

# Uloga prvostupnika sestrinstva u postupku praćenja senzibilizacije na HLA antigene kod bolesnika na listi čekanja

---

**Kovačević, Marina**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2018**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split / Sveučilište u Splitu**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:176:987618>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-09-09**



Sveučilišni odjel zdravstvenih studija  
SVEUČILIŠTE U SPLITU

*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University Department for Health Studies, University of Split](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU  
Podružnica  
SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA  
PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ  
SESTRINSTVA

**Marina Kovačević**

**ULOGA PRVOSTUPNIKA SESTRINSTVA U  
POSTUPKU PRAĆENJA SENZIBILIZACIJE NA HLA  
ANTIGENE KOD BOLESNIKA NA LISTI ČEKANJA**

**Završni rad**

Split, 2018.

SVEUČILIŠTE U SPLITU  
Podružnica  
SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA  
PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ  
SESTRINSTVA

**Marina Kovačević**

**ULOGA PRVOSTUPNIKA SESTRINSTVA U  
POSTUPKU PRAĆENJA SENZIBILIZACIJE NA HLA  
ANTIGENE KOD BOLESNIKA NA LISTI ČEKANJA**

**THE ROLE OF A BACHELOR'S TRAINED NURSE IN  
MONITORING SENSITIVITY OF HLA ANTIGENS IN  
PATIENTS THAT ARE ON A TRANSPLANT WAITING  
LIST**

**Završni rad/ Bachelor's Thesis**

Mentor:  
**Doc.dr.sc. Esma Čečuk Jeličić**

Split, 2018.

# SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Otkriće i povijest sustava HLA .....	1
1.2. Sustav HLA .....	2
1.2.1. Organizacija i smještaj sustava HLA .....	3
1.2.1.1. Geni HLA razreda I .....	3
1.2.1.2 Geni HLA razreda II .....	4
1.2.2. Nasljeđivanje HLA .....	5
1.3. Transplantacija organa i bolesnici na listi čekanja .....	7
2. CILJ RADA .....	12
3. RASPRAVA .....	13
3.1. Praćenje senzibilizacije kod pacijenata na listi čekanja .....	15
3.1.1. PCR-SSO .....	17
3.1.2. PCR-SSP .....	18
3.2. Transplantacija srca .....	21
3.2.1. Zdravstvena njega bolesnika s transplantacijom srca .....	23
3.3. Transplantacija krvotvornih matičnih stanica .....	24
3.3.1. Zdravstvena njega bolesnika s transplantacijom krvotvornih matičnih stanica .....	26
3.4. Transplantacija bubrega .....	26
3.4.1. Zdravstvena njega bolesnika s transplantacijom bubrega .....	28
3.5. Transplantacija jetre .....	29
3.5.1. Zdravstvena njega bolesnika s transplantacijom jetre .....	30
4. ZAKLJUČAK .....	31
5. SAŽETAK .....	32
6. SUMMARY .....	33
7. LITERATURA .....	34
8. ŽIVOTOPIS .....	36

## **Zahvala**

Pri izradi ovog stručnog završnog rada pomogli su mi mnogi dragi ljudi te im se ovim putem zahvaljujem.

Iskrene zahvale mojoj mentorici, doc. dr. sc. Esmi Čečuk Jeličić, koja me stručno vodila kroz temu te mi pomagala literaturom i savjetima.

Hvala djelatnicima Sveučilišnog odjela zdravstvenih studija za sve usluge.

Veliko hvala svim mojim prijateljima, dragim ljudima koji su bili uz mene i pružali ogromnu podršku, te tako omogućili da cijeli tijek studiranja prođe lako i zabavno.

Posebnu zahvalnost iskazujem svojoj obitelji koja je uvijek bila tu, upućivala me na pravi put i naravno podržavala i poticala, te bez njih ovo postignuto ne bi bilo moguće.

I na kraju, moram se zahvaliti osobi koja mi je motivacija za sve što radim, najveći oslonac, osoba koja je uvijek tu za mene bilo da su dobri ili loši trenutci.

Veliko HVALA

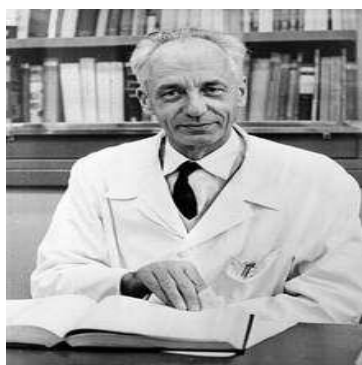
# 1. UVOD

Naziv humani leukocitni antigeni (HLA) označava glavni kompleks tkivne podudarnosti MHC (engl. major histocompatibility complex) kod čovjeka. Nalazi se na kratkom kraku kromosoma 6 i kodira sintezu proteina koji označavaju antigene imunološki kompetentnim stanicama (1).

## 1.1. Otkriće i povijest sustava HLA

Sustav je otkriven sredinom 20. stoljeća, a za otkriće ovog najsloženijeg genetskog sustava kod čovjeka zaslužan je Jean Dausset (Slika 1.), nobelovac koji je dokazao prisutnost staničnih aglutinina u serumu osoba koje su više puta primile transfuziju krvi ili krvnih pripravka. Time je uvelike pridonio razvoju medicine, a posebno transplantacijskoj i molekularnoj medicini (1).

Nakon Jean Dausset, Jon van Rood i Rose Paynes su iste godine ukazali na postojanje leukocitnih aglutinina u serumu višerotkinja, i tim otkrićima postavljeni su temelji za daljnji rad i razvoj ovog područja. No, tek nakon dugog perioda otkrivena je i osnovna fiziološka funkcija sustava HLA, odnosno način funkcioniranja sustava koji je danas neizostavan dio u regulaciji imunološkog odgovora, te su određeni i kao tkivni i transplantacijski antigeni (1).



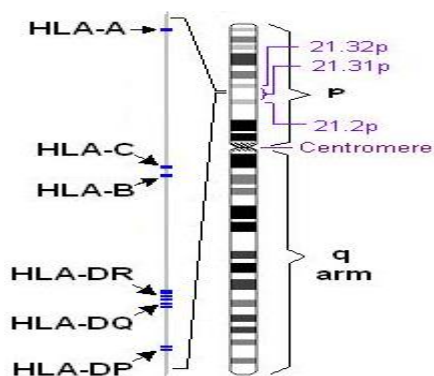
**Slika 1.** Jean Dausset

Dostupno na: <https://www.britannica.com/biography/Jean-Dausset/>

## 1.2. Sustav HLA

Sustav HLA regulira imunološko prepoznavanje stranog antigena (imunogena), kontrolira sintezu tkivnih antigena, regulira proizvodnju specifičnih antitijela, kontrolira interakcije i suradnje limfoidnih stanica tijekom imunološke reakcije upravljene protiv antigena, tj. ciljne stanice i regulacija proizvodnje komplementa i drugih medijatora imunološke reakcije (1,2,3).

Zbog svih tih važnih uloga istraživanje ovog sustava našlo je brojne primjene u medicini (dijagnostika bolesti, transplantacija, transfuzija), antropologiji i forenzici. Ubrzo nakon standardizacije seroloških tehnika za određivanje antigena HLA započela su istraživanja povezanosti sustava HLA i bolesti. Geni glavnog sustava tkivne podudarnosti MHC (engl. Major histocompatibility Complex) nalaze se, kod čovjeka, na kraćem kraku kromosoma 6, na odsječku 6p21.3 (Slika 2.). Regiju od približno 4000 kilobaza zauzima više od 200 do sad otkrivenih gena ovog sustava. Danas je najistraženije područje ljudskog genoma upravo zbog činjenice da se unutar njega nalazi sustav HLA. Nakon unosa stranih antigena HLA, slijedi odgovor organizma a to je proizvodnja protutijela HLA. Strani antigeni HLA mogu dospjeti u organizam transfuzijom, transplantacijom ili trudnoćom. Središnju ulogu u preživljavanju transplantiranog organa ili odbacivanju istoga imaju upravo protutijela HLA. Prisutnost protutijela HLA u serumima bolesnika na listi čekanja za transplantaciju organa izražava se kao postotak panel reaktivnih protutijela (engl. Panel Reactive Antibodies -PRA), odnosno stupanj senzibilizacije HLA(4).

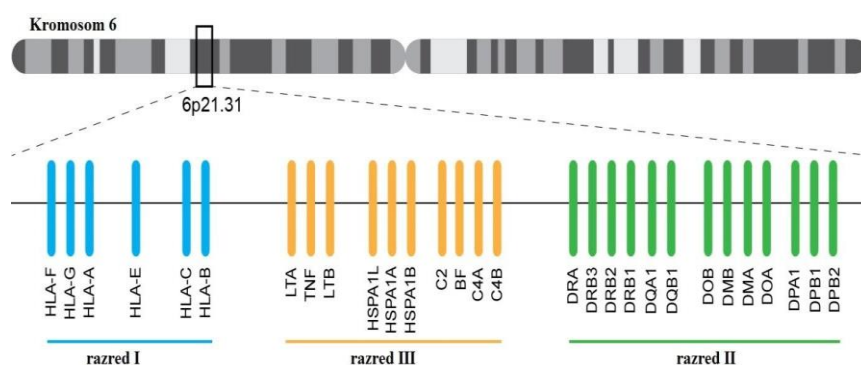


**Slika 2.** Prikaz kromosoma 6

Izvor: Parham P.; The Immune system 2005.

### 1.2.1. Organizacija i smještaj sustava HLA

HLA sustav podijeljen je u 3 genske regije, odnosno tri razreda: regija HLA razreda I, razreda II i razreda III (Slika 3). U blizini centromere kromosoma 6 smještena je regija HLA razreda II, dok se regija HLA razreda I s pripadajućim genima smjestila bliže telomere. Između ove dvije regije HLA razreda II i HLA razreda I nalazi se regija HLA razreda III koju čini oko 75 gena (geni za sintezu komponenti komplekta C4, C2, gen za enzim 21-hidroksilaze...) (1).



**Slika 3.** Podjela sustava HLA na kraćem kraku kromosoma 6

Izvor: Mehra N.K., Kaur G.: MHC-based vaccination approaches: progress and perspectives (2003)

#### 1.2.1.1. Geni HLA razreda I

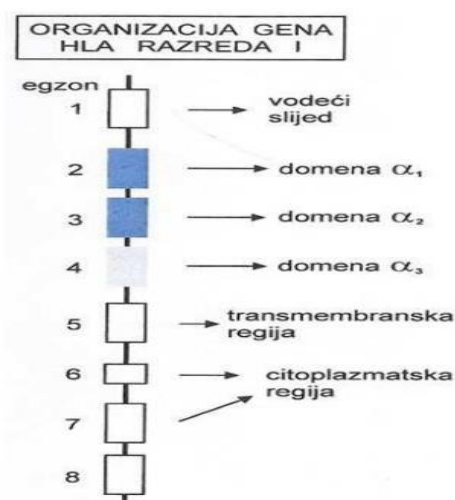
Regija HLA razreda I sadrži tri podgrupe gena –klasični i neklasični te pseudogeni ili dijelovi gena koji se sastoje od 12 nekodirajućih gena ili pseudogena razreda I. Na gotovo svim stanicama u tijelu s određenim iznimkama, izraženi su klasični geni HLA sustava razreda I s genima lokusa HLA –A, -B, -C, čiji su produkti molekula HLA (1).

