

Povijest transplantacije bubrega u svijetu i u Hrvatskoj

Petar Orlić

Urološki odjel, Klinika za kirurgiju, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka

Povijest medicine

UDK 616.613-089.84(497.5)(091)

Prispjelo: 26. listopada 2005.

Transplantacija organa jedna je od najvećih pozitivnih tekovina XX. stoljeća. Započela je transplantacijom bubrega od jednojajnog blizanca 1954. godine u Bostonu. Eksperimentalni rad na transplantaciji bubrega seže na početak stoljeća. Ranih pedesetih godina javljaju se pionirski pokušaji transplantacije bubrega na ljudima kada se koriste bubrezi od živih srodnih i nesrodnih davatelja te od umrle osobe. Zračenje organizma kao oblik imunosupresije omogućilo je prve uspješne transplantacije bubrega od živog srodnog davatelja 1959. u Bostonu i Parizu. Početkom 60-ih javlja se prvi peroralni imunosupresivni lijek 6-merkaptopurin, pa njegov derivat azatioprin. Prva uspješna transplantacija od umrle osobe izvršena je 1962. u Bostonu.

Daljnji napredak omogućio je otkrivanje još niza snažnih i sve selektivnijih imunosupresivnih lijekova, odabir primatelja i davatelja na temelju sustava histokompatibilnosti, mogućnost prezervacije organa i opći napredak dijagnostike i liječenja. Glavni ograničavajući faktor je nedovoljan broj organa za transplantaciju.

U Hrvatskoj su prve transplantacije bubrega učinjene u Rijeci, 1971. od živog srodnog davatelja i 1972. od umrle osobe. U KBC Rebro u Zagrebu prva transplantacija od živog davatelja izvršena je 1973. U KB "Merkur" u Zagrebu izvršili su prvu transplantaciju bubrega polovinom 2005. Posljednjih godina zabilježen je znatan napredak u povećanju broja izvršenih transplantacija bubrega koji je uslijedio nakon imenovanja transplantacijskih koordinatora.

Ključne riječi: Hrvatska, svijet, povijest, transplantacija bubrega

POVIJEST TRANSPLANTACIJE BUBREGA U SVIJETU

Eksperimentalna kirurgija i pokušaji ksenotransplantacije bubrega početkom XX. stoljeća. Poneseni općim napretkom kirurgije neki su se kirurzi posvetili transplantaciji bubrega početkom XX. stoljeća. Radili su na eksperimentalnoj transplantaciji, ali su zabilježeni i pokušaji transplantacije životinjskih organa čovjeku (14). Najistaknutiji istraživač iz tog vremena je Alexis Carrel. On je inaugurirao produžni šav krvnih žila kojim se i danas služimo. Radio je u Lyonu i u Americi. Za svoj rad dobio je Nobelovu nagradu za medicinu 1912. godine. Pred Prvi svjetski rat ustvrdio je da je kirurški dio transplantacije savladan, ali da se naponi moraju usmjeriti na pronalaženje bioloških metoda koje će spriječiti reakciju organizma prema presatku i omogućiti prilagodbu domaćinu (3).

Razdoblje od 1930. do 1950. Tek se poslije Drugog svjetskog rata doznalo za rad Y. Voronoya u Kijevu. Presadio je 6 bubrega umrle osobe. Zbog duge tople ishemije niti jedan od organa nije pokazao znakove funkcije. Za mjesto implantacije izabrao je natkoljenicu (34).

Godine 1947. Charles Hufnagel, Ernest Landsteiner i David Hume u Bostonu su presadili bubrege umrle osobe ženi s akutnim zatajivanjem bubrega nakon septičkog abortusa. Davatelj bubrega bio je rođak jednog bolničkog službenika. Bubrege je usađen u kubitalnu jamu. Radio je tek jedan dan, ali dovoljno da popravi opće stanje bolesnice i premosti vrijeme do početka funkcije vlastitih bubrega (12).

