

Acta Medica Croatica

Vol. 65 2011.
Broj 4
Zagreb

UDC 61 • AMCREF 65 (4)
297-388 (2011)
ISSN 1330-0164

ACTA MEDICA CROATICA

GLASILO AKADEMIJE MEDICINSKIH ZNANOSTI HRVATSKE
Journal of the Academy of Medical Sciences of Croatia,

Praška 2/III
10000 Zagreb
Croatia

Urednica – Editor-in-Chief
NASTJA KUČIŠEC-TEPEŠ

Gošća urednica – Guest Editor
NIKOLINA BAŠIĆ-JUKIĆ

Tajnik – Editorial Assistant
ILIJA KUZMAN

Tehnička urednica – Editor
DUNJA BERITIĆ-STAHULJAK

Urednički odbor – Section Editors

Iva Alajbeg, Marko Banić, Nikolina Bašić Jukić, Iva Dekaris, Marko Duvnjak, Josip Djelmiš, Alenka Gagro,
Josipa Kern, Petar Kes, Dragutin Košuta, Ratko Matijević, Zvonko Rumboldt, Adriana Vince

Predsjednica Uredničkog savjeta – Chief Council
JASNA LIPOZENČIĆ

Urednički savjet – Editorial Council

Mladen Belicza (Zagreb), Eugenija Cividini (Zagreb), Theodor Dürrigl (Zagreb), Vladimir Goldner (Zagreb),
Hans Georg Fassbender (Mainz), Olga Jelić (Slavonski Brod), Tatjana Jeren (Zagreb), Vjekoslav Jerolimov
(Zagreb), Anica Jušić (Zagreb), Eduard Klain (Zagreb), Luka Kovačić (Zagreb), Jan Murker (München),
Vasilije Nikolić (Zagreb), M. William Novick (Memphis), Vlado Oberiter (Zagreb), Željko Reiner (Zagreb),
Danijel Rukavina (Rijeka), Melita Valentić-Peruzović (Zagreb), Pietro Vajlo (Napoli), John Wallwork
(Cambridge), Ljiljana Zergollern-Čupak (Zagreb), Željko Zupančić (Zagreb)

Adresa Uredništva – Address of the Editorial Board
ACTA MEDICA CROATICA

Akademija medicinskih znanosti Hrvatske

Praška 2/III
10000 Zagreb, Hrvatska
Tel/fax: +385 1 46 40 586; E-mail: amzh @zg.t-com.hr

Časopis se tiska pet puta godišnje. Naručuje se neposredno od Uredništva. Godišnja pretplata u zemlji iznosi za ustanove 500,00 kn, za pojedince 150,00 kn, a uplaćuje se na broj računa 2360000-1101481831. Pretplata u inozemstvu iznosi protuvrijednost US \$ 150.- koju treba uplatiti na račun Privredna banka Zagreb, d.d.
No. 70310998200-137182; Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 10 000 Zagreb, Praška 2/III, Hrvatska
(za Acta Medica Croatica).

The Journal is published five4 times a year. Orders can be placed directly to our Editorial Office. The annual subscription in the country for institutions 500.00 kn, for individuals 150.00 kn to be paid to the account No. 2360000-1101481831; abroad: the equivalent of US \$150.- to be paid to our foreign currency bank account „Privredna banka Zagreb, d.d.“ No. 70310998200-137182; Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 10 000 Zagreb,
Praška 2/III, Hrvatska (for Acta Medica Croatica).

Lektor – Lector
Antonija Redovniković

Omotna stranica – Cover design
Ivan Picelj

Tisk – Printed by
ABF Group, 10000 Zagreb, Croatia
Tiska se u 500 primjeraka – Printed in 500 copies

Tiskanje časopisa potpomognuto je finansijskim sredstvima Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske
The printing of the Journal is subsidized by the Ministry of Science, Education and Sports of the Republic of Croatia

acta medica croatica

Časopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske

Acta Med Croatica • Vol. 65 Br. 4 • Str. 297-388 Zagreb, rujan 2011.

The Journal of the Academy of Medical Sciences of Croatia

TRANSPLANTACIJA BUBREGA

Indexed/abstracted in:

Biosis Previews

Cancerlit

Embase/Excerpta Medica

Health Planning and Administration

Medline/Index Medicus

Toxline

Transplantacija bubrega je metoda odabira u nadomještanju bubrežne funkcije. Osim značajnog poboljšanja kvalitete života bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti, transplantacija bubrega produžava život u odnosu na liječenje dijalizom, te nosi značajan financijski dobitak za društvo u cjelini.

Prva transplantacija bubrega s umrle osobe učinjena je 1950. godine u Sjedinjenim Američkim Državama. Taj je presadak bio odbačen nakon deset mjeseci zbog nedostupnosti imunosupresijske terapije. Prva transplantacija bubrega između jednojajčanih blizanaca učinjena je 1954. godine. Kako je u takvim iznimnim situacijama imunološka podudarnost odlična, preživljene presatke je iznosilo deset godina. Otkriće imunosupresijskih lijekova omogućilo je poboljšanje ishoda transplantacije i u nepovoljnim imunološkim okolnostima, što se osobito odnosi na ciklosporin. U vrijeme suvremene imunosupresije vodeći problem nisu akutna odbacivanja presatka, već dugotrajno preživljene presatke i primatelja. Imunosupresive se odabire prema pojedinačnim obilježjima primatelja, ali i prema kvaliteti organa darivatelja. Danas je vodeći uzrok gubitka presatka smrt primatelja s funkcionirajućim bubregom. Zbog toga je potrebno dobro procijeniti sve čimbenike rizika prisutne u primatelju i pravilnim odabirom imunosupresijske terapije pokušati prevenirati razvoj komplikacija.

Republika Hrvatska ima dugu tradiciju transplantacije bubrega. Prva je transplantacija sa živog darivatelja učinjena u Rijeci pod vodstvom profesora Vinka Frančiskovića. Već sljedeće godine je isti tim učinio prvu transplantaciju bubrega s umrle osobe. Klinički bolnički centar Zagreb se uključuje u transplantacijski program od 1972. godine. Danas u našoj zemlji djeluju četiri transplantacijska centra: KBC Zagreb, KBC Rijeka, KB Merkur i KBC Osijek. Najveći se broj transplantacija bubrega obavlja u KBC-u Zagreb.

Povećanjem broja darivatelja organa i dobrom organizacijom transplantacijskog programa, Republika Hrvatska postala je zanimljiv partner velikim organizacijama za rasподjelu organa, zbog čega je 2007. g. primljena u punopravno članstvo Eurotransplanta. Uslijedio je daljnji porast broja darivatelja uz strogu organizacijsku strukturu koja je doprinijela kvaliteti rada.

U Republici Hrvatskoj je tijekom 2010. godine, prema službenom izvješću Eurotransplanta, učinjeno ukupno 240 transplantacija bubrega (224 s umrle i 16 sa žive osobe). I 2011. godine bilježi se daljnji porast broja transplantacija.

U ovom tematskom broju donosimo detaljan pregled povijesti transplantacije bubrega u prvom transplantacijskom centru u našoj zemlji, pregled novosti u imunosupresiji, te osvrt na različite internističke i urološke komplikacije.

NIKOLINA BAŠIĆ-JUKIĆ

PRIPREMA VISOKO HLA-SENZIBILIZIRANE BOLESNICE ZA TRANSPLANTACIJU SRCA: PRVI SLUČAJ U REPUBLICI HRVATSKOJ

BRUNA BRUNETTA GAVRANIĆ, NIKOLINA BAŠIĆ-JUKIĆ,
IVA RATKOVIĆ-GUSIĆ, NATALIJA MARTINEZ¹, VIŠNJA IVANČAN² i PETAR KES

*Klinički bolnički centar Zagreb, Zavod za dijalizu, ¹Zavod za tipizaciju tkiva
i ²Klinika za anestezijologiju, Zagreb, Hrvatska*

Prisutnost antitijela na ljudske leukocitne antigene (Human Leukocyte Antigens – HLA) je značajan terapijski izazov u transplantaciji organa. Senzibiliziranost (Panel Reactive Antibody – PRA >10%) primatelja transplantiranog srca povezana je s nastankom niza kliničkih sindroma koji utječu na kratkotrajno, a moguće i na dugotrajno preživljjenje bolesnika.

Prikazujemo slučaj modulacije imunog sustava u pripremi za transplantaciju srca visoko senzibilizirane bolesnice. Prema našem saznanju, to je prvi slučaj provedene terapije desenzibilizacije u transplantaciji solidnih organa na području Republike Hrvatske. Bolesnici je zbog dekompenzirane primarne dilatativne kardiomiopatije ugrađen sustav za potporu lijeve klijetke kako bi preživjela do transplantacije srca. Obradom za listu za transplantaciju dijagnosticirana je gljivična pneumonija i visoki stupanj senzibilizacije na HLA (PRA 97%). Protokol desenzibilizacije uključivao je mikofenolatmofetil, takrolimus, terapijske plazmafereze i imunoglobuline uz ranije uključenu antifungalnu terapiju. Navedenim smo postupkom smanjili PRA na svega 6%. Nažalost, tijekom sljedećih nekoliko tjedana nije nađen odgovarajući davalac, te je bolesnica umrla zbog multiorganskog zatajenja. Izbjegavanje nastanka alosenzibilizacije ranom transplantacijom, izbjegavanjem transfuzija, upotrebo koncentrata eritrocita sa smanjenim brojem leukocita izuzetno je važno kod potencijalnih primatelja transplantiranih organa kako bi se smanjilo vrijeme čekanja na adekvatan organ, mogućnost razvoja brojnih komplikacija i smanjilo smrtnost bolesnika.

Ključne riječi: transplantacija srca, desenzibilizacija, plazmafereza, anti-HLA protutijela

Adresa za dopisivanje: Bruna Brunetta Gavranić, dr. med.
Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju i dijalizu
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatićeva 12
10000 Zagreb, Hrvatska

UVOD

Sustavi za potporu lijeve srčane klijetke (Left Ventricular Assist Device - LVAD) sve se češće koriste u liječenju bolesnika s teškim zatajenjem srca kako bi im se omogućilo preživljjenje do transplantacije. Jedna od komplikacija ugradnje LVAD u potencijalnih primatelja srčanog transplantata je nastanak antitijela na ljudske leukocitne antigene (human leukocyte antigens - HLA), tj. senzibilizacija primatelja (1,2,3). Povećan postotak antitijela na HLA u bolesnika s ugrađenim LVAD nastaje zbog kontakta između bolesnikove krvi i površine LVAD što uzrokuje aktivaciju limfocita i primjene transfuzija koncentrata eritrocita tijekom ugradnje LVAD (4). Anti-HLA protutijela povezana su s dužim čekanjem na odgovarajući organ, povećanim rizikom od ranog

gubitka grafta i, prema nekim autorima, kraćim preživljjenjem transplantiranog bolesnika (1,5,6,7,8). Tijekom godina razvijeni su različiti imunosupresivni protokoli s ciljem smanjenja razine anti-HLA protutijela i postizanja uspješne transplantacije solidnih organa.

CILJ RADA

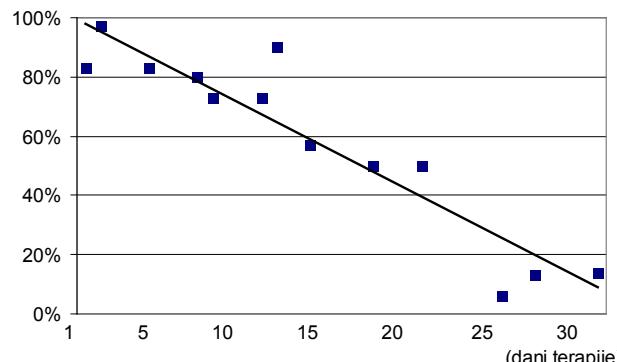
Cilj rada je prikazati slučaj modulacije imunog sustava u pripremi za transplantaciju srca visoko senzibilizirane bolesnice. Prema našim saznanjima to je prvi slučaj provedene terapije desenzibilizacije u transplantaciji solidnih organa na području Republike Hrvatske.

PRIKAZ BOLESNICE

Bolesnica, rođena 1951. g., hospitalizirana je u našoj ustanovi zbog terminalnog srčanog zatajenja zbog primarne dilatativne kardiomiopatije i posljedične mitralne insuficijencije. Primijenjenom konzervativnom terapijom nije postignuto poboljšanje kliničkog stanja bolesnice koja je bila trajno ovisna o potpori inotropa. Zbog teškog općeg stanja bolesnici je ugrađen LVAD kao mehanička potpora srcu da bi preživjela do transplantacije i započeta je obrada za stavljanje na listu za hitnu transplantaciju srca.

U sklopu obrade za transplantaciju srca određena je i razina anti-HLA protutijela. Nađena je prisutnost visoke senzibilizacije na HLA s rasponom reaktivnih antitijela (PRA - Panel Reactive Antibody) 97%. Bolesnica je anti-HLA protutijela razvila najvjerojatnije tijekom prethodnih trudnoća, zbog ugradnje LVAD, ali i zbog transfuzija velikih količina koncentrata eritrocita (od kojih neki nisu bili sa smanjenim brojem leukocita). Tijekom obrade bolesnica je postala visoko febrilna, a dijagnosticirana joj je gljivična upala pluća.

Transplantacijski konzilij odlučio je da bolesnici treba omogućiti što raniju transplantaciju srca usprkos velikom riziku od komplikacija zbog prisutne infekcije. Stoga se nakon nekoliko dana antifungalne terapije započelo desenzibilizacijom bolesnice prema protokolu: mikofenolatmofetil (2x500 mg), takrolimus (0,05 mg/kg podijeljeno u 2 doze), terapijske plazmafereze (TPF) i imunoglobulini (100 mg/kg). TPF smo izmjenjivali 1,4 volumena plazme, a nakon svakog postupka slijedila je infuzija imunglobulina. Provedeno je ukupno 17 TPF, prva dva postupka svaki dan za redom, a nakon toga svaki drugi dan po jedan postupak. U prvih 5 postupaka TPF kao nadomjesnu tekućinu koristili smo samo 5% albumina, a nakon toga kombinaciju 5% albumina i sveže smrznute plazme, kako bismo smanjili



Sl. 1. Pad raspona reaktivnih protutijela prema danima terapije

li opasnosti od koagulacijskih poremećaja. Nakon sanacije upale pluća u terapiju se trebao uvesti i rituksimab, ali kako je navedenim postupkom postignut zadovoljavajući pad PRA (najniža razina bila je 6%), on nije bio primijenjen (sl. 1). Planirana induksijska terapija kod akta transplantacije sastojala se od daklizumaba, takrolimusa, mikofenolatmofetila i viših doza steroida uz nastavak TPF nakon transplantacije srca prema istom rasporedu. Nakon što je upala pluća sanirana, bolesnica je stavljena na listu za hitnu transplantaciju srca.

Nažalost, tijekom sljedećih nekoliko tjedana nije nađen odgovarajući davatelj unutar Eurotransplanta. U bolesnice je došlo do daljnog pogoršanja općeg stanja, nastanka multiorganskog zatajenja (desnostrano srčano zatajenje, zatajenje bubrega, respiratorno zatajenje) i do smrtnog ishoda.

RASPRAVA

Prisutnost anti-HLA protutijela je značajan terapijski izazov u transplantaciji svih solidnih organa, pa tako i srca. Poznate su kratkoročne komplikacije koje uzrokuju (akutno humoralno odbacivanje), ali nije u potpunosti jasno utječe li senzibiliziranost bolesnika i prethodna ugradnja LVAD na dugoročno preživljjenje. Prema nekim autorima senzibiliziranost primatelja dovodi do kraćeg trajanja transplaniranog organa (8,9), dok drugi smatraju da prisutnost anti-HLA protutijela ima malu ili никакvu kliničku važnost za dugoročno preživljjenje transplantata (10-12). Uzrok te nedoumice je relativno mali broj bolesnika obuhvaćenih dosada objavljenim studijama, neujednačenost intervala i metoda kojima se određuje razina anti-HLA protutijela nakon ugradnje LVAD. Nadalje, materijal od kojeg je napravljena površina LVAD koja je u kontaktu s krvlju bolesnika, razlikuje se ovisno o tipu aparata, što može dovesti do različitog stupnja senzibilizacije. I na kraju, u protokolima desenzibilizacije bolesnika i imunosupresivnoj terapiji održavanja primjenjuju se različiti spektri lijekova.

Jednako preživljjenje svih primatelja transplantiiranog srca, neovisno o tome jesu li imali ugrađen LVAD i prisutna anti-HLA protutijela, vjerojatno je posljedica upotrebe različite imunosupresije. Bolesnici s ugrađenim LVAD i visokim PRA češće primaju terapiju desenzibilizacije prije transplantacije, a epizode odbacivanja tretiraju se agresivnije. Posljedično, glavni je uzrok smrti u toj skupini primatelja sepsa (75% bolesnika), izravna komplikacija agresivne imunosupresije. Za usporedbu, glav-

ni uzroci smrti primatelja koji nisu imali ugrađen LVAD su odbacivanje (38%), ishemische komplikacije (31%) i respiratorna insuficijencija (23%) (13). Smanjenje razine anti-HLA protutijela u potencijalnog primatelja i uspješna transplantacija srca izrazito su važni. Bolesnici s LVAD trajno su izloženi povećanom riziku od sustavnih infekcija, hemolize i tromboembolije, a i LVAD imaju ograničeno vrijeme trajanja. Podaci o strategijama rješavanja alosenzibilizacije u potencijalnih primatelja srca rijetko se mogu naći u objavljenoj literaturi i većina ih proizlazi iz iskustava stečenih u transplantaciji drugih solidnih organa (npr. bubrega). Najčešće se primjenjuju protokoli koji se sastoje od kombinacije antimetabolita, kalcineurinskih inhibitora, plazmafereze, intravenski primijenjenih imunoglobulina i rituksimaba, kimeričnog monoklonskog protutijela na molekulu CD20 koja se nalazi na B limfocitima (14-17). Glavna komplikacija protokola, osobito onih koji sadrže monoklonska protutijela, je povećana sklonost nastanku infekcija (13,17). Stoga smo osobito zadovoljni što smo u naše bolesnice, koja je imala velik rizik od razvoja infektivnih komplikacija, postigli zadovoljavajuće sniženje anti-HLA protutijela primjenom manje agresivnog protokola bez monoklonskih protutijela. Također želimo naglasiti da je ona, prema našem saznanju, prvi bolesnik na području Republike Hrvatske u kojeg je provedena terapija desenzibilizacije u transplantaciji solidnih organa. Nažalost, usprkos uspješno provedenoj desenzibilizaciji bolesnici nije učinjena transplantacija, jer se u dogledno vrijeme nije našao odgovarajući organ.

ZAKLJUČAK

Izbjegavanje nastanka alosenzibilizacije ranim upućivanjem bolesnika u transplantacijske centre, rana transplantacija, izbjegavanje transfuzija, upotreba koncentrata eritrocita sa smanjenim brojem leukocita izuzetno je važno kod potencijalnih primatelja transplantiranih organa. Time skraćujemo vrijeme čekanja na adekvatan organ i mogućnost razvoja brojnih komplikacija i smrtnost bolesnika.

LITERATURA

1. John R, Lietz K, Schuster M i sur. Immunologic sensitisation in recipients of left ventricular assist devices. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 578-91.
2. Joyce DL, Southard RE, Torre-Amione G, Noon GP, Land GA, Loeb M. Impact of left ventricular assist device (LVAD)-mediated humoral sensitisation on post-transplant outcomes. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 2054-9.
3. Kumpati GS, Cook DJ, Blackstone EH i sur. HLA sensitization in ventricular assist device recipients: does type of device make a difference? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 1800-7.
4. Itescu S, Ankersmit JH, Kocher AA, Schuster MD. Immunobiology of left ventricular assist devices. *Prog Cardiovasc Dis* 2000; 43: 67-80.
5. Gonzalez-Stawinski GV, Atik FA, McCarthy PM i sur. Early and late rejection and HLA sensitization at the time of heart transplantation in patients bridged with left ventricular assist devices. *Transplant Proc* 2005; 37: 1349-51.
6. Cherry R, Nielsen H, Reed E, Reemtsma K, Suciu-Foca N, Marboe CC. Vasculär (humoral) rejection in human cardiac allograft biopsies: relation to circulating anti-HLA antibodies. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11(1 Pt 1): 24-9.
7. Smedira NG, Hoercher KJ, Yoon DY i sur. Bridge to transplant experience: factors influencing survival to and after cardiac transplant. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139: 1295-305, 1305.el-4.
8. Smith RN, Brousaides N, Grazette L i sur. C4d deposition in cardiac allografts correlates with alloantibody. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 1202-10.
9. Mahle WT, Naftel DC, Rusconi P, Edens RE, Shaddy RE, Group PHTS. Panel-reactive antibody cross-reactivity and outcomes in the Pediatric Heart Transplant Study Group. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23(Suppl 2): S167.
10. Joyce DL, Southard RE, Torre-Amione G, Noon GP, Land GA, Loeb M. Impact of left ventricular assist device (LVAD)-mediated humoral sensitisation on post-transplant outcomes. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 2054-9.
11. Pamboukian SV, Costanzo MR, Dunlap S i sur. Relationship between bridging with ventricular assist device on rejection after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 310-5.
12. John R, Pagani FD, Naka Y i sur. Post-cardiac transplant survival after support with a continuous-flow left ventricular assist device: impact of duration of left ventricular assist device support and other variables. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 140: 174-81.
13. Gonzalez-Stawinski GV, Cook DJ, Chang AS i sur. Ventricular assist devices and aggressive immunosuppression: looking beyond overall survival. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 613-8.
14. Leech SH, Lopez-Cepero M, LeFor WM i sur. Management of the sensitized cardiac recipient: the use of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin. *Clin Transplant* 2006; 20: 476-84.

15. Pisani BA, Mullen GM, Malinowska K i sur. Plasmapheresis with intravenous immunoglobulin G is effective in patients with elevated panel reactive antibody prior to cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18: 701-6.
16. Balfour IC, Fiore A, Graff RJ, Knutson AP. Use of rituximab to decrease panel-reactive antibodies. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 628-30.
17. Vieira CA, Agarwal A, Book BK i sur. Rituximab for reduction of anti-HLA antibodies in patients awaiting renal transplantation: 1. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics. *Transplantation* 2004; 77: 542-8.
18. Rogers NM, Eng HS, Yu R i sur. Desensitization for renal transplantation: depletion of donor-specific anti-HLA antibodies, preservation of memory antibodies, and clinical risks. *Transpl Int* 2011; 24: 21-9.