Neklasični geni HLA razreda I, lokusa HLA –E, -F, -G razlikuju se od skupine klasičnih gena HLA zbog drugačije tkivne rasprostranjenosti, funkcije i slabijeg polimorfizma. Regija HLA razreda I broji 18 gena i zauzima oko dvije megabaze (1) (Slika 4.).

Egzon i intron su osnovne jedinice gena HLA. Za teški lanac molekula HLA razreda I, geni se sastoje od 8 egzona koji su razdvojeni različito dugim intronima. Egzon koji je



prvi nosi vodeći signalni slijed baza od kojeg nastaje produkt koji poslije translacije usmjerava antigenski protein u citoplazmu a pojavljuje se kao gotova membranska molekula. Egzoni 2, 3 i 4 određuju sljedove aminokiselina za domene  $\alpha_2$  i  $\alpha_3$  izvanstaničnog dijela molekule HLA razreda I. Transmembranski dio peptida kodira egzon 5, a 6 i 7 kodiraju citoplazmatski dio. Egzon 8 kodira završni dio. Pukotinu za vezanje stranog antigena koja nastaje u molekuli HLA kodiraju egzoni 2 i 3 (1).

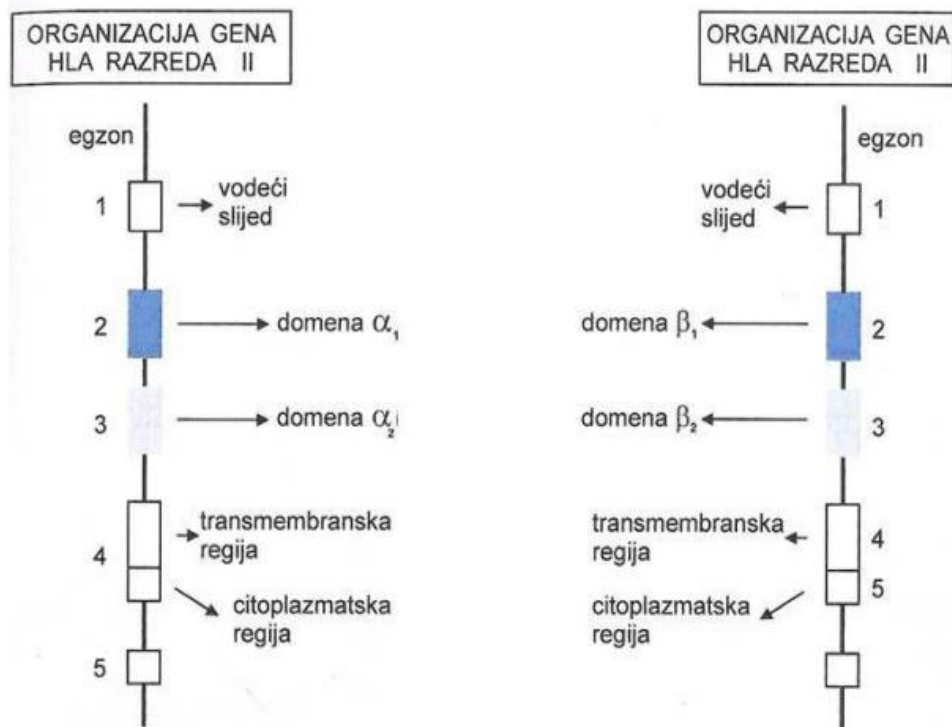


**Slika 4.** Shematski prikaz organizacije gena HLA razreda I

Izvor: Mehra N.K., Kaur G.: MHC-based vaccination approaches: progress and Perspectives (2003)

#### 1.2.1.2. Geni HLA razreda II

Regija HLA razreda II podijeljena je na 6 genskih područja: HLA –DM, -DN, -DO, -DP, -DQ, -DR (Slika 5.). Nalaze se na Ag-predočnim stanicama ( $\beta$ -limfocitima, makrofagima, dendričnim stanicama). Molekula HLA razreda II sastoji se od dva polipeptidna lanca ( $\alpha$  i  $\beta$ ). Svaki lanac ima domenu za vezivanje peptida, domenu sličnu Ig-u i transmembransku regiju s citoplazmatskim repom. Oba polipeptidna lanca kodiraju geni u HLA –DP, -DR i –DQ regiji. Unutar regije HLA razreda II nalaze se geni koji su ključni za ustroj molekula HLA razreda I kao što su TAP1 i TAP2 (engl. Transporters Associated with antigen processing) proteinske pumpe za prijenos antigenskih dijelova proteasoma koji cijepa velike proteinske antigene na manje peptidne dijelove (5).



**Slika 5.** Shematski prikaz organizacije gena HLA razreda II

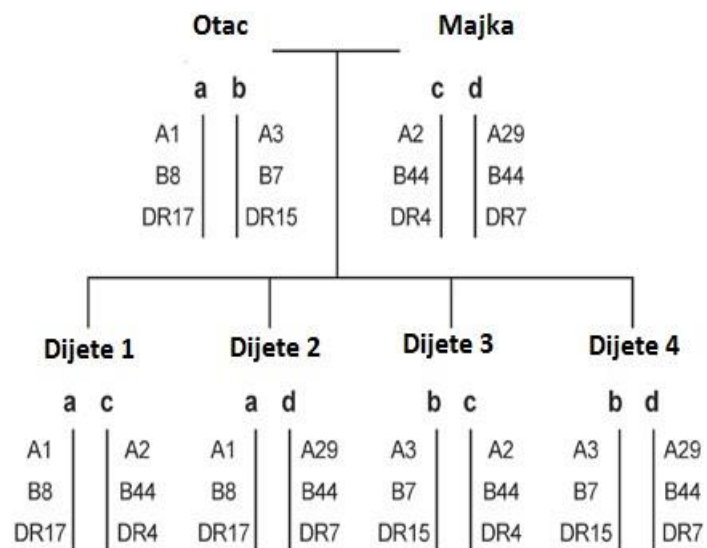
Izvor: Mehra N.K., Kaur G.: MHC-based vaccination approaches: progress and Perspectives (2003)

### 1.2.2. Nasljeđivanje HLA

Haplotip HLA čine geni HLA smješteni na jednom kromosomu. Stapanjem roditeljskih gameta, potomak nasljeđuje po jedan haplotip HLA od svakog roditelja, te ne može imati više od dva alela za pojedini lokus HLA. Dva haplotipa HLA čine genotip HLA.

Nasljeđivanje gena događa se po principu Mendelovih zakona nasljeđivanja i kod dominantno je. Moguće je da potomci od roditelja naslijede iste haplotipove i oni su identični za gen HLA. Ako naslijede smo jedan identičan haplotip kažemo da su polu-identični. Treća mogućnost je da potomci od roditelja naslijede različite gene te ne dijele isti HLA materijal i taj slučaj je najnepovoljniji. Na svom najosnovnijem nivou, nasljeđivanje kod organizma događa se putem gena koji se nalaze na kromosomima (1).

Ljudska stanica sadrži 46 kromosoma odnosno 23 para. Jedan gen se sastoji od 2 alela, koja označavamo velikim ili malim tiskanim slovima ovisno o tome jesu li dominantni ili recesivni. Aleli se nalaze na homolognim kromosomima, od kojih je svaki naslijeđen od jednog roditelja. Mendel je smatrao da oba roditelja imaju podjednake udjele u potomstvu – svaki roditelj daje gametu koje se spajaju u zigotu. Tim putem i jedno i drugo daju gene novom potomku. Bilo mu je jasno da spolne stanice moraju nositi nasljedne informacije, ali nije bio siguran kako su dospjele tu. Zaključio je da svaki roditeljski gen ima dva alela datoga svojstva te da se on prilikom spajanja spolnih stanica razdvaja. Kada se to ne bi događalo, potomci bi nasljeđivali po 4 alela. Ako su oba alela koje je potomak naslijedio ista (homozigot), potomak ga bi pokazao i dalje prenosio. U slučaju dva različita alela (heterozigot) vidljiv bi bio samo onaj dominantni (Slika 6.) (1).



**Slika 6.** Prikaz HLA haplotipova u obitelji

Izvor: Mehra N.K., Kaur G.: MHC-based vaccination approaches: progress and Perspectives (2003)

Postoje 3 Mendelova zakona, a oni glase:

1. Zakon o jednoličnosti F1 generacije govori da križanjem čiste linije jedinki tj. homozigotnih roditelja (AA, aa) nastaju potomci F1 generacije međusobno jednaki. To znači, ako je križan niski s niskim graškom svi su potomci bili niski, jer je ta osobina recesivna i, da bi bila vidljiva u fenotipu, oba alela moraju biti recesivna (aa).

2. Zakon segregacije (odvajanja alela tijekom mejoze) u F2 generaciji. Omjeri pojedinih svojstava su konstantni. Kod monohibridnog križanja sa dominacijom promatra se jedno svojstvo koje se nasljeđuje, s tim da jedna biljka nosi dva dominantna alela za jedno svojstvo (AA), a druga dva recesivna za isto svojstvo (aa). Križanjem će se u F1 pojaviti samo dominantna osobina, dok u F2 dolazi u omjeru 3:1 zato što su se recesivni aleli uspjeli spojiti tijekom križanja F1.

3. Zakon nezavisnog nasljeđivanja govori o tome da se pojedina svojstva, koja se nasljeđuju odvojeno, prilikom križanja dvije jedinke raspoređuju se slučajno, bez nekakvog pravila. Tako ćemo kod dihibridnog križanja, znači pratimo dvije osobine, imati 16 mogućih kombinacija alela (1).

### **1.3. Transplantacija organa i bolesnici na listi čekanja**

Svako ljudsko biće je jedinstvena i kompleksna cjelina, kao što se svaki prst njegove ruke razlikuje od prstiju ruke druge osobe, tako se i ljudi međusobno razlikuju na više razina. Po mnogočemu smo slični, ali se i po mnogočemu razlikujemo. Sličnost je mogućnost, različitost je pravilo.