Oživljavanje interesa za eksperimentalnu i kliničku transplantaciju bubrega ranih 50-ih. Eksperimentalnu trans-

plantaciju na psima u to vrijeme rade Morten Simonsen u Danskoj (28) i William Dempster u Londonu. Zaključili su da je imunološki mehanizam odgovoran za propast organa. Preferirali su smještaj bubrega u zdjelici. Dempster je otkrio da zračenje odgađa propadanje organa (7).

Richard Lawler presađuje 1950. u Čikagu bubrege umrle osobe koji funkcionira više mjeseci (18). Bubrege je implantirao ortotopno u lijevu lumbalnu regiju nakon što je odstranio propali cistični bubrege. Na eksploraciji desetak mjeseci kasnije nađen je propali transplantat pa je i odstranjen, ali je bolesnica nastavila živjeti očito zbog oporavka preostalog vlastitog bubrega koji je uslijedio u vrijeme funkcije transplantata. Lawler nije bio shvaćen u svojoj radnoj sredini, nego je bio izložen kritikama, pa nije nastavio rad na transplantaciji bubrega. Međutim Lawlerov uspjeh ohrabrio je kirurge u Francuskoj i SAD, koji su do tada radili na psima, da pokušaju transplantaciju na čovjeku.

René Küss u Suresneu kod Pariza (16) i Charles Dubost u Parizu (8), te Marceau Servelle u Strasbourgu (27) 1951. odvojeno rade nekoliko transplantacija bubrega od kažnjenika smaknutih na giljotini.

U Božićnoj noći 1952. Louis Michon presađuje u pariškoj bolnici "Necker" mladom tesaru majčin bubrege na njezino insistiranje. Tri tjedna kasnije bubrege prestaje s funkcijom zbog odbacivanja, a bolesnik umire (22).

Prilikom ovih zahvata, početkom pedesetih, primijenjena je današnja kirurška tehnika, koju je uveo R. Küss u bolnici "Foche" u Suresneu pored Pariza. Nije se primijenila nikakva imunosupresija i svi su bolesnici umrli, iako su neki bubrezi funkcionirali nekoliko mjeseci.

David Hume je ranih pedesetih u bostonskoj bolnici "Peter Bent Brigham" učinio devet transplantacija bubrega od umrle osobe. Iako nije znao za Voronoya, većinu bubrega presadio je na natkoljenicu. Jedan je bubreg preživio šest mjeseci. U to je vrijeme usađivanje bubrega na natkoljenici bilo opravdano zbog često kritičnog stanja bolesnika, rada u lokalnoj anesteziji i loše prognoze bolesnika (13).

Krajem 50-ih godina zadovoljeni su minimalni uvjeti za kontinuirano obavljanje transplantacije bubrega. Prvi su bolesnici počeli s redovitom hemodijalizom i mogli su čekati na presađivanje bubrega u boljem općem stanju. Zračenje regija bogatih limfoidnim tkivom bila je prva metoda imunosupresije koja je omogućavala preživljavanje transplantiranog bubrega. Imunosupresija zračenjem bila je učinkovita i omogućavala je dugo preživljavanje bubrega, ali je nažalost većina bolesnika umrla od sepse čijoj je pojavi pogodovala jaka leukopenija.

Hemodijalizu je 1943. u Nizozemskoj započeo Willem Kolff. Radilo se o aparatu velikog volumena koji se za svaku dijalizu morao puniti krvlju. Osim toga, za svaku dijalizu ponovno se prepariralo krvne žile na ekstremitetima, što je dovodilo do brzog iscrpljivanja pristupa krvotoku. Zbog toga je hemodijaliza do kasnih pedesetih godina bila praktično rezervirana za bolesnike s akutnim zatajavanjem bubrega.

Uspjeh Parižana privukao je više znatizeljnih posjetitelja. Jedan od njih bio je bostonski nefrolog John P. Merrill iz "Peter Bent Brigham Hospital". On je u Parizu proveo godinu dana (sabatikal). Merrill je zastupao daleko aktivniji pristup u traženju metode imunosupresije, kako bi se mnogi uremičari mogli transplantacijom bubrega spasiti od smrti. Na temelju eksperimentalnih podataka u tom je času jedino zračenje bilo obećavajuća metoda imunosupresije. Francuzi na čelu s nefrologom Jeanom Hamburgerom iz bolnice "Necker" imali su konzervativniji stav, tj. da se klinički pokus može poduzeti samo onda ako bolesnik ima od toga koristi, a ne u svrhu otkrivanja novih spoznaja.

