

# Priprema primatelja i darivatelja za presađivanje bubrega

## Evaluation of kidney recipients and donors for transplantation

Ita Jelić Pranjić<sup>1\*</sup>, Tea Vrdoljak Margeta<sup>1</sup>, Lidija Orlić<sup>1</sup>, Branka Sladoje Martinović<sup>1</sup>,  
Željko Župan<sup>2</sup>, Sanjin Rački<sup>1</sup>

**Sažetak.** S obzirom na sve stariju populaciju pacijenata sa završnim stupnjem kronične bubrežne bolesti, a kako bi se na Listu čekanja uvrstilo što više pacijenata za presađivanje bubrega, potrebna je temeljitija i opširnija obrada potencijalnih primatelja bubrežnog presatka. Nakon dijagnostičkih postupaka trebalo bi pokušati sa svim dostupnim terapijskim mogućnostima otklanjanja kontraindikacija. Nakon uvrštavanja na Listu čekanja, potencijalne primatelje potrebno je dalje pratiti i isključiti moguće kontraindikacije. U prilog ovome ide činjenica da je posljednjih godina sve manji broj apsolutnih kontraindikacija za presađivanje bubrega. Jednako važna je temeljita obrada potencijalnog darivatelja bubrežnog presatka jer omogućuje i olakšava samu odluku o presađivanju bubrega, kao i pripremu potencijalnog primatelja bubrega za operativni zahvat, odabir imunosupresivne terapije te daljnje postupke prije i nakon presađivanja bubrega. Cilj je što više pacijenata uvrstiti na Listu čekanja prije početka liječenja dijalizom (preemptivno presađivanje bubrega) te omogućiti presađivanje od živog darivatelja, jer dosadašnja istraživanja pokazuju kako se tada postižu najbolji rezultati.

**Cljučne riječi:** kontraindikacije; lista čekanja; preemptivno presađivanje bubrega; presađivanje bubrega; živi darivatelj

**Abstract.** Considering the growing number of elderly patients with end-stage renal disease, and the simultaneous goal of including as many patients on the waiting list for kidney transplantation, potential kidney transplant recipients should undergo a rigorous selection and evaluation. For the same reason, after diagnostic procedures, we have to try all available therapeutic possibilities to eliminate contraindications. After putting patients on the waiting list, it is necessary to further monitor potential recipients and to treat all contraindications. The supporting fact is the declining number of absolute contraindications for kidney transplantation over the past few years. Equally the extensive evaluation of a potential kidney transplant donor is important because it enables easier decision about kidney transplantation, as well as the preparation of a potential kidney recipient for surgery, selection of immunosuppressive therapy and further procedures before and after the kidney transplantation. The goal is to place as many patients as possible on the waiting list before starting dialysis treatment (preemptive kidney transplantation) and to enable living donor transplant, because existing research shows that the best results are achieved then.

**Key words:** contraindications; kidney transplantation; living-donor transplant; preemptive kidney transplantation; waiting list

<sup>1</sup>Zavod za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju bubrega, Klinika za internu medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka, Hrvatska

<sup>2</sup>Zavod za intenzivnu medicinu, Klinika za anesteziologiju, intenzivnu medicinu i liječenje bola, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka, Hrvatska

**\*Dopisni autor:**

Ita Jelić Pranjić, dr. med.  
Zavod za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju bubrega,  
Klinika za internu medicinu,  
KBC Rijeka, Tome Strišića 3, 51 000 Rijeka  
E-mail: ita.jelic@gmail.com

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

## UVOD

Presađivanje bubrega prva je metoda nadomjesnog liječenja pacijenata sa završnim stupnjem kronične bubrežne bolesti (ZSKBB)<sup>1</sup>. Kod svakog potencijalnog primatelja treba prije odluke o liječenju presađivanjem bubrega usporediti njezine rizike s rizicima kojima je pacijent izložen ako nastavi liječenje dijalitičkim metodama. Potrebno je učiniti detaljnu obradu, pripremiti pacijenta i, ako je potrebno, liječiti bolesti koje bi mogle utjecati na preživljavanje.

Ispitivanje pacijenata sa završnim stupnjem kronične bubrežne bolesti prije stavljanja na Listu čekanja obuhvaća detaljnu anamnezu, fizikalni pregled, rutinske dijagnostičke pretrage te po potrebi dodatne ciljane pretrage. Preemptivno presađivanje bubrega sa živog darivatelja metoda je izbora bubrežnog nadomjesnog liječenja kod pacijenata s kroničnom bubrežnom bolešću koji zadovoljavaju uvjete za presađivanje bubrega.

Prije donošenja konačne odluke o mogućnosti presađivanja bubrega moraju se isključiti ili utvrditi apsolutne i relativne kontraindikacije, kao i druga stanja koja zahtijevaju dodatnu pripremu prije samog presađivanja<sup>2</sup>.

## OBRADA POTENCIJALNOG PRIMATELJA BUBREŽNOG PRESATKA

Pacijenti kod kojih je kronična bubrežna bolest (KBB) napredovala do četvrtog ili petog stupnja (G4 – G5) trebaju biti informirani i educirani o mogućnosti liječenja presađivanjem bubrega te započeti s obradom bez obzira na socioekonomski status, spol, dob ili rasu. Preporučuje se započinjanje s obradom 6 do 12 mjeseci prije započinjanja liječenja dijalizom. Preemptivno presađivanje bubrega sa živog darivatelja je metoda izbora bubrežnog nadomjesnog liječenja kod pacijenata s KBB-om koji zadovoljavaju uvjete za presađivanje bubrega<sup>2</sup>. Nisu svi pacijenti sa ZSKBB kandidati za presađivanje bubrega. Za osobe koje imaju tešku bolest srca i/ili krvnih žila sigurniji je nastavak liječenja dijalizom<sup>3</sup>. Apsolutne i relativne kontraindikacije za presađivanje bubrega prikazane su u tablici 1 (tablica 1).

## Povijest bolesti i fizikalni pregled

Rutinski pristup potencijalnom primatelju bubrežnog presatka uključuje detaljnu povijest bolesti i detaljni fizikalni pregled<sup>4</sup>. Posebnu pažnju treba obratiti na psihosocijalnu procjenu, suradljivost pacijenta, ovisnost o nikotinu, prijašnje operativne zahvate, infekcije te pretilost, pacijente sa šećernom bolesti, srčanim, neurološkim, malignim i hematološkim oboljenjima, pacijente s perifernom arterijskom bolesti, gastrointestinalnim i jetrenim bolestima, pacijente s nekontroliranim poremećajem mineralo-koštanog metabolizma u KBB-u te na osnovnu bubrežnu bolest koja je dovela do ZSKBB-a<sup>2</sup>. Potrebno je uzeti detaljnu srčanožilnu povijest bolesti, jer ne samo da ona predviđa perioperativni rizik već i pomaže u postoperativnom zbrinjavanju pacijenata<sup>4</sup>. U anamnezi pacijenata važno je utvrditi sve događaje koji su mogli uzrokovati senzibilizaciju pacijenata, kao što su transfuzije krvnih pripravaka, trudnoće, pobačaji te kliničke događaje koji su mogli utjecati na razvoj panel reaktivnih protutijela (engl. *panel reactive antibody*: PRA) (cijepjenje, smanjenje ili ukidanje imunosupresije, transplanktomija, teška infekcija)<sup>2</sup>. Savjetuje se utvrditi uzrok ZSKBB-a prije same odluke o presađivanju bubrega jer je povrat osnove bolesti u presađak na trećem mjestu uzroka gubitka presatka<sup>3</sup>. Pri potpunom fizikalnom pregledu posebnu pažnju treba obratiti na srčanoplućni status, žarišta infekcije te arterijske pulzacije<sup>5</sup>. Za daljnju obradu vrlo je važno procijeniti moguće postojanje karotidne i periferne arterijske bolesti<sup>4</sup>.

## Laboratorijske, instrumentalne i slikovne pretrage

Svim pacijentima koji su u obradi za liječenje presađivanjem bubrega potrebno je učiniti detaljnu laboratorijsku dijagnostiku te imunološku obradu (tablica 2). Svim pacijentima treba učiniti elektrokardiografiju (EKG) u mirovanju i radiološku snimku grudnih organa. Kod pacijenata koji imaju povećan rizik za srčanožilne i plućne bolesti treba učiniti i dodatnu obradu<sup>6</sup>. U Kliničkom bolničkom centru Rijeka dogovor tima je da se svim pacijentima, bez obzira na dob, osobnu i obiteljsku anamnezu srčanožilnih bolesti, šećernu bolest i dužinu liječenja hemodijalizom, učini ehokardio-

**Tablica 1.** Apsolutne i relativne kontraindikacije u obradi primatelja bubrega

<b>Apsolutne kontraindikacije</b> – ne preporučuje se nastavak obrade	<b>Relativne kontraindikacije</b> – preporuka odgode zahvata presađivanja bubrega
<ul style="list-style-type: none"> <li>– proširena maligna bolest s predviđenim kratkim trajanjem života</li> <li>– aktivna infektivna bolest i/ili bilo koja bolest s očekivanim trajanjem života manjim od dvije godine</li> <li>– monoklonska gamopatija neodređenog značaja sa odlaganjem lakih lanaca i multipli mijelom (osim ako ne primaju aktivno liječenje ili su u stabilnoj remisiji)</li> <li>– AL amiloidoza uz značajna ekstrarenalna oštećenja</li> <li>– dekompenzirana ciroza jetre (osim ako se u obzir ne uzme kombinirano presađivanje jetre i bubrega)</li> <li>– teški oblici opstruktivnog i restriktivnog oštećenja pluća</li> <li>– teška simptomatska bolest srca (prema mišljenju kardiologa)</li> <li>– progresivna neurodegenerativna bolest.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– nestabilna psihička bolest</li> <li>– aktivno konzumiranje opojnih tvari</li> <li>– aktivna infekcija koja se ne liječi primjereno (isključujući hepatitis C)</li> <li>– aktivna maligna bolest (izuzev karcinoma prostate – Gleason zbroj <math>\leq 6</math> i slučajno otkrivenog tumora bubrega <math>\leq 1</math> cm u promjeru)</li> <li>– aktivna simptomatska srčana bolest (potrebna kardiološka obrada)</li> <li>– aktivna simptomatska periferna arterijska bolest</li> <li>– nedavno preboljeli cerebrovaskularni inzult ili tranzitorna ishemijska ataka</li> <li>– aktivna peptička ulkusna bolest ili divertikulitis</li> <li>– akutni pankreatitis, kolelitijaza iliolecistitis</li> <li>– aktivna upalna bolest crijeva</li> <li>– aktivni hepatitis</li> <li>– teški hiperparatireoidizam.</li> </ul>

