

# Komplikacije nakon presađivanja bubrega

## Complications after kidney transplantation

Stela Živčić-Ćosić<sup>\*1</sup>, Zlatko Trobonjača<sup>2</sup>, Branka Sladoje-Martinović<sup>1</sup>, Lidija Orlić<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zavod za nefrologiju i dijalizu,  
Klinika za internu medicinu,  
Klinički bolnički centar Rijeka,  
Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

<sup>2</sup>Zavod za fiziologiju i imunologiju,  
Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

Prispjelo: 24. 5. 2010.

Prihvaćeno: 27. 9. 2010.

Adresa za dopisivanje:

**\*Dr. sc. Stela Živčić-Ćosić, dr. med.,**

Zavod za nefrologiju i dijalizu,

Klinika za internu medicinu,

Klinički bolnički centar Rijeka,

Tome Strižića 3, 51 000 Rijeka

e-mail: stela.zivcic.cosic@gmail.com

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

**Sažetak.** Za većinu bolesnika presađivanje bubrega najbolje je nadomjesno liječenje kod bubrežnog zatajenja, no ono je često povezano s razvojem komplikacija. Vodeći uzroci završnog zatajivanja bubrega (šećerna bolest, arterijska hipertenzija i ateroskleroza), starenje dijalitičke populacije te širenje kriterija za prihvatanje sve većeg broja primatelja i darivatelja organa značajno povećavaju morbiditet. U prvoj godini nakon presađivanja bubrega najčešći su uzroci gubitka presatka akutno odbacivanje, arterijska tromboza, primarna afunkcija presatka i smrt, dok se nakon prve godine najviše presadaka gubi zbog smrti bolesnika s funkcionirajućim presatkom te kronične nefropatije presatka. Prema podacima našeg centra (KBC Rijeka), tijekom proteklog 25-godišnjeg razdoblja srčanožilne bolesti su uzrokovale smrt u 44,8 % primatelja, infekcije u 20,1 % i zloćudni tumori u 8,4 % slučajeva, s time da u 17,5 % primatelja nije bio poznat uzrok smrti. U ovom radu opisane su najčešće komplikacije nakon presađivanja bubrega, načini njihovog otkrivanja i liječenja. Reakcija odbacivanja presatka zauzima značajno mjesto među uzrocima kronične nefropatije i gubitka funkcije presatka. Akutna reakcija odbacivanja uz današnje imunosupresivno liječenje javlja se u manje od 15 % bolesnika i većinom ima asimptomatski tijek, a porast koncentracije serumskog kreatinina je kasni i nespecifični pokazatelj. Radi ranog otkrivanja reakcije odbacivanja te drugih uzroka oštećenja presatka ispituju se metode imunskog praćenja koje, pored određivanja protutijela usmjerenih protiv stanica presatka i biljega stanične aktivacije, uključuju prikazivanje gena te određivanje bjelančevina i metabolita u krvi, mokraći i biopsatu presatka. Ove metode mogle bi omogućiti individualizaciju imunosupresivnog liječenja i pravodobno liječenje komplikacija, a time i poboljšanje rezultata liječenja presađivanjem bubrega.

**Ključne riječi:** akutna reakcija odbacivanja, imunosno praćenje, transplantacija bubrega

**Abstract.** Renal transplantation is the best replacement therapy for renal failure in most patients, but it is often associated with development of complications. The leading causes of end-stage renal failure (diabetes mellitus, arterial hypertension and atherosclerosis), aging of the population undergoing dialysis and widening of the acceptance criterias for both recipients and donors, significantly increase morbidity. During the first year after transplantation, most grafts are lost due to acute rejection, arterial thrombosis, primary graft non-function and death. After the first year, most grafts are lost due to death from other causes, but with a functioning graft, and chronic allograft nephropathy. According to the data collected in our institution during the last twenty-five years, cardiovascular diseases caused death in 44.8 % recipients, infection in 20.1 % and malignant tumors in 8.4 %, while in 17.5 % of cases, the cause of death was unknown. This paper addresses the etiology of the most common complications after renal transplantation. Acute allograft rejection is a significant cause of chronic nephropathy and graft loss. With available immunosuppressive treatments, it occurs in less than 15 % of patients, it is frequently asymptomatic and a rise in serum creatinine is a late and nonspecific marker. For early diagnosis of rejection and causes of graft damage, several methods of immune monitoring are investigated, including not only the determination of antibodies against the allograft and markers of cell activation, but also gene profiling and determination of proteins and metabolites in blood, urine and biopsy specimens. These methods could allow individualised immunosuppressive treatments and timely treatment of complications, leading to an improvement of results after renal transplantation.

**Key words:** acute rejection, immunologic monitoring, renal transplantation

## UVOD

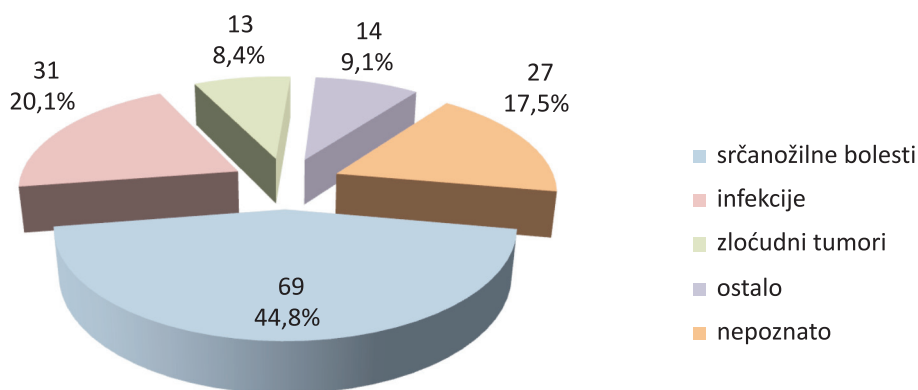
Za većinu bolesnika presađivanje bubrega najbolje je nadomjesno liječenje kod bubrežnog zatajenja, no ono ne pruža izlječenje nego je povezano s razvojem komplikacija. Šećerna bolest, arterijska hipertenzija i ateroskleroza, koji su vodeći uzroci završnog zatajivanja bubrega, te starenje dijalitičke populacije značajno povećavaju morbiditet<sup>1</sup>. Medijan dobi bolesnika koji su započeli liječenje dijalizom u RH 2008. bio je 67 godina, a najviše novih bolesnika bilo je u skupini od 70 – 79 godina<sup>2</sup>. Liječenje presađivanjem organa dodatno otežava širenje kriterija za prihvaćanje sve većeg broja primatelja i darivatelja organa. U prvoj godini nakon presađivanja bubrega najčešći su uzroci gubitka presatka akutno odbacivanje, arterijska tromboza, primarna afunkcija presatka i smrt bolesnika, dok se nakon prve godine najviše presađak gubi zbog smrti bolesnika s funkcionirajućim presatkom te kronične nefropatije presatka (engl. *chronic allograft nephropathy*, CAN). Najčešći uzroci smrti primatelja bubrežnog presatka su srčanožilne bolesti, infekcije i zloćudni tumori. Prema podacima našeg centra (KBC Rijeka), tijekom proteklog 25-godišnjeg razdoblja srčanožilne bolesti uzrokovale su smrt u 44,8 % primatelja, infekcije u 20,1 % i zloćudni tumori u 8,4 % slučajeva, s time da u 17,5 % primatelja nije bio poznat uzrok smrti (slika 1).

Za rano otkrivanje komplikacija nakon presađivanja bubrega potrebno je temeljito kliničko praće-

nje primatelja i funkcije presatka, koje uključuje redovite provjere rutinskih laboratorijskih nalaza, određivanje razine imunosupresivnih lijekova u krvi, citološki pregled sedimenta urina, bakteriološke pretrage, određivanje biljega citomegalovirusne i BK poliomavirusne infekcije. Poremećaji laboratorijskih parametara, primjerice hemograma, elektrolita, pokazatelja jetrene ili bubrežne funkcije, često su posljedica toksičnog djelovanja lijekova. Redovitim slikovnim metodama prikazivanja analiziraju se morfologija, prokrvljenost i

U prvoj godini nakon transplantacije najčešći su uzroci gubitka bubrežnog presatka akutno odbacivanje, arterijska tromboza, primarna afunkcija presatka i smrt bolesnika s funkcionirajućim presatkom. Nakon prve godine najviše se presađak gubi zbog kronične nefropatije presatka i smrti bolesnika. Najčešći uzroci smrti transplantiranih bolesnika su srčanožilne bolesti, infekcije i zloćudni tumori.

funkcija presatka. Kod ultrazvučnog pregleda doplerom u boji najčešće se izračunava indeks otpora (engl. *resistive indeks*, RI), dijeljenjem najveće sistoličke brzine (engl. *peak systolic velocity*, PSV) i brzine na kraju diastole s najvećom sistoličkom brzinom<sup>3,4</sup>. Kod ispitivanja dinamičkom scintigrafijom, većinom s <sup>99m</sup>Tc obilježenim merkaptacetiltriglicinom (MAG-3), analiziraju se perfuzijska (angiografska), parenhimska i eksk্রে-



Slika 1. Uzroci smrti u primatelja bubrežnog presatka u KBC-u Rijeka od 1985. do 2009.