Prva transplantacija bubrega od jednojajčanog blizanca. Pred kraj 1954. učinjena je u Bostonu prva transplantacija bubrega od jednojajnog blizanca. Mladi čovjek primljen je zbog terminalnog zatajavanja bubrega. Merrill ga je dijalizom oporavio. Kada su saznali da ima jednojajčanog blizanca, odlučili su se na presađivanje bubrega. Imunološku nereaktivnost među braćom dokazali su međusobnim kožnim transplantatima, na temelju podataka iz rodilišta o zajedničkoj placenti i pomoću identičnih otisaka prstiju. Vodeći kirurg bio je Joseph Murray, budući da je D. Hume u međuvremenu otišao u rat u Koreji. Vaskularne anastomoze su trajale 82 minute. Bubreg je odmah preuzeo funkciju. Nakon uzimanja bubrega u davatelja dogodio se incident jer je pala stezaljka s renalne arterije, što je uspješno riješeno. Nekoliko dana poslije transplantacije, bolesniku se vratio povišeni tlak. Nefrektomijom vlastitih bubrega riješen je taj problem (19).

U bostonskoj bolnici "Peter Bent Brigham" učinjeno je ukupno 18 transplantacija od jednojajčanog blizanca, a u svijetu ukupno 35. Rezultati preživljavanja su bili odlični. U manjem broju bolesnika došlo je do povratka osnovne bolesti na transplantatu. Transplantacija od jednojajčanog blizanca pokazala je mogućnost ozdravljenja i dala poticaj transplanterima da traže rješenje za ostale brojne bolesnike bez jednojajčanog blizanca.

Merrill se 1984. utopio na Karibima. Josephu Murrayu dodijeljena je 1990. Nobelova nagrada za medicinu, Merrillu posmrtno.

Prve uspješne transplantacije bubrega od nejednojajčanih blizanaca.

Prve uspješne transplantacije bubrega od nejednojajčanih blizanaca učinjene su 1959. nakon nekoliko smrtnih ishoda, početkom godine u Bostonu (20) i koncem lipnja u Parizu (11). Kao imunosupresija, primijenjeno je zračenje. Bostonski bolesnik preživio je 27 godina. Od bolesnika u pariškoj bolnici "Necker" prvi je preživio 26 godina, a drugi s bubregom od rođaka 18 godina, nakon čega je dobio sestrin bubreg koji još funkcionira (30). R. Küss je u bolnici "Foch" učinio šest zahvata. Tri su bolesnika preživjela više mjeseci, dvoje od nesrodnih davatelja 17 i 18 mjeseci (17).

Početak kemijske imunosupresije. Schwarz i Dameshek u Bostonu 1959. otkrivaju da citostatik 6-merkaptopurin smanjuje stvaranje protutijela u kunića. Nakon primanja telećeg proteina produžava preživljavanje kožnih transplantata (26). 6-merkaptopurin, pa srodni azatioprin sintetizirali su u Bostonu Hitchings i Elion. Oni su za svoj rad dobili Nobelovu nagradu 1988. Roy Calne 1960. otkriva da 6-merkaptopurin i azatioprin produžuju preživljavanje bubrega u pasa (1). Nakon više pokušaja R. Kuss je prvi uspješno primijenio 6-merkaptopurin nakon zračenja u bolesnice s bubregom od živog nesrodnog davatelja. Nakon stjecanja više iskustva počele su se izvoditi transplantacije bubrega uz imunosupresiju, isključivo ovim lijekovima uzetom peroralno, bez zračenja organizma.