S U M M A R Y

PREPARATION OF HIGHLY HLA-SENSITIZED PATIENT FOR HEART TRANSPLANTATION: FIRST DOCUMENTED CASE IN CROATIA

**B. BRUNETTA GAVRANIĆ, N. BAŠIĆ-JUKIĆ, I. RATKOVIĆ-GUSIĆ, N. MARTINEZ¹,
V. IVANČAN² and P. KES**

*Department of Dialysis, ¹Department of Tissue Typing and ²Department of Anesthesiology,
Zagreb University Hospital Center, Zagreb, Croatia*

The presence of human leukocyte antigen (HLA) poses a significant therapeutic challenge in solid organ transplantation. Sensitized patients (panel reactive antibody, PRA >10%) receiving a heart transplant are at an increased risk of developing several clinical syndromes that influence short-term, and possibly also long-term patient survival. We present a case of immune system modulation in a highly sensitized patient awaiting heart transplantation. To our knowledge, this is the first case of desensitization therapy in solid organ transplantation done in Croatia. The patient with decompensated primary dilated cardiomyopathy received left ventricular assist device as a bridge to heart transplantation. Pre-transplantation evaluation revealed the presence of fungal pneumonia and high sensitization to HLA antibodies (PRA 97%). Desensitization protocol consisted of mycophenolate mofetil, tacrolimus, intravenous immune globulin and preoperative plasmapheresis along with previously initiated antifungal therapy. We withheld the application of rituximab until after resolution of pneumonia, but our protocol lowered PRA to 6% even without it. Unfortunately, during the next several weeks, a suitable donor was not found and our patient died from multiorgan failure. Avoidance of allosensitization by early referral to transplantation center, early transplantation, and avoidance of transfusions are very important when treating a potential transplant recipient. In this way, waiting time to transplantation, development of post-transplantation complications and mortality are reduced.

Key words: heart transplantation, desensitization, plasma exchange, anti-HLA antibodies

LIMFOCELE I TRANSPLANTACIJA BUBREGA

DEAN MARKIĆ, MAKSIM VALENČIĆ, ANTON MARIČIĆ,
ROMANO OGUIĆ, STANISLAV SOTOŠEK, JOSIP ŠPANJOL, KRISTIAN KRPINA,
JURAJ AHEL, STELA ŽIVČIĆ-ČOSIĆ¹ i ŽELJKO FUČKAR

Klinički bolnički centar Rijeka, Klinika za urologiju i ¹Zavod za nefrologiju i dijalizu, Rijeka, Hrvatska

Limfocele su jedna od češćih kirurških komplikacija transplantacije bubrega. Retrospektivno smo analizirali bolesnike s transplantiranim bubregom u našem centru u kojih su dijagnosticirane limfocele. Tijekom 39 godina učinili smo 922 transplantacije bubrega, a limfocele su dijagnosticirane u 45 (4,9%) bolesnika. Limfocele smo liječili na sljedeći način: perkutana drenaža s instilacijom povidon-jodida u 36 (80%) bolesnika, perkutana drenaža s instilacijom tetraciklina u jednog (2,2%), perkutana aspiracija u četiri (8,9%) i kirurško liječenje u četiri (8,9%) bolesnika. U četiri (8,9%) bolesnika s recidivom sekundarni postupak bio je uspješan. Ukupno smo otvorenim kirurškim zahvatom liječili pet (11,1%) bolesnika, a laparoskopski četiri (8,9%) bolesnika. Perkutana drenaža limfocele, s instilacijom sklerozirajućeg sredstva ili bez instilacije, je metoda izbora u liječenju limfocele. Laparoskopska fenestracija limfocela je alternativa perkutanoj drenaži, posebno kod recidiva.

Ključne riječi: transplantacija bubrega, limfocele, ultrazvuk, laparoskopija

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Dean Markić, dr. med.
Klinika za urologiju
Klinički bolnički centar Rijeka
Tome Strižića 3
51 000 Rijeka, Hrvatska
Tel: +385 51 407 493; faks: +385 51 218 861
E-pošta: dean.markic@ri.htnet.hr

UVOD

Limfocele su jedna od mogućih kirurških komplikacija transplantacije bubrega. Njihova se učestalost kreće od 0,6 do 26% (1-8). Limfocele se najčešće otkrivaju unutar šest tjedana od operacije, ali se mogu pronaći i do osam godina nakon transplantacije (9).

Čimbenici koji doprinose razvoju limfocele su: opsežno prepariranje ilijačnih krvnih žila tijekom njihove pripreme za anastomoziranje, oštećenje limfnih puteva u hilusu bubrežnog presatka, ozljeda kapsule bubrega, akutno odbacivanje, biopsija presatka, prisustvo arteriovenskih fistula na donjim ekstremitetima, primjena intenzivne imunosupresije, diuretika ili antikoagulantnih sredstava, retransplantacija, povećani indeks tjelesne mase, trajanje liječenja dijalizom duže od 15 godina, prisustvo filarijaze (1-6,8,10-16).

Većina limfocela je asimptomatska, te ne zahtijeva liječenje (6). Simptomi mogu nastati kao posljedi-

ca pritiska na ureter ili pijelokalikarni sustav kada dolazi do porasta koncentracije ureje i kreatinina u serumu odnosno pogoršanja funkcije presatka uz mogući razvoj oligurije. Limfocele se mogu manifestirati i kao palpabilna tvorba u abdomenu praćena bolovima, edemom donjih ekstremiteta kao posljedica kompresije ilijačnih krvnih žila (17). Izuzetno rijetko limfocela može biti primarno sijelo limfoproliferativne bolesti (18).

U radu smo retrospektivno analizirali primatelje bubrežnog presatka u našem centru, u kojih se razvila simptomatska limfocela.

ISPITANICI I METODE

U Kliničkom bolničkom centru Rijeka su od 30. siječnja 1971. do 31. prosinca 2010. učinjene 922 transplantacije bubrega, većinom od umrlog darivatelja (562 bolesnika - 60,9%). Analizirali smo medicinsku

dokumentaciju svih bolesnika koji su imali simptomatsku limfocelu.

Transplantacije su učinjene uobičajenom operacijskom tehnikom (19,20). U svih je bolesnika učinjena ograničena mobilizacija ilijačnih krvnih žila uz podvezivanje limfatičnih žila koje ih prate.

Rutinskim ultrazvučnim pregledima otkrivenе су perirenalne kolekcije. Na ultrasogramima limfocele se prikazuju kao anehogena ili hipoehogena fokalna tvorba s mogućom pojavom internih odjeka ili septa (21,22). Iznimno smo od slikovnih metoda koristili kompjuteriziranu tomografiju (prije laparoskopskih operacija), kako bismo utvrdili točni položaj limfocele u odnosu na peritonejsku šupljinu.

Liječenje limfocele uključuje perkutanu drenažu i kirurško liječenje. Perkutana drenaža se provodi u položaju na leđima uz adekvatno pripremanje prednje trbušne stijenke za punkciju. Mjesto punkcije se odabire ultrazvukom te se učini mala incizija na koži. Limfocela se punktira pod kontrolom ultrazvuka, s vodilicom ili bez nje („hand free“). Aspiracija sadržaja limfocele se učini uz pomoć igle od 22 gauge i nakon toga se, u većini slučajeva, postavi drenažni kateter (Malecot ili pig tail). Putem katetera u limfocelu se uštrca sklerozantno sredstvo (povidon-jodid ili tetraciklini) (21). Aspirirana tekućina se pošalje na mikrobiološku i biokemijsku analizu. Dijagnoza limfocele se potvrđuje mjeranjem koncentracije kreatinina i određivanjem hematokrita u aspiriranoj tekućini. Drenažni kateter ostaje u limfoceli dok ne prestane sekrecija uz dnevno redovito instiliranje skerozansa. Cjelokupni se tijek liječenja prati svakodnevnim ultrazvučnim pregledom. Bolesnici u kojih ne dolazi do adekvatnog smanjenja limfocele kandidati su za kirurški zahvat. I bolesnici s inicijalno velikim limfocelama se primarno liječe kirurški. Temelj operacije je stvaranje „prozora“ u zidu limfocele kako bi se učinilo komunikaciju između peritonejske šupljine i limfocele. U novije se vrijeme radi laparoskopska fenestracija limfocele. Koristimo se s tri troakara uz stvaranje 3-4 cm širokog „prozora“ između limfocele i peritoneja. Također, ako je moguće, u šupljinu limfocele se ubaci dio omentuma kako bi se mogućnost recidiva smanjila na najmanju moguću mjeru (23).

Kako bismo usporedili učestalost pojave limfocela između transplantiranih bubrega od kadaveričnih i živih darivatelja koristili smo χ^2 -test. Vjerovatnost pogreške manja od 0,05 ($p<0,05$) smatrana je statistički značajnom. Statistička analiza je učinjena uz pomoć računalnog programa, Statistica 6.1 (StatSoft, Inc., Tulsa, OK, SAD).

REZULTATI

Od 922 primatelja bubrežnog presatka u našem centru, limfocele su pronađene u 45 (4,9%). Od 45 bolesnika, osam (17,9%) je primilo bubrežni presadak od živog darivatelja, a 37 (82,2%) od umrle osobe ($\chi^2=8,076$ $p=0,0045$).

Veličina limfocela je varirala od 3x2 cm do tvorbe koja je zahvaćala cijelu zdjelicu. Jednostavne (bez septi) limfocele su bile daleko najčešće (42 - 93,3% bolesnika), dok su septirane pronađene samo u tri (6,7%) bolesnika. Bolesnici su se obično prezentirali porastom serumskog kreatinina, pojavom abdominalne tvorbe, edemom ipsilateralne noge, bolovima u abdomenu ili bolovima prilikom spolnog odnosa (velika limfocela koja je sužavala vaginu).

Metode koje smo koristili u liječenju su: perkutana drenaža s instilacijom povidon-jodida u 36 bolesnika (80%), perkutana drenaža s instilacijom tetraciklina u jednog (2,2%) pacijenta, perkutana aspiracija u četiri (8,9%) bolesnika i kirurško liječenje u četiri (20%) bolesnika. U četiri (8,9%) bolesnika s recidivom sekundarni postupak je bio uspješan. Uku-pno smo otvorenim pristupom liječili pet (11,1%) bolesnika, a laparoskopskim četiri (8,9%) bolesnika. Komplikacije su uključivale febrilitet (jedan bolesnik - 2,2%), epididimitis (jedan bolesnik - 2,2%) i recidiv limfocele (četiri bolesnika - 8,9%). U tri od četiri bolesnika s recidivom sekundarni način liječenja (otvoreni ili laparoskopski kirurški zahvat) do-veo je do rezolucije limfocele. U jednog je bolesnika, nakon neuspješnog pokušaja perkutane drenaže instilacijom povidon-jodida, učinjena laparoskopska fenestracija. Kako se tijekom operacije nije mogao učiniti „prozor“ zadovoljavajuće veličine, učinjena je konverzija u otvoreni zahvat. Međutim, unatoč svemu došlo je do recidiva limfocele, ali bez negativnih učinaka na funkciju presatka. U jednog je bolesnika, koji je primarno liječen perkutanom drenažom, došlo do dehiscijencije rane, te je i limfocela otvorena u ranu. Rana je sekundarno zacijelila, bez recidiva limfocele.

RASPRAVA

Većina kolekcija oko bubrežnog presatka je slučajni nalaz prilikom ultrazvučnog pregleda i ne zahtijeva liječenje. Kada je takva kolekcija velika ili povezana s dilatacijom kanalnog sustava, bolovima, temperaturom ili razvojem bubrežnog zatajivanja, aspiracija kolekcije pod kontrolom ultrazvuka može biti od značajnog dijagnostičkog i terapijskog učinka. Aspirirana tekućina može biti gnoj, limfa, serum,

urin ili krv. Osim po svom makroskopskom izgledu njezino podrijetlo se može utvrditi mjerjenjem koncentracije kreatinina i hematokrita u aspiratu. Limfa ima koncentraciju kreatinina istovjetnu serumskoj, urin ima koncentraciju kreatinina daleko veću nego serum, dok krv ima visoku razinu hematokrita kada se usporedi s urinom i limfom. Limfa je obično svjetložute boje i bistra je (24).

Dva su moguća izvora limfe koja mogu dovesti do stvaranja limfocele: limfne žile oko ilijačnih krvnih žila primatelja, te limfne žile bubrežnog presatka (2-5,25). Korištenjem standardizirane disekcijske tehnike s pažljivim ligiranjem limfnih žila u presatku kao i oko ilijačnih krvnih žila primatelja može se sprječiti curenje limfe i stvaranje limfocele. U našem transplantacijskom centru pronašli smo statistički značajnu razliku u učestalosti limfocela ovisno o vrsti darivatelja organa (mrtvi davatelji nasuprot živih). Mišljenja smo kako je multiorgan-ska eksplantacija kod umrlih darivatelja organa odgovorna za tako visoku učestalost limfocela u primatelja bubrežnog presatka. Nastanku limfocele doprinosi eksplantacija bubrežnog presatka koja se provodi na samom kraju zahvata, kada je operativno polje gotovo beskrvno i relativno svjetlo zbog primjene perfuzije i leda, te je skoro nemoguće razlikovati limfne žile od okolnog tkiva (prvenstveno masnog tkiva). Većina limfocela je subklinička i bez većeg značenja te ne zahtijeva liječenje. Limfocele mogu pritiskati na okolne strukture (ureter, krvne žile) što može dovesti do pogoršanja funkcije bubrežnog presatka, bolova ili edema noge. Rjeđe limfocele mogu kompresijom bubrežnog parenhima uzrokovati hipertenziju (fenomen Pageova bubrežnog presatka) (26). Bolesnike sa smetnjama treba liječiti. U našoj studiji samo je 45 (4,9%) primatelja bubrežnog presatka imalo simptomatsku limfocelu i trebalo liječenje, što je slično podacima iz drugih centara (28).

Terapijske mogućnosti u liječenju limfocela uključuju perkutanu drenažu, instilaciju sklerozirajućeg sredstva, otvorenu kiruršku peritonealnu marsupijalizaciju ili u novije vrijeme laparoskopsku fenestraciju. Perkutana drenaža je jednostavna, sigurna i relativno jeftina metoda koja se može ponavljati (27). Stopa recidiva od 33% kod samostalne drenaže, smanjuje se korištenjem sklerozacijskog sredstva na 5,5-25% (8,28). Iako je perkutana drenaža relativno jednostavan i siguran postupak, opisan je i gubitak presatka nakon skleroterapije limfocеле s octenom kiselinom zbog razvoja tromboze arterije i vene presatka (29).

Ključni korak u obje kirurške tehnike je stvaranje adekvatnog peritonejskog „prozora“ kroz koji će se limfa drenirati iz limfocelle u peritonealnu šupljinu

(velika površina i sposobnost apsorpcije). Otvorena transperitonejska marsupijalizacija smatra se definitivnim rješenjem u liječenju te komplikacije. No, i kod nje postoji stopa recidiva od 10% do 20%, a povezana je i sa značajnim poslijoperacijskim morbiditetom (8,23). Laparoskopska operacija je postala alternativa otvorenoj zbog toga što smanjuje morbiditet uz podjednaku učinkovitost. Limfocele koje su smještene lateralno i iza presatka su teško dostupne ovim pristupom. Sljedeća relativna kontraindikacija su raniji višestruki intraabdominalni kirurški zahvat što otežava sigurno uvođenje troakara (23). Laparoskopska marsupijalizacija limfocelle ima stopu recidiva od 13%, u 6% bolesnika dolazi do ozljede drugih organa, a u 6% bolesnika se mora učiniti otvorena konverzija (30,31). Prilikom laparoskopske fenestracije limfocelle, identifikacija mjesta za inciziju stijenke limfocelle je izuzetno bitna. Kako bi to olakšala, skupina iz Graza je razvila novu tehniku koristeći dijafanoskopiju u pronalaženju pogodnog mjesta za inciziju tako što su perkutano uveli cistoskop u šupljinu limfocelle i na taj način je označili (32). Također je moguće učiniti perkutanu drenažu limfocelle i istodobno staviti Tenckhoffov kateter u limfocelu nakon čega se on tunelira u peritonejsku šupljinu (intraperitonejska drenaža). Kateter se, nakon potpunog nestanka limfocelle, odstranjuje za 6 mjeseci (33).

U našem je centru perkutana, ultrazvučno vođena drenaža uz uporabu sklerozacijskog sredstva metoda izbora u liječenju limfocela. S obzirom da se radi o minimalno invazivnom zahvatu, bolesnik je izložen minimalnoj traumi, a ujedno se ostavlja mogućnost stvaranja unutarnje drenaže bilo otvorenim, bilo laparoskopskim putem (34). Bolesnici u kojih perkutanom drenažom nije riješena limfocela kao i oni s velikim limfocelama kandidati su za kirurško liječenje. Stopa recidiva nakon perkutane drenaže u naših je bolesnika bila 8,9%. U svih bolesnika u kojih se perkutanim putem limfocelle nije uspjelo riješiti, kirurški je postupak bio uspješan. Jedino je u jednog bolesnika limfocela persistirala unatoč svim učinjenim postupcima, ali je bila asimptomatska i nije imala negativnih učinaka na funkciju presatka. Najvjerojatnije je došlo do razvoja ventilnog mehanizma između limfocelle i peritonealne šupljine.

ZAKLJUČCI

Rutinskim ultrazvučnim pregledima mogu se u značajnom broju primatelja bubrežnog presatka otkriti limfocelle, ali s obzirom da velika većina ne uzrokuje smetnje, njihovo liječenje nije potrebno.

Liječenje simptomatskih limfocela trebalo bi započeti perkutanom, ultrazvučno vođenom drenažom uz instilaciju sklerozansa u šupljinu limfocele. Laparoskopska fenestracija je alternativa perkutanoj drenaži, pogotovo kod postdrenažnih recidiva i kada lokalizacija limfocela omogućuje sigurno stvaranje komunikacije između limfocela i peritonealne šupljine.

LITERATURA

1. Schweizer RT, Cho S, Kountz SL, Belzer FO. Lymphoceles following renal transplantation. *Arch Surg* 1972; 104: 42-5.
2. Braun WE, Banowsky LH, Strafon RA i sur. Lymphocytes associated with renal transplantation. Report of 15 cases and review of the literature. *Am J Med* 1974; 57: 714-29.
3. Howard RJ, Simmons RL, Najarian JS. Prevention of lymphoceles following renal transplantation. *Ann Surg* 1976; 184: 166-8.
4. Zincke H, Woods JE, Leary FJ i sur. Experience with lymphoceles after renal transplantation. *Surgery* 1975; 77: 444-50.
5. Kay R, Fuchs E, Barry JM. Management of postoperative pelvic lymphoceles. *Urology* 1980; 15: 345-7.
6. Khauli RB, Stoff JS, Lovewell T, Ghavamian R, Baker S. Post-transplant lymphoceles: a critical look into the risk factors, pathophysiology and management. *J Urol* 1993; 150: 22-6.
7. Fuller TF, Kang SM, Hirose R, Feng S, Stock PG, Freise CE. Management of lymphoceles after renal transplantation: laparoscopic versus open drainage. *J Urol* 2003; 169: 2022-5.
8. Atray NK, Moore F, Zaman F i sur. Post transplant lymphocele: a single centre experience. *Clin Transplant* 2004; 18: 46-9.
9. Thompson TJ, Neale TJ. Acute perirenal lymphocele formation 8 years after renal transplantation. *Aust N Z J Surg* 1989; 59: 583-5.
10. Nghiêm DD, Schulak JA, Corry RJ. Decapsulation of the renal transplant as a mechanism of lymphocele formation. *Transplant Proc* 1982; 14: 741-2.
11. Meyers AM, Levine E, Myburgh JA, Goudie E. Diagnosis and management of lymphoceles after renal transplantation. *Urology* 1977; 10: 497-502.
12. Lundin C, Bersztel A, Wahlberg J, Wadstrom J. Low molecular weight heparin prophylaxis increases the incidence of lymphocele after kidney transplantation. *Ups J Med Sci* 2002; 107: 9-15.
13. Stephanian E, Matas AJ, Gores P, Sutherland DE, Najarian JS. Retransplantation as a risk factor for lymphocele formation. *Transplantation* 1992; 53: 676-8.
14. Zagdoun E, Ficheux M, Lobbedez T i sur. Complicated lymphoceles after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2010; 42: 4322-5.
15. Mokos I, Basic-Jukic N, Kastelan Z, Kes P, Pasini J. Influence of long-term dialysis treatment on operative complications after renal transplantation. *Transplant Proc* 2010; 42: 2531-3.
16. Derouiche A, El Atar R, Mechri M i sur. Post-kidney transplantation lymphocele due to a lymphatic filariasis. *Transplant Proc* 2010; 42: 2808-12.
17. Chin A, Ragavendra N, Hilborne L, Gritsch HA. Fibrin sealant sclerotherapy for treatment of lymphoceles following renal transplantation. *J Urol* 2003; 170: 380-3.
18. Basic-Jukic N, Kes P, Coric M, Kastelan Z, Pasini J, Bubic-Filipi L. Posttransplant lymphoproliferative disorder in the wall of a lymphocele: a case report. *Transplant Proc* 2009; 41: 1966-8.
19. Hinman F. Renal transplant recipient. U: Hinman F, ur. *Atlas of urologic surgery*. Philadelphia: WB Saunders, 1998, 956-68.
20. Lucas BA. Renal allotransplantation. U: Graham SD, ur. *Glenn's urologic surgery*. Philadelphia: LWW, 1998, 123-30.
21. Fučkar Ž, Maričić A, Mozetič V, Dimec D, Miletic D. Contribution to the treatment of lymphoceles after renal transplantation. *Radiol Oncol* 1993; 27: 27-30.
22. Zimmerman P, Ragavendra N, Schiepers C. Diagnostic imaging in kidney transplantation. U: Danovitch GM, ur. *Handbook of kidney transplantation*. Philadelphia: LWW, 2005, 347-70.
23. Winfield HN, Cadeddu JA. Other applications of laparoscopic surgery. U: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, ur. *Campbell's Urology*. Philadelphia: WB Saunders, 2002, 3687-705.
24. Barry JM. Renal transplantation. U: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, ur. *Campbell's Urology*. Philadelphia: WB Saunders, 2002, 345-76.
25. Hinmann F. Kidney, ureter and adrenal glands. U: Hinmann F, ur. *Atlas of urosurgical anatomy*. Philadelphia: WB Saunders, 1993, 236-307.
26. Vanwalleghem J, Coosemans W, Raat H, Waer M, Vanrenterghem Y. Peritransplant lymphocele causing arterial hypertension by Page kidney phenomenon. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 823-4.
27. Iwan-Zietek I, Zietek Z, Sulikowski T i sur. Minimally invasive methods for the treatment of lymphocele after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2009; 41: 3073-6.
28. Tasar M, Gulec B, Saglam M, Yavuz I, Bozlar U, Ugurel S. Posttransplant symptomatic treatment with percutaneous drainage and ethanol sclerosis: long-term follow-up. *Clin Imaging* 2005; 29: 109-16.