Figure 1. Causes of death in renal transplant recipients in KBC Rijeka from 1985 to 2009

torna faza. Izračunava se indeks perfuzije koji predstavlja omjer između protoka krvi kroz ilijačnu arteriju i presađak, ili modifikacijom ove metode u našoj ustanovi (KBC Rijeka) kroz distalni dio aorte i presađak<sup>5,6</sup>. Povećanje bubrežnog presatka, te patološko povećanje indeksa otpora ili indeksa perfuzije mogu ukazivati na akutnu reakciju odbacivanja.

#### ODGOĐENO PREUZIMANJE FUNKCIJE PRESATKA

Neposredno nakon uspješnog presađivanja bubrega bolesnici imaju obilnu diurezu (poliurija) koja se u idućim danima postupno smanjuje, a koju prati brzo snižavanje koncentracije serumskog kreatinina. Obilna diureza može dovesti do hipovolemije te je, osobito u prva dva dana nakon presađivanja bubrega, potrebna primjerena nadoknada izgubljene tekućine. Kod akutne tubularne nekroze, koja je najčešći uzrok odgođenog preuzimanja funkcije presatka, često se nakon početnog uspostavljanja diureze neposredno po presađivanju bubrega, razvija oligurija. Ona je posljedica smanjenja glomerularne filtracije, opstrukcije tubula staničnim debrisom, prodora primarne mokraće kroz oštećene membrane proksimalnih tubula i porasta tlaka u međustaničnom prostoru. Oligurijom se, nakon presađivanja bubrega, označava satna diureza ispod 50 ml, pri čemu treba uzeti u obzir moguću ostatnu diurezu od vlastitih bubrega. Akutna tubularna nekroza većinom se oporavlja spontano tijekom nekoliko dana ili tjedana. U usporedbi s bolesnicima koji su prije transplantacije liječeni redovitom hemodijalizom (HD), učestalost odgođenog preuzimanja funkcije presatka manja je u bolesnika u kojih je učinjena preemtivna transplantacija (bez liječenja dijalizom), te u bolesnika koji su prethodno liječeni peritonejskom dijalizom (PD)<sup>7-9</sup>. Bolje uspostavljanje diureze u bolesnika koji su prije transplantacije liječeni peritonejskom dijalizom najvjerojatnije je posljedica boljeg hidracijskog statusa. Manja učestalost odgođenog preuzimanja funkcije presatka smanjuje potrebu za liječenjem dijalizom i može poboljšati preživljavanje presatka u ranom razdoblju nakon transplantacije.

Kod oligurije ili anurije treba isključiti druge uzroke pogoršanja ili gubitka funkcije presatka, pri-

mjerice akutnu reakciju odbacivanja, opstrukciju mokraćnih putova, propuštanje mokraće (engl. *leak*), poremećaj cirkulacije ili trombozu krvnih žila. Često je neophodan nastavak liječenja dijalizom, osobito kada postoji opasnost da se zbog hipovolemije razvije visoka arterijska hipertenzija i/ili plućni edem. Kada je neposredno nakon transplantacije bubrega potrebna dijaliza, bolesnici se mogu liječiti HD ili nastaviti PD. Kod liječenja PD u početku se moraju koristiti mali volumeni utoka i kraće zadržavanje otopine u trbuhu (engl. *dwell*). U ranom razdoblju nakon presađivanja bubrega postoji veća mogućnost za razvoj komplikacija PD kao što su peritonitis, infekcijske komplikacije vezane uz kateter, mehaničke komplikacije (malfunkcija katetera, propuštanje dijalizne tekućine), plućne komplikacije ili pojava poslijetransplantacijskog ascitesa<sup>10</sup>.

Kod poremećaja funkcije presatka slikovnim se metodama prikazivanja često može otkriti uzrok. Kod akutne tubularne nekroze može se prikazati zadovoljavajuću prokrvljenost presatka koja je u nerazmjeru sa smanjenjem diureze. Ultrazvučnim pregledom doplerom u boji može se ustanoviti povišen indeks otpora, kao nespecifičan pokazatelj, te smanjen ili obrnut dijastolički protok krvi. Pregled dinamičkom scintigrafijom također pokazuje zadovoljavajuću perfuziju i očuvano nakupljanje radiofarmaka u presatku, ali ne dolazi do izlučivanja radiofarmaka u odvodni sustav i mokraćni mjehur, a zbog slabog plazmatskog klirensa radiofarmaka vidljiva je i jaka pozadinska aktivnost. Indeks perfuzije je većinom u granicama normale. Slikovnim metodama prikazivanja presatka ne može se sa sigurnošću razlučiti akutnu tubularnu nekrozu od reakcije odbacivanja ili toksičnog djelovanja lijekova. K tome u bolesnika s odgođenim preuzimanjem funkcije presatka češće dolazi do razvoja akutne reakcije staničnog odbacivanja, te su neophodne ponovljene biopsije presatka.

#### KIRURŠKE KOMPLIKACIJE PRESAĐIVANJA BUBREGA

Klinička slika kirurških i nekirurških komplikacija nakon presađivanja bubrega može biti vrlo slična. Kod sumnje na reakciju odbacivanja treba isključiti vaskularne ili urološke komplikacije<sup>11-14</sup>. Slikovne metode prikazivanja mogu otkriti nakuplja-

nje tekućine oko presatka koje može ukazivati na limfocelu, urinom, hematoma ili apsces, a posljedno tome može se razviti hidronefroza i/ili oticanje noge. Za dokazivanje komplikacija na mokraćovodu i ureterocistoneostomiji koristi se antegradna ili retrogradna ureteropijelografija. Propuštanje mokraćne iz nepotpuno zatvorenog mokraćnog mjehura (urinska fistula) može se dokazati rendgenskom ili radionuklidnom cistografijom. Pregled kompjutoriziranom tomografijom može dati izvrsne patoanatomske podatke, no bolesnik se izlaže ionizirajućem zračenju i najčešće primjeni nefrotoksičnog jodnog kontrasta. Rjeđe se koristi ispitivanje magnetskom rezonancijom, uz relativno netoksično kontrastno sredstvo gadolinij, kojim se također mogu dobiti jasni anatomske podaci, te neinvazivno prikazati velike krvne žile i funkciju presatka.

Infekcija rane se zbog rutinske antibiotske zaštite, većinom cefalosporinom, javlja u manje od 1 % primatelja, češće u pretilih osoba. Liječenje se provodi ciljanom antibiotskom terapijom i kod postojanja kolekcije drenažom, uz cijeljenje rane *per secundam intentionem*.

Krvarenje se najčešće manifestira tijekom prva dva dana nakon kirurškog zahvata, a nastaje zbog oštećenja malih krvnih žila u hilusu presatka kod prepariranja organa, rjeđe zbog propuštanja na vaskularnoj anastomozi. Klinički pokazatelji uključuju pad hemograma, povećanu količinu dreniranog sekreta, oticanje u području rane i/ili krvarenje iz rane. Ultrazvučnim pregledom ili kompjutoriziranom tomografijom može se ustanoviti hematoma oko presatka. Ponekad je potrebna korekcija poremećaja zgrušavanja, transfuzija filtriranih eritrocita ili kirurška revizija. Krvarenje rijetko nastaje u kasnijem poslijeoperacijskom tijeku, primjerice zbog rupture mikotičke aneurizme, kada je u većine slučajeva potreban hitan kirurški zahvat i transplantektomija.

Limfocela nastaje zbog oštećenja limfnih žila kod presađivanja bubrega. Zbog pritiska na okolno tkivo, limfocela može uzrokovati hidronefrozu, trombozu duboke vene, oticanje noge, a može se prikazati i kao palpabilna tvorba. Limfocela se češće javlja nakon primjene TOR (engl. *target of rapamycin*) inhibitora u ranom poslijeoperacijskom razdoblju. Ultrazvučnim pregledom dokazuje se

kolekcija, a aspiracijom se dobiva bistra tekućina s visokim sadržajem bjelanjčevina i vrijednostima kreatinina sličnim onima u serumu. Liječenje ovisi o veličini limfocele i nastalim komplikacijama zbog pritiska na okolne strukture. Ono uključuje aspiraciju, većinom kod prisutne opstrukcije ili infekcije, instilaciju sklerozirajućeg sredstva (npr. povidon jodid, tetraciklini), perkutanu drenažu ili laparoskopsku drenažu u peritonejsku šupljinu.

Tromboza krvnih žila presatka nastaje većinom u prva dva do tri dana nakon presađivanja bubrega u 0,5 – 8,0 % primatelja. Rizik smanjuje trombofilaksa heparinom. Tromboza je većinom posljedica oštećenja intime arterije presatka ili ilijačne arterije tijekom postupka transplantacije, a u kasnijem tijeku može nastati zbog reakcije odbacivanja. Manifestira se naglim prestankom mokrenja i porastom serumskog kreatinina. Za otkrivanje arterijske tromboze potrebni su redoviti ultrazvučni pregledi doplerom u boji. Kod arterijske tromboze potreban je hitan kirurški zahvat, a većinom i transplantektomija.