Transplantacija organa najbolja je metoda liječenja uznapredovalog kroničnog zatajenja organa, te je kao takva nezamisliva i nemoguća za izvesti bez donora. Donor organa može biti neživa osoba, tada govorimo o kadaveričnoj transplantaciji organa, ili živa osoba. Pod živim donorom mislimo na osobu koja je živa i želi donirati organ (bubreg, dio jetre). Živi srodni donor je najčešće rodbina prvog koljena (roditelji, djeca, sestra, brat i slično), a moguće je i donorstvo rodbine drugog koljena (tete, ujaci, stričevi) (6).

Mogućće su i tzv. žive nesrodne transplantacije kod kojih su donori najčešće supružnici, emocionalno povezane osobe ili čak anonimni donori. Po mnogočemu se živa

transplantacija razlikuje od nežive, a samim time je i bolja. Neke od prednosti su te što se živa srodna/nesrodna transplantacija može isplanirati te nema čekanja na listi čekanja za kadaveričnu transplantaciju organa; prosječni vijek trajanja grafta (presatka, transplantata) je dulji; kraći je i lakši tijek oporavka; potrebna je manje agresivna imunosupresivna terapija; te nezanemariva emocionalna povezanost (6).

U novom načinu života transplantiranih osoba veliku ulogu igra medicinska sestra. Zdravstvena skrb obuhvaća predoperativno i postoperativno razdoblje te edukaciju. S obzirom da se radi o operativnoj metodi koja nužno mijenja način života, samo točne informacije i podrška omogućuju što dulji vijek transplantata. Stoga medicinska sestra ima zadaću komunicirati s bolesnikom o njegovom novom načinu života, edukacijskom programu, tjelesnom praćenju promjena te prevenciji mogućih komplikacija (6).

Transplantat može biti vlastito bolesnikovo tkivo (autologna transplantacija, npr. kost, koštana srž, koža), tkivo genetski identičnog davatelja (singena transplantacija), tkivo genetski različite jedinice iste vrste (alogeno transplantacija) ili, rjeđe, druge vrste (ksenogena transplantacija).

Transplantirati se mogu stanice (npr. hematopoetske matične stanice, limfociti i stanice otočića gušterače), dijelovi ili segmenti pojedinih organa (jetreni ili plućni reznjevi i dijelovi kože) ili čitavi organi (npr. transplantacija srca). Tkiva se mogu presaditi na uobičajeno anatomsko mjesto (ortotopno; npr. srce) ili neuobičajeno mjesto (heterotopno; npr. transplantacija bubrega u ilijačnu jamu) (1).

Gotovo se uvijek transplantacija izvodi s ciljem spašavanja života. Ipak, neki postupci (npr. transplantacija ruke, grkljana, jezika i lica) kojima se nastoji poboljšati kvaliteta života, mogu ugroziti sam život pa se izvode jedino ako su dobiti ishoda samog procesa veći od gubitaka. Uz rijetke izuzetke, u kliničkoj transplantaciji koriste se alotransplantati živih srodnika te živih ili mrtvih nesrodnih davatelja. Živi davatelji su uglavnom donori bubrega i matičnih hematopoetskih stanica te sve više i dijelova jetre gušterače i pluća. Eksplantirani organi moraju biti uronjeni u hladnu tekućinu za čuvanje. Krv darivatelja treba što pažljivije ukloniti iz krvnih žila organa, pazeći da je organ ohlađen kako bi se usporio metabolizam. Organ mora biti u odgovarajućoj posudi, umotan u dva ili tri sloja sterilnog materijala za pakiranje. Vanjska posuda mora biti toplinski izolirana i načinjena od materijala koji ne dozvoljava curenje sadržaja, otporan na udarce, promjene tlaka i druge uvjete koji mogu nastupiti u tijeku transporta (Slika 7.) (1).



**Slika 7.** Prikaz kutije za organe

Dostupno na: <https://healthmatters.nyp.org/taking-steps-to-solve-the-organ-transplant-crisis/>

Zahvaljujući kadaveričnoj transplantaciji (od moždano umrlih osoba s kucajućim srcem ili onih čije srce ne kuca) smanjen je raskorak između potražnje i dostupnosti organa; međutim, potrebe još uvijek daleko premašuju ponudu, te broj bolesnika koji čekaju na transplantaciju raste. Raspodjela (dodjela) nekih organa ovisi o težini bolesti (jetra, srce), a drugih, o težini bolesti i/ili listi čekanja (bubreg, pluća, crijeva). U SAD-u i Puerto Ricu organi se najprije raspodjeljuju između 12 zemljopisnih regija, a potom među lokalnim organizacijama za nabavu organa. Ukoliko nema odgovarajućeg primatelja unutar dotične regije, organi se stavljaju na raspolaganje primateljima iz drugih regija (4).

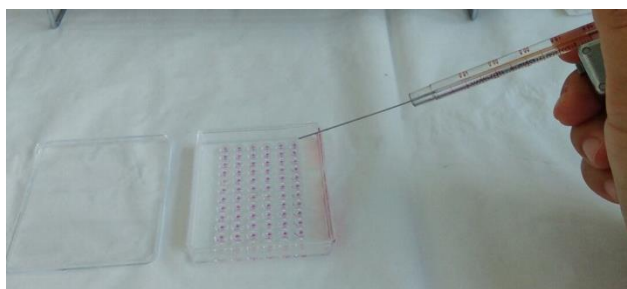
Kod svih osoba koje su imale transplantaciju postoji rizik da tijelo prepozna transplantant kao strano tijelo i pokuša ga uništiti. Zbog toga je vrlo važno praćenje senzibilizacije kod bolesnika na listi čekanja, predtransplantacijski probir kao i imunosupresivna terapija za vrijeme i nakon transplantacije.

Bolesnicima koji čekaju na transplantaciju solidnog organa (bubreg, srce, jetra, gušterača), u sklopu predtransplantacijske imunološke obrade određuju se geni HLA i protutijela HLA dok se prije same transplantacije izvodi križna proba (engl. cross match, CM) kako bi se utvrdilo postojanje protutijela HLA koja su uperena protiv davateljevih antigena HLA, tzv. davatelj specifičnih protutijela (engl. Donor Specific Antibodies, DSA) (6).

Test križne probe u najvećem broju laboratorija izvodi se metodom citotoksičnosti ovisne o komplementu (engl. Complement Dependent Cytotoxicity, CDC). Posljednjih godina razvijaju se nove mnogo osjetljivije metode kojima se mogu otkriti i ona protutijela HLA koja nije moguće otkriti metodom CDC. Takve tehnike su metoda antiglobulin-CDC, ELISA, (engl. Enzyme Linked Immunosorbent Assay), protočna citometrija i metoda Luminex xMAP tehnologija (engl. Microsphere Assay Platform, metoda mikrosfera obloženih specifičnim antigenima HLA). Metoda Luminex, koja se temelji na mikrokuglicama obloženim specifičnim antigenima HLA, omogućava nam najprecizniju analizu specifičnosti protutijela HLA kod senzibiliziranih bolesnika (6,7).

U transplantacijskoj medicini dva su osnovna imunološka čimbenika i to su podudarnost u genima HLA između primatelja i davatelja organa te prisutnost citotoksičnih protutijela HLA u serumu primatelja organa. Ti čimbenici imaju važnu ulogu u toleranciji presatka i mogu biti prognostički vrlo važni. Pozitivan test križne probe (ukazuje na nazočnost DSA) predstavlja zapreku za transplantaciju. Godine 1960. godine dokazano je da imunološki sustav primatelja napada molekule antigena HLA transplantata. To je razlog da mora biti što bolja podudarnost u antigenima HLA sustava između primatelja i davatelja, posebno ukoliko se radi o transplantaciji krvotvornih matičnih stanica. Osoba koja čeka transplantaciju ne smije imati protutijela protiv antigena sustava HLA kojeg nosi davatelj organa. Ako su protutijela prisutna, doći će do hiperakutnog odbacivanja presatka čim se uspostavi cirkulacija krvi (7).

Sustav HLA, kao što sam već navela, najsloženiji je genski sustav u čovjeka, a određivanje polimorfizma moguće je provoditi na dvjema razinama: antigenskoj i genskoj. U oba slučaja pretraga se naziva tipizacijom tkiva (engl. tissue typing, Slika 8.). Antigeni HLA određuju se serološkom metodom – testom mikrolimfocitotoksičnosti i daju uvid u polimorfizam na razini ekspresije na površini stanice (7).



**Slika 8.** Postupak stavljanja suspenzije limfocita na Terasakijevu pločicu (fotografirano u Laboratoriju za tipizaciju tkiva, KBC Split)

U usporedbi s brojem gena HLA koji se određuju metodama temeljenim na lančanim reakcijama polimerazom (engl. polymerase chain reaction – PCR), broj antigena HLA koji se određuju serološkom metodom MLCT je manji. No, za potrebe transplantacije organa uporaba serološke metode još uvijek je prihvatljiva za HLA-razred I (7).

U nalazu tipizacije tkiva oznaka antigena HLA (serološka metoda određivanja) sastoji se od oznake lokusa iza kojega slijedi identifikacijski broj antigena. Sustav HLA obilježava gotovo svakodnevno otkrivanje novih alela što zahtijeva stalno otvorenu mogućnost prijave u svjetsku središnju bazu podataka. Nakon formalne potvrde i dobivene oznake novi alel pridodaje se listi koja se periodično objavljuje u časopisima iz područja transplantacijske medicine. To ujedno zahtijeva i od proizvođača testova za tipizaciju HLA da svaki novi proizvod mora uključivati mogućnost tipiziranja svih otkrivenih alela HLA. I primatelju i davatelju organa obvezno se određuju aleli lokusa HLA-A, HLA-B i HLA-DRB1, dok je tipizacija za alele lokusa HLA-C i HLA-DQB1 neobvezujuća (za sada), ali ju zbog kasnijega poslijetransplantacijskog praćenja bolesnika velika većina laboratorija ipak provodi. Tipizacija tkiva primatelja organa provodi se prije samog prijavljivanja na listu čekanja za kadaveričnu transplantaciju organa (8).



## **2. CILJ RADA**

Cilj rada je prikazati važnost rada prvostupnice sestrinstva u postupku praćenja senzibilizacije na HLA antigene kod bolesnika na listi čekanja i u samom timu za transplantaciju.

### 3. RASPRAVA

Transplantacija ili presađivanje organa danas je u svijetu i kod nas prihvaćena metoda liječenja u slučaju zakazivanja funkcije različitih vitalnih organa. U svijetu se godišnje presađuje na desetine tisuća različitih organa, ali najveća je potreba za presađivanjem bubrega. Velike su potrebe za jetrom, srcem te kombinacijama bubrega i gušterače, bubrega i jetre i slično.