29. Adani GL, Baccarani U, Bresadola V i sur. Graft loss due to percutaneous sclerotherapy of a lymphocele using acetic acid after renal transplantation. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2005; 28: 836-8.
30. Nghiem DD, Beckman I. Intraperitoneal catheter drainage of lymphocele: an outpatient procedure. *Transpl Int* 2005; 18: 721-3.
31. Hsu Th, Gill IS, Grune MT i sur. Laparoscopic lymphocelectomy: a multiinstitutional analysis. *J Urol* 2000; 163: 1098-99.
32. Schips L, Lipsky K, Hebel P i sur. Laparoscopic fenestration of lymphoceles after kidney transplantation with diaphanoscopic guidance. *Urology* 2005; 66: 185-7.
33. Adani GL, Baccarani U, Risaliti A i sur. Treatment of recurrent symptomatic lymphocele after kidney transplantation with intraperitoneal Tenckhoff catheter. *Urology* 2007; 70: 659-61.
34. Zietek Z, Sulikowski T, Tejchman K i sur. Lymphocele after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2007; 39: 2744-7.

S U M M A R Y

LYMPHOCELE AND RENAL TRANSPLANTATION

**D. MARKIĆ, M. VALENČIĆ, A. MARIČIĆ, R. OGUIĆ, S. SOTOŠEK, J. ŠPANJOL, K. KRPINA,
J. AHEL, S. ŽIVČIĆ-ĆOSIĆ¹ and Ž. FUČKAR**

*Rijeka University Hospital Center, Department of Urology
and ¹Department of Nephrology and Dialysis, Rijeka, Croatia*

Lymphoceles are a well-known surgical complication of kidney transplantation. We retrospectively analyzed patients with lymphoceles among our renal transplant recipients. During the last 39 years, we performed 922 renal transplants. Lymphoceles were diagnosed and treated in 45 (4.9%) patients. We used the following methods: percutaneous drainage with instillation of povidone-iodide in 36 (80%), percutaneous drainage with instillation of tetracycline in one (2.2%), percutaneous aspiration in four (8.9%) and surgical treatment in four (8.9%) patients. In all four (8.9%) patients with relapse, secondary procedure was successful. In total, open surgery was done in five (11.1%) and laparoscopy in four (8.9%) patients. Percutaneous drainage of lymphoceles, with or without the instillation of a sclerosant, is the first-line treatment. Laparoscopic fenestration of lymphoceles has become an alternative to percutaneous drainage, especially in case of post-drainage relapse.

Key words: kidney transplantation, lymphocele, ultrasonography, laparoscopy

ISHOD TRANSPLANTACIJE BUBREGA NAKON PREVOĐENJA S TAKROLIMUSA NA CIKLOSPORIN

INES MESAR, NIKOLINA BAŠIĆ-JUKIĆ, LJUBICA BUBIĆ-FILIPI,
ŽELJKO KAŠTELAN¹, IVA BAČAK-KOCMAN i PETAR KES

Klinički bolnički centar Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju i dijalizu, ¹Klinika za urologiju i ²Klinika za anestezijologiju, Zagreb, Hrvatska

Inhibitori kalcijneurina imaju ključnu ulogu u imunosupresivnoj terapiji moderne transplantacijske medicine. Prikazujemo naša iskustva u primjeni takrolimusa u imunosupresivnoj terapiji kao i razloge zamjene takrolimusa ciklosporinom u nekim bolesnika. Pratili smo funkciju presatka, lipidogram, vrijednost šećera u krvi prije i nakon prevođenja sa ciklosporina na takrolimus. Najčešći uzrok zamjene imunosupresivne terapije bila je hiperglikemija ovisna o inzulinu, nefrotoksičnost inhibitora kalcijneurina bila je razlog zamjene imunosupresivne terapije u manjeg broja bolesnika, dok je u jednog od njih razlog zamjene imunosupresiva u terapiji bila infekcija BK virusom. Uvođenjem ciklosporina u terapiju ubrzo je došlo do normalizacije šećera u krvi. Praćenjem laboratorijskih nalaza prije zamjene takrolimusa ciklosporinom i nakon zamjene, funkcija presatka je ostala nepromijenjena.

Ključne riječi: inhibitori kalcijneurina, hiperglikemija, koncentracija takrolimusa

Adresa za dopisivanje: Ines Mesar, dr. med.

Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju i dijalizu
Klinika za unutrašnje bolesti
KBC Zagreb
Kišpatićeva 12
10000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: inesmesar@yahoo.com

UVOD

Uspjeh transplantacije uvelike ovisi o imunosupresivnoj terapiji. Osamdesetih godina prošlog stoljeća ciklosporin je prihvaćen kao imunosupresiv i sve do danas ostao je jedan od vodećih imunosupresiva u suvremenoj transplantacijskoj medicini. Uvođenjem ciklosporina u imunosupresivnu terapiju jednogodišnje preživljavanje presatka poboljšalo se s tadašnjih 60% na više od 80% (1,2). Devedesetih godina kao alternativa ciklosporinu počinje se upotrebljavati takrolimus (3).

Istraživanja su pokazala da će u prvoj godini nakon transplantacije od 100 bolesnika liječenih takrolimusom umjesto ciklosporinom u 12 biti izbjegnuta akutna reakcija odbacivanja, u 2 bolesnika gubitak presatka, ali će ih zato 5 razviti dijabetes ovisan o inzulinu (4).

Takrolimus se povezuje s povećanom učestalosti dijabetesa ovisnog o inzulinu i neurotoksičnošću, a manje s hipertenzijom i dislipidemijom u odnosu na ciklosporin (5-7).

U ovom ćemo radu izložiti naša iskustva u primjeni takrolimusa u imunosupresivnoj terapiji kao i razloge zamjene takrolimusa ciklosporinom u nekim naših bolesnika, te rezultate usporediti s do sada objavljenim istraživanjima čiji je cilj bio praćenje bolesnika kojima je takrolimus zamijenjen ciklosporinom.

METODE RADA

Istraživanjem su obuhvaćeni svi bolesnici koji su u našem Zavodu liječeni takrolimusom. Podaci su do-

biveni pregledom kompjutorizirane baze podataka, povijesti bolesti i bolesničkih kartona. Zabilježeni su osnovni demografski podaci (dob, spol), osnovna bubrežna bolest, imunosupresivna terapija, ostali lijekovi u terapiji, razlog za prevođenje s takrolimusa na ciklosporin.

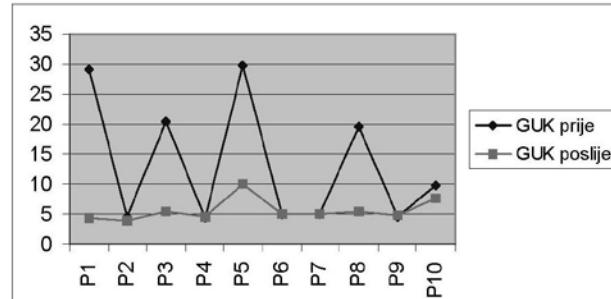
Pratili smo prije i nakon prevođenja funkciju presatka, lipidogram, vrijednost šećera u krvi i koncentraciju takrolimusa.

Zbog malog broja bolesnika slučajevi su prikazani pojedinačno uz grafički prikaz trenda.

REZULTATI

Od ukupno 1256 bolesnika kojima je transplantiran bubreg u našoj ustanovi, 176 je liječeno takrolimusom. U 11 je bolesnika takrolimus, koji je korišten u početnom imunosupresivskom protokolu, zamijenjen ciklosporinom. Bilo je 6 žena i 5 muškaraca, životne dobi od 24 do 63 godine. U 7 od njih 11 takrolimus je zamijenjen ciklosporinom zbog razvoja hiperglikemije ovisne o inzulinu. Nefrotoksičnost inhibitora kalcijneurina bila je razlog zamjene imunosupresivne terapije u 3 bolesnika, dok je u jednog od njih razlog zamjene imunosupresiva u terapiji bila infekcija BK virusom dokazana patohistološkom dijagnostikom. U bolesnika s dokazanim infekcijom BK virusom došlo je do brzog razvoja kronične disfunkcije presatka te je bolesnik započeo liječenje kroničnim programom hemodialize.

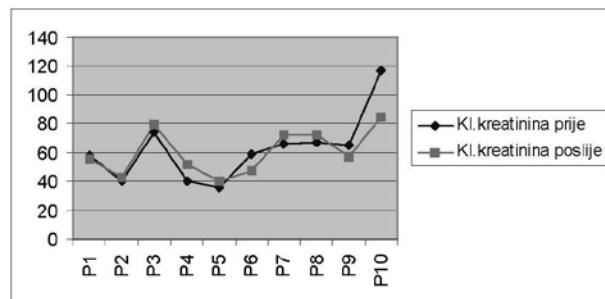
Praćenjem laboratorijskih nalaza ostalih 10 bolesnika prije zamjene takrolimusa ciklosporinom i nakon zamjene vidljivo je da je kod onih bolesnika u kojih je hiperglikemija bila uzrok zamjene ubrzo nakon uvođenja ciklosporina došlo do normalizacije šećera u krvi te više nisu zahtijevali primjenu inzulina u terapiji (sl. 1).



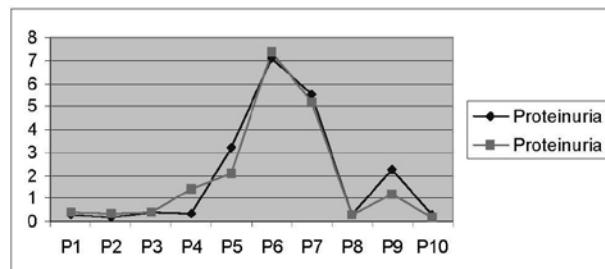
Sl. 1. Vrijednosti šećera u krvi prije i nakon zamjene imunosupresivne terapije

Samo smo u jedne bolesnice zabilježili potrebu za antidiabetičima, ali i tu se s peroralnom terapijom postigao zadovoljavajući rezultat.

Praćenjem laboratorijskih nalaza prije zamjene takrolimusa ciklosporinom i nakon zamjene funkcija presatka ostala je nepromijenjena (sl. 2 i 3).



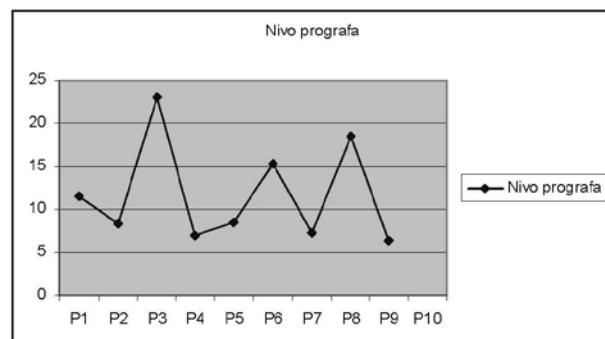
Sl. 2. Vrijednost klirensa kreatinina prije i nakon zamjene imunosupresivne terapije



Sl. 3. Praćenje proteinurije prije i nakon zamjene imunosupresivne terapije

Značajnijih promjena u lipidogramima nismo zabilježili kao ni u terapiji hipolipemicima, iako je i tu vrlo važno uzeti u obzir suradljivost bolesnika i pridržavanje dijetalnog režima.

Također je vrlo važno naglasiti da su u nekim bolesnika zabilježene više koncentracije takrolimusa u krvi u trenutku zamjene terapije tako da ostaje



Sl. 4. Koncentracija prografa u trenutku zamjene imunosupresivne terapije

otvoreno pitanje koliko je navedeni razlog zbog kojeg je došlo do zamjene terapije posljedica samog lijeka a koliko njegove više koncentracije (sl. 4).

RASPRAVA

Inhibitori kalcijneurina imaju ključnu ulogu u imunosupresivnoj terapiji moderne transplantacijske medicine. Njihovim uvođenjem u standardne terapijske protokole znatno se poboljšalo preživljenje presatka. No također ne smijemo zaboraviti mogućnost njihove toksičnosti pri višim koncentracijama lijeka u krvi.

Pregledom literature može se naći velik broj radova koji opisuju prelazak bolesnika sa ciklosporina na takrolimus, ali svega jedan rad opisuje manji broj bolesnika koji su s takrolimusa prebačeni na ciklosporin. U jednom od njih na uzorku od 34 bolesnika s transplantatom bubrega zaključilo se da zamjena takrolimusa ciklosporinom dovodi do značajnog poboljšanja metabolizma glukoze u bolesnika s novonastalim dijabetesom tijekom imunosupresivne terapije nakon transplantacije. Također se primjetilo da su funkcija presatka, krvni tlak i lipidogram ostali nepromijenjeni nakon zamjene, iako je veći broj pacijenata nakon zamjene zahtjevalo terapiju hipolipemicima (8).

U ovom smo radu prikazali razloge za prevođenja bolesnika s takrolimusa na ciklosporin, kao i učinak promjene imunosupresivne terapije na funkciju presatka, vrijednost šećera u krvi te lipidogram.

Najčešće indikacije za prevođenje s takrolimusa na ciklosporin bila je hiperglikemija, potom toksičnost inhibitora kalcijneurina uz jedan slučaj infekcije BK virusom. Naši rezultati se podudaraju s dosada objavljenim radom gdje se kao najčešći uzrok zamjene imunosupresiva navodi hiperglikemija (8).

Dalnjim praćenjem bolesnika u kojih je hiperglikemija bila uzrok zamjene imunosupresiva nakon uvođenja ciklosporina došlo je do normalizacije šećera u krvi i ti bolesnici više nisu zahtjevali primjenu inzulina u terapiji. Nismo zabilježili promjenu u funkciji presatka. U jednog je bolesnika razlog zamjene imunosupresiva u terapiji bila patohistološkom dijagnostikom dokazana infekcija BK virusom. Došlo je do zatajivanja funkcije presatka te je bolesnik započeo program hemodialize. U do sada objavljenom radu također se utvrdilo poboljšanje metabolizma glukoze nakon zamjene imunosupresivne terapije dok u funkciji presatka, lipidogramu i

vrijednostima krvnog tlaka nije bilo značajnije promjene (8).

U nekih je bolesnika u trenutku zamjene imunosupresivne terapije koncentracija takrolimusa u krvi bila visoka tako da ostaje otvoreno pitanje je li navedeni uzrok koji je doveo do odluke o zamjeni nuspojava lijeka ili posljedica njegove toksične koncentracije. Povišena razina šećera u krvi ne mora biti isključivo posljedica djelovanja takrolimusa. Treba naglasiti i doprinos steroida u terapiji, ali i moguću intoleranciju glukoze prisutnu u pojedinim bolesnika.

S obzirom na lipidogram svakako treba uzeti u obzir i pridržavanje dijete u određenim razdobljima u pojedinim bolesnika te suradljivost bolesnika u uimanju terapije.

U slučaju sumnje na toksičnost lijeka prije odluke o zamjeni imunosupresivne terapije svakako odrediti koncentraciju lijeka u krvi te u slučaju viših koncentracija pričekati sa zamjenom terapije budući da novija istraživanja pokazuju da je optimalna imunosupresivna terapija ona s niskim dozama takrolimusa u kombinaciji s mikofenolat mofetilom (9).

ZAKLJUČAK

Naši rezultati pokazuju da je tek iznimno potrebno takrolimus zamijeniti ciklosporinom. Njegova bolja učinkovitost u sprječavanju akutnih odbacivanja i poboljšanju preživljivanja presatka polaku istiskuje ciklosporin iz imunosupresijskih protokola velikog dijela transplantacijskih centara. Odabir kalcijneurinskog inhibitora treba biti određen prema individualnim obilježjima bolesnika.

LITERATURA

1. Chandban S. Transplantation:ANZDATA registry report 2003. Adelaide: Australian and New Zealand Dialysis And Transplantation Registry, 2003: 65.
2. Immunosuppression: 2004 annual report of the U.S. Organ Procurement and Transplantation Network and the scientific registry of transplant recipients: transplantation data 1994-2003. Ann Arbor, MI:HHS/HRSA/OSP/DOT and UNOS, 2004.

3. Hong JC, Kahan BD. Immunosuppressive agents in organ transplantation:past, present, and future. Semin Nephrol 2000; 20: 108-25.
4. Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS i sur. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta regression of randomised trial data. BMJ 2005; 331: 810-9.
5. Kasiske BL. Cardiovascular disease after renal transplantation. Semin Nephrol 2000; 20: 176-87.
6. Cosio FG, Larson TS. Cardiovascular disease after transplantation : do we know all of the variables? Am J Transplant 2003; 3: 915-6.
7. Denton MD, Magee CC, Sayegh MH. Immunosuppressive strategies in transplantation. Lancet 1999; 353: 1083-91.
8. Bouchta NB, Ghisdal L, Abramowicz D i sur. Conversion from tacrolimus to cyclosporin is associated with a significant improvement of glucose metabolism in patients with new-onset diabetes mellitus after renal transplantation. Transplant Proc 2005; 37: 1857-60.
9. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A i sur. ELITE-Symphony Study. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. N Engl J Med 2007; 357: 2562-75.

S U M M A R Y

OUTCOME OF RENAL TRANSPLANTATION AFTER TACROLIMUS SWITCH TO CYCLOSPORINE

I. MESAR, N. BAŠIĆ-JUKIĆ, LJ. BUBIĆ-FILIPI, Ž. KAŠTELAN¹ and P. KES

Zagreb University Hospital Center and School of Medicine, University of Zagreb, Department of Nephrology, Arterial Hypertension and Dialysis and ¹Department of Urology, Zagreb, Croatia

Calcineurin inhibitors play the key role in current immunosuppressive therapy in transplantation medicine. We present our experience with tacrolimus as immunosuppressive therapy and the reasons for replacing tacrolimus with cyclosporine in some patients. We monitored graft function, serum lipid levels, and blood glucose concentration before and after immunosuppressant switch. The most common reason for change of immunosuppressive therapy was insulin dependent hyperglycemia; calcineurin inhibitor nephrotoxicity was the reason for switching immunosuppressive therapy in a small number of patients; and in one patient, the reason for immunosuppressive therapy switching was BK virus infection. Blood glucose normalized soon after the introduction of cyclosporine in the treatment. Monitoring of laboratory tests before and after immunosuppressive therapy switching showed the graft function to have remained unchanged.

Key words: calcineurin inhibitors, hyperglycemia, tacrolimus

ISHOD TRANSPLANTACIJE BUBREGA U BOLESNIKA S KRONIČNIM VIRUSNIM HEPATITISOM

MARIJANA GULIN, JASNA SLAVIČEK¹, NIKOLINA BAŠIĆ-JUKIĆ¹,
PETAR KES¹, ZVONKO PURETIĆ¹ i LJUBICA BUBIĆ-FILIPPI¹

*Odjel za nefrologiju i dijalizu, Opća bolnica Šibenik, Klinički bolnički centar Zagreb, Interna klinika,
Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju i dijalizu, Zagreb, Hrvatska*

Cilj rada bio je pokazati rezultate liječenja transplantacijom bubrega bolesnika s terminalnim zatajenjem funkcije bubrega liječenih dijalizom s kroničnim C/B virusnim hepatitism. Retrospektivno smo analizirali rezultate transplantacijskog liječenja tih bolesnika od 1985. do 2009. godine u KBC-u Zagreb: funkciju i preživljjenje transplantiranog bubrega, preživljjenje bolesnika, jetrenu funkciju, te komplikacije transplantacijskog liječenja: epizode akutnog odbacivanja, pojavnost dijabetesa melitus, te proteinurije. Analizirali smo podatke transplantacijskog liječenja 91 bolesnika, od toga 50 muškaraca i 41 žene, prosječne dobi 40,9 godina, prethodno liječenih dijalizom 7,8 godina, a prosječno praćenje nakon transplantacije iznosilo je 7,3 godine. Najčešće dijagnoze koje su dovele do kroničnog zatajenja funkcije bubrega bile su: kronični glomerulonefritis, refluks nefropatija, tubulointersticijski nefritis, hipoplazija/aplazija bubrega i policistična bolest bubrega. 59,5% bolesnika imalo je dobru funkciju transplantiranog bubrega (serumski kreatinin do 200 umol/L). Jednogodišnje preživljjenje transplantiranog bubrega iznosilo je 93%, 5-godišnje 64%, 10-godišnje 39%. Jednogodišnje preživljjenje bolesnika iznosilo je 98%, 5-godišnje 72%, 10-godišnje 42%. Uredne vrijednosti jetrenih enzima (AST, ALT) imalo je 61% bolesnika, dok su povišene vrijednosti zabilježene u 39% bolesnika. Epizode akutnog odbacivanja transplantiranog bubrega imalo je 56% bolesnika. Proteinurija je zabilježena u 27% bolesnika, dijabetes melitus u 18%, dok je povišene vrijednosti arterijskog tlaka imalo 66% bolesnika. Bolesnici s kroničnim virusnim C/B hepatitism liječeni transplantacijom bubrega imali su lošije preživljjenje transplantata, bolesnika, lošiju funkciju transplantata no bolesnici bez kroničnog virusnog hepatitisa. Razlozi su veća učestalost epizoda akutnog odbacivanja transplantiranog organa, a prema podacima iz literature i veća učestalost infekcija (bakterijske infekcije, sepsis), češće i dulje hospitalizacije, veća učestalost malignih bolesti, te češća kronična allograft nefropatija. Najčešći uzroci smrti bili su kardiovaskularne i cerebrovaskularne bolesti, te jetrena ciroza.

