

Revijalni članak

ANESTEZIJA ZA TRANSPLANTACIJU
BUBREGA

Vesna Jovanović^{1,2}, Nataša Đ. Petrović¹,
Jelena Jovičić^{1,2}, Branka Terzić¹, Darko Jovanović³,
Nebojša Lađević^{1,2}

¹Centar za anesteziologiju i reanimatologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije, Beograd

²Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

³Klinika za urologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije, Beograd

Rad je primljen 1. 8. 2022, revizija je primljena 22. 8. 2022,
rad je prihvaćen 24. 8. 2022.

Sažetak

Transplantacija bubrega predstavlja najčešći zahvat u transplantaciji solidnih organa. U poređenju sa dijalizom, transplantacija bubrega nudi bolji kvalitet života i ukupno preživljavanje pacijenata. Zahvaljujući unapređenju hirurške tehnike, imunosupresivne terapije i medicinskog praćenja uopšte, danas je značajno poboljšan ishod lečenja. Važnost učešća anesteziologa i pravilnog izvođenja svih postupaka tokom ovog zahvata pokazana je u mnogim istraživanjima vezanim za ishod procedure. Pored pravilnog odabira lekova za izvođenje anestezije, veoma je važno obratiti pažnju na samo pozicioniranje bolesnika, adekvatan monitoring, pažljivu nadoknadu tečnosti i izbor rastvora intra i postoperativno, kao i adekvatnu kontrolu bola nakon zahvata.

Ključne reči: anestezija; transplantacija bubrega; terminalna bubrežna bolest

Uvod

Transplantacija bubrega predstavlja najčešći zahvat u transplantaciji solidnih organa. Poslednjih decenija, transplantacija je postala tretman izbora za bolesnike sa terminalnom fazom hronične bubrežne bolesti, a zahvaljujući unapređenju hirurške tehnike, imunosupresivne terapije i medicinskog praćenja uopšte, značajno je poboljšan ishod nakon ovog zahvata. Poslednjih godina, broj transplantacija bubrega je u porastu u celom svetu, što se pripisuje proširenju kriterijuma za donore, prihvatanju ozbiljnijih komorbiditeta, kako recipi-

Autor za korespondenciju: Vesna Jovanović, Centar za anesteziologiju i reanimatologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije, Resavska 51, Beograd, Srbija, Tel: +381628768938, E-mail: vantoniyevicjov@gmail.com

Review article

ANAESTHESIA FOR RENAL TRANSPLANTATION

Vesna Jovanović^{1,2}, Nataša Đ. Petrović¹,
Jelena Jovičić^{1,2}, Branka Terzić¹, Darko Jovanović³,
Nebojša Lađević^{1,2}

¹Center for anesthesiology and resuscitation, University Clinical Center of Serbia, Belgrade

²Faculty of Medicine, University of Belgrade

³Clinic for Urology, University Clinical Center of Serbia, Belgrade

Submitted date (August 1, 2022), Revision received date (August 22, 2022), Accepted date (August 24, 2022)

Abstract

Renal transplantation is the most common procedure in solid organ transplantation. Compared to dialysis, renal transplantation offers better quality of life and overall survival for patients. Due to the improvement of surgical technique, immunosuppressive therapy and medical monitoring in general, the outcome of treatment has significantly improved today. The importance of the anesthesiologists and the correct performance of all procedures during this treatment has been shown in many studies related to the outcome. In addition to the correct selection of anesthesia drugs, it is very important to pay attention to the positioning of the patient, adequate monitoring, careful fluid replacement and the type of fluid intra- and postoperative, as well as adequate pain control after the procedure.

Key words: anesthesia; renal transplantation; end-stage renal disease

jenata tako i donora, broju donora sa nekucajućim srcem i razvoju programa doniranja bubrega od strane živog donora. Međutim, broj bolesnika kod kojih je urađena transplantacija bubrega i dalje je daleko manji od broja bolesnika kojima je ona neophodna^{1,2}.

U poređenju sa dijalizom, transplantacija bubrega obezbeđuje bolji kvalitet života pacijenata i ukupno preživljavanje^{3,4}. Savremeni stavovi su da ova procedura treba da se izvede što ranije, kod svih bolesnika sa završnim stadijumom bubrežne slabosti kod kojih je moguć operativni zahvat i kod kojih će biti bezbedna dugoročna primena imuno-

Corresponding author: Vesna Jovanović, Center for anesthesiology and resuscitation, University Clinical Center of Serbia, Belgrade, Resavska 51, Beograd, Srbija, Tel: +381628768938, E-mail: vantoniyevicjov@gmail.com

supresiva. Petogodišnje preživljavanje bolesnika kod kojih je učinjena transplantacija bubrega pre započinjanja terapije za zamenu bubrežne funkcije je čak 94%, za razliku od bolesnika kojima nije transplantiran bubreg, a koji su u programu hemodijalize ili peritonealne dijalize, čije je petogodišnje preživljavanje 46%, odnosno 66%⁵.

Preoperativna priprema bolesnika

Bolesnici sa terminalnom fazom bubrežne slabosti najčešće imaju veliki broj komorbiditeta, a i sama terminalna bubrežna slabost predstavlja više od jedne dijagnoze. Nepredvidivost situacije i nemogućnost planiranja operativnog zahvata transplantacije bubrega sa kadaveričnog donora, čini da je vreme potrebno za preoperativnu pripremu i preglede recipijenta često limitirano, pa ovom zahvatu treba da se pristupi kao svakoj hitnoj hirurškoj proceduri. Sa druge strane, transplantacija bubrega sa živog donora može da se planira i predstavlja elektivnu proceduru, koja omogućava da se recipijent dovede u optimalno stanje, pre same transplantacije.

