

TRANSPLANTACIJA BUBREGA – 110-GODIŠNJA USPJEŠNA PRIČA

DEAN MARKIĆ¹, MAKSIM VALENČIĆ¹, ANTON MARIČIĆ¹, JOSIP ŠPANJOL¹,
SANJIN RAČKI² I ŽELJKO FUČKAR¹

¹Klinika za urologiju, Klinički bolnički centar Rijeka,

²Zavod za nefrologiju i dijalizu, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka, Hrvatska

Transplantacija organa ubraja se u najveća medicinska dostignuća 20. stoljeća. Emerich Ullmann učinio je 7. ožujka 1902. godine, u Beču, prvu uspješnu eksperimentalnu transplantaciju bubrega kod psa. Bila je to autotransplantacija, a Ullmann je eksperimentalnoj životinji presadio bubreg u predio vrata. Taj je bubreg funkcionirao 5 dana. Nešto kasnije iste godine je i Alexis Carrel, u Lyonu, učinio uspješnu autotransplantaciju bubrega na psu. Carrel je proučavao postupak anastomoziranja krvnih žila, te je razvio tzv. triangulacijsku tehniku uz primjenu Carrelovoga patcha. Obje se tehnike koriste i danas u transplantaciji bubrega. Za svoj doprinos transplantacijskoj i vaskularnoj kirurgiji, Carrel je 1912. godine dobio Nobelovu nagradu za fiziologiju i medicinu. Ove uspješne eksperimentalne transplantacije bubrega prethodile su transplantaciji bubrega u čovjeka koja je postala rutinskom operacijom.

Ključne riječi: transplantacija bubrega, povijest, heterologna transplantacija

Adresa za dopisivanje: dr.sc. Dean Markić, dr.med.

Klinika za urologiju
Klinički bolnički centar Rijeka
Tome Stržića 3
51 000 Rijeka
Hrvatska
Tel.: +385 51 407 493
Fax.: +385 51 218 861
e-mail: dean.markic@ri.htnet.hr

UVOD

Kirurški temelji transplantacije organa postavljeni su početkom 20 stoljeća (1,2). Iako je bilo mnogo pokušaja transplantacije organa još od antičkoga doba, prvo uspješno eksperimentalno presađivanje organa zabilježeno je početkom prošloga stoljeća (2,3). Danas je transplantacija organa rutinski postupak, a Hrvatski eksplantacijski i transplantacijski program jedan je od najboljih u svijetu. 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. U ovom preglednom radu biti će sažeto prikazani njihovi životopisi i uloge u svezi s transplantacijskom kirurgijom.

EMERICH ULLMANN

Emerich Ullmann rodio se je 23. veljače 1861. godine u mađarskom gradu Pecs, u tadašnjoj Austro-Ugarskoj. Odrastao je unutar židovske zajednice Peca koja je govorila njemačkim jezikom (i sam grad se tada zvao Fünfkirchen). Njegov otac bio je obiteljski liječnik u tom gradu. Medicinu je studirao u Beču gdje je i ostao živjeti sve do svoje smrti 1937. godine. Diplomirao je 1884. godine kao 23-godišnjak. Specijalizirao je kirurgiju na

Prvoj kirurškoj sveučilišnoj klinici u Beča čiji je predstojnik bio prof. Eduard Albert. Po njegovom naputku prethodno se je godinu dana bavio bakteriologijom, u to vrijeme novom granom medicine. Surađivao je s Robertom Kochom i Louisem Pasteurom, a zahvaljujući upravo njegovoj suradnji s Pasteurom započela je primjena cjepiva protiv bjesnoće u Austro-Ugarskoj. Po završetku specijalizacije Ullmann je 1886. godine postao sveučilišnim asistentom, a 1891. godine habilitirao je pred povjerenstvom koje su činila trojica znamenitih kirurga iz toga vremena. To su bili: Theodor Billroth, Eduard Albert i Josef Weinlechner. Predmetom njegove habilitacije bila je ruptura mokraćnoga mjehura uzrokovana njegovom prepunjenosti (4). Po završetku specijalizacije Ullmann je postao šefom kirurgije u katoličkoj bolnici Hartmannspital, u Beču (slika 1). Tada je prihvatio rimokatoličku vjeru, a kršten je u kapelici bolnice u kojoj je radio.