**Tablica 2.** Obrada pacijenta za stavljanje na Listu čekanja za presađivanje bubrega

<b>Laboratorijske i mikrobiološke pretrage</b>	<b>Instrumentalne, slikovne pretrage te konzilijarni pregledi</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– kompletna krvna slika, urea, kreatinin, glukoza u plazmi, kalij, natrij, kalcij, fosfor, alkalna fosfataza, testovi jetrene funkcije, proteinogram, ukupni kolesterol, trigliceridi, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, parathormon (PTH), pretrage urina</li> <li>– testovi zgrušavanja, krvna grupa</li> <li>– urinokultura</li> <li>– pretraga stolice na okultno krvarenje</li> </ul> <p><b>Probir na infekcije:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– tuberkulozu</li> <li>– periodontalne infekcije</li> <li>– citomegalovirus (CMV)</li> <li>– Epstein-Barr virus (EBV)</li> <li>– herpes simpleks virus (HSV)</li> <li>– varicella-zoster virus (VZV)</li> <li>– markere B hepatitisa (HBs antigen, anti-HBs protutijela)</li> <li>– markere C hepatitisa (anti-HCV protutijela, HCV-RNA)</li> <li>– protutijela na virus humane imunodeficijencije (HIV)</li> <li>– testiranje na sifilis (VDRL, TPHA)</li> <li>– ospice, zaušnjake i rubeolu</li> <li>– limfotropni virus humanih T-stanica</li> <li>– *strongiloidozu, Chagasovu bolest i malariju</li> <li>– tipizacija humanih leukocitnih antigena (HLA) glavnog tkivnog kompleksa kompatibilnosti (engl. <i>major histocompatibility complex – MHC</i>) razreda I (A, B, C) i II (DP, DQ, DR)</li> <li>– postotak PRA, specifičnost PRA</li> <li>– test autokrižne reakcije.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– EKG</li> <li>– RTG grudnih organa</li> <li>– test opterećanja**</li> <li>– ultrazvuk srca**</li> <li>– ultrazvučni pregled abdomena</li> <li>– radiološka snimka abdomena na prazno</li> <li>– doplerska analiza arterija zdjelice</li> <li>– snimka paranazalnih sinusa i panoramska snimka čeljusti</li> <li>– ezofagogastroduodenoskopija</li> <li>– kolonoskopija (prema indikaciji)</li> <li>– oftalmološki, urološki, ginekološki, stomatološki i otorinolaringološki pregled.</li> </ul>

\*ako je kandidat boravio ili boravi u endemičnim područjima; \*\*u našem Centru

grafija te test opterećenja. Dok je pacijent na Listi čekanja potrebno je svaka tri mjeseca ponoviti postotak PRA-a i specifičnost PRA-a. Prije stavljanja na Listu čekanja obavezno je za svakog pacijenta učiniti test autokrižne reakcije<sup>3</sup>. Dodatni ciljani pregledi ovise o osnovnoj bolesti, dobi pacijenta i pratećim bolestima<sup>5</sup>.

## Čimbenici rizika

### 1. Srčane bolesti

Kardiološka obrada kandidata za presađivanje bubrega uključuje anamnezu, fizikalni pregled, EKG i radiogram prsnog koša. S obzirom na to da pacijenti sa ZSKBB-om uz bubrežno zatajenje kao čimbenik rizika razvoja srčanožilnih bolesti često imaju i dodatne rizične čimbenike, Američka kardiološka udruženja AHA/ACC (engl. *American heart association* i *American College of Cardiology*) preporučuju provođenje neinvazivne kardiološke obrade u svih kandidata za presađivanje bubrega koji imaju tri ili više čimbenika rizika za razvoj srčanožilnih bolesti (šećerna bolest, anamneza srčanožilnih bolesti, trajanje liječenja dijalizom > 1 godine, starija životna dob, pušenje, arterijska hipertenzija i dislipidemija). Prema smjernicama je ultrazvuk srca potrebno učiniti kod asimptomatskih pacijenata koji se liječe dijalizom dulje od dvije godine ili imaju čimbenike rizika za razvoj plućne hipertenzije (portalnu hipertenziju, bolest vezivnog tkiva, kongenitalne srčane greške, kroničnu opstruktivnu bolest pluća). Pacijenti sa simptomima aktivne srčane bolesti (angina, poremećaji ritma, zatajivanje srca, simptomatska valvularna bolest srca) trebaju biti upućeni kardiologu radi daljnje obrade i liječenja prije nastavka obrade i uvrštavanja na Listu čekanja<sup>2</sup>. U našem Centru, neovisno o prisutnim čimbenicima rizika, obrada svih pacijenata koji su kandidati za liječenje presađivanjem bubrega uključuje test opterećenja i ultrazvuk srca. U slučaju pozitivnog nalaza testa opterećenja pacijent se upućuje kardiologu radi procjene potrebe za invazivnom kardiološkom obradom (koronarografija). Pacijente koje se ne preporučuje uzeti u obradu za presađivanje bubrega su oni sa NYHA III/IV, značajnom srčanom amiloidozom te trostrukom koronarnom bolesti srca, ako procijenjeno preživljenje nije sukladno nacionalnim smjernicama<sup>2</sup>.

### 2. Plućne bolesti i ovisnost o nikotinu

U pacijenata sa smanjenim funkcionalnim kapacitetom pluća, u onih s respiratornim simptomima i poznatom plućnom bolesti preporučuju se učiniti funkcionalni plućni testovi i pregled specijaliste pulmologa. Također se preporučuje učiniti kompjutoriziranu tomografiju (CT) grudnog koša pacijentima koji su bili ili jesu teški korisnici duhana i duhanskih proizvoda<sup>2</sup>.

### 3. Neurološke bolesti

Preporučuje se pričekati sa stavljanjem na Listu čekanja barem šest mjeseci nakon preboljenog cerebrovaskularnog inzulata te tri mjeseca nakon tranzitorne ishemijske atake<sup>3</sup>. Kod pacijenata s policističnom bolesti bubrega treba isključiti moguće aneurizme cerebralnih arterija<sup>5</sup>.

### 4. Periferna arterijska bolest (PAB) i status krvnih žila

Pacijentima koji imaju kliničku sliku PAB-a preporučuje se učiniti CT trbušnih i zdjeličnih krvnih žila bez kontrasta. Pacijentima bez kliničke slike, koji imaju povećan rizik od PAB-a, potrebna su neinvazivna testiranja. Pacijentima koji su kao pristup krvotoku za postupke hemodijalize imali centralni venski kateter postavljen putem femoralne vene potrebno je preoperativno učiniti CT s intravenoskim kontrastom, magnetsku rezonanciju i Doppler ultrasonografiju ili venografiju. Važno je pripremiti pacijenta za operativni zahvat i poznavati njegovu anatomiju i vaskularni status<sup>2</sup>.

### 5. Operativni zahvati i pretilost

Pretili pacijenti ne bi trebali biti isključeni kao potencijalni primatelji bubrežnog presatka, bez obzira bila pretilost definirana indeksom tjelesne mase (ITM) ili omjerom struka i kuka, međutim, treba imati na umu da pacijentima s ITM  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> treba pristupiti s oprezom; moraju biti svjesni povećanog rizika za razvoj postoperativnih komplikacija<sup>2</sup>.

### 6. Infekcije

U HBV i HCV pozitivnih pacijenata treba učiniti probir na hepatocelularni karcinom u skladu s preporukama EASL-a i EORTC-a (engl. *European Association for the Study of the Liver – EASL*; *European Organisation for the Research and Tre-*

ment of Cancer – EORTC) koje obuhvaćaju određivanje alfa-fetoproteina i pregled abdomena ultrazvukom. Infekcija HIV-om sama po sebi nije kontraindikacija za presađivanje bubrega<sup>3</sup>. Presađivanje bubrega je sigurna i učinkovita metoda nadomjesnog bubrežnog liječenja u pažljivo odabranih HIV-pozitivnih pacijenata. Pacijenti s infekcijom HIV-om i dobro kontroliranom antivi-ralnom terapijom prije presađivanja koji su nega-tivni na HBV i HCV infekcije idealni su kandidati<sup>7</sup>. Unatoč povećanom riziku akutnog odbacivanja bubrežnog presatka među HIV pozitivnim osoba-ma, ishodi su slični onima nezaraženih pacijena-ta<sup>8</sup>. S obzirom na pandemiju koronavirusa (COVID 19), kod potencijalnih primatelja bubrežnog pre-satka potrebno je učiniti mikrobiološko testiranje na COVID 19 u peritransplantacijskom razdoblju (bez obzira imaju li simptome ili ne). Za pacijente koji imaju simptome, te je došlo do razvoja respi-ratorne insuficijencije, potrebno je učiniti i CT grudnog koša. Za potencijalne primatelje koji su COVID 19 pozitivni, točan period odgode presađi-vanja još nije poznat, za sada se savjetuje da bi se pacijent mogao uzeti u obzir za presađivanje na-kon 2 negativna testa (RT-PCR)<sup>9</sup>.