Kardiovaskularni sistem. Oko 50% bolesnika sa terminalnom fazom bubrežne slabosti ima kardiovaskularne komorbiditete, koji u najvećoj meri predstavljaju uzrok mortaliteta ovih bolesnika. Najčešći komorbiditet jeste arterijska hipertenzija (80%), a četvrtina bolesnika razvije ishemijsku bolest srca. Ostale moguće kardiovaskularne manifestacije su: valvularne bolesti, aritmije, plućna hipertenzija, kao i srčana insuficijencija sa potencijalnom akutizacijom u slučaju progresije osnovne bolesti. Međutim, uprkos unapređenju lečenja ovih bolesnika, kardiovaskularne bolesti predstavljaju vodeći uzrok smrti i nakon transplantacije bubrega, uključujući oko 40–50% ukupnog mortaliteta⁶.

Poslednjih godina je objavljen veliki broj vodiča i preporuka za preoperativnu kardiološku procenu rizika kod bolesnika koji se pripremaju za transplantaciju bubrega. Većina vodiča preporučuje kardiološke stres testove kako kod simptomatskih tako i kod asimptomatskih bolesnika kod kojih su prisutni faktori rizika za ishemijsku bolest srca. Ovi testovi bi trebalo da se sprovedu kod svih asimptomatskih bolesnika ukoliko su stariji od 60 godina, imaju diabetes mellitus, hipertenziju, dislipidemi-

ju, hipertrofiju leve komore ili ejekcionu frakciju < 40%, duži vremenski period su na dijalizi ili imaju duži pušački status⁷. Evropski vodič dobre kliničke prakse (*European Renal Best Practice*), za evaluaciju i preoperativnu pripremu donora i recipijenata, preporučuje da su detaljna anamneza, fizikalni pregled, dvanaestokanalni EKG i rentgenski snimak srca i pluća dovoljne standardne pretrage koje treba da se urade kod asimptomatskih nisko rizičnih bolesnika. Za asimptomatske visoko rizične bolesnike (starija životna dob, prisustvo dijabetes mellitusa, pušenje, anamneza kardiovaskularnih bolesti, dislipidemija) preporučuje se i test fizičkog opterećenja i ultrazvučni pregled. Ukoliko test opterećenja ukazuje na smanjenu koronarnu rezervu kod bolesnika, preporučeno je da se urade neinvazivna stres snimanja, kao što su dobutaminska stres ehokardiografija i scintigrafija miokardne perfuzije⁸.

Antihipertenzivna terapija (osim beta blokatora) obično se ne primenjuje na dan operacije, u cilju održavanja permisivne hipertenzije, koja poboljšava perfuziju alografta. Međutim, nepredvidivost vremenskog okvira kada će bubreg biti dostupan, kod kadaverične transplantacije, obično dovodi do toga da je recipijent tog dana već uzeo svoju antihipertenzivnu terapiju, uključujući inhibitore angiotenzin-konvertujućeg-enzima (ACE inhibitor) i blokatore angiotenzinskog receptora. Poznato je da preoperativna upotreba ovih lekova može da izazove nastanak intraoperativne refraktorne hipotenzije, pa je podatak o njihovoj upotrebi od velikog značaja za anesteziologa⁹.

Respiratorni sistem. Pacijenti koji imaju terminalnu fazu bubrežne slabosti i koji se spremaju za transplantaciju bubrega, često mogu da imaju plućnu kongestiju sa razvojem edema pluća, usled preopterećenja volumenom. Takođe, razlog kongestije može da bude i kardijalne etiologije, s obzirom na pomenute kardiovaskularne komorbiditete. Ozbiljnu plućnu komplikaciju bolesnika sa visokom azotemijom predstavljaju takozvana uremijska pluća. Radiološki se ovaj entitet karakteriše perihilarnom kongestijom, dok je periferija normalnih radioloških karakteristika. Smatra se da pored preopterećenosti tečnostima, u njegovom nastanku učestvuju i drugi mehanizmi, kao što su povećana permeabilnost plućnih kapilara i inflamacija indukovana citokinima i leukocitima¹⁰.

Hematološki poremećaji i koagulacija. Normocitna normohromna anemija je karakteristična za ove bolesnike i nastaje zbog smanjene eritropo-eze, usled smanjene sinteze i oslobađanja eritropo-etina, kao i supresije koštane srži visokim nivoima ureje i upotrebom imunosupresivnih lekova. Kod ovih bolesnika, često je snižena i koncentracija gvožđa, folne kiseline, vitamina B6 i B12, skraćen je životni vek eritrocita, povećana hemoliza, a usled hemodijalize, bolesnici imaju i ponovljene gubitke krvi. Zbog toga je nekada neophodna preoperativna korekcija anemije, primenom intraven-skih preparata gvožđa ili primenom sintetskog eritropoetina, kada je potrebno da se terapija za-počne nekoliko nedelja ranije. Preoperativna ko-rekcija anemije i upotreba eritropoetina dovodi do porasta nivoa hemoglobina i posledično smanjuje potrebu za ponavljanom primenom transfuzije, što smanjuje rizik od nastanka senzitivizacije¹¹.

Oduvek se smatra da bolesnici sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom imaju povišen rizik od krvavljenja. Međutim, terminalna faza bubrežne slabosti udružena je sa nizom složenih hemostatskih promena, uključujući povećanje nivoa fibrinogena, smanjenje nivoa antitrombina, stečene endotelne promene, što značajno utiče na nastanak hiperkoagulabilnog stanja. Pokazano je da se rizik od nastanka venskog tromboembolizma povećava kako bubrežna funkcija slabi. Promene mogu da se manifestuju u vidu duboke venske tromboze, plućne tromboem-bolije, tromboze arteriovenske fistule, tromboze va-skularno plasiranih katetera, a istraživanja su poka-zala da se mnoge hematološke promene koje dovode do hiperkoagulabilnosti, povlače nakon što se kod bolesnika obavi transplantacija bubrega^{1,11}.

Pacijenti koji su kandidati za transplantaci-ju bubrega često imaju promenu broja i funkcije trombocita. Trombocitopenija je najčešće blaga, dok su promene u funkciji trombocita izraženije¹². Skorašnji sistematski pregled dostupne literature pokazuje da ovi bolesnici najčešće imaju disfunk-ciju trombocita i njihovu smanjenu agregaciju, za-jedno sa produženim vremenom krvarenja¹³.