Ključne riječi: transplantacija bubrega, kronični virusni C/B hepatitis, ishod

Adresa za dopisivanje: Marijana Gulin, dr. med.
Opća bolnica Šibenik
Stjepana Radića 83
22000 Šibenik, Hrvatska
E-pošta: marijanag@hi.t-com.hr

UVOD

Infekcije uzrokovane virusom hepatitis B (HBV) i poglavito virusom hepatitis C (HCV) su značajan zdravstveni problem koji povećava poboljevanje i smrtnost u bolesnika koji se liječe nadomještanjem bubrežne funkcije (1). HCV infekcija bolesnika na dijalizi povezana je s povećanim rizikom od smrtnog ishoda od 1,57 u usporedbi s neinficiranim dijaliznim bolesnicima (2). HBV i HCV su osim patogenosti za jetru (spora progresija u teže stupnjeve jetrenog oštećenja, uključujući i jetrenu cirozu, te hepatocelularni karcinom) jasno dokazani i kao uzročnici bubrežne bolesti, kako u bolesnika koji

nadomještaju funkciju bubrega dijalizom, tako i u bolesnika s transplantacijom; HBV je povezan s patološkim procesima kao što su poliarteritis nodosa, membranski glomerulonefritis (MGN), te membranoproliferativni glomerulonefritis (MPGN), dok se HCV najčešće povezuje s MPGN, a nakon akutne HCV infekcije velik broj bolesnika zadobije kroničnu HCV infekciju (3,4). Uzrok značajno veće pojavnosti HCV u dijaliziranih bolesnika i bolesnika s transplantacijom liječenje je anemije u "prederitropoetinskoj eri" pripravcima krvi (osobito do 1992. g. kada je uvedeno testiranje krvi na anti HCV), nozokomialni prijenos (reduciran je izoliranjem HCV (i HBV)

pozitivnih bolesnika tijekom postupka hemodialize u odvojenim prostorima (2), te transplantacijom bubrega. Za razliku od HCV infekcije, prevalencija i incidencija HBV infekcije u dijaliziranih bolesnika i bolesnika s transplantacijom značajno se smanjuje posljednjih desetljeća, uvođenjem obveznog cijepljenja (i docijepljivanja) kako bolesnika tako i osoblja koje radi u jedinicama za dijalizu (4). Dijalizni bolesnici inficirani HCV, HBV virusom kandidati su za transplantacijsko liječenje, koje je najpovoljnije liječenje nadomještanja funkcije bubrega i u tih bolesnika. Dugoročno preživljenje tih bolesnika, kao i transplantiranog bubrega je lošije no u neinficiranih bolesnika, smrtnost je veća (uglavnom vezano za jetrenu bolest i infekcije), a HCV je neovisni faktor za gubitak presatka (5). Liječenje HCV i HBV nije jednostavno, kako u dijaliznom razdoblju kada optimalna terapija interferonom i ribavirinom mora biti reducirana, prilagođena stupnju bubrežnog zatajenja, praćena je povećanom učestalošću nuspojava (pancitopenija, mialgije), ali i lošijim odgovorom (rani i produljeni virusni odgovor), tako i nakon transplantacije bubrega gdje je liječenje povezano s većom učestalošću odbacivanja organa (6). Iz svega navedenog nije teško zaključiti da transplantacijski ishod u dijaliziranih bolesnika s kroničnim virusnim hepatitisom nije povoljan kao u neinficiranih. U ovom radu donosimo pregled bolesnika s kroničnim virusnim hepatitisom koji su primili transplantat od 1985. do 2009. g. u KBC-u Zagreb, u posttransplantacijskom razdoblju praćenih u KBC-u Zagreb, te u Općoj bolnici Šibenik. Pokušat ćemo rasvijetliti dileme "zadržavaju" li bolesnici inficirani HCV, HBV i nakon transplantacije bubrega povećani rizik ateroskleroze, imaju li veću učestalost epizoda akutnog odbacivanja presatka, poslijetransplantacijskog dijabetesa melitusa (DM), proteinurije, kakvo je njihovo preživljenje, te kakva je funkcija i preživljenje transplantiranog bubrega (5).

BOLESNICI I METODE

Podatke o bolesnicima sakupili smo pregledom povijesti bolesti i medicinskih kartona posttransplantacijskih ambulantnih kontrola. U istraživanju smo pretražili i obradili podatke 91-og bolesnika s transplantacijom i s kroničnim virusnim hepatitisom, od čega je 5 bolesnika dobilo transplantat 2 puta. Transplantacije su učinjene u razdoblju od 1985. do 2009. godine. Pratili smo epidemiološke podatke: spol, dob, osnovna bubrežna bolest, vrijeme liječenja dijalizom, infekcija HBV, HCV. Nakon transplantacije

pratili smo vrijednosti aminotransferaza, te parametre funkcije presatka i komplikacije: vrijednost serumskog kreatinina, epizode odbacivanja presatka (ukupan broj epizoda odbacivanja, broj bolusa kortikosteroida), pojavnost proteinurije, arterijske hipertenzije, šećerna bolest, povratak na dijalizu, graftektomija, smrtni ishod bolesnika. Imunosuprijski prokoli provedeni u naših bolesnika razlikovali su se ovisno o vremenu transplantacije, te broju transplantacija.

Prikupljene podatke obradili smo deskriptivnom statistikom.

REZULTATI

Obilježja bolesnika

Prosječno praćenje bolesnika bilo je 7,3 godina (raspon: 3 mј - 18 godina), ovisno o funkciji transplantiranog bubrega, povratku liječenju dijalizom ili smrtnim ishodom bolesnika. Transplantacija je učinjena kod 51 muškarca i 40 žena, prosječne dobi 40,9 godina (najmlađi bolesnik u dobi od 12, najstariji 62 godine), od kojih je najveći dio bio inficiran hepatitisom C (74 bolesnika), dio bolesnika virusom hepatitis C i B (14 bolesnika), a samo su 3 bolesnika imala kroničnu infekciju hepatitisom B. Prosječno vrijeme liječenja dijalizom prije transplantacije iznosilo je 8,1 godinu (6 mjeseci do 22 godine). Najčešća osnovna bubrežna bolest u naših bolesnika bio je kronični glomerulonefritis (37 bolesnika), a potom refluksna nefropatija (9 bolesnika), tubulointersticijski nefritis (7 bolesnika), hipoplazija/aplazijska bubrežna bolest (5 bolesnika), policična bolest bubrežna (4 bolesnika). Ostale bubrežne bolesti su se javljale u pojedinačnim slučajevima.

Ishod transplantacije

Jednogodišnje preživljenje presatka iznosilo je 93%, petogodišnje 64%, a desetogodišnje 39%. Deset bolesnika (10%) imalo je uredno funkcionirajući presadak 15 godina, a 4 bolesnika (4%) 18 godina. Od ukupnog broja praćenih bolesnika (92/96; za 4 bolesnika nemamo podataka) zabilježili smo 12 smrtnih ishoda, od toga 10 bolesnika s uredno funkcionirajućim presatkom (prosječno funkcionirajući presadak 10,5 godina; 1-18 godina), 2 bolesnika s malfunkcijom-afunkcijom presatka. Dva bolesnika umrila su u ranom posttransplantacijskom razdoblju (3 mjeseca nakon transplantacije) zbog infektivnih bolesti (sepsa uzrokovana kandidom albi-kans, aspergilozom pluća), a ostali uzroci smrti bili su

kardiovaskularna bolest, cerebrovaskularna bolest, te uznapredovala ciroza jetre.

U poslijetransplantacijskom praćenju 61% bolesnika imalo je uredne vrijednosti AST, ALT, dok su vrijednosti bile povišene u 39% bolesnika.

Funkciju transplantiranog bubrega pratili smo kontrolom serumskog kreatinina. U tablici 1 navedeni su podaci o postotku bolesnika s dobrom funkcijom presatka (kreatinin do 125 umol/L), zadovoljavajućom funkcijom presatka (kreatinin do 200 umol/L), lošom funkcijom presatka (kreatinin do 300 umol/L), te nezadovoljavajućom funkcijom predsatka i nastavku liječenja dijalizom (kreatinin iznad 300 umol/L). Prosječno praćenje bolesnika iznosilo je 7 godina i 4 mjeseca (1-18 godina).

Tablica 1.
Funkcija transplantiranog bubrega

Vrijednost serumskog kreatinina	Procjenjena funkcija	Broj bolesnika
80-125 $\mu\text{mol/L}$	dobra	33/82 40%
126-200 $\mu\text{mol/L}$	zadovoljavajuća	16/82 19,5%
201-300 $\mu\text{mol/L}$	loša	3/82 3,6%
> 300 $\mu\text{mol/L}$	nezadovoljavajuća	30/82 36,5%

Od ukupnog broja transplantacija (96) izostavljeni su bolesnici čiji su podaci bili nepotpuni (7), te bolesnici (7) koji su imali primarnu afunkciju-malfunkciju transplantiranog bubrega i nisu prestali biti ovisni o liječenju dijalizom.

54 bolesnika (56%) imalo je epizode akutnog odbacivanja. Prosječan broj epizoda odbacivanja po bolesniku uznosio je 2,5 (1-7). Broj bolusa kortikosteroida po epizodi odbacivanja varirao je od 3 do 5,42 po bolesniku.

Proteinurija je zabilježena u 27% bolesnika, DM u 18% bolesnika, a pojavnost arterijske hipertenzije bila je najučestalija; hipertenziju je imalo 66% bolesnika.

RASPRAVA

Dobro je poznat loš učinak HCV/HBV infekcije na preživljjenje bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti, a u sklopu sistemskih učinaka tih virusa

posebno je značajan mogući razvoj bubrežne bolesti (MGN, MPGN) u vlastitom i transplantiranom bubregu, te kronično jetreno oštećenje i bolest. Negativan učinak kroničnog hepatitisa na preživljjenje, kako transplantata, tako i bolesnika ogleda se i u povećanoj učestalosti infekcija (bakterijskih, s teškim kliničkim oblicima-sepse), poslijetransplantacijskog dijabetesa melitusa, veće učestalost malignoma (osobito posttransplantacijske limfoproliferativne bolesti), veće učestalosti epizoda akutnog odbacivanja bubrega, izraženije kronične nefropatijske transplantata, te abnormalnog metabolizma imunosupresivnih lijekova iz skupine inhibitora kalciineurina (ciklosporin, takrolimus) (7,8).

Preživljjenje transplantiranog bubrega u naših bolesnika iznosilo je 93%, u prvoj posttransplantacijskoj godini, nakon 5 godina uredno funkcionirajući transplantat imalo je 64%, a nakon 10 godina 39% bolesnika. Deset bolesnika (10%) imalo je uredno funkcionirajući presadak 15 godina, a 4 (4%) bolesnika 18 godina. Prosječno vrijeme od transplantacije do povratka na liječenje dijalizom iznosilo je 7,4 godina (1-15 godina). Za napomenuti je 7% bolesnika koji su imali primarnu afunkciju-malfunkciju presatka i koji ni nakon transplantacije nisu prestali biti ovisni o liječenju dijalizom.

Prema literaturnim podacima utjecaj kroničnog virusnog hepatitisa na uspješnost transplantacije bubrega je kontroverzan. Bolesnici s minimalnom HCV infekcijom (PHD nalaz bioptata jetre s indeksom aktivnosti bolesti <4) imali su lošije preživljjenje transplantata (i bolesnika) u 2. i 5. godini nakon transplantacije, ali ne statistički značajno. Najčešći uzroci smrti u HCV pozitivnih bolesnika bili su sepsa i kardiovaskularni događaji (9).

Komparacija preživljjenja transplantata HCV pozitivnih i HCV negativnih bolesnika pokazala je podjednake rezultate, kako u petogodišnjem preživljjenju (48% prema 47%), tako i u 10-godišnjem preživljjenju (22% prema 20%), a rezultati su nešto lošiji od naših.

Petogodišnje preživljjenje naših HCV/HBV pozitivnih bolesnika iznosilo je 72%, dok je desetogodišnje preživljjenje iznosilo 42%, što je lošije u odnosu na podatke iz literature.

Usporedba preživljjenja bolesnika u petogodišnjem i desetogodišnjem praćenju je jasno na strani HCV negativnih bolesnika; naime, preživljjenje i HCV pozitivnih bolesnika u petogodišnjem intervalu iznosilo je 77%, HCV negativnih bolesnika 90%, dok je 10-godišnje preživljjenje HCV pozitivnih iznosilo 50%, a HCV negativnih 79% (9). U 39% naših HCV/

HBV pozitivnih bolesnika s transplantacijom vrednosti serumskih aminotransferaza (AST, ALT) bile su povišene, a u 61% uredne.

Komplikacije vezane za funkciju transplantiranog bubrega su: epizode akutnog odbacivanja (EAO) i s njima povezana dugoročnija prognoza presatka, pojavnost proteinurije, te sistemski učinci kroničnog hepatitisa i transplantacije: DM te arterijske hipertenzije. Epizode akutnog odbacivanja bile su u naših bolesnika relativno učestale; zabilježene su u više od polovine ukupnog broja bolesnika (56%), od kojih je 31% bolesnika imalo tri ili više EAO. Pojavnost EAO bila je učestalija u bolesnika koji u indukcijskim imunosupresivskim protokolima nisu imali terapiju antitijelima (oktretid, daklizumab, baziliksimab): 59% u usporedbi sa 37,5% bolesnika koji su primili terapiju AT. Trogodišnji uredno funkcioniрајуći presadak imalo je 87% bolesnika koji nisu imali EAO u usporedbi sa 81% bolesnika koji su imali EAO, a desetogodišnje preživljjenje presatka bilo je još jasnije na strani bolesnika bez EAO (44% naspram 33%). U radu Hamide i sur. praćeno je 230 bolesnika s transplantiranim bubre-gom: liječeni su transplantacijom od 1986. do 2004. godine (bolesnici nisu imali kronični virusni hepatit). 40,4% bolesnika imalo je EAO, ali postotak je varirao prema vremenu liječenja transplantacijom: >45% bolesnika imalo je EAO u razdoblju od 1986. do 1997.g, da bi postotak bolesnika s EAO značajno opadao u sljedećim godinama: 20,5% (1998.-2000.), 9% (2000.-2004.) što se povezuje s novim imunosupresivnim lijekovima (poglavito mikofenolat mofetilom). Preživljjenje transplantiranog bubrega jasno je uzročno povezano s EAO: u bolesnika s EAO i bez EAO trogodišnje preživljjenje presatka iznosilo je 91-93%, petogodišnje 82-90%, a desetogodišnje 73-83% (10). U usporedbi s našim rezultatima jasno je da je preživljjenje transplantiranog bubrega u HCV/HBV pozitivnih bolesnika izrazito lošije no u HCV/HBV negativnih: petogodišnje 64% prema 86%, desetogodišnje 39% prema 78%. Isto se može osim negativnim učinkom sistemskih virusnih bolesti-kroničnog hepatisa C i/ili B objasniti i većom učestalošću EAO u tih bolesnika: 56% prema 40,5%, a poznato je da su EAO značajan negativan faktor u dugoročnom preživljjenju presatka. Egipatski su autori proveli prospektivno trogodišnje praćenje EAO u bubrežnih bolesnika s transplantacijom ovisno o imunosupresivnoj terapiji: u bolesnika koji su u indukcijskoj imunosupresivnoj terapiji primili baziliksimab zabilježen je značajno manji postotak EAO u prvoj kao i u prve tri godine nakon transplantacije: 36%/62% odnosno 52%/72% (11).

Poznata je činjenica da je incidencija dijabetesa melitusa u dijaliziranih bolesnika sve veća i da posljednjih godina dijabetička nefropatija postaje vo-deći uzrok terminalnog zatajenja funkcije bubrega; 35-60% bolesnika koji se liječe dijalizom ima DM. Pojavnost novootkrivenog posttransplantacijskog DM varira od 10% do 40% (incidencija raste od 16% u prvoj posttransplantacijskoj godini do 24% u prve tri posttransplantacijske godine) (12). Novonastali posttransplantacijski DM tip 2 definira se kao DM nastao u bolesnika bez prethodne anamneze DM, a s hiperglikemijom natašte (u barem 2 mjerjenja) GUK >6,7 mmol/L ili testom opterećenja glukozom GUK >11,1 mmol/L (13). Patogeneza posttransplantacijskog DM je u najvećem broju slučajeva inzulinska rezistencija, a uzročni faktori su terapija kortikosteroidima, HCV/HBV infekcija, CMV infekcija, bakterijske upalne bolesti, debljina - BMI >30, starija životna dob, pozitivna obiteljska anamneza DM tip II, pušenje (13,14). Rjeđe je post-transplantacijski DM uzrokovani inzulinskog deficitom; terapija inhibitorima kalcijneurina-osobito takrolimusom povezana je sa smanjenjem sekrecije inzulina iz beta stanica gušterače, te je terapija takrolimusom najznačajniji pojedinačni faktor rizika za postransplantacijski DM (13).

Kod HCV pozitivnih bolesnika nakon transplantacije solidnih organa inzulinska rezistencija dodatno je uvjetovana i jetrenom bolešcu - fibrozom (15). Pojavnost DM u naših HCV/HBV pozitivnih transplantiranih bolesnika iznosila je 18%. Prema literaturnim podacima retrospektivnom analizom u petogodišnjem razdoblju pojavnost DM iznosila je 29,4% s učestalošću DM u prvoj posttransplantacijskoj godini od 14,9%. Za napomenuti je da je više od 50% bolesnika bilo asimptomatično! U usporedbi s euglikemičnim bolesnicima bolesnici s postransplantacijskim DM imali su jednaku pojavnost arterijske hipertenzije, te isti rizik za nastanak proteinurije, ali su brže reducirali funkciju transplantiranog bubrega.

U naših je bolesnika arterijska hipertenzija bila prisutna u 66% bolesnika, što u kombinaciji s posttransplantacijskim DM značajno doprinosi kardiovaskularnom morbiditetu i mortalitetu i svakako je važan čimbenik u lošijem preživljjenju i HCV/HBV pozitivnih bolesnika i transplantiranih bubrega (12).

Pojavnost proteinurije u naših HCV/HBV pozitivnih bolesnika s transplantacijom iznosila je 27%. Turski su autori u praćenju pojavnosti proteinurije, te njena utjecaja na funkciju i preživljjenje trans-

plantiranog bubrega zaključili da kronični hepatitis C nije rizični faktor za pojavu proteinurije; od 273 bolesnika 169 je imalo kronični HCV.

Proteinurija je bila podjednako zastupljena u obje skupine i imala je negativan utjecaj na funkciju i preživljjenje presatka; zabilježena je veća učestalost kronične alograft nefropatije (16).

Iz naših se rezultata, a iz literaturnih podataka jasno uočava lošiji ishod nakon transplantacije bolesnika s kroničnim virusnim hepatitisima, prvenstveno zbog veće sklonosti infekcijama. HCV/HBV pozitivni bolesnici s transplantacijom imaju veći broj hospitalizacija u odnosu na bolesnike bez kroničnih hepatitisa (26/100 u odnosu na 17/100 bolesnika tijekom godine dana), a i trajanje hospitalizacija je dulje (72 dana u odnosu na 32 dana tijekom godine dana) (17).

Stoga se želimo kratko osvrnuti i na liječenje kroničnih virusnih hepatitisa u cilju eradikacije virusa iz organizma i eliminacije jednog od faktora rizika za lošiji ishod transplantacije. Liječenje kroničnih hepatitisa poželjno je provesti prije transplantacijskog liječenja.

Liječenje HCV nakon transplantacije interferonom povezano je s većim brojem akutnog odbacivanja transplantata, iako se u literaturi sporadično spominju i drugačiji rezultati.

Opisani su slučajevi egzacerbacije HCV virusnog hepatitisa nakon transplantacije bubrega s ozbiljnom hepatalnom disfunkcijom (PHD fibrozni kollestatski hepatitis) koji su liječeni pegiliranim interferonom i ribavirinom s dobrim učinkom, bez akutnog odbacivanja (19).

Pegeaux i sur. publicirali su dobre rezultate liječenja transplantiranih bolesnika s kroničnim hepatitisom C: 8 bolesnika primalo je pegilirani interferon s ribavirinom ili bez ribavirina; u 4 bolesnika (50% liječenih) zabilježena je eliminacija virusne RNA, bez epizoda akutnog odbacivanja transplantiranog bubrega tijekom ili nakon liječenja, a jedan je bolesnik dobio hemolitičko-uremijski sindrom s posljedičnim gubitkom transplantiranog bubrega (20). Liječenje HBV nakon transplantacije povezano je s dobrom kliničkim i biološkim odgovorom, osobito promjenom TH analogom nukleozida nakon razvoja rezistencije (adefovir, lamivudin, entecavir, tenofovir) čime se može postići redukcija, a u dijelu bolesnika i eliminacija kopija HBV DNA iz seruma

bolesnika. Liječenje HBV pozitivnih bolesnika s transplantacijom nukleozid/nukleotid analozima djeluje pozitivno na dugoročno preživljjenje; 10 godišnje preživljjenje iznosi 81%, ali smrtnost od jetrene bolesti u tih bolesnika iznosi 40% (21,22). Sva 3 naša bolesnika koji su imali kronični hepatitis B liječena su posttransplantacijski analogom nukleozida (Epivir). Jedna bolesnica je nakon 9 godina zbog terminalnog zatajenja transplantiranog bubrega nastavila liječenje dijalizom, a preostala 2 bolesnika su u času završetka praćenja imali uredno funkcioniрајуći transplantirani bubreg (serumski kreatinin 90, 199 mmol/L) 16, odnosno 11 godina.

ZAKLJUČAK

Bolesnici s terminalnim zatajenjem funkcije bubrega i kroničnim virusnim hepatitisima kandidati su za transplantacijsko liječenje. Ishod transplantacijskog liječenja u tih bolesnika povezan je s lošijim jednogodišnjim, petogodišnjim, kao i desetogodišnjim preživljjenjem presatka i bolesnika u usporedbi s bolesnicima bez virusnih hepatitisa. Od posttransplantacijskih komplikacija veća je učestalost epizoda akutnog odbacivanja za koje znamo da su povezane s lošjom funkcijom i dugoročnim preživljjenjem presatka. Učestalost proteinurije nije veća no u neinficiranih bolesnika, a pojavnost DM također, iako je poznata činjenica da je kronični C/B virusni hepatitis faktor rizika za razvoj DM. Liječenje kroničnog hepatitis B nakon transplantacije povezano je s boljom prognozom, kako transplantiranog bubrega, tako i bolesnika, dok je liječenje kroničnog hepatitis C svakako preporučljivo provesti prije transplantacijskog liječenja, jer je post-transplantacijsko liječenje povezano s rizikom odbacivanja transplantata. Kako imunosupresivni protokoli imaju utjecaj na prognozu transplantata i bolesnika, primjena monoklonalnih antitijela na receptor za interleukin 2 na limfocitima (daklizumab, baziliksimab) smanjuje broj epizoda akutnih odbacivanja, a terapija inhibitorima kalcineurina (poglavitko takrolimus) ima negativno metaboličko djelovanje i hiperlipidemiju, inzulinsku rezistenciju, te kroničnu nefropatiju presatka zbog negativnog djelovanja na vaskulaturu, potrebno je u budućnosti pokušati iznaći „bolja“ terapijska rješenja kako bi se poboljšalo funkciju, preživljjenje transplantiranog bubrega i bolesnika, kako u bolesnika bez kroničnih virusnih hepatitisa, tako (još značajnije) i u bolesnika s kroničnim virusnim hepatitisima koji su kandidati za transplantacijsko liječenje.