### 7. Maligne bolesti

U sklopu obrade pacijenata treba učiniti probir na maligne bolesti prema preporukama koje vri-jede za opću populaciju. Za otkrivanje tumora bu-brega ultrazvučni pregled bubrega primjerena je metoda oslikavanja koju treba prema potrebi na-dopuniti drugim metodama<sup>3</sup>. U probir pacijenata za tumor bubrega treba uključiti sve one koji se liječe metodom hemodijalize  $\geq 3$  godine, one s policističnom bolesti bubrega, analgetskom i en-demskom nefropatijom te pozitivnom obitelj-skom anamnezom na tumore bubrega<sup>2</sup>. U pacijenata kod kojih zbog osnovne bolesti postoji veći rizik za razvoj karcinoma mokraćnog mjehura treba učiniti i cistoskopski pregled, kao i kod onih s anamnezom teškog konzumiranja duhana, duhanskih proizvoda i dugogodišnjeg liječenja ci-klofosamidom<sup>3</sup>. Kod pacijenata s kompletno izli-ječenim nemetastatskim bazocelularnim i skvamoznim karcinomima kože, karcinomima *in situ* (duktalni, melanom ili cervikalni), karcino-mom bubrega malih stanica  $\leq 3$  cm, karcinomom prostate Gleason zbroj  $\leq 6$ , karcinomom štitnjače

(folikularni/papilarni  $\leq 2$  cm ili niskog histološkog stupnja) i površinskog karcinoma mokraćnom mjehura obradu te liječenje presađivanjem nije potrebno odgađati. Također, savjetuje se ne is-ključivati pacijente s anamnezom metastatskog karcinoma ako su primili aktivnu terapiju i postigli kompletnu remisiju<sup>2</sup>.

### 8. Poremećaj mineralo-koštanog sustava u KBB-u

Sve pacijente sa sekundarnim hiperparatiroidi-zmom koji su u obradi kao potencijalni primate-lji bubrežnog presatka treba liječiti prema važećim preporukama, uključujući paratiroidoidek-tomiju, ako je indicirana. Obično se navodi kako je paratiroidoidektomija indicirana kada su prisutni klinički, laboratorijski i radiološki poremećaji teš-kog sekundarnog hiperparatiroidizma koje nije moguće medikamentozno liječiti. Kada je vrijed-nost paratiroidnog hormona (PTH) 10 – 15 puta iznad referentnih vrijednosti potrebno je učiniti ultrazvučni pregled paratiroidnih žlijezda te, ako su one veće od 1 cm<sup>3</sup>, što prije učiniti paratiroidi-dektomiju<sup>3</sup>.

### 9. Visokosenzibilizirani pacijenti

Visokosenzibilizirani pacijenti imaju manju mo-gućnost dobivanja presatka i njihovo je vrijeme provedeno na Listi čekanja produženo uz duže trajanje liječenja dijalizom. Kod takvih je pacije-nata moguće učiniti presađivanje bubrega HLA nepodudarnog živog darivatelja nakon provede-nih postupaka u svrhu desenzibilizacije primate-lja<sup>3</sup>. Prema smjernicama se, međutim, savjetuje ponuditi takvim pacijentima program prihvatljive nepodudarnosti (engl. *acceptable mismatch pro-gramme*) ili program razmjene organa među pa-rovima, prije postupaka desenzibilizacije<sup>2</sup>.

### Policistična bolest bubrega i indikacije za nefrektomiju vlastitog bubrega

Kod pojedinih pacijenata čija je osnovna bubrež-na bolest policistična bolest bubrega potrebno je učiniti nefrektomiju vlastitog bubrega. Indikacije za nefrektomiju kod ovih pacijenata su krvarenje, recidivne infekcije, izrazito velika bubrežna masa koja onemogućuje sigurno presađivanje bubrež-nog presatka u ilijačnu jamu, sumnja na karcinom bubrežnih stanica te veličina nativnog bubrega koja utječe na unos hrane i pića ili uzrokuje bolo-

ve. Nefrektomija prije presađivanja bubrega također se preporučuje pacijentima s recidivnim pijelonefritisima i inficiranim cistama bubrega te pedijatrijskoj populaciji u slučaju visokog volumena mokraće (> 2,5 ml/kg/sat) ili teške proteinurije povezane s hipoalbuminemijom<sup>2</sup>.

#### Povrat osnovne bolesti u presadak

Fokalna segmentalna glomeruloskleroza (FSGS) praćena je visokim rizikom povratka bolesti u presadak, s čime treba upoznati primatelja<sup>3</sup>. Preporučuje se genetsko testiranje djece i mladih u sklopu obrade za presađivanje bubrega i procjenu mogućnosti povratka bolesti. Rutinska preoperativna uporaba terapijske izmjene plazme i rituksimaba prema smjernicama ne preporučuje se. Visok rizik povratka bolesti nosi i membranska nefropatija. Preporučuje se određivanje titra anti PLA2R (fosfolipaza A2 receptor, engl. *M-type phospholipase A2 receptor*) protutijela u svrhu procjene vjerojatnosti povratka bolesti, a rutinska preoperativna uporaba rituksimaba također se ne preporučuje<sup>2</sup>. Kod pacijenata čija je osnovna bubrežna bolest membranoproliferativni glomerulonefritis posredovan imunokompleksima visoka je stopa povrata bolesti u presadak, a rizik je smanjen ako je etiologija bolesti prepoznata i liječena prije presađivanja bubrega. Kod pacijenata s C3 glomerulopatijom (C3G) potrebno je provesti testiranje na genetske ili stečene faktore aktivacije alternativnog puta komplementa kako bi se primijenila adekvatna terapija te procijenio moguć rizik povratka bolesti u presadak. Kod pacijenata s lupus nefritisom bolest treba biti u mirovanju bez terapije ili uz minimalnu imunosupresivnu terapiju prije presađivanja bubrega.

Potrebno je učiniti testiranje na sekundarni antifosfolipidni sindrom. Kod pacijenata s antifosfolipidnim sindromom nakon stavljanja na Listu čekanja nastavlja se s antikoagulantnom terapijom. Kod pacijenata s vaskulitisom uzrokovanim ANCA (engl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibody*) protutijelima bolest mora biti u mirovanju prije stavljanja na Listu čekanja. Pacijenti s bolesti uzrokovanom protutijelima na glomerularnu bazalnu membranu (anti-GBM, engl. *anti-glomerular basement membrane*) mogu biti potencijalni primatelji bubrežnog presatka samo ako nemaju detektabilnih cirkulirajućih anti-GBM protutijela.

Tipični hemolitičko-uremijski sindrom (HUS) kao i atipični (aHUS) nisu kontraindikacija za presađivanje bubrega. No, ako pacijenti s aHUSom imaju poremećaj regulacije komplementa, ne mogu biti stavljeni na Listu čekanja ako se ne može primijeniti liječenje inhibitorom komplementa ili učiniti kombinirano presađivanje jetre i bubrega. Savjetuje se da svi pacijenti s dijagnozom multiplog mijeloma te novotvorinom plazma stanica s monoklonskom hiperprodukcijom teških i lakih lanaca budu isključeni iz obrade za presađivanje bubrega osim, ako nisu aktivno liječeni, te su postigli stabilnu remisiju.

AA amiloidoza, fibrilarni i imunotaktoidni glomerulonefritis nisu kontraindikacija za presađivanje bubrega. Pacijenti s AL amiloidozom mogu biti potencijalni primatelji bubrežnog presatka ako su ekstrarenalne manifestacije bolesti minimalne (kardijalna amiloidoza) te ako su postigli stabilnu remisiju<sup>2</sup>. Zbog novih mogućnosti liječenja AL amiloidoze kojima se prevenira ekstrarenalna progresija bolesti, presađivanje bubrega u pacijenata s AL amiloidozom i zatajenjem funkcije bubrega prihvatljiva je mogućnost liječenja za probrane pacijente s održanom hematološkom remisijom<sup>10</sup>.

Kod primarne hiperoksalurije tipa I indicirano je kombinirano presađivanje jetre i bubrega, a kod korektilne i sekundarne presađivanje bubrega<sup>3</sup>. Cistinoza, Fabrijeva bolest, sarkoidoza, bolest srpastih stanica, Alportov sindrom također nisu kontraindikacija za presađivanje bubrega<sup>3</sup>.

#### POSTUPCI NEPOSREDNO PRIJE SAMOG OPERATIVNOG ZAHVATA (PRESAĐIVANJA BUBREGA)

Neposredno prije presađivanja bubrega od živog darivatelja ili umrle osobe pacijentu se uzima uzorak krvi za križnu reakciju (engl. *cross – match*) s limfocitima darivatelja. Uzima se detaljna anamneza i provjerava zdravstveno stanje pacijenata, obavljaju se hitne pretrage i priprema za kirurški zahvat. Ako je križna reakcija pozitivna ili se utvrde kontraindikacije za presađivanje organa, ne nastavlja se s daljnjim postupcima. Ako je križna reakcija negativna, primjenjuje se početna doza lijekova protiv odbacivanja presatka i pacijent se podvrgava operativnom zahvatu – presa-

đivanju bubrega. Kod presađivanja bubrega od živog darivatelja imunosupresija se uvodi dva do tri dana ranije<sup>11</sup>. Ne preporučuje se rutinski provoditi hemodijalizu neposredno prije samog presađivanja, nego samo u slučaju posebnih kliničkih indikacija kao što su hiperkalemija, zatajivanje srca, suvišak tjelesne tekućine ili volumna hipertenzija. Ako se primjenjuje hemodijaliza, savjetuje se ne provoditi ultrafiltraciju, osim u slučaju preopterećenja tekućinom<sup>3</sup>.