Elektrolitni i acidobazni status. Nemogućnost ekskrecije vode, elektrolita i slobodnih kiselina kod ovih bolesnika rezultira nastankom metaboličke acidoze, hiponatremije, hiperhloremije, hiperfos-fatemije i hiperkalijemije. Ozbiljna hiperkalijemi-ja povećava ekscitabilnost srca i skeletnih mišića,

pa prilikom pripreme ovih bolesnika za operativni zahvat, treba posebno da se obrati pažnja na nju i da se koriguju njene vrednosti na manje od 5,5 mmol/l. Hiperkalijemija, koja obično prati hiperkalijemiju, može da uzrokuje neuromišićnu slabost, respiratornu insuficijenciju, bradikardiju, hipotenziju i srčanu blokadu¹⁴.

Endokrini sistem. Jedan od najčešćih komor-biditeta kod ovih bolesnika jeste diabetes mellitus, a dijabetesna nefropatija predstavlja jedan od naj-češćih uzroka terminalne bubrežne bolesti. Kod svih bolesnika sa dijabetesom, treba periopera-tivno da se prate vrednosti glikemije, jer hipergli-kemija predstavlja jedan od važnih faktora koji je udružen sa odloženim početkom funkcionisanja grafta. Zato se preporučuje stroga kontrola glike-mije perioperativno, kontinuiranom upotrebom insulinske pumpe⁹.

Nastanak sekundarnog hiperparatireoidizma, kod ovih bolesnika predstavlja ozbiljnu komplika-ciju osnovne bolesti, koja značajno može da naruši njihovo perioperativno zbrinjavanje. Usled pada glomerularne filtracije, opada i bubrežna ekskreci-ja fosfata, koja dovodi do smanjene apsorpcije kal-cijuma iz gastrointestinalnog trakta i deficijencije vitamina D. Ovo dovodi do nastanka hiperfunkcije paratireoidnih žlezda, u pokušaju da održe home-ostazu kalcijuma. Sekundarni hiperparatireoidizam dovodi do osteomalacije, osteoskleroze i cističnog fibroznog osteitisa, koji čine klinički entitet poznat pod nazivom uremijska osteodistrofija. Demine-ralizacija kostiju čini ove bolesnike podložnima za nastanak patoloških fraktura, o čemu posebno treba voditi računa prilikom njihovog nameštanja na operacionom stolu. Takođe, često mogu biti prisutne promene na cervikalnoj kičmi, što oteža-va uslove obezbeđivanja disajnog puta, odnosno ekstenzije vrata, radi izvođenja direktne laringo-skopije i endotrahealne intubacije¹⁵.

Centralni i periferni nervni sistem. Najčešća neurološka manifestacija kod bolesnika sa termi-nalnom bubrežnom insuficijencijom je periferna neuropatija i javlja se kod oko 90% bolesnika na dijalizi. Prevalencija autonomne neuropatije je oko 50%, a njen najznačajniji oblik – kardiovaskularna autonomna neuropatija, najčešći je uzrok nastanka srčanih aritmija i iznenadne srčane smrti kod ovih bolesnika. Ovaj entitet takođe predstavlja nezavi-

san faktor rizika mortaliteta bolesnika. Povećana azotemija često dovodi i do promena na centralnom nervnom sistemu. Najčešće su ovi simptomi blagi, u vidu poremećaja pažnje i pamćenja, dok su teži oblici poremećaja u vidu konvulzija i sniženog mentalnog statusa ređi, ukoliko se bolesnici redovno dijaliziraju^{16,17}.

Gastrointestinalni sistem. Gastrointestinalni poremećaji javljaju se kod više od polovine obolelih i uključuju mučninu, povraćanje, dijareju i bolove u stomaku. Pacijenti mogu da imaju odloženo gastrično pražnjenje, a oni koji su u programu peritonealne dijalize imaju veću prevalenciju gastroezofagealnog refluksa, intestinalne opstrukcije i adhezija¹⁸.

Dijaliza. U preoperativnoj pripremi bolesnika za transplantaciju bubrega, posebno treba da se obrati pažnja na režim zamene bubrežne funkcije, odnosno na podatake kada je bolesnik poslednji put dijaliziran, na kojoj je vrsti dijalize, koliko puta nedeljno se dijalizira, kolika mu je suva telesna težina. Primena dijalize neposredno pre izvođenja transplantacije i dalje je kontroverzna. U nekim centrima za transplantaciju, dijaliza bolesnika se izvodi rutinski neposredno pre transplantacije bubrega da bi se poboljšao metabolički status bolesnika, dok se u drugim centrima sprovodi samo u slučaju kliničkih indikacija, kao što su hiperkalijemija i preopterećenost tečnostima⁸. Evropski vodiči savetuju da se rutinska dijaliza neposredno pre zahvata ne izvodi. Navodi se da sam rizik sprovođenja dijalize treba da se razmatra zajedno sa rizicima od intraoperativnog preopterećenja tečnosti, poremećaja elektrolitnog balansa i acidobazne ravnoteže, posebno kada se transplantira kadaverični bubrež sa značajnim rizikom od odložene funkcije grafta. Izvođenje neposredne preoperativne hemodijalize može da inicira proinformatorno stanje kod bolesnika, produži vreme do početka operacije i samim tim poveća vreme hladne ishemije grafta i rizik od njegove odložene funkcije¹⁹.

Premedikacija bolesnika

Premedikacija i anksioliza

Kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom, smanjeno je vezivanje benzodijaze-

pina za proteine plazme i povećan je volumen distribucije. Preoperativna upotreba midazolama je bezbedna kod ovih bolesnika, jer je poluvreme njegove eliminacije slično kao i kod zdravih. Nakon oralne primene lorazepama, njegova biotransformacija u lorazepam-glukuronid je nepromenjena. Međutim, smanjena je urinarna ekskrecija ovog metabolita, pa je moguća njegova akumulacija u visokim koncentracijama u plazmi i nekoliko dana nakon primene jednokratne oralne doze²⁰.

