.
- [3] Rukavina, D. Prijedlog programa rada (Izbor za rektora Sveučilišta u Rijeci), 2001.
- [4] Rukavina, D. Pismo rektora, u: Prema društvu znanja; Izd. Sveučilište u Rijeci - Adamić, 2001 (ur. D. Rukavina), str. 7-11.
- [5] Rukavina, D. VAP team visit one year after. U: Salzburg Seminar Universities project final report (1997-2002, str. 76-80, Salzburg 2003 (online version at www.salzburgseminar.org/up)
- [6] Salzburg Seminar Universities Project Visiting Advisors Program: Report on the University of Rijeka, Croatia, (Re - Visit), April 7-11, 2004, str. 1-22.
- [7] Rukavina, D. Izvještaj o radu za mandatno razdoblje 2001.-2005, Sveučilište u Rijeci, svibanj 2005., str. 1-96
- [8] Rukavina, D. Proslov, u: Sveučilište u Rijeci – Monografija (ur. Goran Kalogjera), Grafrade Rijeka, 2004, str. 7-17.
- [9] Rukavina, D. Prijedlog programa rada (Izbor za rektora Sveučilišta u Rijeci), 2005.
- [10] Rukavina, D.: Challenges in approaching European higher education area (EHEA), u: Towards the European University Networks; Trends and challenges in Higher Education. Ur. Greta Pifat-Mrzljak i Neven Žarković, Nakladnik: Hrvatsko-austrijsko društvo u Zagrebu, 30-37, 2004.
- [11] Rukavina, D. Vizija razvoja biomedicine na Sveučilištu u Rijeci. u: B. Vitale i sur: Četiri stoljeća javnoga zdravstva i biomedicine u Hrvatskoj, Medicinska naklada, 162-168, Zagreb, 2007.
- [12] Rukavina, D. Vizija razvoja Sveučilišta i Sveučilišnog kampusa u Rijeci, Zbornik u čast Petra Strčića, (ur. M. Polić i E. Orbanić), Rijeka 2012, str.667-688 (ISBN 978-953-6186-10-5)
- [13] Rukavina, D. i suradnici, Sveučilište u Rijeci – Strategija 2007-2013, Sveučilište u Rijeci, 2007. (ISSBN 978-953-9670-3-5)

The University Equally Integrated within the European High Education Area and European Research Area

Development of the University of Rijeka in the First Decade of the 21st Century

Summary

First decade of the 21st century was a period of the strong development of the University of Rijeka. During that period the University was transformed to the contemporary educational and scientific institution, equally integrated within the European High Education Area and European Research Area. All University educational programs were inovated and adjusted to the requirements of Bologna process. New institutions were open: Faculty of Teacher Education, Academy of Applied Arts, Science and Technology Park, University Departments for Basic Sciences (Physics, Mathematics, Informatics) and Department for Biotechnology. The whole infrastructure for education and research was modernized. A new large University Campus was built which will serve as a framework of the future development of the University. Number of researchers employed was increased in that period for 52% and a premises for education and research were enlarged for 75.000 m².

Keywords: University of Rijeka; European High Education Area; European Research Area; University Campus

Adresa za dopisivanje / Corresponding author:

Akademik Daniel Rukavina

Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti

Zavod za kliničku i transplantacijsku imunologiju i molekularnu medicinu u Rijeci

Radmile Matejčić 2, 51000 Rijeka

e-mail: daniel.rukavina@medri.uniri.hr

Transplantacija bubrega u Rijeci – povijesni osvrt i sadašnje stanje
Zbornik radova sa znanstvenog simpozija (2015; Rijeka)

Nakladnik

Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti
Trg Nikole Šubića Zrinskog 11, HR-10000 Zagreb

Za nakladnika

Akademik Pavao Rudan, glavni tajnik

Grafički urednik

Ranko Muhek

UDK klasifikacija

Nataša Daničić

Naklada

300 primjeraka

Tisak

Intergrafika TTŽ, Zagreb

ISBN 978-953-347-067-2



100,00 kn