Za razliku od arterijske, venska tromboza presatka očituje se smanjenjem diureze, makrohematurijom, oticanjem presatka i bolovima. Ultrazvučnim pregledom se ne može prikazati protok u renalnoj veni presatka, u dijestoli je obrnuti protok krvi kroz arteriju, a u rupturi kapsule bubrega postaje vidljiv hematoma oko presatka. Vrlo rijetko se funkcija presatka može spasiti trombektomijom i revizijom venske anastomoze, dok je u drugim slučajevima potrebno učiniti transplantektomiju.

Stenoza arterije presatka ili ilijačne arterije prije anastomoze (pseudorenalna stenoza) najčešće nastaje zbog razvijene ateroskleroze ili kao posljedica oštećenja tijekom postupka transplantacije. Klinički pokazatelji mogu biti pogoršanje funkcije presatka, arterijska hipertenzija, zadržavanje vode i soli s razvojem perifernih edema, te eritrocitoza. Ponekad se može čuti sistolički šum iznad presatka. Arterijsku stenozu može se otkriti ultrazvučnim pregledom, a dijagnozu treba potvrditi angiografijom. U liječenju se primjenjuje angioplastika i postavljanje stenta, ili kirurška revascularizacija.

Propuštanje mokraćne (*leak*) najčešće je posljedica ishemijske nekroze distalnog dijela presađe-

nog uretera ili tehničkih poteškoća kod spajanja uretera (ureterocystoneostomija). Klinički pokazatelji su smanjenje diureze, porast ili prestanak pada serumskog kreatinina, bolovi i oticanje u području rane i/ili povećana količina sekrecije na dren. U postavljanju dijagnoze može pomoći usporedna biokemijska analiza mokraće i dreniranog sekreta (visoka vrijednost kreatinina). Ultrazvučni pregled može pokazati kolekciju oko presatka koju treba aspirirati radi biokemijske i bakteriološke analize. Propuštanje mokraće može se dokazati intravenskom infuzijom indigo karmina kojim se sekret oboji plavkasto, radioizotopskim ispitivanjem bubrega ili cistografijom. Većinom je potreban kirurški zahvat, primjerice zatvaranje mjesta propuštanja mokraće, ureteropijelostomija s nativnim mokraćovodom ili pijelileocistoplastika.

Opstrukcija mokraćnog sustava često je posljedica začepjenja urinskog katetera ugrušcima krvi, tehničke greške kod implantacije mokraćovoda ili nastaje zbog pritiska izvana, primjerice limfocelom. Proširenje odvodnog kanalnog sustava može biti i posljedica poslijeoperacijskog edema na ureterocystoneostomiji, punog mokraćnog mjehura, reakcije odbacivanja ili infekcije. U kasnijem tijeku opstrukcija može biti uzrokovana fibrozom mokraćovoda, koja može nastati zbog ishemije, reakcije odbacivanja ili infekcije BK poliomavirusom. Zbog opstrukcije dolazi do naglog smanjenja ili potpunog prestanka mokrenja, a ultrazvučnim pregledom može se utvrditi hidronefroza presatka. Većinom treba postaviti perkutanu nefrostomiju i učiniti nefrostomogram radi prikazivanja mjesta opstrukcije. Liječenje ovisi o uzroku i mjestu opstrukcije, a najčešće je kirurško. Ponekad se stenozu može otkloniti dilatacijom balonom ili postavljanjem stenta.

#### REAKCIJA ODBACIVANJA PRESATKA

Reakcija odbacivanja presatka definirana je kao akutno pogoršanje funkcije presatka koje je posljedica specifičnih strukturnih promjena. Ona se uz današnje imunosupresivno liječenje javlja u manje od 15 % bolesnika<sup>15</sup>. Najčešće se razvija u ranom razdoblju nakon presađivanja i većinom ima asimptomatski tijek, a porast koncentracije serumskog kreatinina je kasni i nespecifični poka-

zatelj. Na temelju kliničke slike, laboratorijskih i slikovnih metoda prikazivanja te analize bioptata presatka može se utvrditi je li u podlozi poremećene funkcije presatka reakcija odbacivanja, infekcija, toksičnost lijekova, kirurška i/ili druga komplikacija. Pored zastanka u padu ili porasta koncentracije serumskog kreatinina, klinički se može utvrditi smanjenje diureze, porast krvnog tlaka, tjelesne težine, povećanje i/ili bolnost presatka te vrućica. Reakcija odbacivanja presatka može biti slična toksičnom djelovanju inhibitora kalcineurina, jer smanjenje glomerularne filtracije i reapsorpcije natrija u tubulima može dovesti do porasta tjelesne težine i pojave edema, ili se također može očitovati neoliguričnim pogoršanjem funkcije presatka. Akutnu reakciju odbacivanja mogu pratiti i simptomi slični onima kod gripe ili infekcije gornjih dišnih putova. Porast tjelesne temperature nespecifičan je znak koji može biti također posljedica infekcije, atelektaze i/ili reakcije na lijek. Kod pijelonefritisa može, kao i kod reakcije odbacivanja, presadak biti povećan i bolno osjetljiv, a najčešće se uočava i porast koncentracije serumskog kreatinina. Izuzetno rijetko, ubrzo nakon postavljanja vaskularnih anastomoz, nastaje hiperakutna reakcija odbacivanja koja može dovesti do ruptur presatka, što zahtijeva hitni kirurški zahvat i većinom transplantektomiju. Ponavljanjem križne probe između darivatelja i primatelja mogu se kod reakcije odbacivanja posredovane protutijelima dokazati specifična protutijela protiv darivatelja, a ponekad se mogu utvrditi pokazatelji intravaskularne koagulacije. Slikovne metode ispitivanja funkcije presatka kod reakcije odbacivanja mogu pokazati izrazito oslabljenu ili odsutnu perfuziju presatka, njegovo povećanje, porast indeksa otpora i indeksa perfuzije, no one ne mogu pomoći u razlikovanju između brojnih mogućih uzroka pogoršanja funkcije presatka. Dijagnozu reakcije odbacivanja treba patohistološki potvrditi, a analiza bioptata je značajna za odabir intenziteta i prognozu uspjeha liječenja reakcije odbacivanja. Većinom se radi ultrazvukom vođena biopsija bubrega pod lokalnom anestezijom. Već se brzim analizom smrznutog preparata pod svjetlosnim mikroskopom, neposredno nakon biopsije, mogu diferencirati histološki pokazatelji reakcije odbacivanja. Preostali dio bioptata analizi-

ra se standardno pod svjetlosnim, imunofluorescentnim i elektronskim mikroskopom. Za opis patohistoloških promjena dogovorno se koristi međunarodna klasifikacija (Banff) koja je revidirana 2007. i koja razlikuje šest kategorija: 1. normalan nalaz; 2. promjene posredovane protutijelima: odlaganje C4d bez morfoloških značajki akutnog odbacivanja, akutnu i kronično aktivnu reakciju odbacivanja posredovanu protutijelima; 3. granične promjene; 4. reakciju odbacivanja posredovanu limfocitima T, akutnu i kronično aktivnu; 5. intersticijsku fibrozu i tubularnu atrofiju (raniji naziv kronična nefropatija presatka); 6. ostalo<sup>16</sup>.

Akutna reakcija odbacivanja je najčešće staničnog tipa, a karakterizirana je intersticijskim infiltratom mononuklearnim stanicama, ponekad i eozinofilima, te prekidom tubularne bazalne membrane infiltrirajućim stanicama (tubulitis). Imunohistološki pregled pokazuje veći broj infiltriranih mononuklearnih stanica koje su pozitivne na MHC (engl. *major histocompatibility complex*) molekule razreda II i interleukin-2 recetor (IL-2R). Akutnu humoralnu reakciju odbacivanja ili reakciju odbacivanja posredovanu protutijelima karakterizira bubrenje endotela kapilara, fibrinoidna nekroza arteriola, fibrinski trombi u glomerularnim kapilarama, te u teškim slučajevima jasna kortikalna nekroza. Revizijom kriterija međunarodne klasifikacije Banff 2004. dogovoreno je da su za dijagnozu reakcije odbacivanja posredovane protutijelima potrebna tri od sljedeća četiri kriterija: poremećaj funkcije presatka, histološki znaci oštećenja tkiva, pozitivno bojanje na C4d komponentu komplemента i dokaz donor-specifičnih protutijela<sup>17,18</sup>. Ovisno o tome radi li se o odbacivanju posredovanom stanicama i/ili protutijelima, u liječenju se koriste pulsne doze kortikosteroida, monoklonska ili poliklonska protutijela, promjena imunosupresivnog liječenja održavanja (doze ili vrste lijeka) te druge metode liječenja<sup>19,20</sup>.