Atropin i glikopirolat se eliminišu putem bubrega, oko 20–50%, ali s obzirom na njihovu jednokratnu primenu, vrlo malo je verovatno da će doći do akumulacije i ispoljavanja toksičnih efekata²⁰.

Gastroprotekcija i antiemetici

Prisustvo gastropareze i refluksa, kao čestih komorbiditeta, implicira upotrebu gastroprotektivne terapije i antiemetika. Upotreba antagonista histaminskih H₂ receptora je bezbedna kod bolesnika u terminalnom stadijumu bubrežne bolesti, jer im ovo stanje ne menja bitno farmakokinetiku. Međutim, pokazano je da je prilikom upotrebe metoklopramida značajno smanjen njegov klirens i produženo vreme poluživota, pa treba biti oprezan prilikom njegove primene^{20,21}.

Antibiotska profilaksa

Učestalost postoperativnih infektivnih komplikacija nakon transplantacije bubrega, kreće se od 1 do 56%, od čega su najčešće infekcije na mestu operativnog reza, sa učestalošću oko 11%. Iako infekcije operativne rane retko dovode do gubitka grafta, one mogu značajno da povećaju morbiditet i produže hospitalizaciju ovih bolesnika²².

Profilaktička perioperativna primena antibiotika je široko korišćena u hirurgiji transplantacije bubrega, ali optimalna vrsta antibiotika još uvek nije utvrđena. Multicentrična, prospektivna, randomizovano kontrolisana studija je pokazala da nema razlike u pojavi infektivnih komplikacija na mestu operativnog reza između bolesnika koji su dobili jednokratno antibiotsku profilaksu u vidu širokospektralnog antibiotika i onih koji su nastavili da primaju antibiotik narednih tri do pet dana²³. Preporuka EAU je da prilikom izvođenja transplantacije bubrega treba da se koristi jednokratna profilaktička doza antibiotika¹⁹.

Imunosupresivna terapija

Primena imunosupresivne terapije započinje pre početka samog operativnog zahvata, da bi se sprečilo odbacivanje grafta. Ogromna poboljšanja u kratkoročnim i dugoročnim ishodima transplantacije organa, upravo su povezana sa razvojem novih imunosupresivnih lekova i režima lečenja. Ključnu terapiju najčešće čini primena kalcineurinskog inhibitora, kao što je takrolimus, antiproliferativnog agensa, kao što je mikofenolat mofetil i kortikosteroida, uz monoklonska antitela ili anti-timocitni globulin (ATG), a interakcija ovih lekova sa anestetičkim lekovima nije klinički značajna⁹.

Preoperativna primena monoklonskih antitela u retkim slučajevima može da izazove citokinsku oluju, što se klinički manifestuje pojavom febrilnosti, hipotenzije i eritema. Basiliximab ili ATG se upotrebljavaju u zavisnosti od toga da li je pacijent imao pre-senzitizaciju kroz prethodni postupak transplantacije ili primenom transfuzije. ATG ne sme da se primeni brzo, već kao spora intravenska infuzija, koja ističe satima, upravo da bi se sprečio nastanak citokinske oluje⁹.

Antikoagulantna i antiagregaciona terapija

Pacijenti koji su na hemodijalizi imaju povišen rizik od tromboembolijskih komplikacija, naročito tromboze arterijsko-venske fistule, duboke venske tromboze i plućnog tromboembolizma. Takođe, može doći i do tromboze vene grafta, nakon transplantacije. Profilaktička primena antitrombotičkih agenasa potencijalno smanjuje rizik od nastanka ovih komplikacija, ali isto tako dovodi do povećanja verovatnoće krvavljenja u neposrednom postoperativnom periodu¹⁹.

Evropski vodiči ne savetuju rutinsku upotrebu niskomolekularnog heparina, nefrakcioniranog heparina ili aspirina pre transplantacije radi prevencije tromboze grafta. Ne preporučuje se uvođenje aspirina kod ovih bolesnika, u cilju sprečavanja tromboze vene grafta, ali kod onih bolesnika koji hronično upotrebljavaju antitrombocitne lekove, preporuka je da aspirin ne treba da se ukida¹⁹. S obzirom da su pacijenti koji se podvrgavaju proceduri transplantacije bubrega u umerenom do visokom riziku od nastanka duboke venske tromboze, preporučuje se rana mobilizacija prvog postoperativnog dana i svim pacijentima treba da se stavi elastična bandaža donjih ekstremiteta.

Pacijenti koji imaju terminalni stadijum bubrežne bolesti često u redovnoj terapiji koriste antikoagulanse, zbog prisustva brojnih komorbiditeta, kao što su atrijalna fibrilacija, ishemijska bolest srca, bolest perifernih arterija, prethodne tromboembolije, itd.²⁴ U slučaju da se obavlja renalna transplantacija sa živog donora, većina kliničara preporučuje obustavu varfarina u periodu od 5 dana, dipiridamola –7 dana i nastavak terapije aspirinom u perioperativnom periodu. Uticaj novih antikoagulansa sa direktnim dejstvom na proces transplantacije tek treba da bude ispitan, ali se svakako preporučuje njihova obustava najmanje 48 do 72 h, kao i pre ostalih elektivnih operativnih procedura^{24,25}.

Pozicioniranje i monitorig bolesnika

Pažljivo pozicioniranje na operacionom stolu predstavlja veoma značajan deo pristupa ovim bolesnicima. Pacijent se postavlja u položaj supinacije, a zaštita arteriovenske fistule je od primarnog značaja. Demineralizacija kostiju čini ove bolesnike podložnima nastanku patoloških fraktura, pa treba smanjiti rizike njihovog nastanka.

Rutinski monitoring bolesnika podvrgnutih transplantaciji bubrega podrazumeva upotrebu EKG monitoringa, pulsne oksimetrije, neinvazivnog merenja krvnog pritiska i kapnografije. Manžetna za merenje krvnog pritiska i periferna intravenska kanila treba da se postave na ruku suprotnu od one na kojoj se nalazi fistula⁹.