Prva uspješna transplantacija bubrega od umrle osobe. Prva uspješna transplantacija bubrega od umrle osobe izvršena je 1962. u Bostonu. Za vrijeme operacije na otvorenom srcu jednom bolesniku srce nije preuzelo funkciju. Nakon proglašenja smrti uzet mu je bubreg koji je odmah preuzeo funkciju u primatelju (21). Brzi razvoj transplantacije bubrega, ali i ostalih organa, uslijedio je nakon prihvaćanja smrti mozga za određivanje smrti potencijalnih davatelja organa. Fenomen smrti mozga (coma dépassé) opisali su 1958. francuski neurofiziolozi Mollaret i Goulon (23). Guy Alexandre iz Louvaina u Belgiji je 1963. prvi eksplantirao bubreg od davatelja sa smrću mozga.

Primjena kortikosteroida u imunosupresiji. Liječenje epizode odbacivanja transplantiranog bubrega pripisuje se Goodwinu 1960. godine što je objavio tri godine kasnije (10). Thomas Starzl i D. Hume su 1963. godine odvojeno objavili uspješnu upotrebu azatioprina i kortikosteroida u temeljnoj imunosupresiji. Preživljavanje bubrega je nakon jedne godine bilo više od 60%, znatno bolje od dotadašnjih rezultata. Zbog toga se ova kombinacija održala tijekom 20 godina, do uvođenja ciklosporina (31).

Pokušaj ksenotransplantacije od čimpanze i babuna. U ovim godinama kada su zabilježene prve uspješne homotransplantacije, bilježi se manji broj ksenotransplantacija bubrega od čimpanze (25) i babuna (29). Rezultat je bio iznenađujuće dobar. Zanimljivo je da se pri transplantaciji s čovjekolikog majmuna čovjeku ne događa hiperakutno odbacivanje koje uslijedi nakon drugih ksenotransplantacija.

Primjena HLA u odabiru davatelja i primatelja bubrega. Prvi antigen HLA sustava (antigen MAC, sadašnji HLA-A2) otkrio je francuski imunohematolog Jean Dausset 1958. godine

prilikom ispitivanja pojave protutijela nakon transfuzije krvi (6). U praksi se HLA antigeni određuju na limfocitima. Eritrociti ih ne sadrže. HLA tipizacija A i B lokusa je 1962. godine u Parizu prvi puta primijenjena u odabiru živog davatelja i primatelja bubrega. J. Dausset je za otkriće HLA sustava dobio Nobelovu nagradu.

Petnaest godina kasnije otkriven je i DR lokus HLA sustava koji je pridonio kvaliteti odabira za transplantaciju (33). Prvi su ga primijenili u praksi Ting i Morris 1978. u Oxfordu (32).

Veza između hiperakutnog odbacivanja bubrega i protutijela u serumu bolesnika. Nepoštivanje ABO kompatibilnosti i pozitivne križne probe između davaočevih limfocita i primateljeva seruma dovodi do hiperakutnog odbacivanja. Danas se to ne događa jer se dvije navedene mogućnosti izbjegavaju preoperacijskim testiranjem. Prvi opis hiperakutnog odbacivanja potječe iz 1964. Za vrijeme medicinskog skupa u Los Angelesu učesnicima se prikazao televizijski prijenos transplantacije bratovog bubrega bolesnoj sestri iz operacijske dvorane. Po puštanju cirkulacije krvi bubreg je poprimio normalan izgled, ali je nakon nekoliko minuta postao cijanotičan, hiperakutno odbačen. Kasnije je objavljeno još sedam slučajeva hiperakutnog odbacivanja. Kissmeyer-Nielsen je 1966. godine u Danskoj povezo pozitivnu križnu probu s hiperakutnim odbacivanjem bubrega (15).

Povoljan utjecaj transfuzije krvi na preživljavanje bubrega. Gerhard Opelz je 1973. godine za vrijeme boravka u Los Angelesu pokazao povoljan utjecaj transfuzije krvi na preživljavanje transplantiranog bubrega (24). Utjecaj je bio jače izražen, ako od transfuzije do transplantacije nije prošlo više od šest mjeseci. U više centara postojao je običaj namjernog davanja krvi treće osobe ili budućeg davatelja bubrega. Da bi se smanjila mogućnost nastanka protutijela, transfuzija je bila popraćena imunosupresijom. Nakon što se u imunosupresiju bolesnika uveo ciklosporin prestala je potreba za transfuzijskim efektom.