Ponekad se histološki teško može razlikovati akutnu reakciju odbacivanja posredovanu protutijelima od teške akutne reakcije odbacivanja staničnog tipa, a tumačenje nalaza dodatno otežava činjenica da se obje reakcije mogu odvijati istodobno. U 30 % klinički stabilnih primatelja bubrežnog presatka mogu se naći histološki znaci

odbacivanja bez jasnog pogoršanja funkcije presatka. Ove subkliničke reakcije odbacivanja mogu otkriti ponovljene analize bioptata presatka (npr. protokol biopsije). Opisano je da njihovo suzbijanje kortikosteroidima poboljšava dugoročno preživljavanje presatka<sup>21-24</sup>. Ponekad se vrlo teško razlikuje akutna reakcija odbacivanja od BK virusne nefropatije, poliomavirusnog tubulointersticijskog nefritisa. Nije poznato je li tubulitis samo odraz upalnog odgovora na virusnu infekciju ili je ona potakla imunosni odgovor i reakciju odbaci-

Reakcija odbacivanja uzrokuje akutno, većinom asimptomatsko pogoršanje funkcije bubrežnog presatka. Ona se dokazuje patohistološkom analizom bioptata koja je značajna i za odabir intenziteta imunosupresivnog liječenja. Stanični tip reakcije odbacivanja obilježava intersticijski infiltrat mononuklearnim stanicama i tubulitis, a odbacivanje posredovano protutijelima pozitivno bojanje C4d komponente komplemента u bioptatu te dokaz donor-specifičnih protutijela u serumu primatelja.

vanja<sup>25</sup>. Ova dva stanja treba razlikovati jer je akutna reakcija odbacivanja uglavnom posljedica preslabe imunosupresije, dok BK virusna nefropatija povoljno reagira na smanjenje imunosupresije.

#### INFEKCIJE

Infekcije su posljedica nespecifičnog imunosupresivnog liječenja i značajan uzrok smrti u primatelja bubrežnog presatka<sup>2,26,27</sup>. Specifične infekcije imaju karakteristično vrijeme pojavljivanja. Neposredno nakon transplantacije manifestiraju se infekcije koje su uobičajene i kod drugih kirurških zahvata (npr. infekcija rane, uroinfekcija, upala pluća) te infekcije koje su presatkom prenesene s darivatelja. U kasnijem tijeku razvijaju se oportunističke infekcije kojima pogoduje intenzivno imunosupresivno liječenje u ranom razdoblju nakon presađivanja. Neke oportunističke infekcije mogu perzistirati vrlo dugo ili nastati kod ponovnog povećanja intenziteta imunosupresije, osobito ako u ranom poslijetransplantacijskom razdoblju nije primijenjena kemoprofilaksa. Kod primatelja u kojih je stabilna funkcija presatka i značajno smanjena doza imunosupresivnih lijekova

va, vrste infekcija su slične onima u općoj populaciji. Radi smanjenja učestalosti infekcija perioperativno se rutinski daje antibiotik, a peroralni antimikotik za zaštitu od kandidijaze nastavlja se do smanjenja intenziteta imunosupresije. U prvim mjesecima nakon presađivanja bubrega i nakon primjene protutijela koja uzrokuju depleciju limfocita T indicirana je profilaksa citomegalovirusne (CMV) infekcije (val)ganciklovirom ili drugim antivirusnim lijekom, osim ako su darivatelj i primatelj serološki negativni. Tijekom prva tri do šest mjeseci nakon presađivanja ili šest tjedana nakon liječenja akutne reakcije odbacivanja preporučuje se zaštita od infekcije s *Pneumocystis jirovecii* (raniji naziv *Pneumocystis carinii*) trimetoprim-sulfametoksazolom. Savjetuje se cijepljenje primatelja bubrežnog presatka protiv uzročnika gripe i pneumokoka.

Nakon presađivanja bubrega većinom nastaju bakterijske infekcije (80 %). Najčešće se radi o infekcijama mokraćnog sustava sa sekundarnom bakterijemijom, osobito u bolesnika s anatomskim ili funkcionalnim poremećajima mokraćnog mjehura te u dijabetičara. Često se razvijaju ozbiljne infekcije gram-negativnim bakterijama i multirezistentnim uzročnicima (npr. vankomicin-rezistentan enterokok, meticilin-rezistentan zlatni stafilokok). Infekcija mikobakterijem tuberkuloze je kod imunosuprimiranih bolesnika često vrlo ozbiljna i diseminirana. Među gljivičnim infekcijama česta je kandidijaza, a rjeđe su infekcije parazitima. Virusne infekcije u primatelja bubrežnog presatka mogu biti također vrlo ozbiljne. Manifestiraju se najčešće od drugog do sedmog mjeseca nakon presađivanja bubrega. Česti uzročnici su humani herpes virusi (HHV), osobito CMV i herpes simpleks virus, te BK poliomavirus. Virusne infekcije mogu izazvati kroničnu jetrenu bolest (npr. B i C hepatitis), a povezuju se i s nastankom zloćudnih tumora (npr. Epstein-Barr virus s poslijetransplantacijskom limfoproliferativnom bolesti, HHV-8 s Kaposijevim sarkomom).

CMV infekcija značajan je uzrok pobola i smrti u bolesnika nakon presađivanja bubrega. Većinom nastaje nakon prvog mjeseca od transplantacije, a rizik za razvoj simptomatske infekcije tj. CMV bolesti raste s intenzitetom primijenjene imunosupresije. Najveći rizik za razvoj CMV infekcije/

bolesti i kraće preživljavanje bubrežnog presatka imaju seronegativni primatelji od seropozitivnih darivatelja organa<sup>28</sup>. U prevenciji CMV infekcije koristi se opća profilaksa ili preemtivno liječenje. Kod opće profilakse daje se antivirusni lijek svim primateljima bubrežnog presatka u kojih je povećan rizik za CMV infekciju, najčešće tijekom 3 do 6 mjeseci<sup>29-31</sup>. Preemtivno liječenje uključuje učestalo određivanje biljega CMV infekcije radi ranog otkrivanja replikacije virusa i uvođenja antivirusnog liječenja. Prednost se daje općoj profilaksi CMV infekcije, jer smanjuje učestalost i odgađa nastup CMV infekcije, ublažava CMV bolest, smanjuje učestalost akutnih reakcija odbacivanja i reakcija odbacivanja rezistentnih na kortikosteroide, te omogućuje dulje preživljavanje presatka<sup>30,32-34</sup>. CMV bolest može se manifestirati nespecifičnim febrilnim sindromom (npr. vrućica, umor, leukopenija, atipična limfocitoza i/ili trombocitopenija), ili znacima invazivne bolesti koja najčešće zahvaća pluća, jetru, probavni sustav ili bubrežni presadak. CMV infekcija može imunomodulacijom dovesti do drugih oportunističkih infekcija, oštećenja i/ili odbacivanja presatka te do limfoproliferativne bolesti. Dijagnoza CMV infekcije se najčešće postavlja određivanjem pp65 antigena u limfocitima periferne krvi, CMV deoksiribonukleinske kiseline (DNK) u krvi reakcijom lančane polimeraze (PCR, engl. *polymerase chain reaction*), te kulturom tkiva. U liječenju se najčešće koristi ganciklovir ili valganciklovir, uz smanjenje intenziteta imunosupresije, a u rezistentnih uzročnika cidofovir ili foskarnet<sup>31,35</sup>.

BK poliomavirus (BKV) je ubikvitarni poliomavirus koji uzrokuje latentnu infekciju presatka koja se uz imunosupresivno liječenje može reaktivirati. Infekcija BKV može uzrokovati nefropatiju, tubulointersticijski nefritis s disfunkcijom presatka, a može dovesti i do suženja mokraćovoda, te naposljetku gubitka funkcije presatka. Može se zamijeniti s akutnom reakcijom odbacivanja, a liječenje je suprotno, tj. dozu imunosupresije treba smanjiti. Osobito tijekom prve godine nakon presađivanja bubrega, te kod svakog nejasnog pogoršanja funkcije presatka ili nakon liječenja reakcije odbacivanja treba kvantitativno određivati BKV DNK u plazmi i mokraći bolesnika. Citološkim pregledom sedimenta urina mogu se vidjeti karakteristične

tubularne stanice (engl. *decoy cells*). Dijagnoza BKV nefropatije postavlja se na temelju patohistološke analize bioptata presatka kojom se mogu ustanoviti virusna inkluzijska tjelešca u stanicama bubrežnih tubula ili se prisustvo BKV može dokazati primjenom unakrsno djelujućeg protutijela protiv SV40 (engl. *simian virus 40*) ili imunohistološkim bojanjem na SV40 T antigen. Liječenje BKV nefropatije provodi se smanjenjem imunosupresije, ali uz temeljito praćenje funkcije presatka radi pravovremenog otkrivanja moguće reakcije odbacivanja. Opisano je i da niska doza leflunomida ili ciclofovira može biti učinkovita<sup>31,36,37</sup>.