Plasiranje arterijske kanile i invazivno merenje krvnog pritiska se ne preporučuje zbog mogućih oštećenja radijalne arterije i kasnijih komplikacija prilikom formiranja buduće fistule. Ukoliko zbog kardiovaskularnih komorbiditeta postoji indikacija za praćenje rada srca, odnosno udarnog i minutnog volumena, radije treba da se koristi transezofagealna ili transtorakalna ehokardiografija^{7,9}.

Plasiranje centralnog venskog katetera (CVK) u mnogim centrima je standardna praksa. Treba istaći da ukoliko je CVK plasiran na istoj strani gde i arterijsko-venska fistula, vrednost centralnog venskog pritiska (CVP) može biti povećana, a njegov talas praćenja na monitoru atipičan. Ukoliko pacijent nema prethodno formiranu AV fistulu, treba da se plasira centralni venski pristup u vidu dijaliznog katetera, usled mogućeg nastanka odloženog početka funkcionisanja grafta i zahteva za hemodijalizom nakon operacije⁹.

U mnogim centrima za transplantaciju, smatra se da je plasiranje CVK nepotrebno, naročito zbog mogućih rizika od nastanka komplikacija prilikom njegovog plasiranja. Međutim, plasiranje CVK obezbeđuje pouzdan venski put za nadoknadu tečnosti, administraciju imunosupresivnih lekova, vazoaktivnih agenasa i lako uzorkovanje krvi. Takođe, kod bolesnika koji nemaju preoperativno formiranu AV fistulu ili plasiran dijalizni kateter, centralni venski kateter obezbeđuje brzu postoperativnu dijalizu, ukoliko je hitno indikovana¹.

Plasiranje urinarnog katetera i praćenje satne diureze nakon reperfuzije grafta je obavezno, a preporučuje se i monitoring telesne temperature, postavljanjem ezofagealne temperaturne sonde, kod bolesnika u operacionoj sali. Normotermija treba da se održava korišćenjem vazdušnog ćebeta za zagrevanje, kao i zagrejanih rastvora za intravensku primenu²⁶.

Anesteziološka tehnika

Transplantacija bubrega najčešće se izvodi u uslovima opšte endotrahealne anestezije, mada se u nekim centrima za ovaj zahtev uspešno koristi i regionalna anestezija. Nakon preoksigenacije, pacijenta treba brzo uvesti u anesteziju i obezbediti disajni put. Za uvod u anesteziju, hipnotik izbora može biti propofol, etomidat ili tiopenton. Istraživanja su pokazala da primena sevoflurana značajno smanjuje akutno odbacivanje grafta bubrega živog donora u odnosu na primenu propofola, dve godine nakon transplantacije²⁷. Enfluran se ne preporučuje za upotrebu prilikom ovog zahvata, s obzirom na to da ima potencijalna nefrotoksična dejstva, za razliku od desflurana i izoflurana, koji ne pokazuju nefrotoksičnost. Izofluran može bezbedno da se koristi, naročito jer se samo 0,2% metaboliše i da u manjoj meri može da uzrokuje nastanak srčanih aritmija, za razliku od halotana⁷.

Za uvod u anesteziju treba da se koristi tehnika *rapid sequence induction* (RSI), a ovo pravilo se posebno odnosi na bolesnike sa dijabetes melitusom i autonomnom neuropatijom. Preporučuje se upotreba nedepolarišućih mišićnih relaksanata. Sukcinilholin treba da se izbegava uvek kada je to moguće, naročito kod bolesnika čiji je preoperativni nivo serumskog kalijuma veći od 5 mmol/l. Preporučuje se primena modifikovane RSI, upotrebom rokuronijuma u dozi od 0,8 – 1,2 mg/kg.

Vekuronijum i rokuronijum mogu da imaju prolongirano dejstvo, s obzirom na to da im klirens zavisi od renalnog metabolizma, pa bi njihovo doziranje trebalo da se prilagodi. Rokuronijum se eliminiše 30% putem bubrega, pa njegova upotreba, uz upotrebu sugamadeksa, za reverziju neuromišićne blokade, može da bude adekvatan izbor. Ukoliko se primenjuje sugamadeks, onda se stvara kompleks rokuronijum-sugamadeks, koji se izlučuje putem bubrega, pa je prolongirano izlučivanje ovog kompleksa kod bolesnika sa terminalnom bubrežnom slabošću, ali je pokazana njegova uspešna eliminacija dijalizom^{1,7}. Bez obzira na to, novija istraživanja su pokazala da prilikom upotrebe rokuronijum-sugamadeksa, kod bolesnika sa terminalnom fazom renalne insuficijencije, nema recidiva mišićne paralize i da oni mogu bezbedno da se koriste²⁸. Pankuronijum se primarno eliminiše putem bubrega (80%), pa ga ne treba koristiti kod ovih bolesnika. Teoretski, najveće pogodnosti za upotrebu prilikom ovog zahvata imaju atrakurijum i cisatrakurijum, zbog svog mehanizma razgradnje Hofmanovom degradacijom i oni predstavljaju lekove izbora prilikom transplantacije bubrega. Zbog nepredvidivog učinka upotrebe mišićnih relaksanata, preporučuje se pažljiva titracija njihove doze, upotrebom monitoringa neuromišićne blokade^{1,7,9}.

Analgezija se tokom intraoperativnog perioda može bezbedno postići korišćenjem sintetskih opioida, poput fentanila, alfentanila, sufentanila i remifentanila, u uobičajenim preporučenim dozama, s obzirom na to da njihova farmakokinetika i farmakodinamika nisu pod uticajem bubrežne funkcije. Upotreba morfina bi trebalo da se izbegava, jer usled akumulacije njegovog metabolita morfin-6-glukuronida, može da dođe do prolongiranog sedativnog efekta, a nekada i do respiratorne depresije. Oksikodon i meperidin, koji takođe imaju aktivne metabolite koji se izlučuju putem bubrega, treba zaobići^{1,7}.