Povijest transplantacije u Hrvatskoj seže u 1971. godinu, kada je u Rijeci učinjena prva transplantacija bubrega. Prva alogenična transplantacija krvotvornih matičnih stanica s identičnog srodnika je izvršena 1982. god., dok je prva transplantacija srca izvedena 1988. godine u KBC-u Zagreb, Rebro, a u istoj je bolnici 1990. godine transplantirana i prva jetra (9).

Broj transplantacija raste iz godine u godinu, ali još brže raste i broj bolesnika koji čekaju na transplantaciju, stoga je "potražnja" neprestano veća od "ponude". Primjerice, 31. prosinca 2006. godine na listi čekanja za bubreg bilo je 665 bolesnika, za srce 27 bolesnika, a za jetru 25 bolesnika. Istodobno, tijekom 2006. godine transplantirano je 126 bubrega, 14 srca, 49 jetri i 13 gušterača. Ulaskom Hrvatske u Eurotransplantat kao krovnu organizaciju u razmjeni organa, stanje u transplantacijskoj medicini se mijenja i Hrvatsku stavlja na vodeće mjesto po broju transplantacija i darivatelja u svijetu (9).

Najčešće poslijetransplantacijske komplikacije su odbacivanje organa, infekcija, poremećaji bubrežne funkcije, ateroskleroza i tumori.

Odbacivanje organa može biti hiperakutno, ubrzano, akutno i kronično. Hiperakutna reakcija se događa u toku 48 sati nakon transplantacije. Postala je rijetka zahvaljujući unaprjeđenju predtransplantacijskog probira. Ono što karakterizira ovu vrstu odbacivanja jest tromboza malih krvnih žila i infarkt transplantanta. Jedino učinkovito liječenje je odstranjenje organa.

Transplantirani bolesnici su zbog imunosupresivne terapije, sekundarne imunodeficijencije koja prati zatajenje organa i same operacije, skloniji infekcijama. Rjeđe je transplantirani organ izvor infekcije. Najčešće se očituje vrućicom, često bez simptoma sa strane organa. Vrućica može također biti simptom akutnog odbacivanja, ali je tada obično praćena znakovima disfunkcije presatka. Unutar prvog mjeseca nakon transplantacije većina infekcija je uzrokovana istim intrahospitalnim bakterijama i

gljivicama od kojih inače obolijevaju kirurški bolesnici (npr. *Pseudomonas* uzrokuje pneumoniju, gram–pozitivne bakterije infekciju rane). Najveći problem ranih infekcija je taj da mikroorganizmi mogu inficirati transplantat ili krvne žile koje ga opskrbljuju na mjestima šavova, uzrokujući mikotične aneurizme ili dehiscenciju. Oportunističke infekcije se javljaju 1–6 mjeseci nakon transplantacije. Infekcije mogu biti bakterijske (npr. listerioza, nokardioza), virusne (npr. CMV, EBV, VZV ili hepatitis B i C), gljivične (npr. aspergiloza, kriptokokoza) ili uzrokovane parazitima (npr. toksoplazmoza, leišmanijaza). Nakon transplantacije većini bolesnika se daju antimikrobna sredstva kako bi se smanjio rizik od infekcije (10).

Dugotrajna imunosupresija povećava incidenciju tumora induciranih virusima, posebno planocelularnog i bazocelularnog karcinoma, anogenitalnog karcinoma (uključujući karcinom vrata maternice). Liječenje je slično onome neimunosuprimiranih bolesnika; obično imunosupresivnu terapiju nije potrebno smanjiti niti prekinuti kad se radi o tumoru niskog stupnja maligniteta, ali se preporučuje kod agresivnijih tumora i limfoma. Transfuzija djelomično HLA– podudarnih citotoksičnih T–limfocita kao mogućeg načina liječenja nekih oblika limfoproliferativnih bolesti je u fazi istraživanja.

Imunosupresivi (posebno kortikosteroidi i inhibitori kalcineurina) povećavaju resorpciju kosti i rizik od osteoporoze u bolesnika koji su i prije transplantacije bili pod većim rizikom (npr. zbog smanjene fizičke aktivnosti, pušenja, konzumacije alkohola ili postojeće bolesti bubrega). Iako njihova primjena nije rutinska, vitamin D, bisfosfonati ili drugi antiresorptivni lijekovi mogu biti od koristi u prevenciji (10).

Uloga medicinske sestre u cijelom procesu transplantacije od velike je važnosti. Prije svega kod praćenja senzibilizacije, od samog uzimanja uzorka do kontrole imena na uputnici, imena na epruveti (moraju se podudarati), mora znati korake u slučaju nepodudarnosti (kontaktirati centar za dijalizu). Nadalje, pri prijemu organa, kontrola deklaracije, kontrola količine leda i položaja organa na ledu (ne smije biti direktno postavljen na led), kontrola sve popratne dokumentacije, paziti da organ do transplantacije bude skladišten prema propisima.

### 3.1. Praćenje senzibilizacije kod bolesnika na listi čekanja

Prije prijave na listu čekanja za kadaveričnu transplantaciju organa svaki bolesnik testira se na prisutnost protutijela HLA u serumu. Naime, kao reakcija na transfuziju krvnih pripravaka, prethodnu transplantaciju ili u žena tijekom trudnoće, može doći do stvaranja protutijela HLA protiv tuđih antigena HLA kojima je osoba bila izložena (9).

Standardna metoda za određivanje protutijela HLA je test mikrolimfocitotoksičnosti (ovisan o komplementu CDC), koristeći se limfocitima prethodno HLA tipiziranih dobrovoljnih darivatelja krvi. Najčešće je riječ o 50 darivatelja izabranih tako da njihovi aleli HLA predstavljaju reprezentativni uzorak za populaciju stanovništva što osigurava i određivanje svih specifičnosti protutijela HLA. Naime, u slučaju da među darivateljima nije zastupljen neki alel HLA, ni protutijelo upravljeno protiv toga antigena neće moći biti određeno. Kako se u testu primjenjuje tzv. Panel limfocita darivatelja krvi, protutijela HLA određena na ovaj način nazivaju se „panel-reaktivnim protutijelima“ (engl. *panel reactive antibodies* – PRA), a sam test probir (*screening*) seruma (7).

Probir seruma provodi se za sve bolesnike na listi čekanja za kadaveričnu transplantaciju organa u tromjesečnim razmacima, četiri puta godišnje, što omogućuje kontinuirano praćenje dinamike senzibilizacije smanjenjem ili povećanjem postotka protutijela te praćenjem smanjivanja ili proširivanja broja specifičnih protutijela HLA. Specifičnosti protutijela HLA određene metodom CDC smatraju se apsolutnom kontraindikacijom za transplantaciju, što znači da primatelj nikako ne smije dobiti organ od davatelja koji ima antigene HLA za koje je primatelj stvorio protutijela HLA (8).

Napretkom tehnologije, u posljednjih pet godina razvijene su tzv. „*solid phase*“ metode kao što su ELISA, flow-citometar, a kao najnovija, i metoda mikrokuglica obloženih antigenima HLA (tzv. *Luminex*-metoda) koje omogućuju znatno preciznije određivanje specifičnosti protutijela HLA. Kako je riječ o vrlo osjetljivim metodama, ovako određene specifičnosti protutijela HLA smatraju se, u današnjem dosegu spoznaja, relativnom, ali ne i apsolutnom kontraindikacijom za transplantaciju (7).

Stoga, iako senzibilizacija drugog bolesnika izgleda puno složenija i veća, tom je bolesniku vjerojatnost dobivanja organa na temelju senzibilizacije veća negoli bolesniku

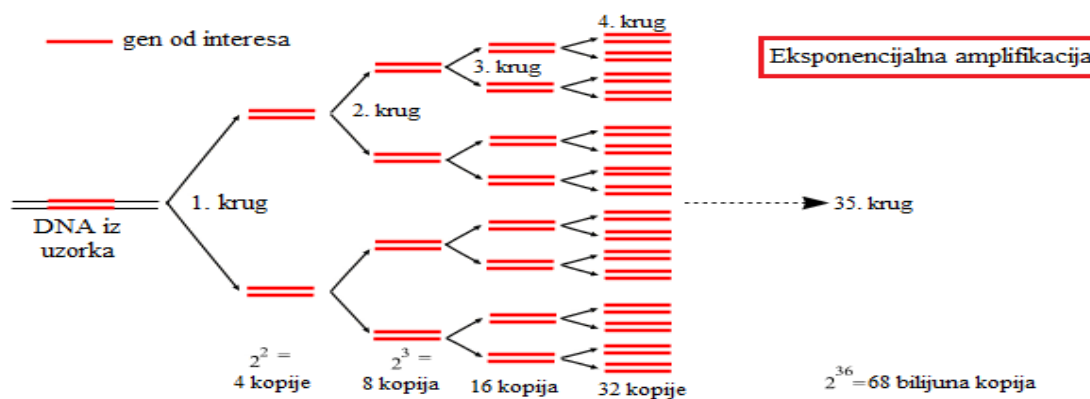
koji ima protutijela samo protiv antigena HLA-A2. Završni test pred samu transplantaciju je test križne reakcije (engl. *cross match* – CM) između primatelja i davatelja. Izvodi se serološkom CDC-metodom koristeći se serumom primatelja i limfocitima izoliranim iz limfnoga čvora ili slezene davatelja, a označuje test kojim se još jednom isključuje postojanje citotoksičnih IgG protutijela u serumu primatelja, stvorenih protiv antigena HLA koje ima i davatelj. Negativan rezultat CM-a pokazuje da ne postoji imunološka prepreka transplantaciji organa jer bolesnik ili uopće nema razvijena protutijela HLA, ili ima protutijela HLA koja nisu upravljena protiv antigena HLA davatelja. Pozitivan test CM-a je apsolutna kontraindikacija za transplantaciju bubrega jer pokazuje da organ nije imunološki pogodan za odabranog primatelja kojemu se na taj način dokazuje postojanje protutijela HLA protiv nekog od antigena HLA davatelja. O kojoj se specifičnosti radi u testu križne reakcije ne može se doznati, već se to može utvrditi naknadnim testovima određivanja specifičnosti protutijela HLA (7).

U programu Eurotransplanta u nesenzibiliziranih bolesnika dopušteno je test CM-a izvesti sa serumom primatelja koji nije stariji od tri mjeseca, uz uvjet da bolesnik u međuvremenu nije imao neki potencijalno imunizirajući događaj (npr. transfuziju krvnoga pripravka). U slučaju imuniziranoga bolesnika obvezno je izvesti tzv. povijesni test CM-a koristeći se serumom najveće ili posljednje imunizacije. Ukoliko je povijesni test negativan, test se obvezno ponavlja i sa svježim uzorkom seruma, dok se pozitivan povijesni test CM-a smatra apsolutnom kontraindikacijom za transplantaciju i ne ponavlja se i sa svježim uzorkom seruma (7).