Ullmanna je u početku zanimala transplantacija crijeva. Izvodio je pokuse s autotransplantacijom crijeva na svinji, kojoj je odsječak kolona umetnuo u jejunum. Zatim je učinio homotransplantaciju u psa i ksenotransplantaciju crijeva sa psa na svinju (5). Kako je tijekom njegovih eksperimentalnih operacija u dijela životinja došlo do kardiocirkulatornog zastoja, Ullmann je sam učinio, i opisao, torakotomiju uz primjenu neposredne, otvorene masaže srca što je vjerovatno prvi dokumentirani opis takvoga postupka (6).

Nakon transplantacije crijeva, Ullmann se je kasnije posvetio transplantaciji bubrega. Dotad je prevladavalo mišljenje kako je bubreg organ s isključivo metaboličkom i endokrinološkom funkcijom, a pokušaji nadomještanja bubrežne funkcije sastojali su se u presađivanju bubrežnoga tkiva ili ekstrakta dobivenog iz bubrežnog tkiva u različite dijelove tijela. O transplantaciji cijeloga organa dotad nije bilo razmišljanja. Prvi cilj Ullmannova istraživanja bio je utvrditi veličinu bubrežne mase dostatne za preživljenje. On je dokazao kako je 1/6 ukupne bubrežne mase, odnosno 1/3 jednoga bubrega, dovoljna za preživljenje pokusne životinje (7). Zatim se je posvetio presađivanju bubrega, i to najprije u vidu autotransplantacije, te je eksplantirani bubreg presađio psu u preponsku regiju. Zbog bolje zaštite organa od infekcije, najčešće uzrokovane grebanjem i lizanjem organa od strane životinja, Ullmann je počeo primjenjivati potkožni „džep“ na vratu, s anastomozama krvnih žila bubrega s karotidnom arterijom i jugularnom venom i ureterokutanostomijom. Prvu uspješnu, eksperimentalnu transplantaciju bubrega Ullmann je učinio na psu 7. ožujka 1902. godine, a pokusna životinja bila je prikazana u predavaonici Društva liječnika u Beču. Bubrežne krvne žile su anastomozirane s vratnim krvnim žilama, a bubreg je funkcionirao tijekom pet dana (8). Zatim su uslijedili pokusi s autotransplantacijom, homotransplantacijom i heterotransplantacijom. Četrnaest tjedana nakon prve uspješne autotransplantacije Ullmann je učinio i prvu uspješnu heterotransplantaciju, a pritom je pseći bubreg transplantirao na vrat koze (9). I ova pokusna životinja bila je prikazana u predavaonici Društva liječnika u Beču, gdje je publika mogla promatrati lučenje urina na vratu životinje. S današnjim spoznajama znamo kako je uspjeh ove operacije imao zasigurno i jednu komponentu sreće jer se radilo o transplantaciji između različitih vrsta (ksenotransplantacija), a bez ikakve imunosupresije, što uobičajeno dovodi do hiperakutne reakcije odbacivanja (10). I sam Ullmann je bio iznenađen s tako dobrim rezultatima transplantacije: „Moram priznati kako me je uspjeh ovih eksperimenata iznenadio jer iako je poznato kako eksplantirani bubreg, ako je perfundiran krvlju, može kratkotrajno zadržati svoju sekretornu sposobnost, nisam vjerovao da će se to uspješno dogoditi i u pokusu na živim životinjama...“ (9). Po objavljivanju Ullmannova članka o prvoj uspješnoj transplantaciji bubrega, pismom uredniku, javio se Alfred DeCastello i obznanio kako je i on učinio transplantaciju bubrega na psa, međutim unatoč dobrom lučenju mokraće pokusna životinja iskrvarila je iz vaskularnih anastomoza i uginula 40 sati nakon operacije (11). Ullmann je 1914. godine na Međunarodnom kirurškom kongesu održao predavanje o transplantaciji organa i tkiva. Tekst je kasnije preveden na engleski i objavljen je iste godine u *Annals of Surgery* (12). U tom prikazu Ullmann je sažeo dotadašnje znanje, ne samo o transplantaciji crijeva i bubrega, već i transplantaciji kože, krvnih žila, srca, gušterače, ovarija, testisa, prostate, nadbubrežnih žlijezdi, štitnjače, doštitne žlijezde, hipofize pa čak i