### KANDIDAT ZA ŽIVOG DARIVATELJA BUBREGA

Procjena kandidata za živog darivatelja bubrega zahtijeva pridržavanje etičkih načela autonomije, korisnosti, volonterstva i pravde<sup>12</sup>. Utvrđivanje prihvatljivosti ili neprihvatljivosti kandidata za darivatelja temelji se na procjeni potencijalnih rizika i očekivanih dobrobiti darivanja, neovisno o interesima primatelja. Darivanje mora biti dobrovoljno, a motivacija za darivanje altruistična.

Kandidat mora biti zaštićen od prekomjernog pritiska ili prisile na svakom koraku postupka evaluacije i darivanja uz mogućnost povjerljivog odustajanja<sup>13</sup>. Kod razmatranja postupka darivanja bubrega prioritete čine očuvanje autonomije kandidata za darivatelja uz smanjenje kratkoročnih i dugoročnih rizika. Na programu presađivanja bubrega postoji odgovornost u otkrivanju očekivanih rizika i koristi za kandidata za darivatelja i namjeravanog primatelja<sup>14</sup>. Kandidatu za darivatelja treba biti omogućeno dovoljno vremena za donošenje informiranog pristanka, a darivatelj mora prihvatiti potrebu za dugoročnim praćenjem. Kako bi se izbjegla pristranost, darivatelja procjenjuje „neovisni” liječnik koji ne skrbi za primatelja. Liječnički tim stručnom medicinskom procenom donosi odluku o odbijanju kandidata u slučaju postojanja prevelikog postdonacijskog rizika<sup>15</sup>.

#### Obrada kandidata za živog darivatelja bubrega

Cilj evaluacije kandidata za darivatelja je dobivanje uvida u kandidatovo zdravstveno i psihosocijalno stanje uz procjenu mogućih rizika razvoja perioperativnih komplikacija. Bubrežna funkcija mora biti uredna uz minimalan rizik razvoja bubrežne bolesti, a prijenos zaraznih ili malignih bo-

lesti sveden na najmanju moguću mjeru. Rizici se procjenjuju pažljivom medicinskom anamnezom, fizikalnim pregledom te laboratorijskim i slikovnim pretragama, a cilj im je utvrditi je li rizik prihvatljiv za nastavak s postupkom darivanja uz savjetovanje kako ga umanjiti (npr. prestanak pušenja, gubitak težine kod pretilosti). Laboratorijska obrada uključuje: određivanje krvne grupe, HLA tipizaciju, test križne probe (engl. *cross match*), biokemijsku i mikrobiološku analizu urina, analizu 24h urina (klirens kreatinina, albuminuri-

Cilj evaluacije kandidata za živog darivatelja je dobivanje uvida u kandidatovo zdravstveno i psihosocijalno stanje uz procjenu mogućih rizika razvoja perioperativnih komplikacija. Bubrežna funkcija mora biti uredna uz minimalan rizik razvoja bubrežne bolesti, a prijenos zaraznih ili malignih bolesti sveden na najmanju moguću mjeru.

ja, proteinurija), scintigrafsko određivanje bubrežne funkcije, određivanje kompletne krvne slike, određivanje testova zgrušavanja, biokemijsku analizu (elektroliti, jetrene transaminaze, albumin, bilirubin, kalcij, fosfat, alkalna fosfataza, vrijednost glukoze natašte, vrijednost lipida, kolesterola i triglicerida), viralnu serologiju: HIV, HBV, HCV, EBV, CMV, HSV, testiranje na sifilis, test za trudnoću određivanjem vrijednosti  $\beta$ HCG u žena mlađih od 55 godina te elektroforezu proteina seruma u osoba starijih od 60 godina. Testiranje na HIV, HBV i HCV mora biti učinjeno unutar 28 dana prije postupka darivanja. Ostale pretrage uključuju snimanje elektrokardiograma, RTG pretragu grudnih organa, Papanicolaou test kod žena te slikovnu dijagnostiku: CT, CT angiografiju ili MR angiografiju bubrega<sup>16</sup>. Ostala obrada kandidata za darivatelja ovisi o njegovoj dobi, osobnoj i obiteljskoj povijesti bolesti te mogućim patološkim laboratorijskim nalazima, a može uključivati: kolonoskopiju ako je kandidat stariji od 50 godina, ehokardiografiju srca ili test opterećenja, 24 h kontinuirano mjerenje arterijskog krvnog tlaka (KMAT), biopsiju bubrega, cistoskopiju, PPD kožni test, dodatne testove zgrušavanja te test opterećenja glukozom<sup>16,17</sup>. Daljnja medicinska skrb o darivatelju usmjerena je k što bržem oporavku<sup>17</sup>.

### Kontraindikacije za darivanje bubrega kod živog darivatelja

Apsolutne i relativne kontraindikacije za darivanje bubrega živog darivatelja navedene su u tablici 3, a detaljnije su pojašnjene u tekstu.

#### 1. Arterijska hipertenzija

Mjerenje krvnog tlaka (KT) kod kandidata za darivatelja treba biti učinjeno prilikom kliničkog pregleda u najmanje dva odvojena navrata<sup>17</sup>. Ako je izmjerena vrijednost KT < 140/90 mmHg kandidat se smatra normotenzivnim (s time da kandidat ne uzima antihipertenzivne lijekove). U slučaju da je vrijednost  $\geq$  140/90 mmHg ili darivatelj uzima antihipertenzive, preporučuje se provjeriti vrijednosti KT-a ambulantnim 24-satnim mjerenjem. Ako je 24-satnim mjerenjem dobivena prosječna vrijednost < 130/85 mmHg uz uzimanje najviše dva antihipertenzivna lijeka (od kojih jedan može biti diuretik), smatra se da je arterijska hipertenzija dobro kontrolirana i nije apsolutna kontraindikacija za darivanje bubrega. Od darivanja treba odustati u slučaju postojanja oštećenja ciljnih organa, kao što je hipertrofija lijeve klijetke, hipertenzivna retinopatija ili patološka albuminurija. Kandidatu treba savjetovati promjene životnih

navika, poput prestanka pušenja, regulaciju tjelesne težine, promjene prehrambenih navika i redovite tjelesne aktivnosti koje treba zadržati i nakon darivanja bubrega. Obrada kandidata za darivatelja s oštećenjem ciljnih organa može se ponoviti nakon provedenog liječenja kako bi se utvrdilo jesu li oštećenja nestala<sup>3</sup>.

#### 2. Pretilost

Indeks tjelesne mase (ITM > 35 kg/m<sup>2</sup>) smatra se kontraindikacijom za darivanje bubrega, stoga bi pretile kandidate za darivatelja trebalo savjetovati da smanje tjelesnu težinu<sup>3</sup>.

#### 3. Šećerna bolest i oštećena tolerancija glukoze

Šećerna bolest kontraindikacija je za darivanje bubrega. Test opterećenja glukozom potrebno je učiniti kod kandidata za darivatelja koji imaju povišene vrijednosti glukoze natašte, anamnezu gestacijskog dijabetesa ili pozitivnu obiteljsku anamnezu na šećernu bolest. Oštećena tolerancija glukoze nije apsolutna kontraindikacija za darivanje bubrega, a konačnu odluku o darivanju treba temeljiti na pacijentovom cjelokupnom zdravstvenom stanju i postdonacijskom riziku s kojim kandidat treba biti upoznat<sup>17</sup>.

Tablica 3. Apsolutne i relativne kontraindikacije za kandidata za živog darivatelja bubrega

Apsolutne kontraindikacije	Relativne kontraindikacije
<ul style="list-style-type: none"> <li>– bubrežna bolest (eGFR &lt; 80 ml/min ili proteinurija &gt; 300 mg/24-satnom urinu ili u slučajnom uzorku urina omjer albumina/kreatinin &gt; 300 mg/g ili &gt; 30 mg/mmol)</li> <li>– značajne bubrežne ili urološke abnormalnosti</li> <li>– prijenosne infekcije (HIV, hepatitis B, hepatitis C)</li> <li>– aktivna maligna bolest</li> <li>– kronične bolesti koje nose povišen intraoperativni rizik</li> <li>– duševne bolesti koje nisu pod kontrolom psihijatra</li> <li>– zlouporaba aktivnih supstancija</li> <li>– kognitivni deficit</li> <li>– trudnoća</li> <li>– nekontrolirana arterijska hipertenzija (&gt; 3 antihipertenziva ili znakovi oštećenja ciljnih organa)</li> <li>– šećerna bolest</li> <li>– rekurentna nefrolitijaza ili bilateralna litijaza</li> <li>– anamneza poremećaja zgrušavanja</li> <li>– dob &lt; 18 godina uz mentalnu nestabilnost u donošenju odluka</li> <li>– akutna infekcija</li> <li>– sumnja na prisilu darivatelja</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– dob &lt; 18 godina i &gt; 70 godina</li> <li>– umjerena ili blaga arterijska hipertenzija</li> <li>– granične abnormalnosti mokraćnog sustava uz urednu bubrežnu funkciju</li> <li>– jedna epizoda nefrolitijaze bez znakova sekundarnog rizika</li> <li>– debljina</li> <li>– metabolički sindrom</li> </ul>



#### 4. Pušenje

Pušenje nije kontraindikacija za darivanje, no kandidatima je potrebno savjetovati prestanak kako bi smanjili rizik perioperativnih komplikacija, ali i dugoročnih komplikacija poput srčanožilnih i plućnih bolesti te razvoja malignoma<sup>17</sup>.

#### 5. Hiperuricemija i giht

Darivatelji bubrega nakon postupka darivanja imaju veći rizik za razvoj hiperuricemije i gihta. Kandidatima koji u ranijoj povijesti bolesti znaju za giht potrebno je savjetovati kako smanjiti rizik njegova ponovnog javljanja.