L I T E R A T U R A

1. Kes P, Bašić-Jukić N. Hepatitis C in dialysis patients-what is the current optimal treatment? *Kidney-Blood Pres Res* 2007; 30:156-61.
2. Agarwal SK, Dash SC, Gupta S, Pandey RM. Hepatitis C virus infection in haemodialysis: the 'no-isolation' policy should not be generalized. *Nephron Clin Pract* 2009; 111: 133-40.
3. Chacko EC, Surrun SK, Mubarack Sani TP, Papachan JM. Chronic viral hepatitis and chronic kidney disease. *Postgrad Med J* 2010; 86: 486-92.
4. Kes P, Slaviček J. Hepatitis B virus and chronic progressive kidney disease. *Acta Med Croatica* 2009; 63: 397-402.
5. Dominguez-Gil B, Morales JM. Transplantation in the patient with hepatitis C. *Transpl Int* 2009; 22: 1117-31.
6. Basic-Jukić N, Gulin M, Slaviček J i sur. Pegylated interferon for treatment of chronic hepatitis C in hemodialysis patient in Croatia. *Kidney Blood Press Res* 2011; 34: 53-7.
7. Fabrizi F, Martin P, Messa P. Hepatitis B and hepatitis C virus and chronic kidney disease. *Acta Gastroenterol Belg* 2010; 73: 465-71.
8. Shahbazian H, Hajiani E, Ehsanpour A. Patient and graft survival of kidney allograft recipients with minimal hepatitis C virus infection: a case-control study. *Urol J* 2008; 5: 178-83.
9. Scott DR, Wong JK, Spicer TS i sur. Adverse impact of hepatitis C virus infection on renal replacement therapy and renal transplant patients in Australia and New Zealand. *Transplantation* 2010; 90: 1165-71.
10. Hamida FB. Acute rejection episodes after kidney transplantation. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009; 20: 370-7.
11. Sheashaa HA, Bakr MA, Ismail AM, Sobh MA, Ghoneim MA. Basiliximab reduces the incidence of acute cellular rejection in live-related-donor kidney transplantation: a three-year prospective randomized trial. *J Nephrol* 2003; 16: 393-8.
12. Madhav D, Ram R, Dakshinamurt KV. Posttransplant diabetes mellitus: analysis of risk factors, effect on biochemical parameters and graft function 5 years after renal transplantation. *Transplant Proc* 2010; 42: 4069-71.
13. Mora FP. New-onset diabetes after renal transplantation. *J Investig Med* 2010; 58: 755-63.
14. Ghafari A, PourAli R, Sepehrvand R, Hatami S, Modarres V. Post-transplantation diabetes mellitus: frequency and related risk factors: a single center study. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2010; 21: 842-5.
15. Sabharwal S, Delgado-Borrego A, Chung RT i sur. Extrahepatic hepatitis C virus after transplantation: diabetes and renal dysfunction. *Liver Transpl* 2008; 14 (suppl 2): 51-7.
16. Sabry A. Proteinuria among renal transplant patients and its relation to hepatitis C virus and graft outcome: a single center experience. *Exp Clin Transplant* 2010; 8: 91-7.
17. Lakhouda Gorgi Y, Gorgi F, Madkouri G i sur. Hepatitis viral C in kidney transplantation: comparative study between two Maghrebin centers: Casablanca and Tunis. *Tunis Med* 2010; 88: 902-9.
18. Kershenobich D. Treatment of HCV infected patients and renal disease. *Ann Hepatol* 2010; 9 (Suppl 1): 103-6.
19. Caeiro F, Baptista V, Rodrigues N i sur. Treatment of hepatitis C virus infection in kidney transplant recipients: case report. *Transplant Proc* 2011; 43:259-62.
20. Pegeaux GP, Hilleret MN, Garrigues V i sur. Pegylated interferon alfa-based treatment for chronic hepatitis C in renal transplant recipients: an open pilot study. *Transplant Int* 2009; 22: 562-7.
21. Daude M, Rostaing L, Saune K i sur. Tenofovir therapy in hepatitis B virus-positive solid-organ transplant recipients. *Transplantation*. 2011 Epub Date: 2011/02/18. ISSN: 1534-6080 (Electronic) 0041-1337 (Linking).
22. Yap DY, Tang CS, Yung S, Choy BY, Yuen MF, Chan M: Long-term outcome of renal transplant recipients with chronic hepatitis B infection-impact of antiviral treatments. *Transplantation* 2010; 90: 325-30.

S U M M A R Y

OUTCOME OF RENAL TRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH CHRONIC VIRUS HEPATITIS

M. GULIN, J. SLAVIČEK¹, N. BAŠIĆ-JUKIĆ¹, P. KES¹,
Z. PURETIĆ¹ and LJ. BUBIĆ-FILIPI¹

Šibenik General Hospital, Department of Nephrology and Dialysis, Šibenik and Zagreb University Hospital Center and School of Medicine, University of Zagreb, ¹Department of Nephrology, Arterial Hypertension and Dialysis, Zagreb, Croatia

The objective is to present results of renal transplantation in patients with end-stage renal disease and chronic virus C/B hepatitis. We retrospectively reviewed outcome of transplantation in patients having received renal allograft from 1985 to 2009 at Zagreb University Hospital Center: graft function, graft and patient survival, hepatic function, and complications of transplantation, i.e. episodes of acute rejection, manifestation of diabetes mellitus, and proteinuria. There were 91 patients, 50 men and 41 women, mean age 40.9. Patients were previously treated with dialysis for 7.8 years, with the mean follow-up after transplantation of 7.3 years. The most frequent diagnoses of end-stage renal disease were chronic glomerulonephritis, reflux nephropathy, tubulointerstitial nephritis, renal hypoplasia/aplasia, and polycystic renal disease. Good graft function (creatinine 200 µmol/L) was recorded in 59.5% of patients. One-year, 5-year and 10-year graft survival was 93%, 64% and 39%, and 1-year, 5-year and 10-year patient survival after transplantation was 98%, 72% and 42%, respectively. Normal values of liver chemistry (AST, ALT) were found in 59.5% and elevated values in 40.5% of patients. Episodes of acute rejection occurred in 56% of patients. Proteinuria was recorded in 27%, diabetes mellitus in 18% and elevated blood pressure in 66% of patients. Patients with chronic C/B virus hepatitis having undergone renal transplantation had worse graft function and worse graft and patient survival than patients without chronic hepatitis. The most common causes of death were cardiovascular diseases, cerebrovascular diseases and cirrhosis hepatitis.

Key words: renal transplantation outcome, chronic hepatitis C, chronic hepatitis B

POVIJEST TRANSPLANTACIJE BUBREGA U BOLNICI NA SUŠAKU

ŽELJKO FUČKAR, DEAN MARKIĆ, JOSIP ŠPANJOL i MAKSIM VALENČIĆ

Klinički bolnički centar Rijeka, Klinika za urologiju, Rijeka, Hrvatska

Transplantacija bubrega najučinkovitija je metoda nadomještanja bubrežne funkcije. Razvoj transplantacije bubrega u svijetu vezan je uz drugu polovicu 20. stoljeća. U bolnici na Sušaku prvi eksperimentalni kirurški postupci koji su prethodili zahvatima na ljudima počeli su 1966. godine. Prva transplantacija bubrega sa živog davalca u bolnici na Sušaku učinjena je 31. siječnja 1971., a godinu dana kasnije i prva transplantacija bubrega s umrlog davalca. Posljednjih 40 godina napredak transplantacijske medicine u Rijeci i Hrvatskoj rezultirao je činjenicom da je Rijeka i danas jedan od vodećih transplantacijskih centara u Hrvatskoj. Od 2007. godine Klinika za urologiju je Referentni centar Ministarstva zdravstva za transplantaciju bubrega.

Ključne riječi: transplantacija bubrega, povijest, Rijeka

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Dean Markić, dr. med.

Klinika za urologiju
Klinički bolnički centar Rijeka
Tome Strižića 3
51 000 Rijeka, Hrvatska
Tel.: +385 51 407 493; faks: +385 51 218 861
E-pošta: dean.markic@ri.htnet.hr

UVOD

Vraćajući se povijesnim sjećanjima valja spomenuti kako liječenje renalne insuficijencije počinje 1943., kada je Kolff konstruirao i klinički primijenio svoj umjetni bubreg. To liječenje dijalizom bilo je usmjereni liječenju akutne renalne insuficijencije i otrovanja. Drugo razdoblje je nastupilo 1960., kada je Scribner pomoću arteriovenskog šanta započeo provoditi redovite dijalize u bolesnika s kroničnim bubrežnim zatajenjem. To vodi brzoj ekspanziji ovog modaliteta liječenja u novootvorenim centrima diljem cijelog svijeta.

Takva dinamika razvoja, uz napretke u liječenju odbacivanja presađenih transplantiranih organa, omogućila je široku kliničku primjenu renalne transplantacije od šezdesetih godina, dok je do tada ona obavljana samo pojedinačno.

U razvoju Centra za dijalizu na Kirurškoj klinici bolnice "Dr. Zdravko Kučić" na Sušaku tijek je bio vrlo sličan svjetskom. Prvi aparat za hemodializu

na Sušaku (preteču Kolffovog dijalizatora) nabavio je 1962. g. dr. Zmajević a pokušaj spoja tekućine aparata na venu safenu učinili su dr. Čorak, dr. Zec i dr. Zaninović. Osobitosti prvog tipa umjetnog bubrega («Dagliotti-Battezzati-Taddei») bile su veliki volumen i znatna površina dijalitičke membrane, kao i njegov visoki klirens, a sam postupak je bio dosta kompleksan.

U nizu eksperimenata na velikim animalnim modelima (psi, svinje), pripremljen je tehnički i tehnološki postupak bubrežnog presađivanja, što se je ostvarilo 16. lipnja 1962. na Klinici za kirurgiju Bolnice "Dr. Zdravko Kučić" na Sušaku.

Uz tu djelatnost uvedena je i *metoda peritonejske dijalize*, i to po prvi puta 1963. na Staru godinu u Rijeci.

Koncem 1965. uvedena je opet metoda hemodialize, kojom se, kao što je rečeno, šest godina ranije počeo služiti Scribner, a bila je pogodna za liječenje akutne i kronične bubrežne insuficijencije. Taj program liječenja kronične renalne insuficijencije

u nas je započeo, kad su u Europi radila svega 44 centra u kojima se liječilo dijalizom 1600 bolesnika. Time je Centar ušao u red centara, koji su pratili ekspanziju djelatnosti, što se odrazило činjenicom da je već do 1972. godine u Europi bilo 580 centara s više od 13.000 bolesnika. Rad s dijalizom poboljšao je liječenje renalne insuficijencije, ali je oformljenje posebnog centra bio preduvjet za integralno liječenje renalne insuficijencije dijalizom i renalnom transplantacijom, kao i drugdje u svijetu.

Godine 1966. uvedeno je na Sušaku liječenje s tada najmodernijim postojećim modelom dijalizatora, tipa Kiil, kojim se uspostavlja prvi puta liječenje redovitim dijalizama i to putem vanjskog arterioveniskog šanta (20. rujna 1966.).

Početkom 70-ih godina prošlog stoljeća uvode se na Sušaku i dijalizatori jednokratne uporabe. Prvi puta je redovita dijaliza postigla učinak dobre rehabilitacije bolesnika, pa su sada pacijenti liječeni dijalizom dolazili od kuće.

Zbog malog kapaciteta Centra za dijalizu Klinike za kirurgiju na Sušaku, planiran je i oformljen novi Centar sa 9 kreveta za dijalizu (13. prosinca 1970.) sa svom pratećom tehnološkom opremom i personalom, koji radi u smjenama. Liječnici, koji su djelovali u Centru, bili su većinom kirurzi i urolozi, a kasnije, nakon nekoliko godina, pokazala se potreba za stalnim liječničkim kadrom Centra. U nekoliko mjeseci nakon otvaranja Centra cijeli je njegov kapacitet bio zauzet novoprimaljenim bolesnicima.

Prva arteriovenska fistula učinjena je 28. svibnja 1968., a zamijenila je arteriovenski šant u pristupu krvotoku. Ubrzo je osposobljeno desetak kirurga koji su suvereno obavljali sve angioskirurške postupke pristupa krvotoku za hemodijalizu.

Godine 1962. započinje klinička primjena hemodijalize i to najprije u liječenju akutne renalne insuficijencije i intoksikacija. Ravnatelj sušačke bolnice dr. Ivo Margan dopisom od 20. rujna 1962. obavještava zdravstvene ustanove u Rijeci o početku primjene umjetnog bubrega u Rijeci, dotadašnjim rezultatima rada i uputama za postupak upućivanja bolesnika u kojih je potrebna dijaliza. On već tada najavljuje kako postoje okolnosti za mogućnost osnivanja Centra za dijalizu za šire regionalno područje. Pretходno su u lipnju 1962. liječnici dijalitičke skupine o tome referirali na zajedničkom sastanku sekcija Podružnice Hrvatskog liječničkog zbora. U tom su radu sudjelovali liječnici specijalisti kirurgije (prof. dr. sc. Vinko Frančišković, prof. dr. sc. Jerko Zec), interne medicine (doc. dr. sc. Milan Zgrablić, prof.

dr. sc. Franjo Čohar) i urologije (prof. dr. sc. Tomislav Tićac, dr. Dasen Razmilić, prim. dr. Vjerislav Peterković) uz pomoć srednjeg medicinskog kadra od kojih izdvajamo Josipa Dijakovića, instrumentara, gospodina Ružića, a kasnije gospodina ing. Đorđevića, bolničke servisere tehnike.

Godine 1966. prvi se puta u nas uvodi program liječenja terminalne renalne insuficijencije metodama hemodijalize i peritonejskom dijalizom. U svojoj monografiji (tiskana 1999.) posvećenoj korijenima interne medicine u Rijeci doc. dr. sc. Zgrablić posebno ističe prvenstvo u Hrvatskoj i jugoistočnoj Europi riječke ekipe za hemodijalizu i peritonejsku dijalizu i one posvećene kliničkoj transplantaciji bubrega. Odjel hemodijalize u potpunosti je funkcionalno realiziran u okviru Odjela za urologiju Klinike za kirurgiju bolnice "Dr. Zdravko Kučić" na Sušaku. Mnogo kasnije prerastao je u posebni odjel Kirurške klinike i to s nazivom "Centar za dijalizu i transplantaciju". Njegov je rukovoditelj od početka rada niz godina bio prof. dr. sc. Jerko Zec, doajan dijalitičke djelatnosti.

Uz njega su, u specijalističkom radu primjene metoda dijalize sudjelovali i svi mladi liječnici Odjela za urologiju, ali i oni s drugih kirurških odjela Klinike za kirurgiju i to u cijelom vremenu djelovanja Centra sve do 1992., kada prestaje njegovo djelovanje u okviru Klinike za kirurgiju. To su: prof. dr. sc. Petar Orlić, dr. Andrej Gudović, prim. dr. Milorad Aničić, prof. dr. sc. Duje Vukas, prim. dr. Miomir Zelić, prim. dr. Damir Dimec, prim. dr. Giampaolo Velčić, prof. dr. sc. Miljenko Uravić, prof. dr. sc. Željko Fučkar i dr. Darko Ćuruvija. Oni sudjeluju dvadesetak godina u ukupnoj djelatnosti i svim radnim smjenama odjela, a kasnije i uz liječnike u stalnom radu u Centru.

Uz spomenute, kliničkom se problematikom liječenja renalne insuficijencije i renalne transplantacije, uz rad na matičnom odjelu, povezuju i skupine specijalista: nefrolozi (prof. dr. sc. Franjo Čohar, prof. dr. sc. Mirjana Gržetić, dr. Željka Merlak), transfuziolozi (prof. dr. sc. Ksenija Vujaklija-Stipanović sa suradnicima: dr. Eja Miculinić-Ivančić, dr. Marija Crnić-Martinović, dr. Marina Fućak i kasnije dr. Nada Vukelić-Damijani), imunolozi (prof. dr. sc. Šime Vlahović i njegov tim: prof. dr. sc. Petar Eberhard, prof. dr. sc. Vera Vlahović-Linić, prof. dr. sc. Danijel Rukavina) i bakteriolozi (dr. Nikola Gržalja i dr. Đurđica Vukelić).

U posebne zadatke kirurške problematike nadomjesnog liječenja renalne insuficijencije bili su uključeni i prominentni liječnici Klinike za kirurgiju na

Sušaku (prof. dr. sc. Antun Šepić, dr. Branimir Budisavljević, prim. dr. Nikola Zaninović, dr. Branko Komljenović). U cjelokupnom dugogodišnjem radu nezaobilazan je doprinos magistra farmacije Davora Smokvine, voditelja kliničkog laboratorija, koji je superiorno i znanstveno kontinuirano tijekom cijelog vremena bio jedan od vodećih ljudi programa. Iznimni doprinos pružila je anesteziološka skupina (dr. Dunja Švalba, dr. Branka Dorčić, dr. Alemka Suzanić, prim. dr. Andelko Đirlić) vođena prim. dr. Vlastom Strižić, utemeljiteljicom kliničke anesteziolije na Sušaku.

Vrijedno je istaknuti kako je prvi puta u Jugoslaviji 1975. uveden konvencijski ultrazvuk u dijagnostici patologije transplantiranog bubrega.

Stručna se aktivnost Klinike za kirurgiju s Centrom za dijalizu pri Odjelu za urologiju iskazivala stručno-znanstvenim radom kao i organizacijom stručnih skupova. Rijeka je bila dominantni centar u kojem je prvi puta u nas osnovana regionalna organizacija za dijalizu i transplantaciju ("Jugotransplant"), koja je od 29. listopada 1973. povezivala regionalne centre bivše Jugoslavije u organizacijskom i tehnološkom smislu, te u transferu znanja. Jedna od važnijih njenih aktivnosti bila je organizacija razmjene organa za transplantaciju, te organizacija transplantacijske djelatnosti uopće. U Rijeci i Opatiji je održana III. skupština ove asocijacije (25.-27. listopada 1978.), kojoj je Rijeka do 1978. bila sjedištem. Ovaj je skup, po prvi puta, ocijenio stanje ove nove kliničke medicinske djelatnosti u usporedbi s europskim projektom i mjesto dijalize u liječenju uopće. On je sistematizirao problematiku i naznačio smjernice za daljnje postupke organizacije sveobuhvatne problematike i temeljni cilj liječenja bolesnika - što potpuni medicinska i socijalna rehabilitacija. Posebice je istaknuta potreba daljnog pravilnog usmjeravanja stava liječnika prema tom medicinskom području. Obrađena je problematika zakonitosti koja prati djelatnost, a koja je tek bila u formiranju, posebice u vezi s transplantacijom organa s kadavera. Istovremeno s navedenom skupštinom održan je i prvi Kongres «Jugotransplanta» s međunarodnim učešćem. Izneseno je više od 70 radova iz područja dijalize, transplantacije, imunologije, nefrologije i prvi rezultati sonografije bubrežnog presatka, kao i prva primjena izolirane vijuge tankog crijeva u kirurškom liječenju posttransplantacijskih komplikacija. U radu Kongresa učestvovale su i znamenite vodeće ličnosti struke, među kojima spominjemo imena Fleminga Kissmayera-Nielsena, Øle Fjeldborga i Roya L. Calnea. Zbornik radova obuhvatio je 52 rada, kao i sva izvješća Skupštine uz raspravu.

TRANSPLANTACIJA BUBREGA

U našu kliničku medicinu transplantacija bubrega je uvedena 1971. na Odjelu za urologiju Klinike za kirurgiju u sušačkoj bolnici. Prvoj transplantaciji bubrega prethodilo je višegodišnje razdoblje priprema u kojem se je razvio Centar za hemodializu, eksperimentalna transplantacijska kirurgija i izmjeđu znanja s uglednim transplantacijskim centrima u svijetu.

Kreator i organizator kompleksnog programa eksperimentalne kirurgije, kao i kompletнog multi-organskog transplantacijskog programa bio je prof. dr. sc. Vinko Frančišković. Veliku potporu transplantacijskom programu dao je i anesteziološki tim na čelu s dr. Vlastom Strižić (sl. 1).



Sl. 1. Multidisciplinarni tim pod vodstvom prof. dr. Vinka Frančiškovića, koji je učinio prvu transplantaciju bubrega (1971.). Prvi red s lijeva sjede: dr. Petar Orlić, dr. Ksenija Vujaklija-Stipanović (transfuzija), prof. dr. sc. Šime Vlahović (Zavod za fiziologiju, Medicinski fakultet Rijeka), prof. dr. sc. Vinko Frančišković, dr. Tomislav Tićac, dr. Jerko Zec. Drugi red s lijeva stoje: dr. Giampaolo Velčić, dr. Miomir Zelić, dr. Damir Dimec, dr. Nikola Gržalja (Zavod za mikrobiologiju), prof. dr. sc. Danijel Rukavina (Zavod za fiziologiju, Medicinski fakultet Rijeka), dr. Ante Šepić, dr. Alenka Suzanić (anesteziologija), dr. Vjerislav Peterković, dr. Duje Vukas, dr. Branimir Budisavljević, dr. Andrej Gudović

Programu transplantacije bubrega temeljni uvjet bio je kontinuirano liječenje kronične bubrežne insuficijencije hemodializom koje se počelo primjenjivati u nas početkom šezdesetih godina prošlog stoljeća. Tada, 1961. godine, direktor sušačke bolnice na inicijativu šefova Kirurške i Interne klinike, doc. dr. sc. Vinka Frančiškovića i prof. dr. sc. Silvije Novaka, je odlukom formirao prvu ekipu u Hrvatskoj za rad s "umjetnim bubregom" i s ciljem razvoja te metode liječenja. Prvu ekipu sačinjavali su:

- prof. dr. sc. Jerko Zec, kirurg, voditelj Odsjeka za dijalizu, od 1970. godine i od 1971. godine prviog Centra za dijalizu i transplantaciju bubrega u Rijeci i Hrvatskoj,
- doc. dr. sc. Milan Zgrablić, internist, osnivač nefrologije u Rijeci; voditelj Odjela za nefrologiju; voditelj prvih peritonejskih dijaliza u bolnici i u Hrvatskoj,
- dr. Dasen Razmilić, urolog; od 1992. godine voditelj Centar za dijalizu i transplantaciju u KBC Rijeka (bolnica Sušak),
- prof. dr. sc. Milan Prica, internist, kasnije radi kao osnivač i voditelj Odjela za gastroenterologiju,
- mr. ph. Davor Smokvina, farmaceut, asistent na Medicinskom fakultetu u Rijeci, osnivač Kliničkog laboratorija u bolnici "Dr. Zdravko Kučić", kasnije KBC-a Rijeka,
- medicinska sestra Ankica Tomljanović, instrumentarka na Klinici za kirurgiju.