Testovi određivanja PRA i križne reakcije međuzavisni su i zapravo je test križne reakcije, u slučaju potpuno točnog određivanja specifičnosti protutijela HLA u serumu bolesnika, moguće predvidjeti s velikom sigurnošću. Rezultat CM-a koji je predviđen na temelju rezultata probira (*screening*) seruma naziva se virtualni test križne reakcije. Upravo zahvaljujući najnovijim tehnologijama na području određivanja protutijela HLA bližimo se protokolima u kojima bi se virtualni test mogao iskoristiti za određenu populaciju bolesnika (potpuna podudarnost HLA primatelja i davatelja i/ili neimunizirani primatelj kroz cijelo vrijeme na listi čekanja) te se izvoditi kao poslijetransplantacijski test. Time bi se u slučajevima kad se na transplantaciju čeka samo zbog rezultata CM-a, moglo smanjiti vrijeme hladne ishemije, što je u kadaveričnoj transplantaciji također jedan od važnijih parametara kvalitetnog preživljavanja presatka (9).

### 3.1.1. PCR-SSO (engl. Polymerase chain reaction Sequence-Specific Oligonucleotide)

PCR (Polymerase chain reaction) koristi se u svrhu amplifikacije izolirane DNA, koja je uzorak za izvođenje testa PCR-SSO. Kako bi amplifikacija bila uspješna potrebno je napraviti reakcijsku mješavinu za HLA lokus koji se testom želi ispitati. Reakcijska mješavina sadrži Taq polimerazu (0,2 $\mu$ l), destiliranu vodu (8,8 $\mu$ l) i reakcijski pufer odnosno Master MIX (6 $\mu$ l) u kojem se nalaze oligonukleotidne početnice (engl. *Primer*). Smjesi, koja se stavlja u „Termocycler“, dodaje se 5 $\mu$ l DNA te se amplificira. Za vrijeme PCR reakcije, spomenuta Taq polimeraza prepoznaje komplementarne dijelove DNA na koje se vežu oligonukleotidne početnice. Program se obično ponavlja 30 puta, a kao rezultat dobijemo 68 bilijuna kopija DNA (Slika 9.) (8).

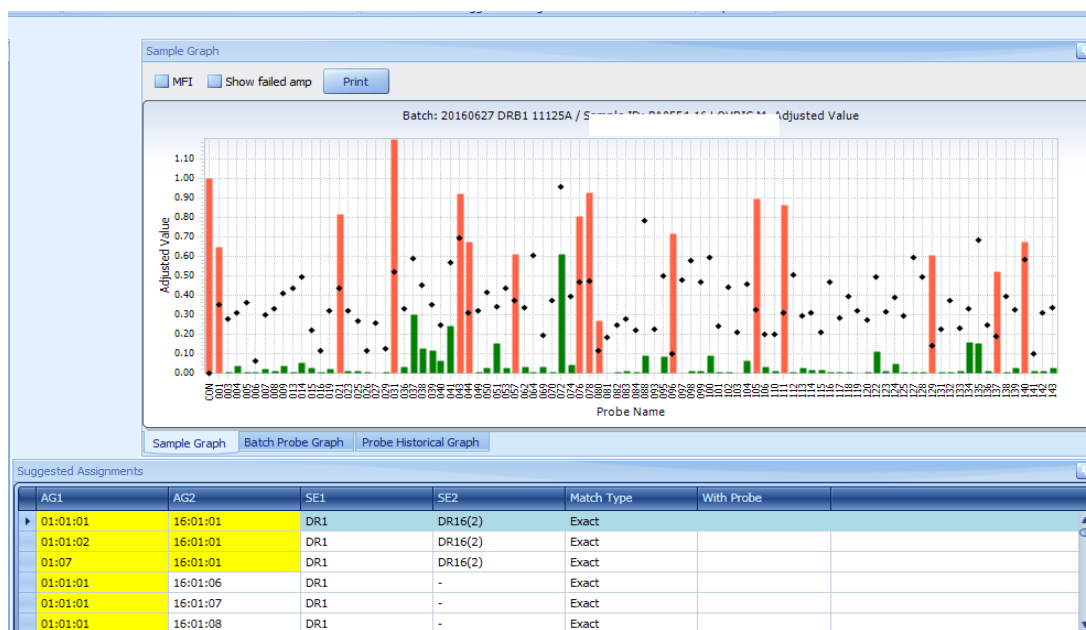


Slika 9. PCR metoda

Dostupno na: <https://users.ugent.be/~avierstr/principles/pcr.html>

Nakon PCR reakcije slijedi proces hibridizacije (Lyh hibrid rapid). Proces se izvodi na Coster pločici, koja se nakon hibridizacije, stavlja u Luminex aparat gdje dolazi do očitavanja. Nakon analize dobiveni rezultati služe da se uz pomoć programa (Match IT DNA) odrede geni i antigeni HLA sustava ispitanika. Program već sadrži bazu poznatih, već određenih antigena i gena sustava HLA koji se uspoređuju s rezultatom dobivenim PCR-SSO metodom (Slika 10.) Proces traje 20 minuta i za to vrijeme dolazi do vezanja PCR produkata na specifične oligonukleotidne probe na mikrosferama. Potrebni volumen za proces hibridizacije je 20 $\mu$ l, tj. 5 $\mu$ l PCR produkta i 15  $\mu$ l suspenzije mikrosfera. Za

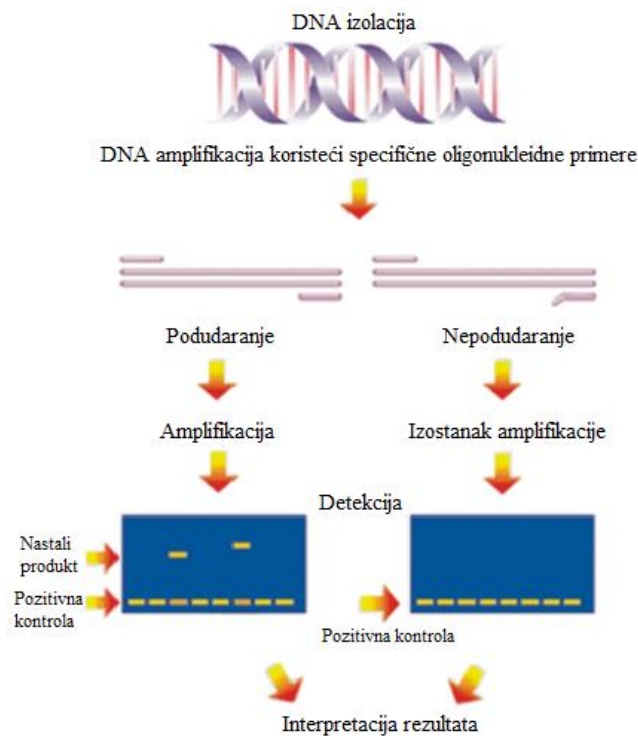
vizualizaciju dobivenog kompleksa potrebno je dodati 170 µl fluorescentne boje za obilježavanje koja se prethodno pripremi uz pomoć 170 µl dilucijske otopine i 0,75 µl streptavidina (R-fikoeritrin konjugirani streptavidin, engl. Streptavidin–Phycoerytherin, SAPE). Jedan dio boje veže se za biotin prisutan na početnicama, a drugi dio se veže za nastali kompleks ukoliko je došlo do nastanka istog (8).



**Slika 10.** Rezultati dobiveni PCR-SSO metodom u MATCH IT DNA (fotografirano u Laboratoriju za tipizaciju tkiva, KBC Split)

### 3.1.2. PCR-SSP (engl. Polymerase chain reaction-Sequence Specific Primer)

Ova metoda se temelji na komplementarnosti oligonukleidnih primera s jednim alelom ili grupom alela, ovisno o rezoluciji koja se zahtjeva testom. Ukoliko su početnice neodgovarajuće neće doći do amplifikacije DNA i rezultat je negativan, pozitivan rezultat se dobiva ukoliko je došlo do amplifikacije DNA. PCR-SSP metoda zahtjeva i izvođenje gel elektroforeze gdje nastali amplificirani DNA produkt putuje gelom te se zahvaljujući razlici u duljini fragmenta drukčije prikazuje na gelu i moguće je očitati rezultat (Slika 11.) (8).



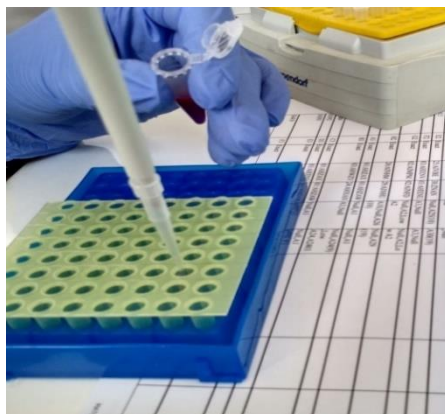
**Slika 11.** Princip PCR-SSP metode

Dostupno na: <https://users.ugent.be/~avierstr/principles/pcr.html>

Reakcijska mješavina potrebna za ovaj test priprema se s Master MIX-om koji sadrži Taq polimerazu i denaturiranu vodu te uzorak, izoliranu DNA. 10 µl reakcijske smjese se zatim pipetira u jažice u kojima se nalazi dehidrirana otopina početnica. Olerup SSP pločica se stavlja u Thermocycler (OLERUP program) gdje se DNA amplificira (Slika 12.) (8).

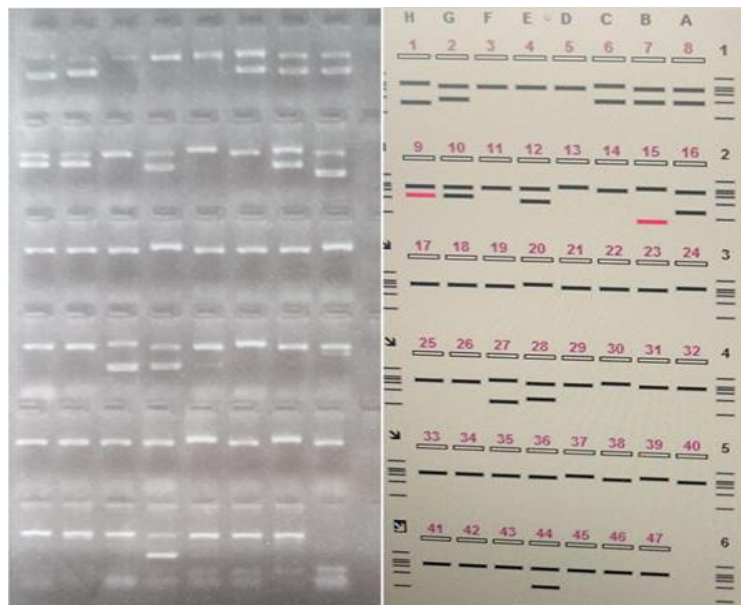
Nakon amplifikacije PCR-SSP produkt se stavlja na gel elektroforezu zajedno sa bojom (etidni bromid, Simply Safe). Nakon toga se uz pomoć UV svjetla vizualizira rezultat.