#### 6. Trudnoća

Trudnoća je apsolutna kontraindikacija za darivanje bubrega. Ženu reproduktivne dobi koja želi darovati bubreg, a koja pripada zdravoj populaciji, treba informirati da se nakon darivanja rizik razvoja bubrežne bolesti u trudnoći povećava na onaj u općoj populaciji<sup>3</sup>.

#### 7. Nefrolitijaza

Kandidat za darivatelja s nefrolitijazom u ranijoj povijesti bolesti ima povećan rizik ponovne pojave kamenca. Nefrolitijaza je moguća i nakon darivanja u solitarnom bubregu uz posljedičan razvoj opstrukcije. Kandidati za darivatelja kod kojih je od pojave kamenca prošlo dulje od 10 godina, a kod kojih je isključen metabolički poremećaj (hiperkalcemija, hiperuricemija, hiperoksalurija, hipocitrataturija ili metabolička acidoza) imaju mali rizik ponovne pojave kamenca te mogu biti darivatelji bubrega. Solitarni kamenac veličine < 1,5 cm u osobe koja nema simptome nije kontraindikacija za darivanje ako se može odstraniti tijekom operativnog zahvata presadbe bubrega. Struvitni kamenci, bilateralna nefrolitijaza i nefrokalcinoza kontraindikacija su za darivanje bubrega<sup>16</sup>.

#### 8. Proteinurija

U svih kandidata za darivatelja treba provjeriti količinu bjelančevina u mokraći mjerenu kao albuminuriju (ne kao ukupnu količinu proteina u mokraći)<sup>17</sup>. Proteinurija > 300 mg/24-satnom urinu ili u slučajnom uzorku urina omjer albumina/kreatinin > 300 mg/g ili > 30 mg/mmol kontraindikacija je za darivanje bubrega. U svih potencijalnih darivatelja s perzistentnom proteinurijom

< 300 mg/24 sata koja je nađena u više od tri mjerenja unutar tri mjeseca treba nastaviti s dodatnom obradom radi procjene rizika za zdravlje koji bi proizašao zbog darivanja bubrega. Ako je albuminurija (30 – 300 mg/24 sata) stalno prisutna u više od tri mjerenja tijekom tri mjeseca, smatra se velikim rizikom za darivanje bubrega<sup>3</sup>.

#### 9. Hematurija

Ako je kod kandidata za darivatelja prisutna hematurija potrebno je učiniti dodatnu obradu u svrhu daljnje evaluacije: ponoviti nalaz urina te učiniti mikrobiološku pretragu kako bi se isključila infekcija; cistoskopiju i slikovnu obradu kako bi se isključila maligna bolest; 24-satni nalaz mokraće u svrhu obrade moguće nefrolitijaze te biopsiju bubrega za procjenu prisutnosti glomerularnih bolesti (bolest tanke bazalne membrane, IgA nefropatija, Alportov sindrom). Kandidati s hematurijom reverzibilnog uzroka (npr. infekcija) po oporavku mogu nastaviti s postupkom darivanja<sup>17</sup>. Hematurija glomerularnog podrijetla kontraindikacija je za darivanje bubrega jer može biti pokazatelj bolesti bubrega. Međutim, ako je poznato da je hematurija glomerularnog podrijetla uzrokovana sindromom tanke bazalne membrane (darivatelju je učinjena biopsija bubrega s pregledom bubrežnog tkiva elektronskim mikroskopom), takav nalaz ne mora isključivati darivanje bubrega<sup>3</sup>.

#### 10. Dob

Dob manja od 18 godina relativna je kontraindikacija je za darivanje bubrega. Ako je darivatelj starije dobi, zdrav, njegova se dob ne smatra kontraindikacijom za darivanje<sup>3</sup>.

#### **Bubrežna funkcija (veličina glomerularne filtracije – GF)**

Bubrežnu funkciju mjerenu veličinom glomerularne filtracije treba izmjeriti svim kandidatima za darivatelja. Ako je potrebno točnije utvrditi veličinu glomerularne filtracije ili ako postoje dvojbe oko točnosti metoda kojima se procjenjuje veličina glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate* – eGFR) preporučuje se provjeriti glomerularnu filtraciju direktnim mjerenjem radioizotopskim metodama (iothalamat, EDTA, DTPA ili ioheksol, ovisno o metodi koja se

primjenjuje u nadležnoj ustanovi za nuklearnu medicinu). Prilikom procjene funkcije bubrega treba uzeti u obzir očekivanu dob darivatelja i izračunati očekivanu pripadajuću veličinu glomerularne filtracije za očekivanu dob koju bi darivatelj trebao doživjeti. Nakon četrdesete godine života funkcija bubrega fiziološki se smanjuje za 0,9-1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> godišnje. Prema izračunima utemeljenim na istraživanjima, to znači da bi u dobi od osamdeset godina glomerularna filtracija darivateljeva preostalog (jednog) bubrega iznosila > 37,5 ml/min/m<sup>2</sup>, što je prema smjernicama Britanskog društva za bolesti bubrega i Britanskog društva za presađivanje prihvatljiva vrijednost za zdravog starijeg čovjeka<sup>3</sup>.

### Probir na maligne bolesti

Preporučeni probir na maligne bolesti kod kandidata za darivatelja jednak je onom u općoj populaciji. Ako postoji aktivna maligna bolest, ona predstavlja apsolutnu kontraindikaciju za darivanje bubrega. Ako se kod darivatelja slikovnom obradom otkrije bubrežna cista (Bosniak I), a postoje dodatni obvezujući razlozi za donaciju kontralateralnog bubrega, može se pristupiti zahvatu i darivatelju ostaviti bubreg s bubrežnom cistom. Bubreg s bubrežnom cistom Bosniak II nije kontraindikacija za darivanje nakon učinjene dodatne slikovne obrade kojom je isključen cistični karcinom bubrežnih stanica. Darivatelji s bubrežnom cistom Bosniak III ili s malenim (T1a) karcinomom bubrežnih stanica koji su potpuno izlječivi nefrektomijom trebaju individualno biti procjenjivani kao mogući darivatelji. Kandidati s izliječenim malignomom niskog rizika prijenosa i povratka također trebaju individualno biti procjenjivani kao mogući darivatelji bubrega<sup>17</sup>. U slučaju da istodobno postoji više od jednog čimbenika rizika za darivanje (hipertenzija, pretilost, proteinurija, oštećena tolerancija glukoze, hematurija), od darivanja treba odustati.

### Imunološka obrada kandidata za darivatelja

Svi testovi koji se koriste prilikom imunološke obrade kandidata za darivatelja bubrega moraju se provoditi u skladu s važećim propisima Europske federacije za imunogenetiku (European Federation for Immunogenetics – EFI Standards for Histocompatibility Testing and Immunogenetics

Testing, [www.efi.org](http://www.efi.org)) i Eurotransplanta (Eurotransplant Manual, Ch 10. Histocompatibility testing [www.eurotransplant.org](http://www.eurotransplant.org), <https://members.eurotransplant.org/cms/index.php?page=et-manual>). Akreditirani laboratorij mora provoditi HLA tipizaciju darivatelja organa i rezultat prijavljivati laboratoriju Eurotransplanta (ETRL – Eurotransplant Reference Laboratory). Test križne reakcije mora provoditi i prijavljivati laboratoriju Eurotransplanta koji ima valjanu akreditaciju Europske federacije za imunogenetiku za područje „Presađivanje organa – bubreg: cross-match”<sup>3</sup>. Određivanje krvne grupe kandidata za darivatelja potrebno je učiniti u najmanje dva navrata kako bi se izbjegla transplantacija nepodudarnih krvnih grupa. Tipizacija humanih leukocitnih antigena (HLA) glavnog tkivnog kompleksa kompatibilnosti (engl. *major histocompatibility complex* – MHC) razreda I (A, B, C) i II (DP, DQ, DR) treba biti učinjena svim kandidatima za darivatelja bubrega čiji primatelj ima utvrđena anti HLA protutijela. Postoji povezanost između prisutnosti HLA-C i/ili HLA-DP i DQ i veće učestalosti odbacivanja transplantata. Primatelji moraju biti podvrgnuti testiranjima u svrhu otkrivanja mogućih protutijela na darivateljeve antigene (uključujući i limfocitotoksičnost ovisnu o komplementu ili protočnu citometriju i Luminex metodu)<sup>18,19</sup>. Biološka nepodudarnost značajna je prepreka transplantaciji bubrega od živog darivatelja. U takvim slučajevima moguća je križana razmjena bubrega parova (engl. *paired kidney exchange donation*), presađivanje unatoč nepodudarnim krvnim grupama ili postojanju HLA protutijela (nakon odgovarajuće pripreme protokolima desenzibilizacije) ili stavljanje na Listu čekanja za transplantaciju organa od umrlog darivatelja<sup>17</sup>. U cilju desenzibilizacije primjenjuju se protokoli koji uključuju plazmaferezu s niskim dozama intravenoznog imunoglobulina (IVIG), imunoadsorpciju, visoke doze IVIG-a, kombinaciju rituksimaba, plazmafereze i IVIG-a, bortezomib ili ekulizumab. Dugoročne prognoze ishoda presađivanja su nesigurne. Ishod presađivanja bubrega u slučaju nepodudarnih krvnih grupa je sličan ishodu u slučaju presađivanja uz podudarne krvne grupe, uz povećani rizik od gubitka presatka rano nakon presađivanja. Prije presađivanja preporučuje se snižavanje titra protutijela na krvnu grupu darivatelja na 1 : 4, dok je

gornja prihvatljiva razina 1 : 8. Optimalni protokoli pripreme za ABO nepodudarne krvne grupe nisu definirani, a postupci koji se koriste su primjerice izmjena plazme, imunoadsorpcija i primjena rituksimaba<sup>3</sup>. U našem centru ne provodi se presađivanje bubrega kod pacijenata s nepodudarnim krvnim grupama ili ako postoje HLA protutijela.