### SRČANOŽILNE BOLESTI

Srčanožilne bolesti vodeći su uzrok smrti u primatelja bubrežnog presatka<sup>2,26</sup>. Uznapredovala ateroskleroza najčešće dovodi do srčanog infarkta, kongestivnog srčanog zatajenja, moždanog udara, ishemičnog kolitisa ili periferne žilne bolesti. Pored čimbenika rizika koji su nazočni u općoj populaciji, u primatelja bubrežnog presatka aterosklerozi dodatno pospješuju čimbenici kroničnog bubrežnog zatajenja, hipertrofija lijeve klijetke i fibroza miokarda. Incidencija arterijske hipertenzije je u primatelja bubrežnog presatka 50 – 90 %<sup>38-40</sup>. Visoki krvni tlak može biti posljedica liječenja inhibitorima kalcineurina ili kortikosteroidima, disfunkcije bubrežnog presatka, oštećenja krvnih žila presatka ili arterija koje dovode krv u presadak, te čimbenika koji su vezani uz prisustvo vlastitih bubrega<sup>41-44</sup>. Ubrzanoj aterosklerozi i disfunkciji presatka također pogoduje razvoj hiperlipidemije i poslijetransplantacijske šećerne bolesti. Ova stanja češća su kod primjene inhibitora kalcineurina, kortikosteroida ili TOR inhibitora, a mogu se ublažiti ili otkloniti modifikacijom imunosupresivnog liječenja. U cilju smanjenja srčanožilnog morbiditeta potrebno je rano otkriti i primjereno liječiti arterijsku hipertenziju, ishemičnu bolest srca, šećernu bolest i dislipidemiju, smanjiti prekomjernu tjelesnu težinu i prekinuti pušenje. Pokazalo se da statini značajno snižavaju vrijednosti lipida u primatelja bubrežnog presatka te da postoji tendencija smanjenja štetnih kardiovaskularnih događaja, međutim, nije se uspjelo dokazati dulje preživljavanje bubrežnog presatka niti smanjenje ukupnog mortaliteta<sup>45-47</sup>.

Eritrocitozu, koja se javlja u do 20 % primatelja bubrežnog presatka, treba liječiti ACE-inhibitorima, blokatorima angiotenzinskih receptora, teofilinom, a u rezistentnim slučajevima i venepunkcijama. Važno je kod eritrocitoze isključiti postojanje stenozе arterije presatka<sup>48</sup>.

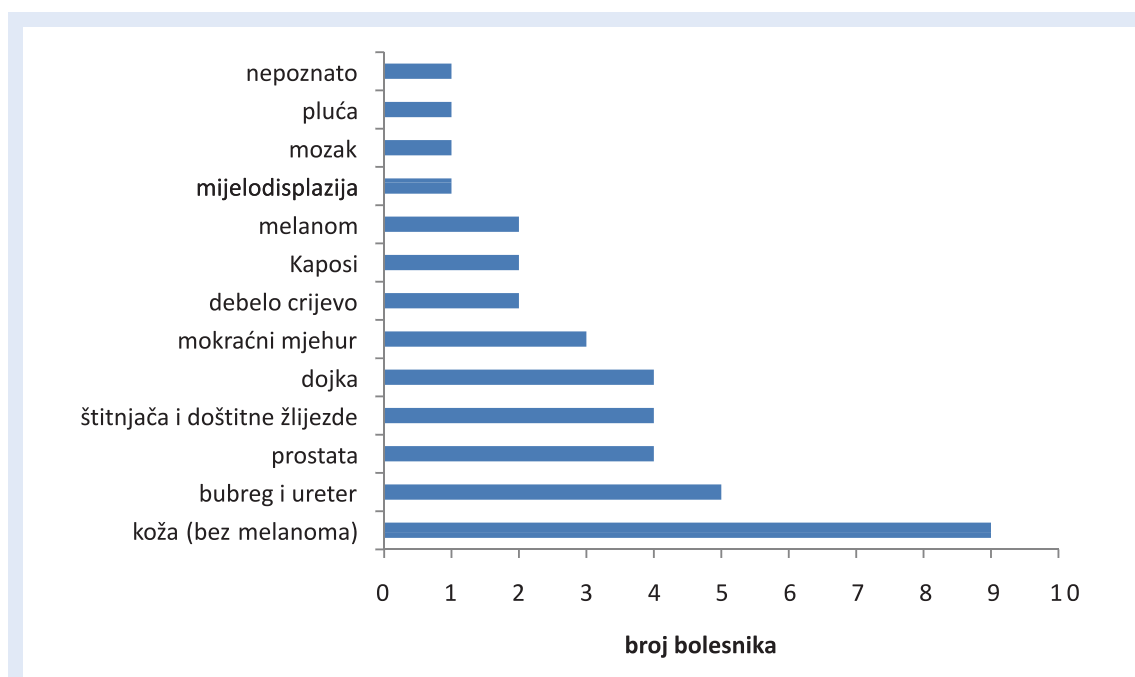
### ŠEĆERNA BOLEST

Šećerna bolest vodeći je uzrok kroničnog bubrežnog zatajenja, a kumulativna incidencija u primatelja bubrežnog presatka liječenih inhibitorima kalcineurina i kortikosteroidima nakon prve godine od transplantacije iznosi do 30 %. Čimbenici rizika uključuju liječenje TOR inhibitorima, stariju dob primatelja, infekciju C hepatitisom, epizode akutnog odbacivanja, pretilost i genetske čimbenike. Šećernu bolest treba rano otkriti jer je ponekad reverzibilna i primjereno liječiti, čime se može značajno poboljšati preživljavanje presatka i bolesnika<sup>48</sup>.

### ZLOĆUDNI TUMORI

Zloćudni tumori čest su uzrok morbiditeta i mortaliteta u primatelja bubrežnog presatka, a javljaju se češće nego u pripadnika opće populacije ili bolesnika na liječenju redovitim dijalizom<sup>26,49,50</sup>. Među čimbenicima rizika posebno se ističu dob, imunosupresivno liječenje, kronične virusne infekcije i pušenje. Imunosupresivni lijekovi mogu oštetiti DNK i dovesti do maligne transformacije stanica, te pogodovati proliferaciji tumorskih stanica. U primatelja bubrežnog presatka osobito su česti karcinomi kože i usana, prvenstveno karcinom pločastih stanica koji se povezuje s infekcijom humanim papiloma virusom. Značajnu ulogu u nastanku ovih karcinoma ima izlaganje suncu. Učestaliji su i zloćudni tumori mokraćnog sustava koji se mogu otkriti rutinskim ultrazvučnim pregledom (slika 2). Kaposijev sarkom, koji se javlja češće u primatelja bubrežnog presatka, povezuje se s HHV8 infekcijom. Većinom se razvija na koži, a u 40 % ima diseminirani oblik. U liječenju se primjenjuju retinoidi i konvencionalna kemoterapiju uz smanjenje doze imunosupresiva, a u novije vrijeme se opisuje zadovoljavajući učinak kod primjene sirolimusa. Poslijetransplantacijska limfoproliferativna bolest (PTLB), većinom CD20<sup>+</sup> B-stanični limfom, povezuje se s EBV infekcijom, a





**Slika 2.** Zloćudni tumori u primatelja bubrežnog presatka u KBC-u Rijeka od 1985. do 2009.

**Figure 2.** Malignant tumors in renal transplant recipients in KBC Rijeka from 1985 to 2009

javlja se češće nakon primjene antilimfocitnih protutijela ALG, OKT3 i alemtuzumaba. PTLB obično zahvaća limfne čvorove, iako se često razvija i ekstranodalno, a može imitirati akutnu reakciju odbacivanja presatka. Pored ukidanja ili izrazitog smanjenja intenziteta imunosupresije, povoljan učinak ima rituksimab. Preživljavanje primatelja bubrežnog presatka sa zloćudnim tumorom je loše, a mogućnosti liječenja su ograničene zbog prisustva presatka ili komorbiditeta. Preventivnim mjerama i redovitim pregledima može se smanjiti incidencija ili rano otkriti zloćudne bolesti, a time smanjiti pobol i smrtnost bolesnika.

#### KRONIČNA NEFROPATIJA PRESATKA

Svi primatelji bubrežnog presatka moraju biti promatrani kao bolesnici s kroničnim bubrežnim zatajenjem. Oni mogu imati brojne komplikacije kroničnog bubrežnog zatajenja (primjerice srčanožilnu bolest, anemiju, koštanu bolest), a većina ima oštećenu funkciju bubrežnog presatka (CAD, engl. *chronic allograft dysfunction*). Najčešći uzroci kasnog gubitka presatka su smrt bolesnika s funkcionirajućim presatkom i kronična nefropatija presatka (CAN, engl. *chronic allograft nephropathy*). Komplikacije KBZ i komorbiditet u bole-

snika s uznapredovanim oštećenjem funkcije bubrežnog presatka treba liječiti kao i u bolesnika s KBZ nativnih bubrega. Liječenje dijalizom treba započeti na vrijeme, a nema dovoljno podataka o prednosti jedne od metoda dijalize<sup>51</sup>.