**Slika 12.** Postupak stavljanja reakcijske mješavine u Olerup SSP pločice (fotografirano u Hirszfild Institutu za imunologiju i eksperimentalnu terapiju)

Program koji se koristi je Proxima AQ-4. Uz uzorke je potrebno staviti i negativnu kontrolu koja pokazuje je li test dobro izveden. Interpretacija rezultata se zasniva na prisutnosti ili odsutnosti produkta na gelu te se radi u programu Helmberg SCORE (Slika 13.) (6).



**Slika 13.** Prikaz rezultata dobivenog na gelu i u programu Helmberg SCORE (fotografirano u Hirszfild Institutu za imunologiju i eksperimentalnu terapiju)

Tipizacija tkiva davatelja organa provodi se nakon što su izvršeni svi potrebni pravni i medicinski postupci prema kojima osoba postaje darivatelj organa. Podudaranje za gene HLA, odnosno što manji broj razlika u alelima HLA između primatelja i davatelja (engl. *mismatch* – MM) smatra se glavnim genetičkim uvjetom kojim se postiže bolje preživljenje organa. Upravo je postavka „manji broj HLA različitosti = dulje preživljenje presatka“ bila temelj i za osnivanje Eurotransplanta kao najveće europske organizacije za razmjenu organa (9).

Naime, njezin osnivač, prof. J. van Rood već je 1969. godine vizionarski spoznao da je za bolju uspješnost transplantacija, tj. dulje preživljenje transplantata, nužno uključiti što veći broj bolesnika, kako bi se za svaki raspoloživi donorski organ pronašao i najpogodniji primatelj. Danas određivanje podudarnosti HLA primatelja i davatelja prethodi isključivo transplantaciji bubrega te se po izvršenoj tipizaciji određuje broj alela HLA za koje se primatelj i davatelj razlikuju. Računalnim odabirom nastoji se postići što bolje usklađivanje alela HLA primatelja i davatelja, a broj nepodudarnosti (MM) ima sustav bodovanja (9).

Osim kriterija podudarnosti HLA, uzimaju se u obzir i mnogobrojni drugi kriteriji, kao što su stupanj senzibilizacije, klinička žurnost, pedijatrijski status, itd. Svaki od tih kriterija nosi određeni broj bodova i organ se dodjeljuje onom primatelju koji u odabiru ima najveći broj bodova. Postoje i neke iznimke, a jedna od njih je potpuna podudarnost (tzv. „*full house*“) primatelja s davateljem za svih šest određenih alela HLA. Takvi primatelji dolaze na prvo mjesto na odabirnoj listi, bez obzira na ukupan broj bodova. Upravo takvim davanjem prioriteta primateljima s potpunom podudarnošću HLA s davateljem, u Eurotransplantu se naglašava stav o važnosti tipizacije HLA u alokaciji organa. U slučaju manje podudarnosti, kad se npr. Primatelj i davatelj podudaraju samo u jednom ili čak ni u jednom alelu HLA, bolesnik nakon transplantacije dobiva jaču imunosupresivnu terapiju nego ako mu je presađen tkivno podudarniji organ (9).

### **3.2. Transplantacija srca**

Kod bolesnika s terminalnim stadijem zatajenja srca, koronarnom bolesti, aritmijama, hipertrofičnom kardiomiopatijom ili prirođenom bolesti srca u kojih su

iscrpljene mogućnosti farmakoterapije ili standardnog kirurškog liječenja transplantacija je metoda koja se uzima u obzir. Apsolutna kontraindikacija je plućna hipertenzija; relativne kontraindikacije su zatajenje organa (npr. pluća, bubrega, jetre) i lokalne ili sistemske infiltrativne bolesti (npr. sarkom srca, amiloidoza) (8).

Donor srca može biti osoba kod koje je utvrđena moždana smrt, koja je <60 godina, s normalnom funkcijom srca i pluća, koja nije bolovala od koronarne bolesti ili drugih bolesti srca. Srce davatelja se čuva u hipotermijskim uvjetima. Mora se transplantirati unutar 4–6 sati.

Primateelj se priključi na uređaj za izvantjelesnu cirkulaciju te se uklanja bolesno srce ostavljajući stražnju stijenku desnog atrija. Srce davatelja (Slika 14.) se potom transplantira ortotopno stvarajući anastomoze s aortom, plućnom arterijom i plućnim venama; jedna od anastomoza povezuje i ostavljenu stražnju stijenku desnog atrija primatelja s onom transplantiranog srca. Imunosupresivni protokoli se razlikuju, ali su slični onima kod transplantacije bubrega i jetre (npr. monoklonska protutijela protiv IL–2 receptora, inhibitori kalcineurina, kortikosteroidi). Oko 50–80% bolesnika ima barem jednu epizodu odbacivanja (u prosjeku 2–3); većina bolesnika je bez simptoma, ali u oko 5% dolazi do disfunkcije lijeve klijetke i pojave atrijskih aritmija. Incidencija akutnog odbacivanja je najveća unutar prvog mjeseca, smanjuje se slijedećih 5 mjeseci i iščezava unutar godine dana. Čimbenici koji povećavaju rizik odbacivanja su mlađa životna dob, primatelj ženskog spola, davatelj ženskog spola, davatelj crne rase te HLA nepodudarnost.



**Slika 14.** Srce za transplantaciju

Dostupno na: <http://www.themedicalstudent.co.uk/handling-hearts-improving-heart-preservation-in-transplants>

Budući da oštećenje transplantata može biti ireverzibilno i pogubno, obično je potrebno jednom godišnje izvršiti kontrolnu biopsiju endomiokarda; u uzorcima se utvrđuje stupanj i distribucija mononuklearnog staničnog infiltrata i oštećenja miocita. Glavna komplikacija je koronarna vaskulopatija transplantata, oblik ateroskleroze koja difuzno sužuje ili obliterira lumen žile (10).

### **3.2.1. Zdravstvena njega bolesnika s transplantacijom srca**

Medicinska sestra je prisutna uz bolesnika i uz njegovu obitelj prije, za vrijeme i nakon operacije. Ona mora znati sve osnovne bolesnikove probleme i tražiti rješenje tih problema kroz razne strategije, te mora znati prepoznati jedinstvene probleme transplantiranog pacijenta. Hoće li bolesnik biti prihvaćen na transplantacijsku listu ili ne, odlučuju liječnici nakon uvida u njegove nalaze nakon provedenih pretraga i prikupljanja podataka (10).

Ono čime se medicinska sestra treba baviti je da bolesnik razumije plan pretraga kao i načine liječenja prije i nakon operacije. Medicinska sestra je s bolesnikom 24 sata s obzirom na složenost cijelog procesa. Njezina zapažanja upotpunjuju medicinski zaključak i daju vrlo korisne informacije za daljnji tok liječenja. Nakon što je bolesnik dospio na listu čekanja, prijavljuje se centru za transplantaciju u određenoj zdravstvenoj ustanovi. Tu prolazi kroz vrlo opsežan program pretraga, kako bolesnik tako i potencijalni donor. Donor mora zadovoljiti sljedeće kriterije: dokazana cerebralna smrt, ABO kompatibilnost (podudaranje krvne grupe), približno iste visine, tjelesne težine i obima prsa, isključen srčani arrest, minimalna inotropna potpora (lijekovi kod hipotenzije, smanjene bubrežne funkcije), bez duljih perioda hipotenzije, isključena srčana trauma, normalan UZV srca, bez sustavnih infekcija. Za potencijalnog primatelja period čekanja je vrijeme fizičkog i emocionalnog stresa (10).

Medicinska sestra mora provesti prijeoperacijsku edukaciju bolesnika, tako što će dati bolesniku sve potrebne informacije o transplantacijskoj operaciji (prosječno vrijeme čekanja zahvata, poredak na listi čekanja prema hitnosti, postupak obavještanja bolesnika i obitelji kada donor postane dostupan, načine uzimanja lijekova koja se daje prije operacije i objasniti njihovo djelovanje), objasniti

bolesniku sve o sustavu donacije organa (mogućnost dugog čekanja, ocjenjivanje potencijalnog donora, definicija smrti mozga, stanja koja se javljaju kod smrti mozga, pristanak obitelji donora, mogućnost poništenja operacije tijekom ocjenjivanja donora), objasniti sve o poslijeoperacijskom razdoblju i povratku normalnom načinu života nakon operacije.

### **3.3. Transplantacija krvotvornih matičnih stanica**

Transplantacija krvotvornih matičnih stanica (engl. hematopoietic stem cell transplantation = HSCT) je najbolji način liječenja teških hematoloških oboljenja (leukemija, limfoma, mijeloma) i drugih hematoloških poremećaja (primarne imunodeficijencije, aplastične anemije, mijelodisplazija).

Postoje dvije osnovne vrste transplantacije krvotvornih matičnih stanica: autologna i alogenična. Izbor između autologne i alogenične transplantacije ponajprije ovisi o vrsti bolesti koja se liječi, zatim od dobi bolesnika, raspoloživosti darivatelja i preferenciji samog centra.

Indikacije za transplantaciju krvotvornih matičnih stanica:

- Hematološke maligne bolesti- kronična mijeloična leukemija (KML), akutna mijeloična leukemija (AML), kronična limfatična leukemija (KLL), akutna limfatična leukemija (ALL), multipli mijelom (MM), non-Hodgkinov limfom, Hodgkinov limfom, mijelodisplastični sindrom
- Hematološke ne-maligne bolesti: Fanconijeva anemija, talasemija, aplastična anemija visokog rizika
- Solidni tumori – karcinom testisa

Većina matičnih stanica nalazi se u koštanoj srži, vrlo mali dio se nalazi i u perifernoj cirkulaciji. Donedavno je koštana srž bila glavni izvor matičnih stanica za transplantaciju. Danas se ona može prikupiti i iz koštane srži ali i iz periferne krvi i pupkovine, pa se termin „transplantacija koštane srži“ zamjenjuje terminom „transplantacija krvotvornih matičnih stanica“ (11).

Za autolognu transplantaciju ne postoje kontraindikacije, dok za alogeničnu one uključuju dob >50 godina, ranije transplantacije krvotvornih matičnih stanica te značajnije bolesti koje su se javile uz glavnu bolest.

Ograničavajući faktor kod alogenične transplantacije krvotvornih matičnih stanica je pronalazak identičnog darivatelja. Budući da, samo 25-30% bolesnika ima identično podudarnog srodnika (brat, sestra), darivatelje tražimo u Nacionalnom registru (CBMDR) i Svjetskom registru dobrovoljnih darivatelja (BMDW) (Slika 15.) (10).