### Operativni zahvat

Nefrektomija živog darivatelja bubrega elektivni je kirurški zahvat koji nosi mali rizik od komplikacija u usporedbi s drugim vrstama kirurških zahvata. U američkom istraživanju provedenom na temelju podataka registra darivatelja i nacionalne evidencije smrti (80 347 darivatelja, 1994.-2009.) 90-dnevna smrtnost neovisno o uzroku iznosila je otprilike 1 na 3000 (0,03%) darivatelja (25 smrtnih slučajeva)<sup>20</sup>. Slične stope prijavljene su i u drugim istraživanjima<sup>21,22</sup>. Istraživanje koje je objedinilo podatke američkog nacionalnog registra darivatelja s administrativnim zapisima 98 akademskih bolnica (2008. do 2012., n = 14 964) utvrdilo je kako je 16,8 % darivatelja razvilo perioperativne komplikacije, najčešće gastrointestinalne (4,4 %), krvarenja (3 %), respiratorne (2,5 %) te komplikacije povezane s kirurškim zahvatom i anestezijom (2,4 %)<sup>23</sup>. Nema dokaza koji upućuju na to da dodatno preoperativno testiranje izvan evaluacijskih i upravljačkih strategija zasnovanih na smjernicama koje se koriste za druge nekardijalne operacije rezultira smanjenom učestalosti perioperativnih komplikacija kod darivatelja bubrega<sup>17</sup>. Neki programi presađivanja bubrega rutinski provode preoperativnu neinvazivnu kardiološku obradu starijih kandidata za darivatelje (npr. elektrokardiografski test opterećenja, nuklearni stres test), ali ta praksa nije potkrijepljena postojećim dokazima. Izvan konteksta perioperativne procjene, postojeće smjernice ne preporučuju neinvazivno kardiološko testiranje na asimptomatsku bolest koronarnih arterija ili zaključuju da nema dovoljno dokaza koji bi opravdavali takva testiranja<sup>24</sup>.

Smjernice za procjenu rizika krvarenja prije operacije ili invazivnih postupaka navode sljedeće<sup>25</sup>: (1) Ne preporučuje se rutinska provjera testova zgrušavanja prije operativnog zahvata za predvi-

đanje postoperativnog krvarenja kod neselektiviranih pacijenata; (2) procjena anamneze krvarenja treba sadržavati detalje obiteljske anamneze krvarenja, prethodnog pretjeranog posttraumatskog ili postkirurškog krvarenja i trenutne uporabe antitrombotičnih lijekova; (3) ako je anamneza krvarenja negativna, nije indicirano daljnje ispitivanje testova zgrušavanja; (4) ako je anamneza krvarenja pozitivna potrebno je provesti detaljno ispitivanje testova zgrušavanja. Iako nedostaju dokazi u svezi nefrektomije darivatelja, važeće smjernice preporučuju preoperativno provođenje testova zgrušavanja kod kandidata za darivatelja bubrega<sup>26-28</sup>.

U nedavno provedenom multicentričnom randomiziranom ispitivanju 10 010 pacijenata koji su bili podvrgnuti nekardijalnoj operaciji, primjena acetilsalicilne kiseline prije operacije i tijekom ranog postkirurškog razdoblja nije imala značajnog utjecaja na rizik od smrti ili nefatalnog infarkta miokarda, ali je povećala rizik od velikog krvarenja. Autori ispitivanja ne preporučuju započinjanje terapije acetilsalicilnom kiselinom prije operacije odnosno prekid kronične terapije najmanje 3 dana prije planiranog zahvata<sup>29</sup>. Većina darivatelja ima mali rizik (< 2 %) perioperativne venske tromboembolije, zbog čega neke smjernice savjetuju provođenje rane mobilizacije u svrhu prevencije tromboembolijskih događaja. Preoperativna spirometrija i radiološka pretraga grudnih organa ne preporučuju se u rutinskoj obradi radi predviđanja rizika za razvoj postoperativnih plućnih komplikacija.

Nefrektomija se kod živog darivatelja može učiniti otvorenim kirurškim pristupom ili jednom od minimalno invazivnih metoda (laparoskopska, laparoskopska asistirana rukom (engl. *hand-assisted*) ili robotska nefrektomija darivatelja). Nema razlike u preživljenju pacijenata i presatka niti u broju komplikacija između ovih metoda, s napomenom da se minimalno invazivne metode rade većinom u ekspertnim centrima. Prednosti laparoskopske nefrektomije u odnosu na otvoreni pristup su bolji prikaz krvnih žila bubrega, manji poslijeoperacijski bol, manji ožiljak, kraće trajanje hospitalizacije uz brži povratak normalnim aktivnostima. Nedostatci su moguće smanjenje bubrežnog protoka krvi zbog pneumoperitoneuma, duže vrijeme trajanja operacije i duža topla ishemija.

Europsko urološko društvo smatra i otvorenu i laparoskopsku nefrektomiju darivatelja metodom izbora. Otvoreni kirurški zahvat treba biti učinjen ekstraperitonejskim lumbotomijskim rezom. Radi skraćenja tople ishemije preporučuje se laparoskopna nefrektomija darivatelja asistirana rukom umjesto standardne laparoskopne nefrektomije<sup>3,30</sup>.

### Postoperativna skrb i praćenje

Nakon postupka darivanja bubrega preporučuju se redovite nefrološke kontrole jednom godišnje. Potrebna je kontrola KT-a, ITM-a, određivanje vrijednosti serumskog kreatinina i eGFR-a uz određivanje albuminurije. Darivatelj se treba pridržavati zdravih životnih navika, uključujući preporučene prehrambene navike, redovite tjelovježbe i apstinenciju od duhana. Ako dođe do razvoja kronične bubrežne bolesti u daljnjoj skrbi potrebno je pridržavati se KDIGO (engl. *Kidney Disease Improving Global Outcome*) smjernica o liječenju pacijenata s KBB-om<sup>17</sup>.

### UMRLI DARIVATELJ BUBREGA

Darivatelji bubrega mogu biti preminule osobe koje su za vrijeme života izrazile pristanak na darivanje organa, tkiva ili stanica, ili preminule osobe čije obitelji daju pristanak, odnosno ne izraze protivljenje eksplantaciji organa<sup>31</sup>. Postoji podjela umrlih darivatelja na one s kucajućim srcem (engl. *heart beating donor*) i nekucajućim srcem (engl. *non-heart beating donor*). Darivatelji s kucajućim srcem jesu oni koji su doživjeli moždanu smrt, pa govorimo o darivanju nakon moždane smrti (engl. *donation after brain death* – DBD), a s nekucajućim srcem cirkulacijsku smrt (engl. *donation after circulatory death* – DCD)<sup>32</sup>. Podatak o potencijalnom darivatelju organa dolazi iz središta Eurotransplanta (ET) u Leidenu, u Nizozemskoj. Budući da je Republika Hrvatska članica ET-a, postupak alokacije, odnosno dodjele organa, u nas je strogo uređen propisima ET-a. Unutar ET-u postoje zakonske razlike u regrutiranju darivatelja. U svijetu su osnovni, zakonom određeni modeli deklariranja građana o darivanju sustavi *opt-in* i *opt-out*. U državama koje imaju model *opt-in* građanin se mora za života izjasniti o želji za darivanjem organa nakon smrti, a pri modelu

*opt-out* postoji pretpostavka pristanka na darivanje ako se osoba za života nije o tome izjasnila suprotno<sup>33</sup>. Članak 17. stavak 1. Zakona o presađivanju ljudskih organa u svrhu liječenja kaže da se dijelovi tijela s umrle osobe smiju uzeti za presađivanje samo ako se darivatelj za života nije tomu u pisanom obliku protivio (zakon *opt-out* ili zakon o presumpтивном pristanku na darivanje organa nakon smrti)<sup>34</sup>. S druge strane, Kodeks medicinske etike i deontologije kaže kako nije etično uzimanje dijelova tijela umrle osobe radi presađivanja protivno volji obitelji ili ako se umrli za života tomu u pisanom obliku protivio<sup>35</sup>. U Hrvatskoj nije prihvaćena eksplantacija organa s darivatelja s nekucajućim srcem te nema zakona o njoj. Smrt mozga podrazumijeva ireverzibilni prekid funkcije velikoga i malog mozga te moždanoga debla. Dijagnoza se postavlja temeljem kliničkog pregleda, a potvrđuje se jednim od parakliničkih potvrđnih testova. Postupak utvrđivanja moždane smrti može započeti samo ako su ispunjeni sljedeći uvjeti: etiologija ireverzibilnog oštećenja mozga jest poznata i dokumentirana CT nalazom (traumatska ozljeda mozga, spontana intracerebralna krvarenja, ishemijska lezija mozga, dekompenzirani primarni moždani tumor, ishemijsko-anoksično oštećenje mozga i upale središnjeg živčanog sustava); isključeni su reverzibilni uzroci koji mogu oponašati moždanu smrt: hipotermija ispod 35 °C; hipotenzija sa sistoličkim tlakom ispod 80 mmHg; metabolički i endokrini poremećaji (hepatička encefalopatija, hiperosmolalna koma, preterminalna uremija); intoksikacija lijekovima iz grupe neurodepresora, antiepileptika, antikolinergika i mišićnih relaksansa; intoksikacija alkoholom; osoba ima kliničku sliku apneične kome (nema spontanog pokreta disanja). Kliničkim pregledom utvrđuju se klinički znakovi smrti mozga: 1. odsutnost reakcije zjenica na svjetlo, 2. odsutnost kornealnoga refleksa, 3. odsutnost reakcije na bolni podražaj u području inervacije živca n. trigeminusa, 4. odsutnost okulocefalnih refleksa, 5. odsutnost okulovestibularnih refleksa, 6. odsutnost faringealnoga refleksa, 7. odsutnost trahealnog refleksa, 8. atonija miškulature, 9. atropinski test, 10. odsutnost spontanoga disanja pri apneja testu<sup>36</sup>. Smrt mozga utvrđuje se s dva uzastopna klinička pregleda. Između prvoga i drugoga pregleda kojim se utvr-

duže potpuni prestanak moždanih funkcija mora proći propisani najkraći vremenski razmak od tri sata za odrasle osobe i djecu iznad 12 godina, to jest 12 sati kod djece između 2 i 12 godina starosti te 24 sata kod djece stare između 2 mjeseca i 2 godine. Za utvrđivanje smrti mozga obvezno je nakon kliničkog pregleda izvršiti i jedan od sljedećih parakliničkih potvrđnih testova: 1. selektivna panangiografija mozga, 2. transkranijaska Doppler sonografija, 3. perfuzijska radionuklearna scintigrafija, 4. evocirani moždani potencijali, 5. EEG, 6. MSCT kontrastna panangiografija<sup>36</sup>.