Prezervacija bubrega. Bubreg umrle osobe zahtijeva očuvanje vitalnosti kroz više sati, nekad i do dva dana. U laboratorijskim uvjetima bubrezima se može sačuvati vitalnost i više od tri dana. U praksi se prezervacija provodi čuvanjem bubrega nakon perfuzije u sterilnom miljeu u kontejneru ili hladnjaku na +4° C (4) ili u perfuzeru uz kontinuirani protok tekućine kroz bubreg. Sastav većine tekućina za perfuziju imitira sastav intracelularne tekućine. Prvi je način jednostavniji i jeftiniji. Upotreba perfuzera je složenija i skuplja, ali bolja metoda koja omogućuje i procjenu vitalnosti bubrega (5). Mogućnost dugotrajne perfuzije bubrega omogućila je razmjenu organa između udaljenih centara.

Uvođenje ciklosporina u imunosupresiju. Ciklosporin (Cs) je polipeptid fungalnog sastava iz 11 aminokiselina. Nakon što mu je otkriveno imunosupresivno podrijetlo, djelovanje na eksperimentalnim životinjama, 1978. godine R. Calne započinje u Cambridgeu kliničko ispitivanje (2). Tijekom ranih 80-ih obavljeno je multicentrično ispitivanje lijeka, da bi se polovinom 80-ih pojavio u široj primjeni. Mi smo prvi put upotrijebili Cs u lipnju 1984. nakon što ga je bolesnik sam nabavio. U većini je centara Cs značajno poboljšao preživljavanje transplantiranog bubrega u prvoj godini više od 20%. Cs je inhibitor calcineurina

što rezultira smanjenjem lučenja interleukina-2, što slabi mobilizaciju limfocita u imunom odgovoru na presađeni organ.

Uvođenje Cs potaknulo je presađivanje ostalih organa, koje je bilo praktički obustavljeno zbog loših rezultata preživljavanja.

Napredak u transplantaciji bubrega tijekom posljednje tri dekade. Ovaj je napredak ostvaren pronalaskom novih imunosupresivnih lijekova sa selektivnim djelovanjem protiv odbacivanja uz očuvanje ostalih funkcija imunološkog sustava, poboljšanjem dijagnostike i liječenja raznih renalnih i ekstrarenalnih komplikacija nakon transplantacije. Više nije neobično da preživljavanje transplantiranog bubrega nakon jedne godine prelazi 90%. Veći je problem postići dobro preživljavanje na dugi rok. Zbog toga postoji tendencija upotrebe manjih doza ili izostavljanja nefrotoksičnih inhibitora calcineurina - ciklosporina i takrolimusa.

Zahvaljujući snažnijoj imunosupresiji, danas je moguće mnoge bolesnike poštediti kortikosteroida od samog početka ili nakon šestog mjeseca od transplantacije. Za sada je manje uspješan pokušaj izostavljanja ili prekidanja Cs ili takrolimusa.

Zbog velike potrebe za organima za presađivanje u nekim se centrima odlučuju na transplantaciju bubrega uz svjesno kršenje prepreke zbog inkompatibilnosti u krvnoj grupi ABO i uz pozitivnu križnu probu. Plazmaferezom se uklone prirodna protutijela na eritrocite ili citotoksična protutijela na HLA antigene, a upotrebom monoklonskog protutijela na CD20 na B limfocitima na dugi rok oslabi stvaranje protutijela.

Na dugotrajno preživljavanje bubrega negativno se odražava ishemijska lezija u vrijeme presađivanja, epizode odbacivanja (osobito one s kasnijom pojavom), postojanje preformiranih citotoksičnih protutijela, infekcija citomegalovirusom i dr. Postignut je i znatan napredak u liječenju humoralnog odbacivanja u ranom poslijeoperacijskom razdoblju.