**Slika 15.** Broj davatelja i jedinica umbilikalne krvi u BMDW

Dostupno na: <http://stemcellbank.org.ua/ob-associacii-en/?lang=en>

Za prikupljanje matičnih stanica koštane srži, aspirira se 700–1500 ml (maksimalno 15 ml/kg) srži iz stražnjeg krila ilijačne kosti davatelja; zahvat se izvodi u lokalnoj ili općoj anesteziji. Za prikupljanje iz periferne krvi davatelj se prethodno tretira s rekombiniranim čimbenicima rasta (čimbenik stimulacije granulocitnih kolonija ili čimbenik stimulacije granulocitno–makrofagnih kolonija) da bi se potaknula proliferacija i mobilizacija matičnih stanica, 4–6 dana nakon toga slijedi standardna flebotomija. Da bi se identificirale matične stanice i izdvojile od ostalih stanica koristi se protočni citometar (engl. fluorescence–activated cell sorting = FACS). Matične stanice se potom daju u infuziji tijekom 1–2 sata kroz centralni venski kateter većih dimenzija. Glavne rane komplikacije (unutar 100 dana) su neprihvatanje transplantata, odbacivanje transplantata (12).

### **3.3.1. Zdravstvena njega bolesnika s transplantacijom krvotvornih matičnih stanica**

Medicinska sestra kao važan član tima, sudjeluje u pripremama bolesnika za transplantaciju, što uključuje uzimanje uzoraka krvi, prisutnost uz hematologa pri biopsiji ili punkciji koštane srži, psihičku pripremu bolesnika i slično. Pravilnom edukacijom bolesnika i njegove obitelji, sestre pomažu u savladavanju psihičkih i fizičkih promjena koje prate ovu vrstu liječenja. Medicinska sestra treba voditi brigu o terminu kontrole bolesnika s transplantacijom nakon što bude pušten iz bolnice na kućnu njegu, treba provjeriti ima li sve uputnice točno i po propisima ispunjene od strane liječnika opće prakse. Bolesnik veći dio vremena liječenja provodi u svom domu te je provođenje kontinuirane sestrinske skrbi od sekundarne ili tercijarne zdravstvene zaštite preko primarne zdravstvene zaštite važan proces zdravstvene njege bolesnika.

### **3.4. Transplantacija bubrega**

Transplantacije bubrega je postavljenje zdravog bubrega od druge osobe u tijelo bolesnika koji se nalazi u krajnjem stadiju bubrežne bolesti. Transplantacija bubrega nudi bolju kvalitetu života i što je najvažnije, produljuje životni vijek u odnosu na liječenje dijalizom. Unatoč činjenici da je želja da se nadomjesti struktura i funkcija organa, stara kao ljudski rod, transplantacijska medicina pripada najmlađim granama medicine. Većina doniranih organa je od osoba kojima je utvrđena moždana smrt, ali isto tako i žive osobe mogu biti darivatelji bubrega (Slika 16.) (12).

Bubreg davatelja se uklanja tijekom otvorenog ili laparoskopskog zahvata, perfundira hladnim otopinama koje sadrže relativno veliku koncentraciju slabo propusnih tvari (npr. manitol) i koncentraciju elektrolita sličnu unutarstaničnoj te se potom pohrani u ledenoj otopini. Na ovaj način se uglavnom uspješno očuva funkcija bubrega ukoliko se transplantira unutar 48 h. Iako nije u širokoj primjeni, kontinuirana pulsna hipotermična perfuzija s oksigeniranom perfuzijskom otopinom sličnoj plazmi može produžiti *ex vivo* varijabilnost transplantata i do 72 h.



**Slika 16.** Prikaz bubrega

Dostupno na:

<https://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/28640/Transplantacija-bubrega.html>

Prije transplantacije može biti potrebna dijaliza kako bi se osigurao relativno normalan metabolički status, ali transplantati od živih davatelja duže preživljavaju u primatelja koji se nisu podvrgnuli dugotrajnoj dijalizi prije transplantacije. Nefrektomija obično nije potrebna osim ukoliko su vlastiti bubrezi zahvaćeni infekcijom. Nije jasno imaju li anemični bolesnici koristi od transfuzija krvi prije transplantacije; transfuzije mogu senzibilizirati bolesnike na aloantigene, no u bolesnika koji su primili krv, a nisu se senzibilizirali, transplantat preživljava duže, vjerojatno zbog toga što transfuzije potiču neki oblik tolerancije. Transplantirani bubreg se obično smješta u ilijačnu jamu. Krvne žile bubrega se anastomoziraju na ilijačne krvne žile, a ureter davatelja se implantira u mokraćni mjehur ili se anastomozira na ureter primatelja. Vezikoureteralni refluks se javlja u oko 30% transplantiranih, ali je obično bezazlen. Protokoli imunosupresije se razlikuju. Obično se primjenjuje ciklosporin, tijekom ili neposredno nakon transplantacije, najprije intravenski, a potom oralno u dozama koje se postupno titriraju da se minimalizira toksičnost i spriječi odbacivanje, održavajući koncentraciju lijeka u krvi  $>200$  mg/ml. Na dan transplantacije primjenjuju se također intravenski ili oralni kortikosteroidi; doza se smanjuje tijekom sljedećih 12 tjedana. Unatoč imunosupresivnoj terapiji, većina transplantiranih bolesnika ima jednu ili više epizoda odbacivanja. Većina epizoda uglavnom nije značajna, subklinička je i prolazi neopaženo; međutim one doprinose dugoročnom zatajivanju i/ili odbacivanju transplantata (10).



### **3.4.1. Zdravstvena njega bolesnika s transplantacijom bubrega**

Zadaća je medicinske sestre upoznavanje bolesnika s tijekom obrade koja uključuje laboratorijske i dijagnostičke metode svih organskih sustava, obavještanje liječnika o svim odstupanjima, vođenje protokola o obavljanju pretraga te potpisivanje suglasnosti bolesnika za eventualnu transplantaciju. Naime, samo bolesnik s precizno vođenom medicinskom dokumentacijom može biti na listi Eurotransplanta, te svako odstupanje od rokova vodi do automatskog skidanja s liste. Upravo precizno vođenje brige o pacijentima koji su na listi čekanja za transplantaciju je uloga medicinske sestre. Ona uključuje pravovremeno kontaktiranje bolesnika za transplantaciju bubrega i uzimanje uzoraka krvi za screening seruma četiri puta godišnje, uzimanje uzoraka za potvrdnu tipizaciju HLA, provjera o eventualnom primanju krvnih pripravaka, ispunjavanje formulara o broju transfuzija i kontrola uputnice za laboratorijsko uzimanje uzoraka krvi.

Ciljevi zdravstvene njege u predtransplantacijskoj pripremi na dan operativnog zahvata usmjereni su na psihičku i tjelesnu pripremu. Poremećaji psihičkog stanja mogu biti akutni (ulazak u sterilne jedinice, invazivni medicinski postupci i narušavanje tjelesnog integriteta pogoduju akutnom razvoju anksioznosti) i kronični (doživotna imunosupresivna terapija, strah od odbacivanja organa, problemi sa seksualnošću, pitanje kvalitete života). Strpljiva i komunikativna medicinska sestra prema načelima struke planira intervencije utvrđivanjem prioriteta, definiranjem ciljeva, izradom plana zdravstvene njege te provedbom zdravstvene njege i evaluacijom cilja i plana. Cilj je postignut kad su prisutni strah i anksioznost smanjeni na najmanju moguću razinu, a moguća je intervencija ohrabivanjem u vezi s ishodom liječenja koristeći se pozitivnim primjerima iz prakse. Tjelesna priprema bolesnika uključuje vađenje krvi za laboratorijske pretrage (biokemijske, hematološke, koagulacijske, križna proba). Prema potrebi učini se hemodijaliza. Bolesniku se aplicira antibiotska, antimikotska, antivirusna i imunosupresivna terapija te se pristupa klasičnoj kirurškoj pripremi koja uključuje klizmu i brijanje operativnog područja. Tako pripremljen bolesnik odlazi u operacijsku dvoranu gdje privremeno prestaje djelokrug rada medicinske sestre koji se nastavlja pružanjem zdravstvene skrbi sedmi do deseti poslijeoperativni dan. Cilj zdravstvene njege u ovom stadiju poslijeoperativnog tijeka temelji se na poučavanju bolesnika o novom

načinu života, psihičkom i tjelesnom praćenju stanja te sprječavanju mogućih komplikacija transplantacije.

### 3.5. Transplantacija jetre

Drugi najčešći oblik transplantacije je upravo transplantacija jetre. Ciroza jetre, nekroza jetre, hepatocelularni karcinom, bilijarna atrezija, metaboličke bolesti su apolutne indikacije za transplantaciju. U slučaju povišenog intrakranijalnog tlaka, niskog tlaka perfuzije mozga, teške plućne hipertenzije, sepse transplantacija se ne izvodi.

Dvije su osnovne vrste transplantacije: kadaverična (od moždano mrtvog donora) i „living donor“ kada se dio jetre uzet od živog donora presađuje pacijentu. Postoji i „split liver“ transplantacija kada se jetra podijeli na dva dijela i presadi dvojici pacijenata. Postoje razne komplikacije do kojih može doći, od krvarenja, primarne disfunkcije ili afunkcije presatka, do odbacivanja presatka, tromboze krvnih sudova itd. Jetra mrtvog davatelja se eksplantira nakon što se eksplorativnom laparotomijom potvrdi nepostojanje intraabdominalne bolesti koja bi onemogućila transplantaciju. Kod živih davatelja se izvodi lobarna i segmentalna resekcija. Eksplantirana jetra se perfundira i pohranjuje u hladnoj konzervacijskoj otopini 24 sata prije transplantacije; incidencija nefunkcioniranja transplantata i ishemični tip bilijarnog oštećenja se povećava što je vrijeme pohrane jetre dulje. Hepatektomija primatelja je najzahtjevniji dio čitavog postupka jer se često izvodi u bolesnika s portalnom hipertenzijom i poremećajem koagulacije. Intraoperativni gubitak krvi može iznositi i >100 jedinica, ali se uporabom uređaja za čuvanje stanica (engl. cell saver) i autotransfuzijom potreba za alogenom transfuzijom može smanjiti na 10–15 jedinica. Nakon hepatektomije, gornja šuplja vena primatelja se anastomozira terminolateralno na venu kavu primatelja („piggy-back“ tehnika). Potom se anastomoziraju portalne vene, hepatalne arterije i žučni vodovi davatelja i primatelja. Primjenom ove tehnike nije potrebna „zaobilaznica“, tj. pumpa kojom bi se portalna venska krv preusmjerivala u sistemsku vensku cirkulaciju(12).