Nakon toga razdoblja slijedile su pripreme za bubrežnu transplantaciju na eksperimentalnim animalnim modelima. Iz tadašnjih protokola saznajemo o sljedećim operacijama:

25. travnja 1966.

Eksperimentalna životinja (pas)
Vrsta operacije: Transplantacija bubrega
Operateri: Frančišković, Budisavljević, Šepić
Anestezija: Strižić

16. rujna 1966.

Eksperimentalna životinja (pas)
Vrsta operacije: Mjerjenje protoka novim dijalizatorom
Operateri: Tićac, Zec, Razmilić, Šepić
Anestezija: Strižić

12. veljače 1970.

Eksperimentalna životinja (pas)
Vrsta operacije: Transplantacija bubrega s anastomozama krvnih žila (vene i arterije) termino-lateralno i ureterovezikalnom anastomozom
Operateri: Frančišković, Zelić, Orlić
Anestezija: Strižić, Suzanić

Nakon prvih uspješnih transplantacija sa živog donora, 1971. učinjena je i prva uspješna kadaverična transplantacija bubrega (1,2).

Prvu eksplantaciju bubrega sa živog donora uradio je prim. dr. Vjerislav Peterković, bolesnik koji je pri-

mio transplantat živio je 19 godina, umro je od karcinoma jetre s uredno funkcionirajućim presatkom. U tim pionirskim vremenima razvoja konvencionalnog, dijalitičkog i kirurškog liječenja kronične bubrežne insuficijencije liječnici Klinike za kirurgiju educirani su u nizu vrhunskih svjetskih središta (Aarhus, London, Boston, Pariz, Lyon, Cambridge, Kopenhagen). Kompleksnom problemu liječenja zatajenja bubrega potrebno je bilo pristupiti multidisciplinarno, stoga vrijedi sjetiti se ispitivanja metoda pristupa krvotoku za hemodializu, evaluacije imunosupresivne terapije u bubrežnoj transplantaciji, značenja transfuzije krvi u problematice renalne transplantacije, ispitivanja imunoloških reakcija nakon transplantacije bubrega i infekcija u tih zahvata, kao i niza prikaza kirurških komplikacija nakon presađivanja bubrega (3-18).

Tim riječkih kirurga i urologa na čelu s prof. dr. Vinkom Frančiškovićem je uvodio transplantaciju bubrega i u drugim centrima bivše Jugoslavije (Zagreb, Sarajevo, Skopje).

Prvi radovi iz konvencionalne ultrazvučne dijagnostike transplantiranog bubrega u nas javljaju se 1975. godine sa sonografskim opisom akutne krize odbacivanja bubrežnog presatka. Polovinom osamdesetih godina uveden je, prvi puta u nas, u istraživanju patologije transplantacije bubrega i *intervencijski ultrazvuk*, da bi početkom devedesetih godina prošlog stoljeća počela sistematska sonografska istraživanja parenhimnih funkcija presađenog bubrega (11-28).

Prvi projekt u Hrvatskoj iz sonografije transplantiranog bubrega odobren je i započet 1992. godine, te četiri godine kasnije uspješno završen.

Sedamdesetih godina Rijeka je bila dobro poznato edukacijsko središte transplantacijske kirurgije u nas. Iz multidisciplinarnih istraživanja osoba s presatkom bubrega u tim vremenima vrijedno je spomenuti, po prvi puta u nas, sustavni prikaz ocjene radne sposobnosti osoba s transplantiranim bubregom, posebnosti neuroloških bolesti u njih, pojavnosti hepatitisa u populaciji na supstitucijskom liječenju, te problematiku trudnoće nakon transplantacije bubrega (29-49).

Izuzetno značajna stručna, organizacijska i znanstvena podrška programu dijalize i transplantacije bubrega bio je dugi niz godina prof. dr. sc. Franjo Čohar, intenist nefrolog, predstojnik Klinike za unutarnje bolesti u KBC-u Rijeka. Najveći dio njegovog znanstveno-istraživačkog opusa, kao i organizacijskih problema bio je posvećen problemima transplantacije bubrega.

Od početka rada tima za transplantaciju pod vodstvom prof. dr. sc. Vinka Frančiškovića uvedene su u nas prvi puta metode tkivne tipizacije pri Zavodu za transfuzijsku medicinu KBC-a Rijeka pod vodstvom prof. dr. sc. Ksenije Vujaklij-a-Stipanović (50).

Djelatnost kliničke transplantacije u Rijeci nije stala ni u Domovinskom ratu, dakako uz obveznu maksimalnu moralnu i etičku pozornost što se tiče ratnog stradanja kao potencijalnog izvora dobivanja organa za transplantaciju, o čemu je referirano i na najvišem svjetskom forumu te djelatnosti. U teškim ratnim vremenima potrebitost supstitucijske i transplantacijske djelatnosti bila je veća zbog nedovoljnog broja centara za dijalizu koji su bili ratom uništeni (49).

Transplantacijski program KBC-a Rijeka nastavio se ostvarivati novim vrstama transplantacije organa. Tako su 21. prosinca 1993. godine kirurški transplantacijski tim Klinike za kirurgiju i Odjela za urologiju, KBC-a Rijeka, dr. M. Zelić, prof. dr. sc. P. Orlić, doc. dr. sc. M. Uravić i anesteziolog dr. B. Krstulović učinili prvu simultanu transplantaciju gušterače i bubrega u Rijeci i Hrvatskoj.

Navedeni transplantacijski tim i s predstojnicom Zavoda za transfuziologiju prof. dr. sc. K. Vujaklij-a-Stipanović za taj su zahvat dobili 1994. godine Nagradu Grada Rijeke.

Prvi međunarodni kontakti u transplantaciji organa učinjeni su 1989. u Padovi, gdje je upostavljena suradnja u edukaciji liječnika i transplantacijskim programima bolnice u Padovi i Klinike za kirurgiju KBC-a Rijeka.

U povijesti transplantacije u Rijeci nezaobilazan je veliki doprinos prof. dr. Petra Orlića u cijeku-pnom razvoju transplantacijske kirurgije u nas, te predstojnika Zavoda za laboratorijsku dijagnostiku mr. ph. Davora Smokvine. Značajan doprinos koji se mjeri desetljećima predanog stručnog i znanstvenog rada dala je u segmentu dijalize prof. dr. sc. Đurđa Matić-Glažar.

Na kraju, Klinika za urologiju KBC-a Rijeka osnovana je 2005. godine (predstojnik prof. dr. sc. Željko Fučkar, a 2007. je zasluženo dobila naslov *Referentnog centra za transplantaciju bubrega* Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske.

LITERATURA

1. Frančišković V, Vlahović Š, Zec J, Orlić P, Peterković V. Transplantacija bubrega - prikaz jednog slučaja. Lijec Vjesn 1971; 93: 849-57.
2. Vukas D. Trideset godina transplantacije bubrega u Rijeci. Medicina 2001; 37: 22-4.
3. Zec J. Rad sekcije za dijalizu. Knjiga izvještaja I. Kongresa i 3. Skupštine «Jugotransplanta», Opatija 1978. Rijeka: Tipograf, 1980, 25-39.
4. Orlić P, Velčić G, Uravić M i sur. Transplantacija bubrega sa živog donora. Zbornik radova I. Kongresa Jugoslavenske zajednice za dijalizu i transplantaciju, Rijeka, 1980; 327-34.
5. Zec J, Matić-Glažar Đ, Zelić M i sur. 14-years of kidney transplantation in Rijeka. Period Biol 1986; 88: 90-1.
6. Zec J. Izbor dijalitičke metode u liječenju akutne i kronične renalne insuficijencije (disertacija). Rijeka: Medicinski fakultet, 1974.
7. Čohar F. Imunosupresivna terapija u transplantaciji bubrega (disertacija). Rijeka: Medicinski fakultet, 1980.
8. Vujaklij-a-Stipanović K. Transfuzija krvi u transplantaciji bubrega (disertacija). Rijeka: Medicinski fakultet, 1989.
9. Orlić P. Pretransplantacijski status i procjena intenziteta imunosupresije i predviđanja krize odbacivanja (disertacija). Rijeka: Medicinski fakultet, 1985.
10. Vukas D. Značenje urinarne infekcije u kliničkoj transplantaciji bubrega (disertacija). Rijeka: Medicinski fakultet, 1985.
11. Frančišković V, Orlić P, Budisavljević B, Vukas D, Zelić M, Čuruvija D. Arterijska stenoza nakon transplantacije bubrega. Act Chir Jugosl 1985; 26: 147-8.
12. Šepić A, Orlić P, Velčić G, Vukas D, Dimec D, Uravić M. Reoperacije nakon transplantacije bubrega. Act Chir Jugosl 1989; 36: 219-27.
13. Orlić P, Šepić A, Budisavljević B i sur. Hitra kirurška stanja nakon transplantacije bubrega. Act Chir Jugosl 1989; 36: 111-4.
14. Šepić A, Orlić P, Vukas D i sur. Rane i kasne komplikacije po transplantaciji bubrega. Organ transplantacije III, Zagreb: Hrvatska akademija medicinskih znanosti 1991, 130-48.
15. Vukas D, Velčić G, Zelić M, Dimec D, Uravić M, Matić-Glažar Đ. Komplikacije nakon transplantacije bubrega. Radiol Jugosl 1987; 21: 335-8.
16. Orlić P, Dimec D, Fučkar Ž i sur. Transplantacija bubrega u kirurškoj klinici KBC Rijeka-sadašnje stanje i perspektive. Simpozij o transplantaciji organa, Zagreb 1987. Lijec Vjesn 1987; 109: 453-5.
17. Šepić A, Orlić P, Vukas D i sur. Rane i kasne komplikacije po transplantaciji organa. Zagreb: Hrvatska akademija medicinskih znanosti, 1991, 139-48.

18. Orlić P, Čohar F, Dimec D i sur. Transplantacija bubrega. Radiol Jugosl 1987; 21: 329-33.
19. Fučkar Ž, Orlić P, Matić-Glažar Đ. Mogućnosti i granice ultrazvučne dijagnostike u pripremi i postoperativnom toku bolesnika s transplantiranim bubregom. Zbornik radova I. Kongresa "Jugotransplanta", Opatija, 1978, 345-57.
20. Fučkar Ž. Mogućnosti ehosonografije u transplantaciji bubrega. Act Chir Jugosl 1981; 28: 377-81.
21. Fučkar Ž. Ehosonografija transplantiranog bubrega i ultrazvučne karakteristike odbacivanja transplantata. Lijec Vjesn 1980; 102: 131-4.
22. Fučkar Ž, Maričić A, Mozetič V, Dimec D, Miletić D. Contribution to the treatment of lymphocele after renal transplantation. Radiol Oncol 1993; 27: 27-30.
23. Fučkar Ž, Mozetič V, Dimec D, Šustić A. Intervencijski ultrazvuk u transplantaciji bubrega. I. Hrvatski kongres za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju, Zagreb, 1994; 41: 164.
24. Fučkar Ž, Dimec D, Dujmović M, Lovasić I, Gajic M. Primjena ultrazvuka u patologiji transplantiranog bubrega. Radiol Jugosl 1985; 19: 177-82.
25. Mozetič V. Uloga indeksa otpora u kolor Doppler praćenju perfuzije transplantata bubrega (magistarski rad). Rijeka: Medicinski fakultet, 1997.
26. Mozetič V, Fučkar Ž, Šustić A, Miletić D, Orlić P, Oguić R. Individual value of resistance index in duplex color Doppler follow up of kidney transplant perfusion. J Ultrasound Med 1996; 15: 82.
27. Mozetič V, Fučkar Ž, Vlahović A, Orlić L, Čohar F, Girotto I. Duplex color Doppler sonography of the post-biopsy renal transplant arteriovenous fistula. Medicina 1993; 29: 69-71.
28. Fučkar Ž, Dimec D, Mozetič V. Osobna iskustva u intervencijskom ultrazvuku u transplantaciji bubrega. Zbornik radova I. Kongresa urologa Hrvatske, Zagreb, 1995.
29. Matić-Glažar Đ. Procjena radne sposobnosti osoba s transplantiranim bubregom (disertacija). Rijeka: Medicinski fakultet, 1983.
30. Štampalija J. Usporedba neuroloških komplikacija kronične renalne insuficijencije u bolesnika na hemodializici i nakon transplantacije bubrega (disertacija). Rijeka: Medicinski fakultet, 1982.
31. Brnčić-Dabo N. Hepatitis C virusna infekcija u visoko rizičnim skupinama bolesnika (disertacija). Rijeka: Medicinski fakultet, 1993.
32. Matić-Glažar Đ, Miculinić E, Vujaklija-Stipanović K, Orlić P, Vukas D, Zec J. Hb-antigenemia and survival of patients and grafts after kidney transplantation. Period Biol 1986; 88: 545-60.
33. Čohar F, Gržetić M, Vukas D, Orlić P, Dimec D, Zec J. The outcome of pregnancy after renal transplantation. Period Biol 1988; 90: 547-8.
34. Zec J, Čohar F, Ćuruvija D i sur. Changing characteristics of patients on regular dialysis treatment. Act Fac Med Flum 1994; 19: 5-11.
35. Vujaklija-Stipanović K, Crnić-Martinović M, Matić-Glažar Đ, Fučak M, Čohar F. Retrospective study of the development of donor specific antibodies after living-related kidney transplantation. Proceedings of the 1st Congress of Yugoslav Immunologists. Period Biol 1986; 881: 556-60.
36. Čohar F, Gržetić M, Matić-Glažar Đ i sur. The outcome of pregnancy after renal transplantation. Proceedings of the 3rd Scientific Meeting of Yugoslav Nephrologists. Period Biol 1988; 90: 547-8.
37. Frančišković V, Čohar F, Gudović A i sur. Postoperativna iskustva nakon 40 transplantacija bubrega. Lijec Vjesn 1975; 97: 440-7.
38. Čohar F, Matić-Glažar Đ, Vukas D, Strižić V, Frančišković V. Transplantacija bubrega u djece i mlađih adolescenata: prikaz 8 bolesnika. Act Chir Jugosl 1977; 24: 131-43.
39. Čohar F, Zec J, Stipanić A, Beleznay O, Frančišković V. Tok bolesti, trudnoća i porođaj bolesnice s transplantiranim bubregom. Lijec Vjesn 1977; 99: 178-80.
40. Čohar F. Imunosupresija u transplantaciji bubrega. Lijec Vjes 1977; 10: 126-8.
41. Frančišković V, Matić-Glažar Đ, Vukas D, Vujaklija-Stipanović K, Čohar F, Orlić P. Imunosupresivno liječenje ciklosporinom u transplantaciji bubrega. Lijec Vjesn 1986; 108: 267-9.
42. Bosnar H, Pavešić D, Masovčić J i sur. Trudnoća i porođaj žena s transplantiranim bubregom. Gynecol Perinatol 1992; 1: 19-22.
43. Čohar F, Gržetić M, Lovasić I, Zec J. Akutno zatajene bubrega nakon renalne angiografije kod dva bolesnika s transplantiranim bubregom. Act Fac Med Flum 1978; 15: 37-41.
44. Gržetić M, Čohar F. Kemoprofilaksa i kemoterapija tuberkulozne infekcije u bolesnika s transplantiranim bubrežnim transplantatom. Act Fac Med Flum 1984; 91: 38-43.
45. Orlić P, Matić-Glažar Đ, Čohar F, Zec J. Priprema primaoca i davaoca za transplantaciju bubrega. Urol Arh 1975; 3: 43-9.
46. Periš Z, Čohar F. Kožne promjene u bolesnika s transplantiranim bubregom u toku imunosupresivne terapije. Act Derm Jugosl 1975; 2: 145-52.
47. Frančišković V, Vukas D, Matić-Glažar Đ, Orlić P. Neka pitanja organizacije rada na transplantaciji bubrega. Zdravstvo 1984; 26: 5-10.
48. Frančišković V, Matić-Glažar Đ, Vujaklija-Stipanović K i sur. Transplantacija bubrega - etički i medicinski aspekti. Zbornik radova I. Kongresa nefrologa Jugoslavije, Beograd, 1981, 742-6.
49. Matić-Glažar Đ, Vukas D, Vujaklija-Stipanović K. Dialysis in war. Dialysis - Transplantation 1992; 21: 623.
50. Vujaklija-Stipanović K. Transplantacija bubrega: dodatni impuls riječkoj medicini. Act Fac Med Flum 1994; 19: 79-82.

S U M M A R Y

THE HISTORY OF KIDNEY TRANSPLANTATION AT SUŠAK HOSPITAL

Ž. FUČKAR, D. MARKIĆ, J. ŠPANJOL and M. VALENČIĆ

Rijeka University Hospital Center, Department of Urology, Rijeka, Croatia

Kidney transplantation is the most efficient method of renal replacement therapy. Development of kidney transplantation occurred in the second part of the 20th century. At Sušak hospital, the first experimental surgical acts on animal models started in 1996. The first kidney transplantation from living related donor at Sušak hospital was performed on January 31, 1971. One year later, first transplantation from cadaveric donor was performed. In the last 40 years, development of transplantation medicine in Rijeka and Croatia was successful and Rijeka has become one of the top transplantation centers in Croatia today. Since 2007, Department of Urology has become Referral Center for Kidney Transplantation of the Croatian Ministry of Health and Social Welfare.

Key words: kidney transplantation, history, Rijeka

ERITROCITOZA NAKON TRANSPLANTACIJE BUBREGA

ŽELJKA MUSTAPIĆ, NIKOLINA BAŠIĆ-JUKIĆ, VESNA LOVČIĆ¹ i PETAR KES

Klinički bolnički centar Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju i dijalizu i ¹Opća bolnica Bjelovar, Odjel za nefrologiju, Bjelovar

Posttransplantacijska eritrocitoza se definira kao povišenje hematokrita iznad 51%, a javlja se u 8-15% bolesnika nakon transplantacije bubrega. Bolest se najčešće javlja između 8 i 24 mjeseca od transplantacije. U četvrtine bolesnika dolazi do spontane remisije bolesti tijekom 2 godine, dok se u ostalih 75% bolesnika javljaju simptomi zbog hiperviskoznosti krvi (glavobolje, hipertenzija, pletora). Etiologija je multifaktorska, a kao glavne čimbenike uključuje eritropoetin, sustav renin-angiotenzin (RAS) i IGF-1. Inhibicija RAS sustava bilo ACE inhibitorima ili antagonistima angiotenzin I receptora učinkovita je terapija u više od 90% bolesnika i dovodi do sniženja hematokrita unutar 2-6 tjedana smanjujući incidenciju komplikacija (cerebrovaskularni inzult, plućna ambolija), koje bez terapije dovode u 1-2% bolesnika do smrtnog ishoda.

Ključne riječi: eritrocitoza, transplantacija bubrega, etiologija, lijeчењe

Adresa za dopisivanje: Željka Mustapić, dr. med.

Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju i dijalizu
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatićeva 12
10000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: zpaleka1@hotmail.com

UVOD

Eritrocitoza nakon transplantacije bubrega (PTE) prvi puta je u literaturi opisana 1965. godine kod primatelja bubrega od srodnog darivatelja kod kojeg je prije transplantacije učinjena bilateralna nefrektomija (1). Nakon toga PTE postaje sve češće prepoznata komplikacija transplantacije bubrega koja se javlja u 8-15% bolesnika (2-6). Definirana je kao hematokrit primatelja iznad 51%, što je za 2,5 standardne devijacije iznad referentnih vrijednosti hematokrita zdravog pojedinca (2). Da bi se postavilo dijagnozu PTE, potrebno je isključiti druge moguće uzroke eritrocitoze kao što su policitemija rubra vera, hipoksemija, prisutnost policističnih bubrega ili bolesti jetre, posebno u bolesnika s poznatom infekcijom hepatitisom B ili C koji su u povećanom riziku za razvoj hepatocelularnog karcinoma. Preporuča se učiniti i ultrazvučni pregled nativnih i transplantiranog bubrega uz tri jutarnja uzorka urina za citološku analizu radi isključenja karcinoma bubrega kao potencijalno fatalnog uzroka PTE.

PTE se javlja najčešće unutar 2 godine od uspješne transplantacije (3,7,9-11) i u 25% bolesnika dolazi do spontane remisije bolesti. U ostalih bolesnika, PTE perzistira uz moguće kliničke simptome u većine bolesnika (do 60%) (6), koji se javljaju zbog povećanja gustoće krvi, a time i poremećene reologije. Najčešće je riječ o glavoboljama, pletori, letargiji i vrtoglavicama. Čak do 30% bolesnika s PTE razvije tromboembolijski incident, dok ih 1-2% u konačnici umre zbog komplikacija (tromboflebitis, cerebrovaskularni inzult, plućna embolija...) (2,9,12-14).

ETIOLOGIJA I KLINIČKA SLIKA

Etiologija samog poremećaja još nije u potpunosti razjašnjena, ali postoji opći konsenzus da je riječ o multifaktorskoj etiologiji. Iako su prvi izvještaji navodili eritrocitozu kao posljedicu bubrežne ishemije zbog stenoze bubrežne arterije, sljedeće studije nisu dokazale takvu hipotezu (2,15). U studiji iz jednog centra u kojem je incidencija PTE bila 17%,

uspoređena su klinička obilježja bolesnika s PTE (53 pacijenta) i bez PTE (49 kontrolnih primatelja) pri čemu su kao rizični faktori prepoznati pušenje, dijabetes, te razdoblje bez reakcije odbacivanja, ali ne i stenoza arterije presatka. Najkonstantniji rizični faktor koji se proteže kroz sve studije je muški spol (9,16-21), a velikoj većini bolesnika s PTE, njih čak 80%, nije učinjena nefrektomija nativnih bubrega (7,13,22,23).