Kronična neuropatija presatka posljedica je kumulativnog oštećenja od strane imunoloških čimbenika (npr. reakcije odbacivanja, nedostatno imunosupresivno liječenje) i neimunoloških čimbenika (npr. dob i vrsta darivatelja, veličina presatka, trajanje ishemije, nefrotoksičnost lijekova, arterijska hipertenzija, hiperlipidemija, infekcije, stenoza arterija za presadak, povratna ili novonastala glomerularna bolest, pušenje)<sup>52</sup>. Proteinurija je nakon presađivanja bubrega najčešće uzrokovana kroničnom nefropatijom presatka (60%), zatim povratnim (15%) i novonastalim (10%) glomerulonefritom. Najveću sklonost recidivirati imaju idiopatska fokalna glomerularna skleroza, IgA nefropatija, dijabetes, mezangioproliferativni glomerulonefritis, membranozna nefropatija te hemolitičko-uremijski sindrom ili trombotička trombocitopenična purpura. Rano otkrivanje glomerulonefritisa je od posebnog značaja, jer se može suzbiti primjerenim liječenjem (npr. plazmafereza kod fokalne glomeruloskleroze)<sup>53</sup>.

Kod kronične nefropatije presatka, njegova funkcija tijekom vremena progresivno slabi. Ultrazvučni pregled otkriva umanjen presadak sa stanjenom, često ehogenijom korom, te nespecifični porast indeksa otpora. Na dinamičkoj nefroscintigrafiji vidi se oslabljena perfuzija presatka (povišen indeks perfuzije), pomak vrha renograma udesno i oslabljeno izlučivanje radiofarmaka. Glomerularnu filtraciju može se odrediti dietilentriaminopentaocetnom kiselinom (DTPA) ili etilendiaminotetraocetnom kiselinom (EDTA), koje su označene radioizotopom, a kojima klirens odgovara klasičnom klirensu inulina. Patohistološkom analizom bioptata mogu se vidjeti kronične promjene u vidu tubulointersticijske fibroze i atrofije tubula, proliferacije fibrocinocita i zadebljanja stijenki arterija sa suženjem lumena, te glomerularne skleroze. Ponekad se mogu otkriti i druga stanja koja uzrokuju poremećaj funkcije presatka i koja zahtijevaju primjereno liječenje, na primjer akutna tubularna nekroza, toksičnost inhibitora kalcineurina, infekcija, novonastala glomerulopatija ili povrat osnovne bolesti.

#### KOŠTANA BOLEST

U primatelja bubrežnog presatka koštana bolest se liječi kao i kod bolesnika s kroničnim bubrežnim zatajenjem. Kod tercijarnog hiperparatireoidizma preporučuje se praćenje tijekom prve godine nakon transplantacije jer bolest može spontano regresirati. U primatelja bubrežnog presatka visoka je učestalost osteoporoze, osobito u dijabetičara. Najveći gubitak koštane mase prati se tijekom prve godine nakon transplantacije. U čimbenike rizika ubraja se liječenje inhibitorima kalcineurina i kortikosteroidima, ranija bubrežna koštana bolest, perzistentni hiperparatireoidizam, hipogonadizam, metabolička acidoza i pušenje. Liječenje uključuje modifikaciju doze i vrste imunosupresivnih lijekova, nadoknadu kalcija i vitamina D, liječenje hipogonadizma, metaboličke acidoze i primjenu bifosfonata. Avaskularna nekroza ili osteonekroza mogu nastati zbog dugotrajnog uzimanja kortikosteroida. U 90 % slučajeva zahvaćena je glavica bedrene kosti, a manifestira se bolovima u kuku ili preponi. U većine bolesnika potrebna je ugradnja endoproteze kuka.

#### ISPITIVANJA METODA IMUNOSNOG PRAĆENJA RADI INDIVIDUALIZACIJE IMUNOSUPRESIVNOG LIJEČENJA I SMANJENJA UČESTALOSTI KOMPLIKACIJA

Brojni čimbenici primatelja, darivatelja i samog postupka transplantacije utječu na preživljavanje presatka i razvoj komplikacija. Standardna patohistološka analiza bioptata presatka podložna je individualnim razlikama u interpretaciji, a istovremeno uzeti bioptati s različitih mjesta presatka mogu pokazivati različite patološke promjene. Postoje i ograničenja u pogledu praga osjetljivosti i specifičnosti, utvrđivanja aktivnosti procesa oštećenja i prognostičkog značaja. Intenzivno se istražuju tehnike imunosnog praćenja koje pored određivanja protutijela usmjerenih protiv stanica presatka i biljega stanične aktivacije, uključuju prikazivanje gena te određivanje bjelančevina i metabolita u krvi, mokraći i bioptatu presatka.

Prije presađivanja rutinski se provjerava postoje li u primatelja anti-HLA protutijela (PRA, engl. *panel reactive antibodies*). Prisustvo limfocitotoksičnih protutijela izotipa IgG usmjerenih protiv HLA molekula razreda I, osobito ako uz njih postoje i protutijela na molekule razreda II, ukazuje na lošiju prognozu u pogledu preživljavanja presatka<sup>54,55</sup>. U tijeku su ispitivanja drugih non-HLA protutijela na reakciju odbacivanja presatka koja mogu biti usmjerena na različite antigene sporednog sustava tkivne podudarnosti, kao što su primjerice MICA i MICB (engl. *major histocompatibility complex class I-related chain A i B*), receptori na endotelu krvnih žila i adhezijske molekule. MICA i MICB su polimorfni geni koji kodiraju molekule koje su slične molekulama MHC razreda I, a izražavaju se na površini epitelnih stanica i stimuliraju proizvodnju protutijela. Ranija senzibilizacija primatelja bubrega na MICA antigene udružena je s povećanom učestalošću gubitka presatka, uključujući i bolesnike s dobrom podudarnošću u HLA sustavu<sup>56-58</sup>. Pokazalo se i da je povećan izražaj MICB u bubrežnom presatku udružen s indukcijom izražaja antigena HLA razreda II, leukocitnom infiltracijom te staničnim stresom, što može značajno pridonijeti aloimunskom odgovoru<sup>59</sup>. Budući da non-HLA protutijela mogu aktivirati komplement, induciraju čitav niz

različitih mehanizama oštećenja presatka, što ukazuje na složenost njihovog djelovanja u akutnim i kroničnim reakcijama odbacivanja<sup>60,61</sup>. Opisano je da neka protutijela ne izazivaju odbacivanje, kao primjerice prijetransplantacijsko prisustvo IgA-anti-Fab protutijela, nego zaštićuju presadak i smanjuju učestalost reakcije odbacivanja<sup>62</sup>.

U tijeku su ispitivanja značaja biljega stanične aktivacije (citokini, bjelančevine) u krvi, mokraći ili bioplatu presatka, primjerice topljive CD30 molekule, cirkulirajućeg topljivog IL-2R te topljivih adhezijskih molekula<sup>63-65</sup>. Opisano je da se određivanjem razine topljive CD30 molekule, biljega aktivacije limfocita, već u prvom tjednu nakon presađivanja može razlikovati bolesnike koji će razviti reakciju odbacivanja od onih s urednim kliničkim tijekom, što je osobito važno kod bolesnika s akutnom tubularnom nekrozom<sup>63</sup>. Uočeno je i da povećanje serumskog CD30 i neopterinu tijekom prve godine nakon presađivanja može ukazati na kasniji razvoj kronične nefropatije presatka<sup>66</sup>. Opisano je da je izražaj Tribbles-1, biljega antigen predočnih i endotelinih stanica, značajno povećan u krvi i tkivu presatka bolesnika s kroničnom protutijelima posredovanom reakcijom odbacivanja<sup>67</sup>.

Aktivacija stanica pojačava izražaj gena čiji su proizvodi važni za razaranje presatka. Povećava se razina glasničke ribonukleinske kiseline (mRNK), prvenstveno za proapoptotične tvari kao što su perforin, granzim B i Fas-L u krvi, mokraći ili bioplatu presatka<sup>68-71</sup>. Gen *Foxp3* je transkripcijski regulator koji inducira nastanak fenotipa regulacijskih limfocita T. Ispitivanja su pokazala da razina granzima B i *Foxp3* u mokraći ima dijagnostički i prognostički značaj u bolesnika s akutnim staničnim odbacivanjem presatka<sup>72</sup>. *Foxp3*<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> limfociti T često se nađu u presatku tijekom reakcije odbacivanja, međutim, smatra se da imaju i zaštitnu ulogu te da mogu inducirati toleranciju prema presatku<sup>73</sup>. Genotipska razlika u aktivnosti enzima, koji su važni za metabolizam immunosupresivnih lijekova, također uzrokuje velike razlike u farmakokinetici ovih lijekova. Na primjer, aktivnost enzima tiopurinmetiltransferaze ponekad je toliko snižena da je potrebno smanjiti dozu azatioprina na svega jednu desetinu<sup>74</sup>. T-331C poli-

morfizam *UGT1A9* gena određuje farmakokinetiku mikofenolne kiseline, a genotip za kalcineurin određuje nefrotoksičnost ciklosporina<sup>75,76</sup>.