### Laboratorijska i mikrobiološka obrada umrlog darivatelja

Kod svih potencijalnih umrlih darivatelja potrebno je učiniti laboratorijsku obradu koja uključuje kompletnu krvnu sliku, elektrolite, ureju i kreatinin, testove jetrene funkcije, kvalitativnu analizu urina, acidobazni status, testove zgrušavanja te mikrobiološku obradu krvi, urina i sputuma. Određivanje krvne grupe potrebno je učiniti u dva navrata. HLA tipizacija mora uključivati antigene A, B, Bw4, Bw6, DR, DR51/52/53, DQA1, DQB1, and DPB1. Uzorci krvi ili limfni čvor uzorkuju se radi transporta u transplantacijski centar u svrhu provođenja križne probe. Testiranje na zarazne bolesti uključuje određivanje HIV protutijela (anti HIV), hepatitis B površinskog antigena (HBsAg), hepatitis B core antigena (anti-HBc), hepatitis C protutijela (anti-HCV), hepatitis C RNA, protutijela na citomegalovirus (anti-CMV), protutijela na Epstein-Barr virus (anti-EBV), testiranje na sifilis i imunoglobulin G (IgG) protutijelo na Toxoplasma<sup>37</sup>.

### Kontraindikacije

Maligna bolest darivatelja nije apsolutna kontraindikacija za darivanje bubrega. Rizik mogućeg prijenosa bolesti na primatelja treba razmotriti u usporedbi s rizikom kojem je primatelj izložen ako presađivanje ne bude učinjeno. Konačnu odluku donose transplantacijski tim i primatelj koji mora biti upoznat s potencijalnim rizikom<sup>38</sup>.

### Malignomi koji nisu podrijetlom iz središnjeg živčanog sustava (SŽS)

Umrle osobe s metastatskim karcinomom, korio-karcinomom, melanomom, karcinomom pluća ili

dojke (stadija > 0) nose velik rizik prijenosa bolesti te je presađba bubrega kontraindicirana. Kod potencijalnih darivatelja s agresivnim tumorima koji mogu razviti kasne presadnice u svojoj povijesti bolesti (melanom, leukemija, limfom, karcinom dojke i kolona) također postoji visok rizik prijenosa bolesti primatelju, zbog čega treba odustati od presađbe bubrega. Nemelanomski karcinomi kože bez presadnica, *in situ* karcinomi i određeni mali karcinomi štitne žlijezde imaju minimalni rizik prijenosa. Bubrež s malim, solitarnim, dobro diferenciranim karcinomom bubrežnih stanica koji se potpuno reseccira može biti presađen<sup>39</sup>. Općenito, potencijalni darivatelji s malignom bolesti koja je izliječena i bez povratka dulje od pet godina mogu biti razmatrani za darivanje organa<sup>37</sup>.

### Malignomi SŽS-a

Primarni malignomi SŽS-a imaju mali rizik stvaranja presadnica te se umrle osobe s nemetastatskim primarnim malignomima SŽS-a mogu razmatrati kao potencijalni darivatelji organa. Stopa prijenosa tumora prema literaturi varira od 0 do 23 %<sup>40</sup>. Čimbenici rizika za prijenos bolesti uključuju tumore visokog stupnja, prisutnost ventrikuloperitonealnog ili ventrikuloatrialnog *shunta*, raniju kraniotomiju i sistemsku kemoterapiju. Za primarni tumor mozga ili intrakranijalno krvarenje mogu biti zamijenjene i presadnice u mozgu te je potrebno učiniti obradu u svrhu isključivanja proširene maligne bolesti.

### Infekcije

S obzirom na to da su umrli darivatelji organa najčešće hospitalizirani u Jedinicama intenzivnog liječenja (JIL) koja nosi rizik postojanja bolnički stečenih i nozokomijalnih infekcija, postoji mogućnost potencijalnog prijenosa infekcije primatelju organa. Bakterijske infekcije darivatelja liječene odgovarajućim antibioticima ne predstavljaju kontraindikaciju za darivanje. Ako je potencijalni darivatelj septičan, potrebno je što ranije započeti terapiju antibiotikom prema antibiogramu, a ponekad, ako je moguće, odgoditi eksplantaciju organa 48 h nakon započinjanja ciljane terapije<sup>37</sup>. Provedena istraživanja utvrdila su vrlo niske stope prijenosa infekcija (0 – 8 %) s darivatelja na primatelja kada je ciljana antibiotska terapija darivatelja započeta prije eksplantacije

organa te nastavljena kod primatelja kroz 4 do 7 dana<sup>41-44</sup>. Bakterijski meningitis liječen ciljanom antibiotskom terapijom ne predstavlja kontraindikaciju za darivanje organa. Preporučuje se provođenje ciljane antibiotske terapije darivatelja u trajanju od 24 do 48 sati prije darivanja uz nastavak terapije primatelja kroz 5 do 10 dana<sup>37</sup>. Pacijenti s virusnim meningitisom ili meningitisom uzrokovanim parazitima ne mogu biti darivatelji organa<sup>45</sup>. Zbog rizika prijenosa infekcije kontraindicirano je presađivanje bubrega HIV pozitivnog darivatelja ako je primatelj HIV negativan<sup>40</sup>. Presađivanje organa HIV pozitivnih darivatelja HIV pozitivnim primateljima još je uvijek eksperimentalno. Presađivanje organa darivatelja koji su inficirani HBV-om i/ili HCV-om nije kontraindicirano, a odluka o presađivanju ovisi o brojnim čimbenicima, uključujući i serološki status darivatelja i primatelja. Rizik prijenosa virusa s darivatelja koji je anti-HBc pozitivan ali HBV DNA i HbsAg negativan je nizak<sup>37</sup>.

#### Mogućnost presađivanja obaju bubrega umrlog darivatelja

Ako je učinjenom obradom utvrđeno kako kakvoća bubrega nije odgovarajuća za presađivanje, treba razmotriti mogućnost presadbe obaju bubrega umrlog darivatelja jednom primatelju. Prema smjernicama odluku o tome treba li odustati od uzimanja bubrega ili presaditi oba bubrega jednom primatelju treba temeljiti na kliničkoj procjeni i povijesti bolesti primatelja i darivatelja te po mogućnosti na rezultatima prijetransplantacijske biopsije bubrega umrlog darivatelja<sup>3</sup>. U Hrvatskoj se rezultat biopsije evaluira prema Remuzzijevu bodovnom sustavu na osnovi kojega se zaključuje je li bubreg pogodan za pojedinačno presađivanje, treba li dva bubrega dati jednom primatelju ili treba odustati od presađivanja. U uzorku tkiva darivateljeva bubrega analiziraju se i boduju prisustvo glomeruloskleroze, fibroze intersticija, kronične upalne promjene intersticija, tubularne atrofije i promjene na krvnim žilama. Patohistološki nalazi bubrega sa zbrojem bodova 0 – 3 pogodni su za presađivanje jednoga bubrega, 4 – 6 za dvostruko presađivanje bubrega, a ako je zbroj veći od 6, bubregi nisu pogodni za presađivanje. Kada je u pitanju pedijatrijski darivatelj, prije nego što se odustane od uzimanja

bubrega zbog pretpostavke premalog broja funkcionalnih nefrona potrebnih za presađivanje jednog bubrega jednom odraslom primatelju, treba razmotriti mogućnost presađivanja obaju bubrega *en bloc*. Prema ERBP smjernicama mogućnost *en bloc* presađivanja treba razmotriti kada pedijatrijski darivatelj ima manje od 10 kg, a prema preporuci Europskog urološkog društva (Radna skupina za presađivanje bubrega) kada ima manje od 15 kg.

#### ZAKLJUČAK

Presađivanje bubrega metoda je izbora za liječenje pacijenata sa ZSKBB-om. Potencijalne primatelje treba temeljito ispitati i isključiti prisustvo kontraindikacija prije stavljanja na Listu čekanja. Darivatelj bubrega može biti živi darivatelj ili umrla osoba. Najbolji ishodi u preživljenju primatelja i presatka postižu se ako je presađivanje učinjeno od živog darivatelja. U Republici Hrvatskoj većina darivatelja su umrle osobe, a organi su dobiveni putem Eurotransplanta.