Heterotopnom transplantacijom jetre dobiva se dodatna jetra i prevladavaju određene tehničke poteškoće, ali ishodi su razočaravajući te je zahvat još uvijek samo eksperimentalan. Imunosupresivni protokoli variraju. Obično se na dan transplantacije

daju monoklonska protutijela protiv IL–2 receptora, zajedno s inhibitorom kalcineurina (ciklosporin ili takrolimus), mikofenolat mofetilom i kortikosteroidima. Osim u bolesnika s autoimunim hepatitisom, kortikosteroidi se mogu postupno smanjivati u tjednima koji slijede, te ukinuti nakon 3–4 mjeseca. U usporedbi s transplantacijama drugih solidnih organa, transplantacija jetre zahtijeva najniže doze imunosupresiva. Iz nepoznatih razloga odbacivanje jetrenog transplantata je manje agresivno u odnosu na odbacivanje ostalih alotransplantata; hiperakutno odbacivanje je rjeđe nego što bi se očekivalo u bolesnika prethodno senzibiliziranih na HLA ili ABO antigene te se doza imunosupresiva može relativno brzo početi smanjivati, a potom i potpuno ukinuti. Većina epizoda akutnog odbacivanja je blaga i samoograničavajuća, javlja se u prvih 3–6 mjeseci i ne utječe na preživljenje transplantata. Faktori rizika su mlađa dob primatelja, starija dob davatelja, veća HLA nepodudarnost, dulje vrijeme hladne ishemije i autoimune bolesti; lošiji nutritivni status (npr. kod alkoholičara) izgleda da djeluje protektivno(13).

### **3.5.1. Zdravstvena njega bolesnika s transplantacijom jetre**

Postupci medicinske sestre su prisutni u svim etapama transplantacije, kako u predoperacijskom i poslijeoperacijskom, tako i za vrijeme transplantacije. Počevši od uzimanja anamneze, upoznavanja bolesnika sa svim što će se raditi, kao i svim protokolima, do procjene svijesti, uzimanja različitih uzoraka za laboratorijske testove, uključivanje obitelji, te u postoperativnom razdoblju edukacija o načinu života.

## 4. ZAKLJUČAK

Glavna uloga antigena ili molekula HLA (engl. Human Leukocyte Antigens) unutar imunološkog sustava je razlikovanje vlastitog od tuđeg radi pokretanja imunološkog odgovora na tuđe antigene i održavanja integriteta vlastitog organizma. Transplantacija predstavlja zamjenu nefunkcionalnog organa putem kirurške intervencije. Uspješnost transplantacijskih zahvata ponajviše ovisi o poznavanju imunogenetičke konstitucije donora i primatelja organa odnosno tkiva. Transplantacija organa najbolja je metoda liječenja uznapredovalog kroničnog zatajenja organa. Donor bubrega može biti živa srodna ili neživa osoba (tada govorimo o kadaveričnoj transplantaciji organa). Moguće su i tzv. žive nesrodne transplantacije kod kojih su donori najčešće supružnici, emocionalno povezane osobe ili čak anonimni donori. Medicinska sestra je prisutna uz bolesnika i uz njegovu obitelj prije, za vrijeme i nakon operacije. Ona mora znati sve osnovne bolesnikove probleme i tražiti rješenje tih problema kroz razne strategije, te mora znati prepoznati jedinstvene probleme transplantiranog pacijenta. Medicinska sestra treba se truditi da bolesnik razumije plan pretraga kao i načine liječenja prije i nakon operacije. Budući je medicinska sestra je s bolesnikom 24 sata s obzirom na složenost cijelog procesa, njezina zapažanja upotpunjuju medicinski zaključak i daju vrlo korisne informacije za daljnji tok liječenja. Mnogobrojne su funkcije prvostupnice sestrinstva u cijelom procesu transplantacije, počevši od praćenja senzibilizacije na HLA antigene pa do samog postupka presađivanja organa. Psihološka potpora, edukacija o svim potrebnim testovima i radnjama koje će se odvijati, savjetovanje za život nakon transplantacije, uzimanje i kontrola svih uzoraka potrebnih za praćenje senzibilizacije kako bi se uopće moglo pristupiti samom tom procesu, suradnja s obitelji, kućne posjete nakon transplantacije itd. samo su neke od uloga koje prvostupnica sestrinstva ima u tom postupku.

Zbog tih stvari vrlo je važna i edukacija same prvostupnice, potkovanost znanjem, suradnja s timom, spremnost na cijeloživotno nadopunjavanje već stečenog znanja i naravno, primjenjivanje tog svega u praksi.

## 5. SAŽETAK

Cilj ovoga rada bio je prikazati važnost prvostupnice sestrinstva u postupku praćenja senzibilizacije na HLA antigene kod bolesnika na listi čekanja, kao i njezinu djelatnost kada se radi o postupku transplantacije i daljnjem nastavku života bolesnika nakon tog postupka.

Sustav HLA je vrlo važan sustav u našem organizmu. On prepoznaje tuđe stanice kao opasne i tako ih i tretira. Vrlo važna je njegova uloga jer nas tako brani od stranih tijela i ne dopušta da se zadrže u našem organizmu. No, kada se radi o transplantaciji ta njegova uloga i ne ide baš u korist primatelju organa. Zbog toga je potrebno obaviti brojne testove i pratiti kako sustav HLA reagira na strane stanice, je li uopće kompatibilan s njima i može li ih prihvatiti kao svoje. Ako ne može, velika je mogućnost da će tijelo odbaciti transplantant. Uloga medicinske sestre, odnosno prvostupnice sestrinstva je značajna i ona počinje od samog razgovora s bolesnikom koji čeka na transplantaciju. Kod praćenja senzibilizacije medicinska sestra, također igra važnu ulogu. Počevši od uzimanja uzoraka za različite testove, kontrole imena na epruvetama, praćenja rezultata itd. Pri prijemu organa, medicinska sestra kontrolira količinu leda, položaj organa, kutiju u kojoj se organ nalazi, deklaraciju i svu popratnu dokumentaciju. Kada dođe do transplantacije i pronađe se organ koji odgovara, edukacije bolesnika o planu pretraga, upoznati ga sa svim informacijama vezanim za transplantaciju, uzima uzorke krvi za laboratorijske pretrage, prisutna je uz hematologa pri biopsiji, fizička je i psihička potpora i bolesniku i njegovoj obitelji, educira ih o načinu života, dolasku na redovne kontrole te odlazi u kućne posjete.

## **6. SUMMARY**

The aim of this study was to demonstrate and explain the role and importance of a bachelor's trained nurse in HLA antigens monitoring procedure of patients that are on a transplant waiting list; in addition to its effect on transplantation and subsequent life of patients after the procedure.

The HLA system is a very important system in our body. It recognizes foreign cells as dangerous and treats them as such. Its role is very important because it protects us from foreign bodies and does not allow them to remain in our system. However, when it comes to transplantation its role does not necessarily work in favor of the organ receiver. Therefore, it is necessary to conduct various tests and monitor how HLA responds to foreign cells in order to determine if it is even compatible and if it can accept them as their own. If it cannot, there is a great possibility that the body will reject the transplant. The role of a bachelor's trained nurse is significant and it starts with the conversation with the patient of who is waiting for the transplant. When it comes to monitoring sensibility, the nurse also plays an important role. Starting from taking samples for different tests, checking the names on the test tubes, tracking results, etc. At receiving the organ, the nurse controls amount of ice, organ position, box where the organ is, declaration on the box and all accompanying documentation. Then when the time for the transplant arrives upon matching a suitable organ, the nurse educates the patient about the scan plan, informs him of all the information related to the transplant, takes blood samples for laboratory tests, she is physical and psychological support both for the patient and his family, educates them about appropriate lifestyle and goes in home visit.

## 7. LITERATURA

1. Andreis I., Batinić D., Čulo F. i sur (2004): Imunologija. Medicinska naklada, Zagreb.
2. Kerhin-Brkljačić V., Grubić Z., Čečuk E. (2006): Glavni sustav tkivne snošljivosti u ljudi. Transfuzijska medicina u kliničkoj praksi / Grgičević, Damir (ur.). Medicinska naklada, Zagreb.
3. Crnić Martinović M, Osnove glavnog sustava tkivne snošljivosti u čovjeka (predavanje), Rijeka, 2005
4. Thorsby E. (2009): A short history of HLA. Tissue antigens, 74 (2): 101-116.
5. March S.G., Bodmer J.G., Albert E.D. i sur. (2001): Nomenclature for factors of the HLA system. Tissue Antigens. 57(1): 11-23.
6. Lukač J. (2004): Klinička imunologija. Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb.
7. Murphey CL, Forsthuber TG (2008). Trends in HLA antibody screening and identification and their role in transplantation, Expert Rev Clin Immunol. 4(3):391-399.
8. Čečuk Jeličić E, Grgičević D, Grubić Z, Kaštelan A, Kerhin Brkljačić V, Skodlar J, (1992) Senzibilizacija na antigene sustava HLA u: Odabrana poglavlja iz transfuzijske medicine.
9. Žunec R, Grubić Z, Balen S (2011) Važnost imunogenetike u transplataciji organa, Darivanje organa i transplatacijska medicina u Hrvatskoj, Medix 17:208-213.
10. Janeway C.A., Travers P., Walport M. i sur. (2005): Immunobiology – The immune system in health and disease. Garland Publishing, New York
11. Dausset J. (1980): The challenge of the early days of human histocompatibility. Immunogenetics, 10 (1): 1-5
12. Petersdorf E.W., Hansen J.A. i sur. (2001): Major-Histocompatibility-Complex Class I Alleles and Antigens in Haematopoietic-Cell Transplantation. The New England Journal of Medicine. 345: 1494-1800.
13. Shaw B.E., Arguello R., Garcia-Sepulveda C.A., Madrigal A. (2010): The impact of HLA genotyping on survival following unrelated donor

haematopoietic stem cell transplantation. *British Journal of Haematology*.  
150: 251-258.

14. Labar B., Hauptman E. (2007): *Hematologija*. Školska knjiga, Zagreb.



## 8. ŽIVOTOPIS

### OSOBNI PODACI:

MARINA KOVAČEVIĆ, rođena 12.07.1995. u Žepču, Bosna i Hercegovina.

E-mail: [kovacevicmarina95@gmail.com](mailto:kovacevicmarina95@gmail.com)

### OBRAZOVANJE:

Srednja škola: Opća gimnazija, Žepče, započeto 2010./2011., završena 2013./2014

Fakultet: Sveučilište u Splitu, Odjel zdravstvenih studija, Sestrinstvo, započeto 2014./2015

### VJEŠTINE:

Rad na računalu: aktivno korištenje MS Office paketa

Jezik: engleski