ekstremiteta i mozga. Također je spomenuo kako je još 1902. godine uremičnoj bolesnici transplantirao svinjski bubreg u lakatno područje. No, operacija nije bila uspješna zbog tehničkih poteškoća. To je prvo izvješće o pokušaju transplantacije bubrega u čovjeka (ksenotransplantacija). Međutim, osim ovog kratkog izvješća Ullmann nije spomenuo nikakve druge pojedinosti o toj operaciji, niti ju je dokumentirao na neki drugi način (1,12).



Slika 1. Emerich Ullmann

ALEXIS CARREL

Alexis Carrel rodio se je 28. lipnja 1873. godine u Sainte-Foy-lès-Lyon, predgrađu Lyona, u Francuskoj. Školovao se je u Lyonu. U vrijeme dok je bio student medicine, 1894. godine u atentatu, upravo u Lyonu, ubijen je tadašnji francuski predsjednik Marie François Sadi Carnot. On je zadobio više uboda nožem u predio trbuha, od kojih je jedan ozlijedio portalnu venu. Carnot je neuspješno operiran i preminuo je od iskrvarenja, zbog toga što kirurzi tada još nisu ovladali primjerenom operacijskom tehnikom opskrbe ozljeda krvnih žila. Smrt predsjednika izazvala je raspravu u medicinskim krugovima, u kojoj je sudjelovao i mladi Carrel, koji je tvrdio kako bi odgovarajućom tehnikom šivanja krvnih žila bilo moguće pokojnom predsjedniku spasiti život. Taj je događaj bitno utjecao na Carrelovo daljnje djelovanje. Po završenju

specijalizaciji iz kirurgije, on je nastavio raditi u Sveučilišnoj bolnici u Lyonu, gdje je 1901. godine izveo prve pokuse na krvnim žilama.