Eritropoeza je u prvom redu ovisna o lučenju eritropoetina iz peritubularnih stanica bubrega (u slučaju smanjene saturacije krvi kisikom i lučenjem iz hepatocita). To je i razlog zbog kojeg su početna istraživanja i teze bili usmjereni na povišenu koncentraciju eritropoetina kao osnovnog krivca za razvoj PTE. Takva je postavka i bila točna u većine bolesnika koji su imali i nativni bubreg (13,24-26). Čini se kako transplantirani bubreg ima dobru povratnu spregu između lučenja eritropoetina (Epo) i povišenja hematokrita (ako nije stimuliran npr. stenozom bubrežne arterije), dok nativni bubreg u uvjetima eritrocitoze ne reagira smanjenjem lučenja Epo, već djeluje po principu "tercijarne hipereritropoetinemije" (25,27,28). Nefrektomija nativnih bubrega u tim je slučajevima bila rješenje problema (24,29,30). Međutim, u ostalim se slučajevima čini kako su za razvoj PTE odgovorni drugi faktori, jer kod njih koncentracija Epo u plazmi može biti u granicama referentnih vrijednosti ili čak snižena zbog adekvatne supresije (3,27). To je prikazano u studiji Danovitcha i suradnika (19), u kojoj je od 15 pacijenata s PTE kod samo jednog koncentracija Epo u plazmi bila povišena, dok je u ostalih u jednakom broju bila ili normalna ili snižena. Nastavljeno je s istraživanjem drugih faktora koje se smatralo mogućim "krivcima" za hiperstimulaciju eritropoeze te se pokazalo kako inzulinu sličan faktor rasta 1 (IGF-1) i protein koji ga veže (IGFBP) mogu biti odgovorni na način da pojačavaju osjetljivost receptora na EPO ili direktnom stimulacijom eritropoeze. Neke su studije pokazale kako koncentracija IGF-1, ali ne i eritropoetina pozitivno korelira s vrijednostima hematokrita u bolesnika s uremijom i bolesnika s transplantacijom (31,32). Druga je pokazala kako bolesnici s transplantiranim bubregom imaju značajno povišene razine IGF-1 u odnosu na zdrave ispitanike, bez značajne razlike u koncentraciji Epo, dok skupina bolesnika s transplantacijom s PTE u odnosu na skupinu bez PTE ima značajno povišenu razinu IGFBP i razliku u omjeru IGF-1/BP (33). Također je na životinjskom modelu dokazano da subterapijske koncentracije eritropoetina u kombinaciji s IGF-1 mogu u potpunosti korigirati anemiju kroničnog bubrežnog zatajenja (34). Napredak u istraživanju etiologije tog sve češće prepoznatog stanja i hematopoeze uopće, omogućila je dostup-

nost čistim rekombiniranim faktorima rasta, povećanje spektra ciljnih progenitornih stanica, uvođenje definiranih uvjeta "serum-free" kultura kao i ciljana blokada faktora rasta i njihovih receptora posljednjih godina. Zahvaljujući napretku znanosti i razmišljanju na molekularnoj razini pojašnjeni su i mehanizmi kojima npr. Epo sprječava apoptozu eritroidnih stanica (35-38), ali se u etiologiji PTE kao mogući odgovorni faktori spominju i proteini koji provode signal i aktiviraju transkripciju (tal-1/SCL, Rbtn2/LMO2 i GATA obitelj transkripcijskih faktora) te IL-3 i faktor koji stimulira rast granulocitno-makrofagnih kolonija (GM-CSF) s obzirom da njihov beta lanac funkcionalno djeluje na Epo receptor čime modulira njegovo djelovanje (39). Hipoksija kao faktor koji potiče eritropoezu nije bila razjašnjena do sredine 90-ih godina kada su Semenza i sur. započeli s otkrivanjem molekularnih mehanizama homeostaze kisika, pri čemu su razina oksihemoglobina i prijenos kisika tkivima iskristalizirani kao osnovni regulatori eritropoeze. Pokazali su kako hipoksija preko više identificiranih transkripcijskih faktora aktivira transkripciju Epo (40,41) koji se veže na svoje receptore na eritroidnim progenitornim stanicama i eritroblastima.

Eritrocitoza se liječila venepunkcijama kada bi hematokrit dosegao vrijednosti od 55% (42) sve do 1989. godine kada je objavljeno da enalapril može uzrokovati reverzibilnu anemiju u bolesnika s transplantiranim bubregom s visokim ili normalnim vrijednostima hematokrita (43), ali uz uobičajenu komplikaciju, tešku anemiju zbog nedostatka željeza (16). Nakon 1989. godine učestalo je razmišljanje o potencijalnoj koristi takvog učinka enalaprla u bolesnika s PTE uz sve veći interes za ulogu sustava renin-angiotenzin u eritropoezi.

Istraživanja su se usmjerila na funkciju renin-angiotenzin sustava (RAS) i njegovo djelovanje na sniženje broja crvenih krvnih stanica u prvom redu bolesnika s kongestivnim srčanim zatajenjem (44), kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti (45,46) i bolesnika na kroničnoj hemodializzi (45,49). Ustanovljeno je kako je ishemija bubrežnog parenhima zajednički poticaj za lučenje i renina i Epo (50), te da administracija renina ili angiotenzina II *in vivo* stimulira lučenje eritropoetina (51). Julian i sur. (23) su pokazali povećanje serumskog Epo u ljudi nakon primjene egzogenog angiotenzina II. Ta su opažanja potakla razmišljanja da klinički učinak ACE inhibitora leži u njegovoj sposobnosti snižavanja razine Epo. Međutim, ipak novije su studije pokazale da ACE inhibitori smanjuju hematokrit ne djelujući na razinu Epo (9,19), već vjerojatno inhibiraju an-

giotenzinom posredovano povećanje rasta eritroidnih progenitornih stanica (52). Nadalje, stimulacija eritropoeze angiotenzinom II povezana je s povećanjem unutarstaničnog kalcija u eritroidnim progenitornim stanicama bolesnika s PTE (53). Primjećena je sposobnost antagoista angiotenzin I receptora (AT_1R) losartana, da smanji eritroidni rast *in vitro* i snizi hematokrit u bolesnika s PTE u kojih je dokazana pojačana ekspresija AT_1 receptora (19,52,53). Aktivacija angiotenzin 1 receptora pokazala je da se aktiviraju Jak2/Stat, IRS2, i p70 S6 kinaze s posljedicom aktiviranja Epo receptora (EpoR) na ne-eritroidnim stanicama (54) aktualizirajući pitanje ima li djelovanje angiotenzina i EpoR funkcionalnu ulogu u eritropoezi. Postavilo se i pitanje utjecaja polimorfizma ACE gena, ali dosadašnja istraživanja pokazuju da se PTE pojavljuje ranije u bolesnika s ACE II genotipom, ali da polimorfizam ne korelira s hematokritom ili učinkovitošću terapije ACE inhibitorima (55,56).

LIJEČENJE POSTTRANSPLANTACIJSKE ERITROCITOZE

U prvom redu treba prepoznati i liječiti sve uzroke daljnog povišenja hematokrita u bolesnika s PTE, kao što su pojačana diureza, dehidracija, povraćanje, proljev, slabo kontrolirani dijabetes melitus. Učinkovitost ACE inhibitora i blokatora AT_1R pokazana je u sistematskom pregledu osam randomiziranih istraživanja koja su uključivala 231 bolesnika. Liječenje bilo ACE inhibitorima ili antagonistima AT_1R dovelo je značajnog pada hematokrita u usporedbi s kontrolnom skupinom (-4%). Niske doze ACE inhibitora (za početak 2 mg enalaprila dnevno ili 12 mg kaptoprila 2 puta na dan) (3,56,57) doveđe do sniženja hematokrita na normalne ili gotovo normalne vrijednosti u gotovo svih bolesnika s PTE unutar 2-6 tjedana od početka liječenja. Nuspojave su kao i kod pacijenata liječenih zbog arterijske hipertenzije, u prvom redu suhi kašalj, koji se javlja u oko 10% slučajeva i rijetko zahtijeva kratkotrajni prekid liječenja ACE inhibitorima. Također mogu inducirati i srednje tešku anemiju u bolesnika nakon transplantacije bubrega i povećati potrebu za Epo u bolesnika na kroničnoj dijalizi (37,38,44). Anemija je kao i ostale nuspojave ovisna o dozi lijeka i prestaje kratkotrajnim prekidom terapije. Antagonist AT_1R , losartan se također pokazao uspješnim u liječenju PTE (23, 58), ali uz nešto blaže sniženje hematokrita u odnosu na ACE inhibitore i učinak koji se javlja

najčešće unutar 8 tjedana od uvođenja lijeka. Sadašnje preporuke su započeti terapiju losartanom u dozi od 50 mg/dan uz mogućnost povećanja doze na 100 mg nakon 4 tjedna, jer je povezan s manje nuspojava od ACE inhibitora. Ako na navedenu terapiju ne dođe do sniženja hematokrita niti 4 tjedna nakon povećanja doze, može se prijeći na enalapril u dozi od 10 do 20 mg ili neki drugi ACE inhibitor u ekvivalentnoj dozi. Mali broj bolesnika, 5-10%, koji ne reagiraju na terapiju ACE inhibitorima, ne reagira niti na terapiju AT_1R antagonistima, pa se u tom slučaju može dati s kombinacijom ACE inhibitora i teofilina (59). Teofilin ima usku terapijsku širinu i nije učinkovit kao ACE inhibitori (60). Terapija se nastavlja neograničeno s obzirom da su relapsi česti (61,62,63), a riječ je o lijekovima koji se daju i kao antihipertenzivna terapija bolesnika s transplantiranim bubregom pri čemu i usporavaju razvoj progresivnog bubrežnog zatajenja (64,65).

ZAKLJUČAK

Posttransplantacijska eritrocitoza javlja se unutar 2 godine od transplantacije bubrega u 8-15% pacijenata. Riječ je o bolesti multifaktorske etiologije u koju su uključeni u prvom redu eritropoetin, angiotenzin II, IGF-1 i IGFBP. Inaktivacija sustava renin-angiotenzin, bilo ACE inhibitorima ili inhibitorom AT_1 receptora je najučinkovitija, sigurna i dobro podnošljiva terapija koja se obzirom na učestale recidive nastavlja neograničeno.

LITERATURA

1. Nies BA, Cohn R, Schrier SL. Erythremia after renal transplantation. *N Engl J Med* 1965; 273: 785-8.
2. Wickre CG, Norman DJ, Bennison A, Barry JM, Bennet WM. Postrenal transplant erythrocytosis: a review of 53 patients. *Kidney Int* 1983; 23: 731-7.
3. Gaston RS, Julian BA, Curtis JJ. Post transplant erythrocytosis. An enigma revisited. *Am J Kidney Dis* 1994; 25: 1-11.
4. Ramos EL, Balagtas R. Post-transplant erythrocytosis. *J Nephrol* 1992; 5: 9-13.
5. Quinibi WY, Barri Y, Deval E, Al-Forayn O, Sheth K, Taher S. Factors predictive of post transplant erythrocytosis. *Kidney Int* 1991; 40: 1153-9.

6. Vlahakos DV, Marathias KP, Agroyannis B, Madias NE. Posttransplant erythrocytosis. *Kidney Int* 2003; 63: 1187-94.
7. Frei D, Guttmann RD, Gorman P. A matched-pair control study of post transplant polycythemia. *Am J Kidney Dis* 1982; 1: 36-42.
8. Perazella M, McPhedran P, Klinger A i sur. Enalapril treatment of posttransplant erythrocytosis: Efficacy independent of circulating erythropoietin levels. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 495-500.
9. Usalan C, Erdem Y, Caglar M i sur. Effect of enalapril on exaggerated erythropoietin response to phlebotomy in erythrocytic renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2884-9.
10. Mulhern JG, Lipkowitz GS, Braden GL i sur. Association of post-renal transplant erythrocytosis and microalbuminuria: Response to angiotensin-converting enzyme inhibition. *Am J Nephrol* 1995; 15: 318-22.
11. Kessler M, Hestin D, Mayeux D i sur. Factors predisposing to post-renal transplant erythrocytosis. A prospective matched-pair control study. *Clin Nephrol* 1996; 45: 83-9.
12. Dagher FJ, Ramos E, Erslev A i sur. Erythrocytosis after renal allograft transplantation: Treatment by removal of the native kidneys. *South Med J* 1980; 73: 940-2.
13. Sumrani NB, Daskalakis P, Miles AM i sur. Erythrocytosis after renal transplantation. A prospective analysis. *ASAIO J* 1993; 39: 51-5.
14. Schramek A, Better OS, Adler O i sur. Hypertensive crisis, erythrocytosis, and uraemia due to renal artery stenosis of kidney transplants. *Lancet* 1975; 1: 0-1.
15. Bakris GL, Sauter ER, Hussey JL i sur. Effects of theophylline on erythropoietin production in normal subjects and in patients with erythrocytosis after renal transplantation. *N Engl J Med* 1990; 323: 86-90.
16. Gaciong Z, Koziak K, Jarzylo I i sur. Erythropoietin production after kidney transplantation. *Ann Transplant* 1996; 1: 29-33.
17. Schwenger V, Zeier M, Rnz E. Hypertension after renal transplantation. *Curr Hypertens Rep* 2001; 3: 434-9.
18. Danovitch GM, Jamgotchian NJ, Eggena PH i sur. Angiotensin-converting enzyme inhibition in the treatment of renal transplant erythrocytosis. Clinical experience and observation of mechanism. *Transplantation* 1995; 60: 132-7.
19. Lal SM, Trivedi HS, Ross G Jr. Long term effects of ACE inhibitors on the erythrocytosis in renal transplant recipients. *Int J Artif Organs* 1995; 18: 13-6.
20. Tezani A. Post-transplant hypertension and hypertensive encephalopathy in renal allograft recipients. *Nephron* 1983; 34: 73-8.
21. Gaston RS, Julian BA, Diethelm AG, Curtis JJ. Effects of enalapril on erythrocytosis after renal transplantation. *Ann Intern Med* 1991; 115: 954-5.
22. Julian BA, Brantley RR jr, Barker CV i sur. Losartan, an angiotensin II type 1 receptor antagonist, lowers hematocrit in posttransplant erythrocytosis. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1104-8.
23. Thevenod F, Radtke HW, Grutzmacher P i sur. Deficient feedback regulation of erythropoiesis in kidney transplant patients with polycythemia. *Kidney Int* 1983; 24: 227-32.
24. Aeberhard JM, Schneider PA, Vallotton MB i sur. Multiple site estimates of erythropoietin and renin in polycythemic kidney transplant patients. *Transplantation* 1990; 50: 613-6.
25. Martino R, Oliver A, Ballarin JM, Remacha AF. Postrenal transplant erythrocytosis: Further evidence implicating erythropoietin production by the native kidneys. *Ann Hematol* 1994; 68: 201-3.
26. Ilan Y, Dranitzki-Elhallel M, Rubinger D i sur. Erythrocytosis after renal transplantation. The response to theophylline treatment. *Transplantation* 1994; 57: 661-6.
27. Dagher FJ, Ramos E, Erslev A i sur. Are the native kidneys responsible for erythrocytosis in renal allografts? *Transplantation* 1979; 28: 496-8.
28. Fyrquist F, Renlund M, Kuhlback B. Erythropoietin and renin after renal transplantation. *Scand J Urol Nephrol* 1975; 29(Suppl): S143-5.
29. Friman S, Nyberg G, Blohme I. Erythrocytosis after renal transplantation: Treatment by removal of the native kidneys. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 969-73.
30. Morrone LF, Di Paolo S, Logoluso F i sur. Interference of angiotensin-converting enzyme inhibitors on erythropoiesis in kidney transplant recipients: Role of growth factors and cytokines. *Transplantation* 1997; 64: 913-8.
31. Urena P, Bonnardeaux A, Eckardt KU i sur. Insulin-like growth factor I: A modulator of erythropoiesis in uremic patients? *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 40-4.
32. Brox AG, Mangel J, Hanley JA i sur. Erythrocytosis after renal transplantation represents an abnormality of insulin-like growth factor-1 and its binding proteins. *Transplantation* 1998; 66: 1053-8.
33. Brox AG, Zhang F, Guyda H, Gagnon RF. Subtherapeutic erythropoietin and insulin-like growth factor-I correct the anemia of chronic renal failure in the mouse. *Kidney Int* 1996; 50: 937-43.
34. Gossmann J, Thurmann P, Bachmann T i sur. Mechanism of angiotensin converting enzyme inhibitor-related anemia in renal transplant recipients. *Kidney Int* 1996; 50: 973-8.
35. Dhondt AW, Vanholder RC, Ringoir SM. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and higher erythropoietin requirement in chronic hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 2107-9.
36. Klaassen RJ, van Gelder T, Rischen-Vos J i sur.

- Losartan, an angiotensin-II receptor antagonist, reduces hematocrits in kidney transplant recipients with post-transplant erythrocytosis. *Transplantation* 1997; 64: 780-2.
37. Socolovsky M, Nam H, Fleming MD i sur. Ineffective erythropoiesis in Stat5a(-/-)5b(-/-) mice due to decreased survival of early erythroblasts. *Blood* 2001; 98: 3261-73.
38. Jubinsky PT, Krijanovski OI, Nathan DG i sur. The beta chain of the interleukin-3 receptor functionally associates with the erythropoietin receptor. *Blood* 1997; 90: 1867-73.
39. Semenza GL, Nejfelt MK, Chi SM i sur. Hypoxia inducible nuclear factors bind to an enhancer element locate 3' to the human erythropoietin gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88: 5680-4.
40. Semenza GL. Regulation of erythropoietin production. New insights into molecular mechanisms of oxygen homeostasis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1994; 8: 863-84.
41. Barenbrock M, Spieker C, Rahn KH, Zidek W. Therapeutic efficiency of phlebotomy in posttransplant hypertension associated with erythrocytosis. *Clin Nephrol* 1993; 40: 241-3.
42. Vlahakos DV, Canzanello VJ, Madaio MP, Madias NE. Enalapril-associated anemia in renal transplant recipients treated for hypertension. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 199-205.
43. Volpe M, Tritto C, Testa U i sur. Blood levels of erythropoietin in congestive heart failure and correlation with clinical, hemodynamic, and hormonal profile. *Am J Cardiol* 1994; 74: 468-73.
44. Vlahakos DV, Kosmas EN, Dimopoulou I i sur. Association between activation renin-angiotensin system and secondary erythrocytosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1999; 106: 158-64.
45. Vlahakos DV, Marathias KP, Kosmas EN. Losartan reduces hematocrit in patients with chronic obstructive pulmonary disease and secondary erythrocytosis. *Ann Int Med* 2001; 134: 426-7.
46. Vlahakos DV, Balodimos C, Papachristopoulos V i sur. Renin-angiotensin system stimulates erythropoietin secretion in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1995; 43: 53-9.
47. Pagel U, Jelkmann W, Weiss C. A comparison of the effects of artery constriction and anemia on the production of erythropoietin. *Pflugers Arch* 1988; 413: 62-6.
48. Freid W, Barone-Varelas J, Barone T, Anagnostou A. Effect of angiotensin infusion on extrarenal erythropoietin production. *J Lab Clin Med* 1982; 99: 520-5.
49. Mrug M, Stopka T, Julian BA, Prchal JT, Prchal JT. Angiotensin II stimulates proliferation of normal early erythroid progenitors. *J Clin Invest* 1997; 100: 2310-4.
50. Gupta M, Miller BA, Ahsan N i sur. Expression of angiotensin II type I receptor on erythroid progenitors of patients with post transplant erythrocytosis. *Transplantation* 2000; 70: 1188-94.
51. Marrero MB, Schieffer B, Paxton WG i sur. Direct stimulation of Jak/Stat pathway by the angiotensin II AT1 receptor. *Nature* 1995; 375: 247-50.
52. Jimeno L, Rodado R, Barrios Y i sur. Influence of angiotensin-converting enzyme polymorphism gene, IGF-1, and other factors in the response rate of hematocrit to enalapril treatment in patients with posttransplant erythrocytosis. *Transplant Proc* 2005; 37: 1012-3.
53. Kedzierska K, Kabat-Koperska J, Safranow K i sur. Influence of angiotensin I-converting enzyme polymorphism on development of post-transplant erythrocytosis in renal graft recipients. *Clin Transplant* 2008; 22: 156-61.
54. Torregrosa JV, Campistol JM, Montesinos M i sur. Efficacy of captopril on posttransplant erythrocytosis. *Transplantation* 1994; 58: 311-4.
55. Yildiz A, Cine N, Akkaya V i sur. Comparison of the effects of enalapril and losartan on posttransplant erythrocytosis in renal transplant recipients: prospective randomized study. *Transplantation* 2001; 72: 542-6.
56. Navarro JF, Garcia J, Macia M i sur. Effects of losartan on the treatment of posttransplant erythrocytosis. *Clin Nephrol* 1998; 49: 370-2.
57. EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.9.3. Haematological complications. Erythrocytosis. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 Suppl 4: 49-50.
58. Ok E, Akcicek F, Toz H i sur. Comparison of the effects of enalapril and theophylline on polycythemia after renal transplantation. *Transplantation* 1995; 59: 1623-6.
59. Shih LY, Huang JY, Lee CT. Insulin-like growth factor I plays a role in regulating erythropoiesis in patients with end-stage renal disease and erythrocytosis. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 315-22.
60. Rell K, Koziak K, Jarzyo I i sur. Correction of post-transplant erythrocytosis with enalapril. *Transplantation* 1994; 57: 1059-63.
61. Mazzali M, Filho GA. Use of aminophylline and enalapril in posttransplant polycythemia. *Transplantation* 1998; 65: 1461-4.
62. Macgregor MS, Rowe PA, Watson MA i sur. Treatment of post-renal transplant erythrocytosis. Long-term efficacy and safety of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Nephron* 1996; 74: 517-21.
63. Montanaro D, Groupuzzo M, Boscutti G i sur. Long-term therapy for postrenal transplant erythrocytosis with ACE inhibitors: efficacy, safety and action mechanisms. *Clin Nephrol* 2000; 53: 47-51.
64. Abbud-Filho M, Adams PL, Alberu J i sur. A report of the Lisbon Conference on the care of the kidney transplant recipient. *Transplantation* 2007; 83: 1-22.

S U M M A R Y

POST-TRANSPLANT ERYTHROCYTOSIS

Z. MUSTAPIC, N. BAŠIĆ-JUKIĆ and P. KES

*Zagreb University Hospital Center and School of Medicine, University of Zagreb,
Department of Nephrology, Arterial Hypertension and Dialysis, Zagreb, Croatia*

Post-transplant erythrocytosis is defined as an increase in hematocrit above 55%. It occurs in 10%-15% of renal transplant recipients, most commonly from 8 to 24 months after transplantation. Twenty-five percent of patients experience spontaneous remission within 2 years, while 75% develop symptoms and signs of hyperviscosity (headache, hypertension, plethora). The etiology is multifactorial and includes erythropoietin, renin-angiotensin system (RAS) and IGF-1 as the main factors. RAS inhibition with either ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers is efficient therapy which decreases hematocrit in 90% of patients within 2 to 6 weeks, thus decreasing the incidence of fatal complications (like pulmonary embolism and stroke).