Pored prikazivanja izražaja gena u bubrežnim bioplatima istražuju se različite bjelančevine i metaboliti koji su različito zastupljeni kod određenih fizioloških ili patofizioloških stanja, a koji mogu ukazati na razvoj kroničnog odbacivanja prije pojave kliničkih i histoloških pokazatelja. Za određivanje izražaja gena (transkriptomika), bjelančevina (proteomika) i metabolita (metabolomika) koriste se brojne nove tehnologije, pojedinačno ili u kombinaciji, koje uključuju DNK *microarray* analize, reakciju lančane polimeraze (PCR), multi-dimenzionalnu gel-elektroforezu, novije metode spektroskopije, tehnike s magnetskom rezonancijom, radionuklidima, laserskom svjetlosti i kulturom stanica. Ovim metodama pokušavaju se otkriti, kvantificirati i pratiti biomarkeri (geni, bjelančevine/peptidi, metaboliti) u stanicama, tkivima i tjelesnim tekućinama, koji ukazuju na urednu funkciju presatka, reakciju odbacivanja, upalu ili kroničnu nefropatiju presatka. Navedene metode omogućuju istovremeno određivanje stotina tisuća biljega, primjerice RNK transkripta, staničnih proizvoda, topljivih citokina i bjelančevina koji prikazuju složeni obrazac brojnih međudjelovanja. Genomika, proteomika i metabolomika otvaraju nove mogućnosti ranog otkrivanja i liječenja raznih bolesti, uključujući reakciju odbacivanja te druge uzroke oštećenja funkcije presatka, međutim pouzdanost ovih metoda trebaju dokazati kontrolirane studije<sup>77-81</sup>.

## LITERATURA

1. ERA-EDTA. Annual Report 2008. Available at <http://www.era-edta-reg.org/files/annualreports/pdf/Ann-Rep2008.pdf>. Accessed June 30th, 2010.
2. Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju. Hrvatski registar nadomještanja bubrežne funkcije, izvještaj za 2008. Available at <http://www.hdndt.org/registar-forward-2008.htm>. Accessed June 30th, 2010.
3. Mozetič V, Fučkar Ž. Sonografija u transplantaciji bubrega. In: Šustić A, Miletić C, Mozetič V (eds). *Sonografija urogenitalnog sustava*. I. dio. Rijeka: Digital Point, 1998;241-9.
4. Mozetič V. Uloga indeksa otpora u kolor Doppler praćenju perfuzije transplantata bubrega. Rijeka: Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, 1996;1-80. Msc thesis.
5. Hilson AJW, Maisey MN, Brown CB, Ogg CS, Bewick MS. Dynamic renal transplant imaging with Tc-99m DTPA (Sn) supplemented by a transplant perfusion index in

- the management of renal transplants. *J Nucl Med* 1978;19:994-1000.
6. Smokvina A. The renal transplant perfusion index: Importance of the arterial and renal curves. Time shift correction. *Eur J Nucl Med* 1996;23:1191.
  7. Perez-Fontan M, Rodrigues-Carmona A, Garcia-Falcon T, Tresancos C, Bouza P, Valdes F. Delayed graft function after renal transplantation in patients undergoing peritoneal dialysis and hemodialysis. *In: Khanna R (ed.) Advances in peritoneal dialysis*. Toronto: Peritoneal Dialysis Publications, 1996;12:101-4.
  8. Lambert MC, Bernaert P, Vijt D, de Smet R, Lameire N. CAPD - A risk factor in renal transplantation? ARF after transplantation. *Perit Dial Int* 1996;16(Suppl 1):495-8.
  9. Van Biesen W, Vanholder R, Lameire N. Impact of pre-transplantation dialysis modality on patient outcome after renal transplantation and the role of peritoneal dialysis revisited. *Perit Dial Int* 1999;19:103-6.
  10. Gokal R, Kost S. Peritoneal dialysis immediately post transplantation – PDI. Available at <http://www.advancesinpd.com/adv99/99-2c-2peritoneal.html>. Accessed June 15th, 2010.
  11. Orlić P, Vukas D, Dreščić I, Ivančić A, Blečić G, Budiselić B et al. Vascular complications after 725 kidney transplantations during 3 decades. *Transplant Proc* 2003;35:1381-4.
  12. Orlić P, Vukas D, Ćuruvija D, Markić D, Merlak-Prodan Ž, Maleta I, Živčić-Ćosić S et al. Pseudoaneurysm after renal transplantation. *Acta Med Croatica* 2008;62(Suppl 1):86-9.
  13. Santangelo M, Clemente M, Spiezia S, Grassia S, Di Capua F, La Tessa C et al. Wound complications after kidney transplantation in nondiabetic patients. *Transplant Proc* 2009;41:1221-3.
  14. Neri F, Tsivian M, Coccolini F, Bertelli R, Cavallari G, Nardo B et al. Urological complications after kidney transplantation: Experience of more than 1000 transplantations. *Transplant Proc* 2009;41:1224-6.
  15. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Kaplan B. Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. *Am J Transplant* 2004;4:378-83.
  16. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Haas M, Sis B, Mengel M et al. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. *Am J Transplant* 2008;8:753-60.
  17. Montgomery RA, Hardy MA, Jordan SC, Racusen LC, Ratner LE, Tyan DB et al. Consensus opinion from the antibody working group on the diagnosis, reporting, and risk assessment for antibody-mediated rejection and desensitization protocols. *Transplantation* 2004;78:181-5.
  18. Takemoto SK, Zeevi A, Feng S, Colvin RB, Jordan S, Kobashigawa J et al. National conference to assess antibody-mediated rejection in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2004;4:1033-41.
  19. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9 (Suppl 3):21-32.
  20. Živčić-Ćosić S, Trobonjača Z, Rački S. Imunosupresivno liječenje kod presađivanja bubrega. *Medicina* 2010; 4:413-23.
  21. Nankivell BJ, Chapman JR. The significance of subclinical rejection and the value of protocol biopsies. *Am J Transplant* 2006;6:2006-12.
  22. Seron D, Moreso F. Protocol biopsies in renal transplantation: Prognostic value of structural monitoring. *Kidney Int* 2007;72:690-7.
  23. Mengel M, Chapman JR, Cosio FG, Cavaillé-Coll MW, Haller H, Halloran PF et al. Protocol biopsies in renal transplantation: insights into patient management and pathogenesis. *Am J Transplant* 2007;7:512-7.
  24. Colvin RB. Eye of the needle. *Am J Transplant* 2007;7: 267-8.
  25. Campbell PM. Pathology of acute rejection in the renal allograft. *ASHI quarterly*. Third quarter. New Jersey: ASHI, 2004:86.
  26. Briggs JD. Causes of death after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1545-9.
  27. Brennan DC, Bohl D. Infectious complications in renal transplant recipients. *In: Malluche HH, Sawaya BP, Hakim RM, Sayegh MH (eds). Clinical nephrology, dialysis and transplantation*. Deisenhofen: Dustri Verlag Dr. Karl Feistle, 2004;1-34.
  28. Schnitzler MA, Lowell JA, Hardinger KL, Boxerman SB, Bailey TC, Brennan DC. The association of cytomegalovirus sero-pairing with outcomes and costs following cadaveric renal transplantation prior to the introduction of oral ganciclovir CMV prophylaxis. *Am J Transplant* 2003;3:445-51.
  29. Flechner SM, Avery RK, Fisher R, Mastroianni BA, Papajcik DA, O'Malley KJ et al. A randomized prospective controlled trial of oral acyclovir versus oral ganciclovir for cytomegalovirus prophylaxis in high-risk kidney transplant recipients. *Transplantation* 1998;66: 1682-8.
  30. Conti DJ, Freed BM, Gruber SA, Lempert N. Prophylaxis of primary cytomegalovirus disease in renal transplant recipients. A trial of ganciclovir vs immunoglobulin. *Arch Surg* 1994;129:443-7.
  31. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9(Suppl 3):44-8.
  32. Brennan DC, Garlock KA, Singer GG, Schnitzler MA, Lippmann BJ, Buller RS et al. Prophylactic oral ganciclovir compared with deferred therapy for control of cytomegalovirus in renal transplant recipients. *Transplantation* 1997;64:1843-6.
  33. Ahsan N, Holman MJ, Yang HC. Efficacy of oral ganciclovir in prevention of cytomegalovirus infection in post-kidney transplant patients. *Clin Transplant* 1997;11: 633-9.
  34. Rondeau E, Bourgeon B, Peraldi MN, Lang P, Buisson C, Schulte KM et al. Effect of prophylactic ganciclovir on cytomegalovirus infection in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:858-62.
  35. Autori nisu navedeni. Cytomegalovirus. *Am J Transplant* 2004;4(Suppl 10):51-8.
  36. Hirsch HH, Brennan DC, Drachenberg CB, Ginevri F, Gordon J, Limaye AP et al. Polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation: Interdisciplinary analyses and recommendations. *Transplantation* 2005;79: 1277-86.