Intraoperativna nadoknada tečnosti

Za razliku od drugih hirurških procedura kod pacijenata sa bubrežnom slabošću, prilikom kojih je nadoknada tečnosti svedena na minimum, zbog mogućeg preopterećenja volumenom, tokom transplantacije bubrega je neophodna liberalnija intraoperativna intravenska primena tečnosti. Na-

ročiti značaj adekvatne nadoknade tečnosti ogleda se u održavanju perfuzije nakon otpuštanja vaskularnih klema i obnavljanja krvotoka bubrega. Najbolji način da graft započne sa momentalnim funkcionisanjem jeste da se pre otpuštanja klema postigne adekvatna popunjenost intravaskularnog volumena i izbegne hipotenzija. Istraživanja su pokazala da brze fluktuacije u vrednostima krvnog pritiska u perioperativnom periodu mogu da dovedu do oštećenja grafta, pa održavanje intravaskularnog volumena kod ovih bolesnika nekada može da zahteva i veće količine tečnosti od uobičajenih 30 ml/kg. Pokazano je da intraoperativna hipotenzija predstavlja nezavisan faktor rizika za odloženo funkcionisanje grafta, sa povećanjem šanse od 1,5 put za svakih 5 mmHg opadanja srednjeg arterijskog pritiska²⁹.

I dalje nema dokaza koji ukazuju na to da li su kristaloidni ili koloidni rastvori bolji za nadoknadu tečnosti, kod recipijenta tokom transplantacije bubrega, iako je pokazano da koloidi mogu da imaju imunogena svojstva. Upotreba fiziološkog rastvora je logičan izbor, zbog visokih vrednosti natrijuma, naročito ako se intraoperativno koriste osmotski diuretici, kao i zbog nedostatka kalijuma i laktata. Međutim, upotrebom fiziološkog rastvora u količini preko dve litre, može da nastane hiperhloremija, hiperhloremijska acidoza i renalna vazokonstrikcija. Upotreba balansiranih rastvora se pokazala kao bezbedna kod pacijenata sa renalnom slabošću, bez neželjenih kliničkih ishoda^{19,30}.

Tokom transplantacije bubrega, nadoknada volumena se tradicionalno prati praćenjem vrednosti CVP. Međutim, uvek treba imati na umu da statički pritisci punjenja srca, kao što je CVP, slabo koreliraju sa intravaskularnim volumenom i da su manje pouzdani u predviđanju tačne nadoknade, u odnosu na dinamičke parametre. Intraoperativno treba održavati ciljane vrednosti CVP od 8–12 mmHg i normotenziju sa odstupanjima u okvirima od 20% od bazalnih vrednosti. Postizanje ovih ciljeva ponekad može biti teško i može zahtevati upotrebu vazoaktivnih lekova, koji mogu značajno negativno da utiču na funkcionisanje grafta^{9,31}.

Niske doze dopamina, manje od 5 mikrograma/kg/min, nekada su se smatrale renoprotektivnim i korišćene su u ranom postoperativnom periodu, u cilju poboljšanja funkcionisanja i preživljavanja grafta. Međutim, u literaturi nema dokaza da ove doze dopamina mogu da poboljšaju preživljavanje

grafta ili vrednosti kreatinina u srednjem i dužem vremenskom periodu, a sama upotreba dopamina predstavlja rizik za nastanak aritmija. Zato su današnji vodiči i savremene smernice saglasni i ne preporučuju njegovu upotrebu prilikom transplantacije bubrega. Isto tako, ne savetuje se upotreba alfa adrenergičkih agonista, kao što je fenilefrin, jer može da dovede do izražene vazokonstrikcije i redukcije protoka krvi kroz graft. Ukoliko je primena vazopresora neophodna, radi održavanja normotenzije, savetuje se upotreba kontinuirane infuzije lekova, kao što je npr. metaraminol, pre nego ponavljanih bolusnih davanja leka, koji mogu dovesti do većih fluktuacija krvnog pritiska. Perzistentna intraoperativna hipotenzija, uprkos adekvatnoj nadoknadi volumena, može da se koriguje i upotrebom beta agonista, kao što je dobutamin^{7,19}.

Hladna ishemija i reperfuzija bubrega

Danas postoji mnogo dokaza da vreme trajanja hladne ishemije bubrega predstavlja jedan od najvažnijih faktora rizika daljeg funkcionisanja grafta. Nakon hirurškog uklanjanja bubrega sa kadavera ili živog donora, bubreg se prezervira u hladnom rastvoru, kako bi se bubrežne ćelije održale vijabilnim. Međutim, primena hlađenja svakako ne može u potpunosti da spreči oštećenje ćelija, izazvano hipoksijom. Sa druge strane, i naknadna reperfuzija ishemijskog bubrega dovodi do stvaranja inflamatornog odgovora i oksidativnog oštećenja tkiva, koje se naziva reperfuziona povreda³².

Produženo vreme trajanja hladne ishemije značajno povećava incidenciju odloženog početka funkcionisanja bubrega. Velika multinacionalna analiza koja je uključila preko 90 hiljada kadaveričnih transplantacija bubrega jasno je pokazala da nakon 18 sati trajanja hladne ishemije bubrega, rizik od otkazivanja funkcije grafta eksponencijalno raste³³. Ono što je od posebnog značaja jeste činjenica da se ovaj značajan faktor rizika može da se promeni. Svi vodiči transplantacije bubrega savetuju da vreme hladne ishemije treba što više da se skрати, a preporuka je da, kada se radi o kadaveričnoj transplantaciji, vreme hladne ishemije treba da bude kraće od 24 h i da u svakom slučaju ovo vreme treba da bude kraće od 36 h¹⁹.

Manitol, osmotski diuretik, rutinski se koristi za poboljšanje renalne funkcije nakon transplan-

tacije. Njegova primena podstiče oslobađanje prostaglandina u bubrežima, uzrokujući posledičnu vazodilataciju i povećan protok krvi kroz bubrege, a pretpostavlja se i da ublažava ishemijsko-reperfuzionu povredu za vreme reperfuzije grafta i deluje kao čistač slobodnih radikala. Ipak, ovi benefitni efekti manitola baziraju se na slabim dokazima, pa je i njegov renoprotektivni potencijal za vreme renalne transplantacije još uvek pod znakom pitanja³⁴. Skorašnji sistematski pregled literature i metaanaliza koje su uključile 1143 pacijenata, pokazuje da upotreba manitola tokom transplantacije bubrega smanjuje incidenciju odloženog funkcionisanja grafta i incidenciju nastanka akutne bubrežne insuficijencije³⁵. Ukoliko se koristi u postupku transplantacije bubrega, 20% manitol u dozi od 125–250 ml treba da se ordinira neposredno pre reperfuzije grafta.