POVIJEST TRANSPLANTACIJE BUBREGA U HRVATSKOJ

Pionirsku ulogu u liječenju kroničnog zatajivanja bubrega u Hrvatskoj odigrala je Klinika za kirurgiju KBC Rijeka uz suradnju s imunolozima, nefrolozima, transfuziolozima, anesteziolozima, neurolozima, neurokirurzima, hematolozima, patolozima i brojnim drugim specijalistima.

Godine 1962. izvedena je prvi put hemodijaliza u bolesnika s akutnim bubrežnim zatajivanjem. U listopadu 1966. započela je redovita hemodijaliza pod vodstvom prof. dr. Jerka Zeca. Ona je bila osnova za program transplantacije bubrega. Ostale pripreme za transplantaciju pod vodstvom prof. dr. Vinka Frančičkovića provodile su se tijekom nekoliko godina. Na psima smo učili operativnu tehniku transplantacije bubrega. Izučavanje kliničkih i imunoloških problema odvijalo se u okviru radne grupe za pripremu transplantacije bubrega. Autor ovog teksta proveo je prvih šest mjeseci 1969. na Nefrološkoj klinici pariške bolnice "Necker" pod vodstvom prof. J. Hamburgera. U dogovoru s kirurgom Michelom Lacombeom prisustvovao je jednoj transplantaciji bubrega od živog davatelja prof. dr. V. Frančičković.

Temeljite pripreme tijekom nekoliko godina rezultirale su prvom transplantacijom bubrega 30. siječnja 1971. pod vodstvom prof. dr. Vinka Frančiškovića. Majčin bubreg presađen je 34-godišnjem bolesniku (9). Bolesnik je umro 14,5 godina kasnije s funkcionirajućim bubregom.

Prva transplantacija bubrega od umrle osobe učinjena je 15. svibnja 1972. godine. Davatelj je bila umrla žena nakon dokazivanja smrti na temelju zastoja srca. Bolesnik je umro šest mjeseci kasnije zbog milijarne tuberkuloze.

Usprkos želje da se što više koristi umrla osoba kao davatelj bubrega, tijekom dugog razdoblja veći dio naše aktivnosti činile su transplantacije od živog davatelja zbog pritiska mnogih bolesnika iz drugih krajeva Hrvatske i ostalih republika bivše države.

Nesebično smo pomagali ostalim centrima u početku transplantacijske aktivnosti (Zagreb 1973., Skopje, Sarajevo). Ograničeni broj bubrega od umrle osobe davali smo bolesnicima na listi čekanja prema pravilima odabira. Tako je više od 20 bolesnika iz Slovenije dobilo bubreg u Rijeci.

Po ugledu na organizacije za izmjenu organa za transplantaciju u drugim zemljama osnovali smo u Rijeci u listopadu 1978. "Jugotransplant". Izmjena bubrega među centrima je bila minimalna zbog skromne aktivnosti u drugim centrima. "Jugotransplant" je pridonio afirmaciji transplantacije kao metode liječenja, donošenju zakona o transplantaciji u svrhu liječenja (kolovoz 1980. godine zakon utemeljen na informiranom pristanku članova obitelji), korištenju umrlih davatelja sa smrću mozga i donošenju pravilnika o medicinskim kriterijima i načinu utvrđivanju smrti osobe od koje se mogu uzimati dijelovi tijela radi presađivanja u svrhu liječenja 1983. godine.

Naknadna zbivanja u razvoju transplantacije bubrega u Hrvatskoj:

- 1985. osnivanje Referalnog centra za transplantaciju u Zagrebu za praćenje i objavljivanje podataka o stanju u dijalizi i transplantacijskoj aktivnosti;
- 1988. promjena zakona o transplantaciji na prijedlog udruge bolesnika na dijalizi i nakon transplantacije bubrega (uzimanje od umrle osobe utemeljeno na pretpostavljenom pristanku);
- 1996. osnivanje Hrvatske donorske mreže sa sjedištem u Puli u svrhu edukacije i promocije transplantacije;
- 1998. imenovanje transplantacijskih koordinatora imalo je za posljedicu značajan porast u broju iskorišten umrlih davatelja i broja presađenih bubrega;
- 2000. imenovanje nacionalnog koordinatora;
- 2005. prva transplantacija bubrega u bolnici "Merkur" u Zagrebu.