Carrel je 1903. godine otišao na hodočašće u Lourdes, gdje je bio svjedokom čudotvornog ozdravljenja 17-godišnje djevojke oboljele od tuberkuloznog peritonitisa. Njegovo izvješće o tome izazvalo je lavinu kritika njegovih kolega, koji su mu zamjerali lakovjernost i neznanstveni postupak, ali i Crkve, zbog njegove skeptičnosti. Kako mu je zbog toga znanstvena karijera dovedena u pitanje, Carrel je odlučio napustiti Francusku i otputovati u Kanadu. Kasnije je otišao u SAD, gdje je nastavio sa svojim pokusima. U Chicagu je, u suradnji s Charlesom Guthriem, unaprijedio svoju tehniku vaskularnih anastomoza koristeći još finije igle i konce te razvijajući vlastitu tzv. triangulacijsku tehniku kod anastomoza manjih krvnih žila i usavršavajući evertirajuću tehniku anastomoziranja. Carrel i Guthrie su tijekom 22 mjeseca zajedničkoga rada objavili čak 21 članak. Iz Chicaga Carrel je 1906. godine otišao u Rockefellerov institut, u New York gdje se je nastavio baviti eksperimentalnom kirurgijom. Kao priznanje za djelovanje na polju vaskularne kirurgije i transplantacije krvnih žila i organa Carrel je 1912. godine dobio Nobelovu nagradu za područje fiziologije i medicine (slika 2). Carrel je prvi kirurg koji je dobio Nobelovu nagradu. Imao je tek 39 godina i bio je najmlađi dobitnik u povijesti te nagrade. Iako je živio u Americi, on se nije nikad odrekao francuskoga državljanstva, te je za vrijeme I svjetskoga rata služio kao vojni liječnik u francuskoj vojsci. U ratu je proizveo posebnu antiseptičnu otopinu za čišćenje rana, tzv. Carrel-Dakinovu otopinu. Po završetku rata Carrel se je vratio u SAD, gdje se je posvetio pokusima na srcu i učinio prvu aortokoronarnu prenosnicu na psu (13). U nastavku svoga djelovanja proučavao je perfuziju organa i zajedno s avijatičarom Charlesom Lindberghom konstruirao je perfuzijsku pumpu. Carrel je zaslužan i za razvitak tehnika kulture tkiva (3,14). Po odlasku u mirovinu 1939. godine Carrel se je vratio u Francusku. Za vrijeme njemačke okupacije Francuske, po odluci kvislinške vlade u Vichy, postavljen je na čelo jednog instituta. Nakon oslobođenja Francuske Carrel je smijenjen sa svih dužnosti, a protiv njega započeta je istraga. Umro je u Parizu 5. studenoga 1944. godine (14).

Carrelovi rani radovi o vaskularnoj anastomozi temeljili su se na radovima Murphya i Payra (15,16). John Murphy, kirurg iz Chicaga, invaginirao je proksimalni kraj krvne žile u njezin distalni dio i zatim ih anastomozirao. Takvu je anastomozu bilo moguće učiniti na velikim krvnim žilama, međutim, manje krvne žile su u pravilu trombozirale. Erwin Payr, njemački kirurg, konstruirao je tzv. Payrovu protezu, u obliku cjevčice od magnezija. Oba kraja krvne žile koju je trebalo spojiti navukao bi na tu cjevčicu i zatim bi ih vezao šavom po cijeloj cirkumferenciji. I Ullmann i Von Castello koristili su Payrovu protezu kod transplantacije bubrega (3). Carrelu su obje metode izgledale nepraktične, pogotovo kod primjene

na manjim krvnim žilama te je eksperimentirao s novim načinima anastomoziranja. Ujedno je došao do spoznaje kako je za dobru vaskularnu anastomozu izuzetno bitna primjena finih kirurških igala i konaca. Prve članke o vaskularnoj anastomozi objavio je 1902. godine, a njegove metode primjenjuju se i danas (1,15,16).

Carrel je najpoznatiji po razvoju triangulacijske tehnike anastomoze manjih krvnih žila. Pritom je tipično postavljanje tri podržavajuća šava u pravilnim razmacima, po cijeloj cirkumferenciji krvne žile. Lagana trakcija između dva podržavajuća šava omogućava kirurgu izvođenje evertirajućega produžnoga šava, a da pritom ne hvata krvnu žilu pincetom ili nekim drugim instrumentom. Ujedno je, zajedno s Guthriem, zamjenjujući segment karotidne arterije s jugularnom venom i koristeći venu kao patch dokazao kako se vene mogu koristiti kao zamjena za arterije i kako mogu podnijeti arterijski pritisak bez stvaranja aneurizmi. Dokazao je kako se krvne žile nakon vađenja iz organizma mogu prezervirati i nakon toga uspješno koristiti kao graftovi (1).