Postoperativni tretman bolesnika

Postoperativno praćenje bolesnika zahteva pažljiv i detaljan monitoring u jedinici intenzivnog lečenja. Kao i u intraoperativnom periodu, adekvatan balans tečnosti je od esencijalnog značaja za funkcionisanje grafta. Neophodno je izbeći produženo trajanje hipotenzije, a neki autori sugerišu da je pad srednjeg krvnog pritiska ispod 70 mmHg, u bilo kom trenutku tokom postoperativnog perioda, povezan sa odloženim početkom funkcionisanja grafta³⁶.

Volumen tečnosti koji se ordiniran u postoperativnom periodu je varijabilan u zavisnosti od toga da li je kod transplantiranog bubrega prisutan odložen početak funkcionisanja ili ne. Kod pacijenata kod kojih transplantirani bubrež momentalno počne da funkcioniše, veoma često dolazi do nastanka poliurije, odnosno do ekskrecije velikih količina nekoncentrovanog urina. Ovim pacijentima će postoperativno biti ordinirana veća količina tečnosti za nadoknadu svih gubitaka. Međutim, kod pacijenata koji imaju odložen početak funkcionisanja grafta, neophodna je restriktivna strategija nadoknade tečnosti, a često je u ranom postoperativnom periodu indikovana hemodijaliza, radi tretmana hiperkalijemije ili plućnog edema. Aktivno praćenje satne diureze i njeno akutno smanjenje inicira sprovođenje brze evaluacije bolesnika, utvrđivanje etiologije njenog nastanka i sprovođenje adekvatnog tretmana. Prerenalni uzroci nastanka anurije rešavaju se agresivnom nadoknadom intravasku-

larnog volumena, dok se postrenalni uzroci, koji najčešće ukazuju na probleme sa ureteralnom anastomozom, moraju hirurški revidirati^{1,7}.

Intenzitet bola nakon transplantacije bubrega veoma je varijabilan među pacijentima i predstavlja izazov za efikasno kupiranje, s obzirom na činjenicu da bubrežna insuficijencija menja farmakokinetiku mnogih analgetika. Takođe, bolesnici podvrgnuti transplantaciji bubrega često imaju preoperativno prisustvo hroničnih bolnih stanja i hroničnu upotrebu kako opioida tako i neopioidnih analgetika¹. Nesteroidne antiinflamatorne lekove ne treba ordinirati nakon postupka transplantacije, zbog njihove sposobnosti da inhibiraju sintezu prostaglandina i uzrokuju vazokonstrikciju sa posledičnim smanjenjem bubrežnog protoka. Za razliku od njih, upotreba acetaminofena je bezbedna i čini adekvatan izbor analgetika u kontroli postoperativnog bola. U ranom postoperativnom periodu, odnosno u prvih 24–48 h postoperativno, pacijent-kontrolisana opioidna analgezija je najčešće korišćena analgetska procedura, koja obezbeđuje zadovoljavajuću kontrolu bola. Prilikom njene upotrebe, preparate morfina ipak treba izbeći, s obzirom na moguću nastanak odloženog funkcionisanja grafta i moguću akumulaciju aktivnog metabolite njegove biorazgradnje^{1,7,9}.

Primena tehnika regionalne analgezije u transplantaciji bubrega i dalje je kontroverzna. Epiduralna analgezija može da se koristi kod bolesnika podvrgnutih transplantaciji bubrega, ali nosi rizike mogućeg nastanka epizoda hipotenzije, kao i nastanka komplikacija prilikom izvođenja procedure, kod bolesnika sa uremijskom koagulopatijom i izvršenom heparinizacijom zbog preoperativne dijalize. U svrhu kupiranja bola nakon transplantacije u nekim centrima se primenjuje transversus abdominis plane block (TAP blok), kao i plasiranje katetera u operativnu ranu, koji mogu biti koristan dodatak analgeziji, ali treba voditi računa o pažljivom doziranju infuzije lokalnih anestetika kod bolesnika sa lošim funkcionisanjem bubrega. Infiltracija operativne rane na kraju zahvata takođe može da bude korisno sredstvo i dodatak standardnoj intravenskoj analgeziji^{7,9}.

Zaključak

Transplantacija bubrega predstavlja veoma kompleksnu proceduru, a pravilno izvođenje anestezioloških postupaka tokom ovog zahvata je

od esencijalnog značaja za ishod lečenja, odnosno funkcionisanje grafta.