ZAKLJUČAK

U Hrvatskoj je u tri i pol desetljeća stvorena odgovarajuća osnova za dalji razvoj transplantacije bubrega. Svakako da je dosadašnji proces trebao biti brži. Dio medicinara, osobito entuzijasti, uvijek će raditi što bolje mogu. Ostali, posebno vodstvo u zdravstvu, trebaju to iskoristiti s obzirom da je transplantacija bolja i jeftinija metoda od dijalize. Potrebna je neprestana promocija transplantacije u javnosti. Potrebno je pot-

icati solidarnost u društvu. Za sada su umrle osobe glavni i nedovoljno iskorišteni izvor organa za transplantaciju.

LITERATURA

1. Calne RY. Inhibition of the rejection of renal homograft in dogs with purine analogues. *Transplant Bull.* 1961;28:445.
2. Calne RY, Rolles K, White DJ, Thiree S, Evans DB, McMaster P, i sur. Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. *Lancet.* 1979;2:1033-6.
3. Carrel A. The transplantation of organs. *N Y Med J.* 1914;99:839.
4. Collins GM, Bravo-Shugarman M, Terasaki PI. Kidney preservation for transportation: initial perfusion and 30 hours ice storage. *Lancet.* 1969;2:1219-24.
5. Daemen JHC, de Vries B, Kootstra G. The effect of machine perfusion on early function of non-heart-beating donor kidneys. *Transplant Proc.* 1997;29:3489.
6. Dausset J. Iso-leuco-anticorps. *Acta Haemat.* 1958;20:156-66.
7. Dempster WJ, Lennox B, Boag JW. Prolongation of survival of skin homotransplants in the rabbit by irradiation of the host. *Br J Exp Pathol.* 1950;31:670-9.
8. Dubost C, Oeconomos N, Nenna A, Milliez P. Resultats d'une tentative de greffe renale. *Bull Soc Med Hop Paris.* 1951;67:1372-82.
9. Frančišković V, Vlahović Š, Zec J, Orlić P, Peterković V. Transplantacija bubrega - prikaz jednog slučaja. *Lij Vjes.* 1971;93:849-57.
10. Goodwin WE, Kaufman JJ, Mims MM, Turner RD, Glasscock R, Goldman R, i sur. Human renal transplantation. I. Clinical experience with six cases of renal homotransplantation. *J Urol.* 1963;89:13-24.
11. Hamburger J, Vaysse J, Crosnier J, i sur. Transplantation of a kidney between non-monozygotic twins after irradiation of the receiver: good function at the fourth month. *Presse Med.* 1959;67:1771-5.
12. Hufnagel C. Citat u: Tilney NL. *Transplant: from myth to reality.* New Haven and London: Yale University Press; 2003.
13. Hume DM, Merrill JP, Miller BF, Thorn GW. Experiences with renal homotransplantation in the human: report of nine cases. *J Clin Invest.* 1955;34:327-82.
14. Jaboulay M. Greffe du reins au pli du coude par suture arterielles et veineuse. *Lyon Med.* 1906;107:575-577.
15. Kissmeyer-Nielsen F, Olson S, Peterson VP, Fjeldborg O. Hyperacute rejection of kidney allografts, associated with preexisting humoral antibodies against donor cells. *Lancet.* 1966;2:622-65.
16. Kuss R, Teinturier J, Milliez P. Quelques essais de greffe rein chez l'homme. *Mem Acad Chir.* 1951;77:755-64.
17. Kuss R. Human renal transplantation memories, 1951 to 1981. U: Terasaki PI, ur. *History of transplantation: thirty-five recollections.* Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory; 1991. str. 37-59.
18. Lawler RH, West JW, McNulty PH, i sur. Homotransplantation of the kidney in the human. *JAMA.* 1950;144:844-5.
19. Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, Guild WR. Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. *JAMA.* 1956;160:277-82.
20. Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, i sur. Successful homotransplant of the human kidney between non-identical twins. *N Engl J Med.* 1960;262:1251-60.
21. Merrill JP, Murray JE, Takacs F. Successful transplantation of kidney from a human cadaver. *JAMA.* 1963;185:347-53.
22. Michon L, Hamburger J, Oeconomos N, i sur. Une tentative de transplantation renale chez l'homme: aspects medicaux et biologiques. *Presse Med.* 1953;61:1419-23.
23. Mollaret P, Goulon M. Coma dépassé (mémoire préliminaire). *Rev Neurol (Paris)* 1959; 101:3-15.
24. Opelz G, Sengar DPS, Mickey MR, Terasaki PI. Effect of blood transfusions on subsequent kidney transplants. *Transplant Proc.* 1973;5:253-9.
25. Reemstma K, McCracken BH, Schlegel JU, i sur. Renal heterotransplantation in man. *Ann Surg.* 1964;160:384-410.
26. Schwartz R, Dameshek W. Drug-induced immunological tolerance. *Nature.* 1959;183: 1682-3.
27. Servelle M, Soulie P, Rougeulle J. Greffe d'un rein de supplicie a une malade avec rein unique congenital, atteinte de nephrite chronique hypertensive azotemique. *Bull Soc Med Hop Paris.* 1951;67:99-104.