Slika 2. Alexis Carrel, dobitnik Nobelove nagrade 1912. godine

Carrel je 1902. godine, ubrzo nakon Ullmanna, učinio autotransplantaciju psećega bubrega. Bubrege je implantirao na vrat pokusne životinje i on je odmah započeo izlučivati mokraću. Poput Ullmanna, Carrel je također krvne žile bubrega anastomozirao na karotidnu arteriju i jugularnu venu. Međutim, ureter je anastomozirao na jednjak. Životinja je uginula nakon nekoliko dana zbog

infekcije. Carrell je tek 1905. godine objavio izvješće o toj transplantaciji, a Ullmannu je priznao primat glede prve transplantacije (17,18). Kako je shvatio da do tromboze najčešće dolazi na spoju manje arterije na onu veću, uporabom *patcha* aorte uspio je značajno smanjiti opasnost od tromboze. Carrelov *patch* se i danas rutinski upotrebljava u vaskularnoj i transplantacijskoj kirurgiji. (14,17).

Carrel je brzo shvatio kako osim kirurške tehnike, na uspjeh transplantacije utječe još nešto, što je nazvao „biološkom stranom transplantacije“. To je zaključio na temelju rezultata autotransplantacije i homotransplantacije. Nakon autotransplantacije bubrezi su funkcionirali danima, a jedan je bubreg izlučivao mokraću čak dvije i pol godine. Međutim, nakon homotransplantacije diureza je u pravilu prestajala nakon samo nekoliko dana i pokusne životinje su umirale od uremije. U pokusnih životinja s homotransplantacijom i funkcionirajućim vlastitim bubrezima transplantirani je bubreg nakon određenoga vremena atrofirao. Na temelju rezultata svojih pokusa zaključio je kako je neki biološki čimbenik odgovoran za nefunkcioniranje presatka kod homotransplantacije (19-21). Danas znamo kako su to bili imunološki razlozi, tj. HLA nepodudarnost uz vjerovatnu ABO inkompatibilnost.

Osim bubrega Carrel je uspješno transplantirao i druge organe: štitnjaču, nadbubrežnu žlijezdu, jajnik, slezenu, crijeva, srce te srce s plućima, a izvjestio je i o uspješnoj reimplantaciji udova kod psa (22,23).

UMJESTO ZAKLJUČKA

Prije 110 godina započela je era transplantacije organa. Na početku je to bilo presađivanje bubrega, organa koji je prvi transplantiran i koji se i danas najčešće transplantira. Emerich Ullmann i Alexis Carrel, dva kirurga s početka 20. stoljeća, ne znajući jedan za drugoga, 1902. godine učinili su transplantaciju bubrega. Ullmann je prvi pokazao kako se transplantacija bubrega može uspješno učiniti, a Carrel je riješio temeljno pitanje transplantacije bubrega (a i drugih organa): pitanje vaskularnih anastomoza. Primjena vaskularnoga produžnoga šava, s triangulacijskom tehnikom i uporaba tzv. Carrelvog *patcha* i danas predstavljaju temeljna načela transplantacijskoga postupka. Zahvaljujući inovativnom radu obojice kirurga, poglavito Carrela, još je početkom prošloga stoljeća riješena temeljna kirurška problematika transplantacije bubrega. Daljnja otkrića (krvne grupe, tipizacija tkiva, imunosupresija) omogućila su pedesetak godina kasnije uspješnu kliničku primjenu transplantacije organa.