37. Randhawa P, Brennan DC. BK virus infection in transplant recipients: An overview and update. *Am J Transplant* 2006;6:2000-5.
38. Ojo AO. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation* 2006;82:603-11.
39. Kasiske BL, Anjum S, Shah R, Skogen J, Kandaswamy C, Danielson B et al. Hypertension after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2004;43:1071-81.
40. Opelz G, Zeier M, Laux G, Morath C, Döhler B. No improvement of patient or graft survival in transplant recipients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers: A collaborative transplant study report. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3257-62.
41. Marques M, Prats D, Sanchez-Fuctuoso A, Naranjo P, Herrero JA, Contreras E et al. Incidence of renal artery stenosis in pediatric en bloc and adult single kidney transplants. *Transplantation* 2001;71:164-6.
42. Wong W, Fynn SP, Higgins RM, Walters H, Evans S, Deane C et al. Transplant renal artery stenosis in 77 patients—does it have an immunological cause? *Transplantation* 1996;61:215-9.
43. Curtis JJ, Luke RG, Diethelm AG, Whelchel JD, Jones P. Benefits of removal of native kidneys in hypertension after renal transplantation. *Lancet* 1985;2:739-42.
44. Fricke L, Doehn C, Steinhoff J, Sack K, Jocham D, Fornara P. Treatment of posttransplant hypertension by laparoscopic bilateral nephrectomy? *Transplantation* 1998;65:1182-7.
45. Fellström B, Holdaas H, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P et al. Effect of fluvastatin on renal end points in the Assessment of Lescol in Renal Transplant (ALERT) trial. *Kidney International* 2004;66:1549-55.
46. Holdaas H, Fellström B, Cole E, Nyberg G, Olsson AG, Pedersen TR et al. Assessment of LEscol in Renal Transplantation (ALERT) Study Investigators. Long-term cardiac outcomes in renal transplant recipients receiving fluvastatin: the ALERT extension study. *Am J Transplant* 2005;5:2929-36.
47. Navaneethan SD, Perkovic V, Johnson DW, Nigwekar SU, Craig JC, Strippoli GF. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;2:CD005019. Available at [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19370615](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19370615). Accessed June 15th, 2010.
48. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9(Suppl 3):66-70.
49. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9(Suppl 3):82-90.
50. Feng S, Buell JF, Chari R, DiMaio JM, Hanto DW. Tumors and transplantation: the 2003 third annual ASTS state of the art winter symposium. *Am J Transplant* 2003;3:1481-7.
51. Messa P, Ponticelli C, Berardinelli L. Coming back to dialysis after kidney transplant failure. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:2738-42.
52. Nankivell BJ, Borrows R, Fung C, O'Connell P, Allen R, Chapman J. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003;349:2326-32.
53. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9(Suppl 3):S33-7.
54. Süsal C, Opelz G. Kidney graft failure and presensitization against HLA class I and class II antigens. *Transplantation* 2002;73:1269-73.
55. Süsal C, Opelz G. Good kidney transplant outcome in recipients with presensitization against HLA class II but not HLA class I. *Hum Immunol* 2004;65:810-6.
56. Opelz G. Non-HLA transplantation immunity revealed by lymphocytotoxic antibodies. *Lancet* 2005;365:1570-6.
57. Mizutani K, Terasaki P, Rosen A, Esquenazi V, Miller J, Shih RN et al. Serial ten-year follow-up of HLA and MICA antibody production prior to kidney graft failure. *Am J Transplant* 2005;5:2265-72.
58. Zou Y, Stastny P, Süsal C, Döhler B, Opelz G. Antibodies against MICA antigens and kidney-transplant rejection. *N Engl J Med* 2007;357:1293-1300.
59. Quiroga I, Salio M, Koo DD, Cerundolo L, Shepherd D, Cerundolo V et al. Expression of MHC class I-related chain B (MICB) molecules on renal transplant biopsies. *Transplantation* 2006;81:1196-203.
60. Sumitran-Holgersson S. Relevance of MICA and other non-HLA antibodies in clinical transplantation. *Curr Opin Immunol* 2008;20:607-13.
61. Dragun D, Hegner B. Non-HLA antibodies post-transplantation: clinical relevance and treatment in solid organ transplantation. In: Remuzzi G, Chiaramonte S, Perico N, Ronco C (eds). *Humoral immunity in kidney transplantation*. Contrib Nephrol. Basel: Karger, 2009; 162:129-39.
62. Süsal C, Döhler B, Opelz G. Graft-protective role of high pretransplantation IgA-anti-Fab autoantibodies: confirmatory evidence obtained in more than 4000 kidney transplants. *Transplantation* 2000;69:1337-40.
63. Pelzl S, Opelz G, Daniel V, Wiesel M, Süsal C. Evaluation of posttransplant soluble CD30 for diagnosis of acute renal allograft rejection. *Transplantation* 2003;75:421-3.
64. Khazen D, Jendoubi-Ayed S, Gorgi Y, Sfar I, Abderrahim E, Ben Abdallah T et al. Adhesion molecule polymorphisms in acute renal allograft rejection. *Transplant Proc* 2007;39:2563-4.
65. Mehta R, Shah G, Adler W, Kittur D. Soluble interleukin 2 receptor (sIL-2R) levels in renal transplant recipients. *Clin transplant* 2004;18(Suppl 12):67-71.
66. Weimer R, Süsal C, Yildiz S, Staak A, Pelzl S, Renner F et al. Post-transplant sCD30 and neopterin as predictors of chronic allograft nephropathy: impact of different immunosuppressive regimens. *Am J Transplant* 2006;6:1865-74.
67. Ashton-Chess J, Giral M, Mengel M, Renaudin K, Foucher Y, Gwinner W et al. Tribbles-1 as a novel biomarker of chronic antibody-mediated rejection. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1116-27.
68. Li B, Hartono C, Ding R, Sharma VK, Ramaswamy R, Qian B et al. Noninvasive diagnosis of renal-allograft rejection by measurement of messenger RNA for perforin and granzyme B in urine. *N Engl J Med* 2001;344:947-54.
69. Netto M. Granzyme B, fas-ligand and perforin expression during acute cellular rejection episodes after kidney

transplantation: comparison between blood and renal aspirates *Transplant Proc* 2002;34:476-8.

70. Strehlau J, Pavlakis M, Lipman M, Shapiro M, Vasconcellos L, Harmon W et al. Quantitative detection of immune activation transcripts as a diagnostic tool in kidney transplantation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:695-700.
71. Desveaux D, Schwarzinger M, Pastural M, Baron C, Abtahi M, Berrehar F et al. Molecular diagnosis of renal-allograft rejection: Correlation with histopathologic evaluation and antirejection-therapy resistance. *Transplantation* 2004;78:647-53.
72. Muthukumar T, Dadhania D, Ding R, Snopkowski C, Naqvi R, Lee JB et al. Messenger RNA for FOXP3 in the urine of renal-allograft recipients. *N Engl J Med* 2005;353:2342-51.
73. Zhang GY, Hu M, Wang YM, Alexander SI. Foxp3 as a marker of tolerance induction versus rejection. *Curr Opin Organ Transplant* 2009;14:40-5.
74. Stassen PM, Derks RP, Kallenberg CG, Stegeman CA. Thiopurinemethyltransferase (TPMT) genotype and TPMT activity in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: relation to azathioprine maintenance treatment and adverse effects. *Ann Rheum Dis* 2009;68:758-9.
75. Baldelli S, Merlini S, Perico N, Nicastri A, Cortinovia M, Gotti E et al. C-440T/T-331C polymorphisms in the UGT1A9 gene affect the pharmacokinetics of mycophenolic acid in kidney transplantation. *Pharmacogenomics* 2007;8:1127-41.
76. Smith HE, Jones JP, Kalhorn TF, Farin FM, Stapleton PL, Davis CL et al. Role of cytochrome P450 2C8 and 2J2 genotypes in calcineurin inhibitor-induced chronic kidney disease. *Pharmacogenet Genomics* 2008;18:943-53.
77. Kurian S, Grigoryev Y, Head S, Campbell D, Mondala T, Salomon DR. Applying genomics to organ transplantation medicine in both discovery and validation of biomarkers. *Int Immunopharmacol* 2007;7:1948-60.
78. Schaub S, Wilkins JA, Nickerson P. Proteomics and renal transplantation: searching for novel biomarkers and therapeutic targets. In: Thongboonkerd V (ed.) *Proteomics in Nephrology – Towards clinical applications*. Contrib Nephrol. Basel: Karger, 2008;160:65-75.
79. Sigdel TK, Lau K, Schilling J, Sarwal M. Optimizing protein recovery for urinary proteomics, a tool to monitor renal transplantation. *Clin Transplant* 2008;22:617-23.
80. Mao Y, Bai J, Chen J, Shou ZF, He Q, Wu JY et al. A pilot study of GC/MS-based serum metabolic profiling of acute rejection in renal transplantation. *Transpl Immunol* 2008;19:74-80.
81. Wishart D. Metabolomics: A Complementary Tool in Renal Transplantation. In: Thongboonkerd V (ed.) *Proteomics in Nephrology – Towards clinical applications*. Contrib Nephrol. Basel: Karger, 2008;160:76-87.