**Izjava o sukobu interesa:** Autori izjavljuju da ne postoji sukob interesa.

#### LITERATURA

1. Jain D, Haddad DB, Goel N. Choice of dialysis modality prior to kidney transplantation: Does it matter?. *World J Nephrol.* 2019;8:1-10. doi:10.5527/wjn.v8.i1.1. [cited 2020 May 8]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6354079/>
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Kidney Transplant Candidate Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. *Transplantation.* 2020;104: S1 – S103. Available from: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2018/08/KDIGO-Txp-Candidate-GL-FINAL.pdf>
3. Rački S, Bašić-Jukić N, Kes P, Sabljarić-Matovinović M, Ratković-Gusić I, Bušić M et al. 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, 2. izdanje, 2016.
4. Phuong-Thu P, Son VP, Phuong-Anh P, Phuong-Chi P. Medical Evaluation of the Adult Kidney Transplant Candidate, Current Issues and Future Direction in Kidney Transplantation, Thomas Rath, IntechOpen. doi: 10.5772/54736. [cited 2020 May 10] Available from: <https://www.intechopen.com/books/current-issues-and-future-direction-in-kidney-transplantation/medical-evaluation-of-the-adult-kidney-transplant-candidate>.
5. Sladoje-Martinović B, Orlić L, Živčić-Čosić S, Vuksanović-Mikulić S. Priprema pacijenata za transplantaciju bubrega. *Medicina Fluminensis* 2010;46:508-12.

6. Abramowicz D, Cochat P, Claas FJH, Heemann U, Pascual J, Dudley C et al. European Renal Best Practice Guideline on kidney donor and recipient evaluation and perioperative care. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2015;30,11:1790-7. Available from: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu216>
7. Alameddine M, Jue JS, Zheng I, Ciancio G. Challenges of kidney transplantation in HIV positive recipients. *Transl Androl Urol*. 2019;8:148.
8. Alfano G, Mori G, Fontana F, Dolci G, Baisi A, Ligabue G et al. Clinical outcome of kidney transplantation in HIV-infected recipients: a retrospective study. *Int J STD AIDS*. 2018;29(13):1305-15.
9. Up to date. Coronavirus disease 2019 (COVID 19): Issues related to solid organ transplantation. [cited 2020 May 15]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-issues-related-to-solid-organ-transplantation>.
10. Sattianayagam PT, Gibbs SD, Pinney JH, Wechalekar AD, Lachmann HJ, Whelan CJ et al. Solid organ transplantation in AL amyloidosis. *Am J Transplant*. 2010 Sep;10:2124-31.
11. Živčić Čosić S, Fućak M, Orlić P, Vujaklija-Stipanović K, Orlić L, Rački S et al. Ispitivanje i odabir kandidata za transplantaciju bubrega u Kliničkom bolničkom centru Rijeka. *Acta Med Croatica* 2003;57:65-8.
12. Thiessen C, Gordon EJ, Reese PP, Kulkarni S. Development of a donor-centered approach to risk assessment: rebalancing nonmaleficence and autonomy. *Am J Transplant*. 2015;15:2314-23.
13. Sixty-Third World Health Assembly. WHA63.22. Agenda item 11.21, 21 May 2010 Human organ and tissue transplantation. [cited 2020 May 8]. Available from: [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA63/A63\\_R22-en.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_R22-en.pdf).
14. Abecassis M, Adams M, Adams P, Arnold RM, Atkins CR, Barr ML et al. Consensus statement on the live organ donor. *JAMA*. 2000;284:2919-26.
15. Reese PP, Caplan AL, Kesselheim AS, Bloom RD. Creating a medical, ethical, and legal framework for complex living kidney donors. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1:1148-53.
16. Danovitch GM. *Handbook of Kidney Transplantation*, 6th edition, Philadelphia: Wolters Kluwer, 2017.
17. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Living Kidney Donor Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors. *Transplantation* 2017;101(Suppl 8S):S1-S109.
18. Bachelet T, Martinez C, Del Bello A, Couzi L, Keiji S, Guidicelli G et al. Deleterious impact of donorspecific anti-HLA antibodies toward HLA-Cw and HLA-DP in kidney transplantation. *Transplantation*. 2016;100:159-66.
19. Filippone EJ, Farber JL. Humoral immune response and allograft function in kidney transplantation. *Am J Kidney Dis*. 2015;66:337-47.
20. Segev DL, Muzaale AD, Caffo BS, Mehta SH, Singer AL, Taranto SE et al. Perioperative mortality and longterm survival following live kidney donation. *JAMA*. 2010;303:959-66.
21. Matas AJ, Bartlett ST, Leichtman AB, Delmonico FL. Morbidity and mortality after living kidney donation, 1999-2001: survey of United States transplant centers. *Am J Transplant*. 2003;3:830-4.
22. Hadjianastassiou VG, Johnson RJ, Rudge CJ, Mamode N. 2509 living donor nephrectomies, morbidity and mortality, including the UK introduction of laparoscopic donor surgery. *Am J Transplant*. 2007;7:2532-7.
23. Lentine KL, Lam NN, Axelrod D, Schnitzler MA, Garg AX, Xiao H et al. Perioperative complications after living kidney donation: a national study. *Am J Transplant*. 2016;16:1848-57.
24. Ferket BS, Genders TS, Colkesen EB, Visser JJ, Spronk S, Steyerberg EW et al. Systematic review of guidelines on imaging of asymptomatic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1591-600.
25. Chee YL, Crawford JC, Watson HG, Greaves M. Guidelines on the assessment of bleeding risk prior to surgery or invasive procedures. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol*. 2008;140:496-504.
26. OPTN (Organ Procurement and Transplantation Network)/UNOS (United Network for Organ Sharing). OPTN Policies, Policy 14: Living Donation. Available from: <http://optn.transplant.hrsa.gov/governance/policies/>. (Accessed: May 9, 2020).
27. Spanish Society of Nephrology (S.E.N.) and Spanish Transplant Organisation (ONT). Recommendations for living-donor kidney transplantation. *Nefrologia* 2010;30:1-105.
28. Fernández Fresnedo G, de la Oliva Valentín M, Cruzado JM, Muñoz Pascual J. Objectives and methodology of S.E.N-ONT guidelines for living donor kidney transplantation]. *Nefrologia*. 2010;30(Suppl 2):1-2.
29. Devereaux PJ, Mrkobrada M, Sessler DI, Leslie K, Alonso-Coello P, Kurz A et al. Aspirin in patients undergoing non-cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2014;370:1494-503.
30. Kuliš T, Knežević N. Minimalno invazivni zahvati u urologiji. *Medicus* 2015;25:79-85.
31. Hrvatska donorska mreža. Vodič za kvalitetu i sigurnost u transplantaciji organa, tkiva i stanica [cited 2020 May 8]. Available from: <http://www.hdm.hr/knjige/vodic.pdf>.
32. O'Rourke J. Non heart beating organ donation in adults: a clinical practice guideline. *Ir Med J* 2013;106:186-8.
33. Zibar L, Ižaković I, Kuharić M. Etika u transplantaciji solidnih organa, Liječ Vjesn. 2018;140:167-73. <https://doi.org/10.26800/LV-140-5-6-22>.
34. Zakon o presađivanju ljudskih organa u svrhu liječenja, Narodne novine 144/12. [cited 2020 May 15]. Available from: <https://www.zakon.hr/z/556/Zakon-o-presađivanju-ljudskih-organa-u-svrhu-liječenja>.
35. Kodeks liječničke etike i deontologije. Izmjene i dopune, na snazi od 1. 1. 2016. Narodne novine (br. 139/15). [cited 2020 May 15]. Available from: <https://www.hlk.hr/EasyEdit/UserFiles/3-kodeks-medicinske-etike-i-deontologije-procisceni-tekst.pdf>.
36. Pravilnik o načinu, postupku i medicinskim kriterijima za utvrđivanje smrti osobe čiji se dijelovi tijela mogu uzimati radi presađivanja, Narodne novine, broj 3/06 [cited 2020 May 15]. Available from: <http://www.propisi.hr/print.php?id=3558>.
37. Up to date, Evaluation of the potential deceased organ donor (adult). [cited 2020 May 15]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-the-potential-deceased-organ-donor-adult>.
38. Zhang S, Yuan J, Li W, Ye Q. Organ transplantation from donors (cadaveric or living) with a history of malignancy: review of the literature. *Transplant Rev (Orlando)*. 2014;28:169-75.

39. Nalesnik MA, Woodle ES, Dimaio JM, Vasudev B, Teperman LW, Covington S et al. Donor-transmitted malignancies in organ transplantation: assessment of clinical risk. *Am J Transplant.* 2011;11:1140-7.
40. Kotloff RM, Blosser S, Fulda GJ, Malinoski D, Ahya VN, Angel L et al. Management of the Potential Organ Donor in the ICU: Society of Critical Care Medicine/American College of Chest Physicians/Association of Organ Procurement Organizations Consensus Statement. *Crit Care Med.* 2015;43:1291-325.
41. Lumbreras C, Sanz F, González A, Pérez G, Ramos MJ, Aguado JM et al. Clinical significance of donor-unrecognized bacteremia in the outcome of solid-organ transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2001;33:722-6.
42. Freeman RB, Giatras I, Falagas ME, Supran S, O'Connor K, Bradley J et al. Outcome of transplantation of organs procured from bacteremic donors. *Transplantation.* 1999; 68:1107-11.
43. Zibari GB, Lipka J, Zizzi H, Abreo KD, Jacobbi L, McDonald JC. The use of contaminated donor organs in transplantation. *Clin Transplant.* 2000;14:397-400.
44. Cerutti E, Stratta C, Romagnoli R, Serra R, Lepore M, Fop F et al. Bacterial- and fungal-positive cultures in organ donors: clinical impact in liver transplantation. *Liver Transpl.* 2006;12:1253-9.
45. Basavaraju SV, Kuehnert MJ, Zaki SR, Sejvar JJ. Encephalitis caused by pathogens transmitted through organ transplants, United States, 2002-2013. *Emerg Infect Dis.* 2014;20:1443-51.