28. Simonsen M, Buemann J. Biological incompatibility in kidney transplantation in dogs. I. Morphological investigations. *Acta Path Microbiol Scand.* 1953;32:1-35.
29. Starzl TE, Marchioro TL, Peters GN, i sur. Renal heterotransplantation from baboon to man: experience with 6 cases. *Transplantation.* 1964;2:752-76.
30. Starzl TE, Schroter GPJ, Hartmann NJ, Barfield N, Taylor P, Mangan TL. Long term (25 year) survival after renal homotransplantation: the world experience. *Transplant Proc.* 1990;22:2361-5.
31. 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.
32. Ting A, Morris PJ. Matching for B-cell antigens of the HLA-DR series in cadaver renal transplantation. *Lancet.* 1978;1:575-7.
33. Van Leeuwen A, Schuit HRE, van Rood JJ. Typing for MLC (LD). II. The selection of nonstimulator cells by MLC inhibition tests using SD-identical stimulator cells (MISIS) and fluorescence antibody studies. *Transplant Proc.* 1973;5:1539-42.
34. Voronoy U. Sobre bloqueo del aparato reticuloendotelial del hombre en algunas formas de intoxicacion por el sublimado y sobre la transplantation del rinon cadaverico como metodo de tratamiento de la anuria consecutiva a aquella intoxicacion. *Siglo Medico.* 1937;97:296-7.

THE HISTORY OF KIDNEY TRANSPLANTATION IN THE WORLD AND IN CROATIA

Petar Orlić

Department of Urology, Clinic for Surgery, University Hospital Centre Rijeka

ABSTRACT

Organ transplantation is one of the greatest achievements of the 20th century. It started with kidney transplantation from an identical twin in Boston in the year 1954. Successful experimental kidney transplantations were performed from the beginning of the 20th century. In the early 50's pioneering attempts appeared using kidneys from related and unrelated living donors, as well as cadavers. First successful kidney transplantations from living related donor were performed in Boston and Paris in 1959 in patients prepared with total body irradiation. In the early 60's the first immunosuppressive drug 6-mercaptopurine appeared, later its less toxic derivate azathioprine. The first successful transplantation from cadaver was performed in Boston in 1962. The continuous progress has been achieved due to new strong and selective immunosuppressant, selection of donor and recipient based on histocompatibility, possibility of organ preservation and common progress of diagnostics and therapy. Actually a shortage of organs is the greatest limiting factor in the further development of kidney transplantation.

In Croatia the first kidney transplantation from living related donor was performed in 1971, and from cadaver in 1972, both at the University HospitalCentre in Rijeka. The first kidney transplantation in Zagreb was performed at University HospitalCentre "Rebro" in October 1973. At the "Merkur" Hospital in Zagreb the first kidney transplantation was performed in 2005. The nomination of transplant coordinators has resulted in increase of performed kidney transplantations activities during past few years.

Key words: Croatia, history, kidney transplantation, world