Literatura

1. Wray C, Klinck J, Steadman R. Anesthesia for Abdominal Organ Transplantation. In: Gropper M. (ed) Miller's anesthesia, 9th Edition. Elsevier, 2019:1960–92.
2. Langer RM, Cohen B, Rahmel A. History of eurotransplant. *Transplant Proc.* 2012; 44(7):2130–1. doi: 10.1016/j.transproceed.2012.07.125. PMID: 22974933.
3. Jansz T, Bonenkamp A, Boereboom F, et al. Health-related quality of life compared between kidney transplantation and nocturnal hemodialysis. *PLoS one*, 2018. 13(9):e0204405.
4. Schold JD, et al. Association between kidney transplant center performance and the survival benefit of transplantation versus dialysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2014; 9(10):1773–80.
5. Gilg J, Methven S, Casula A, Castledine C. UK renal registry 19th annual report – 2016. *Nephron* 2017; 137(1):11–44.
6. Arend SM, Mallat MJ, Westendorp RJ, et al. Patient survival after renal transplantation: more than 25 years follow-up. *Nephrol Dial Transpl* 1997; 12:1672–79.
7. Aitken E, Stevenson R, Hanif F, Raj D, Stevenson K, Kingsmore D. Renal Transplantation: An update for anaesthetists. *Int J Anesthetic Anesthesiol* 2016; 3:052.
8. Abramowicz D, Cochat P, Claas FH, Heemann U, et al. European Renal Best Practice Guideline on kidney donor and recipient evaluation and perioperative care. *Nephrol Dial Transplant.* 2015; 30(11):1790–7.
9. Meredith S, Basavaraju A, Logan N. Anesthesia for renal transplantation. *Anesthesia and Intensive care medicine* 2021; 22(8):500–4.
10. Doi K, Ishizu T, Fujita T, Noiri E. Lung injury following acute kidney injury: kidney-lung crosstalk. *Clin Exp Nephrol.* 2011; 15(4):464–70.
11. Cho J, Jun WK, Kim MH, et al. Coagulation profile in patients with chronic kidney disease before and after kidney transplantation: a retrospective cohort study. *Clin Transplant.* 2017; 31(9):e13051.
12. Shah R, Vachharajani TJ, Asif A, Aqarwal A. Thrombocytopenia in ESRD patients: epidemiology, mechanisms and interventional nephrology perspective. *Semin Dial.* 2014; 27(6): 618–25.
13. Baaten CCFMJ, Sternkopf M, Henning T, Marx N, Jankowski J, Noels H. Platelet Function in CKD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Nephrol.* 2021; 32(7):1583–98.
14. Pochineni V, Rondon-Berrios H. Electrolyte and acid-base disorders in the renal transplant recipient. *Front Med (Lausanne)*, 2018; 5:261.
15. Goodman WG. Calcium and phosphorus metabolism in patients who have chronic kidney disease. *Medical Clinics of North America.* 2005; 89:631–647.
16. Bokhari SRA, Inayat F, Jawa A, Virk HUH, Awais M, et al. Cardiovascular Autonomic Neuropathy and its Association with Cardiovascular and All-cause Mortality in Patients with End-stage Renal Disease. *Cureus.* 2018; 10(8):e3243.
17. Doulgerakis D, Moyssakis I, Kapelios CJ, Eleftheriadou I, et al. Cardiac Autonomic Neuropathy Predicts All-Cause and Cardiovascular Mortality in Patients With End-Stage Renal Failure: A 5-Year Prospective Study. *Kidney Int Rep.* 2017; 2(4):686–694.
18. Kosmadakis G, Albaret J, da Costa Correia E, Somda F, Aguilera D: Gastrointestinal Disorders in Peritoneal Dialysis Patients. *Am J Nephrol* 2018; 48:319–325.
19. Breda A, Budde K, Figueiredo A, et al. European Association of Urology: EAU guidelines on renal transplantation. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands 2022.
20. Baxi V, Jain A, Dasgupta D. Anaesthesia for renal transplantation: An update. *Indian J Anaesth.* 2009; 53:139–47.
21. Bateman DN, Gokal R. Metoclopramide in renal failure. *Lancet.* 1980; 1:982.
22. Capocasale E, De Vecchi E, Mazzoni M, et al. Surgical site and early urinary tract infections in 1000 kidney transplants with antimicrobial perioperative prophylaxis. *Transplan Proc.* 2014; 46:3455–8.
23. Orlando G, et al. One-shot versus multidose perioperative antibiotic prophylaxis after kidney transplantation: a randomized, controlled clinical trial. *Surgery*, 2015; 157:104.
24. Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. *Transplantation.* 2020; 104:S11–S103.
25. Peacock WF, Rafique Z, Singer AJ. Direct-Acting Oral Anticoagulants: Practical Considerations for Emergency Medicine Physicians. *Emerg Med Int.* 2016; 1781684.
26. Robertson E, Logan N, Pace N. Anesthesia for renal transplantation. *Anesthesia & Intensive Care Medicine* 2018; 19:552–6.
27. Nieuwenhuijs-Moeke G, Nieuwenhuijs V, Seelen M, Ploeg R, Leuvenink H, et al. Sevoflurane Based Anesthesia in Recipients Reduces 2 Year Acute Rejection in Living Donor Kidney Transplantation. Results from the VAPOR-Trial. *Am J Transplant* 2015; 15 Suppl 3.
28. Adams D, Tollinche L, Yeoh C et al. Short-term safety and effectiveness of sugammadex for surgical patients with end-stage renal disease: a two retrospective study. *Anaesthesia* 2020; 75:348–52.
29. Sandid MS, Assi A, Hall S. Intraoperative hypotension and prolonged operative time as risk factors for slow graft function in kidney transplant recipients. *Clin Transplant* 2006; 20:762–8.
30. Weinberg L, Harris L, Bellomo R, et al. Effects of intraoperative and early post operative normal saline or Plasma-Lyte 148 on hyperkalaemia in decreased donor renal transplantation: a double blind randomized trial. *Br J Addiction* 2017; 119:606–15.
31. Calixto Fernanades, Schricker T, et al. Perioperative fluid management in kidney transplantation: a black box. *Critical Care* 2018; 22(1):14
32. Nieto-Ríos JF, Ochoa-García CL, Serna-Campuzano A, et al. Time of Cold Ischemia and Delayed Graft Function in a Cohort of Renal Transplant Patients in a Reference Center. *Indian J Nephrol.* 2019; 29(1):8–14.
33. Opelz G, Döhler B. Multicenter analysis of kidney preservation. *Transplantation.* 2007; 83(3):247–53.
34. Reiterer C, Hu K, Slijvic, et al. Mannitol and renal graft injury in patients undergoing deceased donor renal transplantation – a randomized controlled clinical trial. *BMC Nephrology* 2020; 21(1):307.

35. Van de Laar SC, Schouten GN, et al. Effect of Mannitol on Kidney Function After Kidney Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplantation Proceedings* 2021; 53(7):2122–32.

36. Gingell-Littlejohn M, Koh H, Aitken E, Shiels PG, Geddes C, et al. Below-target postoperative arterial blood pressure but not central venous pressure is associated with delayed graft function. *Transplant Proc* 2013; 45:46–50.