LITERATURA

1. Druml W. The beginning of organ transplantation: Emerich Ullmann (1861-1937). *Wien Klin Wochenschr* 2002;114:128-37.
2. Stefoni S, Campieri C, Donati G, Orlandi V. The history of clinical renal transplant. *J Nephrol* 2004;17:475-8.
3. Shaw R, Stubenbord WT. Alexis Carrel, M.D. Contribution to kidney transplantation and preservation. *NY State J Med* 1980;80(9):1438-42.
4. Ullmann E. Über durch Füllung erzeugte Blasenrupturen. *Wien Med Wochenschr* 1887;37:749-52.
5. Ullmann E. Über Darmtransplantation. *Wien Med Wochenschr* 1900;50:1617.
6. Ullmann E. Officielles Protokoll der k.k. Gesellschaft der Ärzte in Wien vom 7. Juni 1901. *Mikroskopische Präparate über Transplantation von verschiedenen Abschnitten des Verdauungstractes*. *Wien Klin Wochenschr* 1901;14:599.
7. Ullmann E. Experimenteller Beitrag zur Frage über die innere Sekretion der Niere. *Wien Med Wochenschr* 1926;75:787-8.
8. Ullmann E. Experimentelle Nierentransplantation. *Wien Klin Wochenschr* 1902;15:281-2.
9. Ullmann E. Officielles Protokoll der k.k. Gesellschaft der Ärzte in Wien. *Wien Klin Wochenschr* 1902;15:707.
10. Mandelbrot DA, Sayegh MH. Transplantation immunobiology. U: Danovitch GM, ur. *Handbook of kidney transplantation*. 4. izd. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2005, str. 23-42.
11. DeCastello A. Über experimentelle Nierentransplantation. *Wien Klin Wochenschr* 1902;15:317.
12. Ullmann E. Tissue and organ transplantation. *Ann Surg* 1914;60:195-219.
13. Carrel A. On the experimental surgery of the thoracic aorta and heart. *Ann Surg* 1910;52:83-95.
14. Sade RM. Transplantation at 100 years: Alexis Carrel, pioneer surgeon. *Ann Thorac Surg* 2005;80:2415-8.
15. Carrel A. Anastomose bout a bout de la jugulaire et de la carotide primitive. *Lyon Med* 1902;99:114.
16. Carrel A. Presentation d'un chien porteur d'une anastomose arterioveineuse. *Lyon Med* 1902;99:152.
17. Carrel A, Guthrie CC. Functions of a transplanted kidney. *Science* 1905;22:473.
18. Carrel A. Doppelte Nephrektomie und Reimplantation einer Niere. *Arch Klin Chirurg* 1909;88:379-411.
19. Carrel A. Remote results of the replantation of the kidney and the spleen. *J Exper Med* 1910;12:146.
20. Carrel A. The ultimate result of a double nephrectomy and the replantation of one kidney. *J Exper Med* 1911;14:124.
21. Carrel A. The transplantation of organs. *New York Med J* 1914;99:840.
22. Carrel A. The surgery of blood vessels. *Johns Hopkins Hosp Bull* 1907;18:18.
23. Malt RA, McKhann CF. Replantation of severed arms. *JAMA* 1964;189:716-22.

SUMMARY

KIDNEY TRANSPLANTATION - A SUCCESSFUL STORY STARTED 110 YEARS AGO

DEAN MARKIĆ¹, MAKSIM VALENČIĆ¹, ANTON MARIČIĆ¹, JOSIP ŠPANJOL¹,
SANJIN RAČKI² AND ŽELJKO FUČKAR¹

¹Department of Urology, University Hospital Rijeka, Rijeka, Croatia

²Department of Nephrology and Dialysis, University Hospital Rijeka, Rijeka, Croatia

Organ transplantation is one of the most important medical achievement of the 20th century. Emerich Ullmann performed on March 7th 1902, in the Vienna, the first successful kidney transplantation. It was an autotransplantation in a dog, with a transposition of a kidney in the neck region. Graft function persisted over the next five days. Only the few months later Alexis Carrel performed in Lyon another successful kidney autotransplantation in a dog. Carrel was interested in the vascular anastomosis improvement. He developed the triangulation technique of vessel anastomosis and so called Carrel patch. Since then both techniques have become a standard in kidney transplantation. Carrel was awarded with Nobel Prize in Physiology and Medicine in 1912 for his innovatory work in the field of transplantation and vascular surgery. These experimental transplantations preceded kidney transplantation in the humans which has become a routine operative procedure.

Key words: kidney transplantation, history, heterologous transplantation