Key words: erythrocytosis, renal transplantation, etiology, treatment

POREMEĆAJ HEMOSTAZE U BOLESNIKA S KRONIČNIM BUBREŽNIM ZATAJENJEM I NAKON TRANSPLANTACIJE BUBREGA

ELEONORA GOLUŽA, MARIJA GRKOVIĆ TOPALOVIĆ, TVRTKO HUDOLIN¹,
SANJA KONOSIĆ, IVA BAČAK KOCHMAN i MLADEN PERIĆ

*Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za anestezijologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje
i ¹Klinika za urologiju, Zagreb, Hrvatska*

Kronično bubrežno zatajenje (KBZ) povezano je sa značajnim utjecajem na hemostazu koje se može klinički manifestirati u rasponu od tromboze do krvarenja. Patogeneza uremičkog krvarenja povezana je s mnogobrojnim čimbenicima. Njen vodeći uzrok je trombocitna disfunkcija unutar koje je naročito poremećeno međudjelovanje trombocita kao i trombocita i stijenke krvne žile. Bubrežna nadomesna terapija smanjuje pojavnost i težinu krvarenja, ali unatoč tome još uvijek postoji rizik od njenog nastanka. Poremećaji koagulacijskog-fibrinolitičkog sustava kod uremičnih bolesnika koji vode protrombotskom stanju povezani su sa značajnim rizikom od aterosklerotskih kardiovaskularnih bolesti kao i trombotskih komplikacija poput tromboze vaskularnih pristupa. U bolesnika s KBZ-om postoje razlike u hemostatskim parametrima ovisno o vrsti bubrežnog nadomesnog postupka. Poremećaji hemostaze koji se uočavaju kod bolesnika s KBZ-om preklapaju se s promjenama u koagulacijsko-fibrinolitičkom sustavu koje nastaju nakon transplantacije bubrega. Unatoč etiologiji, bolesnici s transplantiranim bubregom povećanog su rizika za razvoj tromboembolijskih događaja kao rezultat protrombotskog stanja zbog abnormalnosti koagulacijsko/fibrinolitičkog sustava. To hiperkoagulabilno stanje u velikoj je mjeri povezano s imunosupresivnom terapijom. Ovaj pregledni članak daje sažeti pogled na hemostazu u bolesnika s KBZ-om i nakon transplantacije bubrega.

Ključne riječi: hemostaza, kronično bubrežno zatajenje, transplantacija bubrega

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Eleonora Goluža, dr. med
Klinika za anestezijologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatićeva 12
10000 Zagreb, Hrvatska
Tel. 00385-1-2388-509
E-pošta: egoluza@gmail.com

POREMEĆAJ HEMOSTAZE U BOLESNIKA S KRONIČNIM BUBREŽNIM ZATAJENJEM

Hemostaza se sastoji od kompleksnog slijeda događaja kao odgovor na ozljedu tkiva u kojem su dva glavna procesa, koagulacija i fibrinoliza, usmjerene prema zaustavljanju krvarenja, obnovi krvožilnog oštećenja i uspostavi prohodnosti krvnih žila. Pri tome hemostatski odgovor mora biti brz, lokaliziran i precizno reguliran gdje su procesi nastanka trombinom stimuliranog fibrinskog ugruška te njegove plazminom inducirane razgradnje međusobno povezani. Gubitak bubrežne funkcije dovodi do nakupljanja metaboličkih otpadnih tvari koje mijenjaju normalne homeostatske mehanizme. To se manifestira širokim spektrom patofizioloških pore-

mećaja u što spadaju i poremećaji hemostaze. Tri su potencijalna ishoda hemostatskog odgovora na kiruršku ozljedu: krvarenje, kontrolirana hemostaza i tromboza.

Bolesnici s kroničnim bubrežnim zatajenjem (KBZ) povećanog su rizika za razvoj bilo kojeg od dva suprotna hemostatska poremećaja. Tako s jedne strane bolesnici mogu imati sklonost krvarenju, a s druge strane nastanku tromboembolijskih događaja(1). Perioperativni poremećaji hemostaze u bolesnika s KBZ-om uzrokovani su: patofiziologijom osnovne bubrežne bolesti/zatajenja, preegzistirajućim koagulacijskim poremećajima, kirurškim postupkom, patofiziološkim poremećajima unutarnjeg okoliša (hipotermija, acidozna), farmakološkim učinkom pri-

mijenjenih lijekova te količinom i vrstom tekućine koja se koristi za volumnu nadoknadu. S obzirom na njihove uzroke treba ih zbrinjavati specifičnom i ciljanom terapijom.

POREMEĆAJI HEMOSTAZE VEZANI ZA KBZ

Poremećaji hemostaze kod bolesnika s KBZ-om nastaju zbog poremećaja primarne hemostaze (najčešće dovodi do krvarenja) te poremećaja koagulacijskog i fibrinolitičkog puta.

Poremećaji primarne hemostaze

Primarna hemostaza je proces stvaranja trombocitnog čepa na ozlijedjenim mjestima krvne žile a čini je kaskadna interakcija između cirkulirajućih trombocita i subendotela krvne žile. Kod uremičnih bolesnika poremećaj primarne hemostaze najčešće se manifestira krvarenjem pa je odavno poznata komplikacija tog sindroma (2). Patogeneza krvarenja u bolesnika s KBZ-om je multifaktorska čiji svi mehanizmi nisu do kraja razjašnjeni (3). Vodeći uzrok je trombocitna disfunkcija nekad zvana uremična trombocitopatija nastala zbog unutarnjeg defekta trombocita što uzrokuje poremećaj njihove adhezivnosti ili poremećaju interreakcije subendotela krvne žile i trombocita (3-5). Njena patofiziologija je kompleksna a uključuje akumulaciju uremičnih toksina, anemiju, povećanje razine dušičnog oksida i prostaciklina, promjene endotela, učinak hemodijalitičkog postupka (6).

U fiziološkim uvjetima trombociti cirkuliraju u krvožilnom sustavu u neaktivnom i neadhezivnom stanju. Njihova stanična membrana bogata je fosfolipidima (arahidonskom kiselinom) koja je supstrat za sintezu prostaglandina i tromboksana važnih za modulaciju aktivnosti trombocita (aggregacija, sekrecija, vazokonstrikcija) (7). Aktivacija trombocita događa se pod utjecajem velikog broja agonista. Izlaganje i kontakt trombocita oštećenom vaskularnom endotelu pokreće kompleksnu reakciju za održavanje hemostaze. Dolazi do aktivacije kolagena, fibronektina, trombospondina, von Willebrandovog čimbenika (vWF), laminina, mikrofibrila koji vode promjeni trombocitne morfologije i čine osnovu za trombocitnu adheziju (8). Aktivirani trombociti sćerniraju velike količine ADP iz svojih gustih granula koji potenciraju te promjene. Adhezija trombocita olakšava se i otpuštanjem različitih adhezivnih proteina (vWF, fibrinogen, fibronektin, vitronektin,

trombospondin) iz α -granula. Dodatno aktivirani trombociti otpuštaju tromboksan A2 (Tx A2) koji djeluje kao izraziti trombocitni agregator (8).

Bolesnici s KBZ-om retiniraju oko 92 poznata uremična toksina (9). Ureja nije jedini čimbenik koji djeluje kao trombocitni toksin koji dovodi do krvarenja. U njih spadaju još kreatinin, guanidinosukcinocična kiselina, fenol, fenolna kiselina, metilguanidin i drugi (5). Njihova akumulacija interferira s mnogobrojnim biološkim i biokemijskim funkcijama, vodeći u konačnici među ostalima i poremećaju aggregacije trombocita (9). U bolesnika sa znatnim smanjenjem bubrežne funkcije otpuštanje ADP, ATP, serotonina je smanjeno nakon trombocitne aktivacije – zbog njihovog stečenog poremećaja u skladištenju (10). S druge strane, ciklički AMP (cAMP) koji djeluje kao trombocitni inhibitor - mijenjajući mobilizaciju kalcija znatno je povišen u bolesnika s KBZ-om (8). Trombocitna sinteza TxA2 je smanjena u odgovoru na ADP, kolagen, trombin, arahidonsku kiselinu. Uočen je i poremećaj trombocitnog citoskeleta koji može dovesti do poremećaja motiliteta i sekretorne funkcije trombocita (11). Za normalno adheriranje trombocita potrebni su fibrinogen (iz plazme i trombocita) i posebno vWF (iz endotela i trombocita) koji stabilizira tu interreakciju. vWF čimbenik stvara vezu između receptorskog mesta na GPIb/IX s površine trombocita i subendotelnih kolagenih vlakana. Vezanje vWF za te receptore pokreće seriju intracelularnih reakcija. Uremija je povezana s funkcionalnim poremećajem vWF, bilo zbog smanjenog afiniteta vezanja za GPIb/IX ili smanjene ekspresije GPIb/IX receptora na trombocitima (8). To dovodi do poremećaja interreakcije između trombocita i subendotela krvne žile (12). Trombocitna disfunkcija osobito je izražena kod bolesnika sa završnim stadijem bubrežnog zatajenja, a prije započinjanja bubrežne nadomjesne terapije (BNT). Taj se poremećaj djelomično popravlja nakon započinjanja BNT čime se djelomice objašnjava učinak uremičkih toksina na nastanak trombocitne disfunkcije (3).

Prostagliklin (PGI₂) je prostaglandin vazodilatatornih sposobnosti te inhibitor trombocitne funkcije čija je razina povećana u uremiji. PGI₂ modulira proizvodnju cAMP s posljedično povećanom razinom što u konačnici vodi poremećenoj mobilizaciji kalcija te smanjenoj razini TxA₂ i ADP-a (13).

Dušični oksid (NO) kao proizvod endotelnih stanica i trombocita snažan je inhibitor trombocitne agregacije. Povišena razina TNF- α i IL 1 β koja se vidi u uremiji inducira njegovu proizvodnju, a uremički toksini mogu biti prekursori za njegovu sintezu (14). Povećana razina NO povećava koncentraciju

cikličkog GMP (cGMP) što posljedično smanjuje razinu TxA_2 i ADP-a. *Anemija* - dobro znano obilježje bolesnika s KBZ-om - nastaje zbog smanjene proizvodnje eritropoetina (EPO) te smanjenja životnog vijeka eritrocita. Ona potencira krvarenje putem nekoliko mehanizama djelujući na funkciju trombocita (1). Reološki čimbenici igraju važnu ulogu u odnosu između anemije i trombocitne disfunkcije (1). Kod približne vrijednosti hematokrita od 30% cirkulirajući eritrociti koji zauzimaju središnji položaj unutar krvne žile usmjeravaju trombocite prema stijenci krvne žile čime se olakšava njihov kontakt s endotelom na mjestu ozljede. Kod anemije i nižih vrijednosti hematokrita trombociti su raspršeni čime je otežano njihovo vezanje za subendotel (11). Eritrociti također sintetiziraju ADP i TxA_2 , čija je razina smanjena kod anemije što u konačnici dovodi do smanjenja trombocitne agregacije (8). Sudjeluju u inaktivaciji PGI₂, čija se razina diže u anemiji te posljedično vodi trombocitnoj disfunkciji (11). Osim toga hemoglobin (Hgb) ima visoki afinitet za NO, te je u anemiji manja količina Hgb-a dostupna za čišćenje NO čime se diže njegova razina i posljedično razina cGMP-a po inhibitora trombocitne aggregacije (8). Terapija eritropoetinom ne samo da korigira anemiju nego ima i izravno djelovanje na funkciju trombocita. On povećava broj GPIIb/IIIa trombocitnih receptora te trombinom inducirana fosforilaciju trombocitnih proteina (15).

Iako postupak dijalize djelomično korigira trombocitnu disfunkciju te posljedično smanjuje krvarenje, s druge strane može pridonijeti krvarenju. To se objašnjava činjenicom da ponavljana, učestala aktivacija trombocita zbog izlaganja krvi hemodijaliznim membranama (i cijevima) dovodi do njihove degranulacije i gubitka glikoproteinskih receptora što vodi trombocitnoj disfunkciji (16). Ne smije se zaboraviti ni učinak lijekova koji se akumuliraju u KBZ-u, a koji mogu dovesti do trombocitne disfunkcije. Jedni od njih su i često primjenjivani β-laktamski antibiotici koji mijenjaju funkciju trombocitne membrane interferirajući s ADP receptorma (11). Učinak nesteroidnih antiinflamatornih lijekova (NSAIL) koji mijenjaju trombocitnu funkciju inhibicijom trombocitne cikloksigenaze kao i acetilsalicilne kiselina (ASK) može biti znatno izraženiji u bolesnika s KBZ-om u odnosu na normalnu populaciju (11). S druge strane određena istraživanja pokazuju da osim trombocitne disfunkcije smanjena razina koagulacijskih čimbenika II, VII, IX i X u bolesnika s KBZ-om može biti odgovorna za nastanak krvarenja (17). Trombocitopenija je često prisutna kod bolesnika s KBZ-om, najčešće kao posljedica aktivacije komplementa zbog interakcije krvi s membranama (11,18). Smanjenje plazmatskih čimbenika kao i trombocitopenija prema nekim au-

torima ne smatraju se značajnjim čimbenicima krvarenja kod bolesnika s KBZ-om (5).

U današnje vrijeme kliničke manifestacije krvarenja kod takvih bolesnika najčešće su blage te se prezentiraju u obliku ekhimoza, purpure, epistakse, gingivalnog krvarenja. Teška krvarenja poput cerebralnih hemoragijskih ili hematoperikardnih danas se rijetko vide i obično se prezentiraju kod uremičnih bolesnika u kojih nije započeto bubrežno nadomjesno liječenje. Povremeno je kod ovakve populacije bolesnika u perioperativnom razdoblju prisutno pojačano do izrazito krvarenje. Značenje krvarenja kao posljedice same bubrežne bolesti/zatajenja nekada je teško procijeniti zbog različitih dijaliznih tehnika, komorbiditeta kao i često prisutne antiagregacijske/antikogulacijske terapije. Adekvatan odabir testova za procjenu primarne hemostaze te pažljiva preoperativna priprema, mogu smanjiti pojavu i težinu perioperativnih krvarenja.

Poremećaj koagulacije

Kardiovaskularne bolesti vodeći su uzrok morbiditeta i mortaliteta uremičnih pacijenata. Incidencija ateroskleroze i njenih trombotičkih komplikacija u bolesnika s KBZ-om znatno je viša u odnosu na opću populaciju. Kardiovaskularni mortalitet kod dijaliziranih bolesnika (ovisno o prisutnim komorbiditetima) je 10 do 30 puta viši u odnosu na opću populaciju (19). Incidencija aterosklerotskih promjena kao i učestalost trombotičnih događaja kod bolesnika s KBZ-om dovodi se u vezu i s promjenama u koagulacijsko-fibrinolitičkom sustavu.

Sekundarna hemostaza je niz reakcija plazmatskog sustava koagulacije koje dovode do nastanka fibrina, a dijeli se na unutarnji i vanjski put koagulacije među kojima postoje brojne međuvisnosti (20). Unutarnja ili kontaktna faza koagulacije započinje izlaganjem krvi negativno nabijenom endotelu krvne žile dok se vanjski put koagulacije aktivira tkivnim čimbenikom (TF) koji se otpušta u cirkulaciju nakon oštećenja endotela krvne žile (20). Oba puta vode aktivaciji čimbenika X, koji zatim konvertira protrombin u trombin, završni enzim koagulacijske kaskade. Trombin pretvara fibrinogen u netopivi fibrinski ugrušak. U patofiziologiji mnogobrojnih bolesti uključujući trombozu, aterosklerozu, ishemisko-reperfuzijsku ozljedu, sepsu, glomerulonefritis aktivacija koagulacijskog puta TF čini značajnu ulogu (21). Ako ta reakcija nije kontrolirana vodi trombozi, upali vaskularnih pristupa i oštećenju tkiva. S druge strane, antitrombotski mehanizmi uključuju inhibitore koji održavaju krv tekućom. Njih čine: antitrombin (AT III) i inhibitor puta tkivnog čimbe-

nika (TFPI), proteini Ci S. TFPI (primarna ekspresija u mikrovaskularnom endotelu) smatra se najvažnijim inhibitorom TF-ovisnog puta koagulacije.

Kod KBZ-a dolazi do značajnih promjena u plazmatskoj razini koagulacijskih čimbenika i prirodnih antikoagulansa. Postoji razlika u razini koagulacijskog poremećaja ovisno o vrsti BNP-a. Istraživanja ukazuju da je hiperkoagulabilno stanje kod bolesnika na hemodializi (HD) povezano s: hiperfibrinogemijom, povećanjem aktivnosti čimbenika VII, povećanjem koncentracije čimbenika VIII i vonWillebrand čimbenika (vWF), smanjenjem AT III, smanjenjem aktivnosti proteina Ci S, kao i smanjenjem aktivnosti čimbenika II, IX, X i XII (unatoč njihovoj normalnoj ili povišenoj vrijednosti) (22, 23).

Prema određenom broju studija koagulacijski profil bolesnika na CAPD-u ukazuje na hiperfibrinogemiju, povećanje aktivnost čimbenika II, VII, VIII, IX, X, XII, visoku koncentraciju proteina S, s normalnim vrijednostima ATIII i proteina C (24,25). U bolesnika s KBZ-om neovisno o vrsti BNP nađene su više vrijednosti biljega aktivacije koagulacije - protrombinskih fragmenata 1+2(F1+2) i trombin-antitrombinskog kompleksa (TAT) (26). Povećanje čimbenika VII koji sudjeluje u inicijaciji TF-ovisnog puta koagulacije prepoznato je kao rizični čimbenik za kardiovaskularne bolesti (27). Postoji hipoteza da je povećanje TFPI-a koje se uočava u bolesnika na HD protuteža povećanoj aktivnosti čimbenika VII te se smatra jednim od mehanizama protiv hiperkoagulabilnog stanja (28).

POREMEĆAJ FIBRINOLIZE

Otapanje krvnog ugruška i popravak krvne žile započinje nakon konačnog stvaranja hemostatskog čepa gdje je glavna komponenta fibrinolitičkog sustava proenzim plazminogen koji se putem aktivatora fibrinolitičkog sustava pretvara u aktivni čimbenik plazmin. Plazminska aktivnost je regulirana putem vaskularnih endotelnih stanica koje secerniraju s jedne strane aktivatore plazminogena [tkivni aktivator plazminogena (tPA), urokinaza] i inhibitore aktivacije plazminogena (PAI-I i PAI-II). Uravnoteženost između tPA i PAI glavna je odrednica cjelokupne fibrinolitičke aktivnosti. Inhibitor trombinom aktivirane fibrinolize (TAFI) povezuje dva različita sustava: koagulaciju i fibrinolizu, čiji aktivni oblik usporava razgradnju ugruška (29). Veliki broj istraživanja pokazao je poremećaj fibrinolitičke aktivnosti u bolesnika s KBZ-om (24, 26, 30). Neka od njih ukazuju na stanje hiperfibrinolize

zbog povećanja tPA i smanjenja PAI-I (30,31). Pretpostavljeni mehanizam za takvo stanje je sekundarna aktivacija fibrinolize kao posljedica aktivacije koagulacijskog sustava (32). Najveći broj istraživanja pokazao je smanjenje fibrinolitičke aktivnosti u bolesnika s KBZ-om (33). Utvrđena je i razlika u aktivaciji fibrinolitičkog sustava ovisno o vrsti BNP-a. (26, 31). Prema većini autora hipofibrinoliza je izraženija kod bolesnika na kontinuiranoj ambulantnoj peritonejskoj dijalizi (CAPD) (19).

Iako KBZ-e dovodi do trombocitne disfunkcije može dovesti i do trombocitne aktivacije. Hemodialitički postupak, osobito u svom završnom dijelu, povezan je s povećanom agregacijom trombocita što može dovesti do trombotičkog incidenta. Agregacija trombocita u bolesnika na kroničnoj HD objašnjava se i translokacijom fosfatidilserina – tvari koja ima izrazita trombofilična svojstva s unutarnje na vanjsku membranu trombocita (11).

Sveukupno gledano, patogeneza protrombotičkog stanja u uremiji nastaje kao posljedica povećane koncentracije čimbenika zgrušavanja, smanjene koncentracije inhibitora zgrušavanja, hiperfibrinogemije, poremećene fibrinolitičke aktivnosti te trombocitne aktivacije. Sklonost protrombotskom stanju očituje se progresivnim razvojem aterosklerotskih kardiovaskularnih bolesti uz pojavu neželjenih kardijalnih incidenta i trombozom vaskularnih pristupa (34). U bolesnika s KBZ-om incidencija krvarenja, kako neznačajnih, tako i životno-ugrožavajućih značajno se smanjila, dok su trombotičke komplikacije postale značajan uzrok mortaliteta i morbiditeta (27).

Dijagnoza poremećaja koagulacijsko/fibrinolitičkog sustava ovisno o kliničkoj slici može zahtijevati specifične testove poput aktivnosti pojedinačnih čimbenika i inhibitora koagulacijskog sustava (ATIII, protein Ci S), aktivnost čimbenika (plazminogen, plazmin) i inhibitora fibrinolize (PAI-1), biljega koagulacijskog sustava (D-dimeri, F1+2, TAT kompleks) i druge.

ANTIAGREGACIJSKA / ANTIKOAGULACIJSKA TERAPIJA BOLESNIKA S KBZ-OM

Veliki je udio bolesnika s KBZ-om koji zahtijevaju bilo profilaktičku ili terapijsku primjenu antiagregacijskim/antikoagulacijskim lijekovima čime se povećava rizik od nastanka epizoda spontanog krvarenja kao i od povećanog perioperativnog krvarenja.

Antiagregacijska terapija

Antiagregacijska terapija koristi se kod širokog spektra liječenja i prevencije kardiovaskularnih bolesti. Na raspolaganju je veliki broj lijekova od čega su mnogi novijih generacija. U nas su još uvijek najčešće korišteni antiagregacijski lijekovi acetilsalicilna kiselina i klopidogrel. Acetilsalicilna kiselina (ASK) snažni je irreverzibilni inhibitor enzima trombocitne ciklooksigenaze (COX1) što dovodi do inhibicije otpuštanja tromboksana A₂ (TxA₂) koja ima vazokonstriktijsko i snažno agregacijsko djelovanje. Ona ujedno blokira i sintezu prostaciklina (PGI2) u endotelnim stanicama. Učinak ASK traje 7-10 dana, tj. koliko i vijek trombocita budući da je blokiranje enzima irreverzibilno (35).

Zadovoljavajući antitrombocitni učinak za koji je potrebno blokirati oko 95% aktivnosti COX-1, uz pretpostavku normalnog životnog vijeka trombocita, postiže se redovitom primjenom ASK jednom dnevno i to već u niskoj dozi od 30 mg pa nadalje. Pretpostavlja se da su male doze ASK (<100 mg/dan) učinkovitije od srednjih (100-500 mg/dan) i visokih doza (>500 mg/dan), jer djeluju na sintezi TxA₂ u trombocitima, a ne djeluju u tolikoj mjeri na sintezi prostaciklina u stanicama endotela. Klopidogrel spada zajedno s tiklopidinom u tienopiridinsku skupinu antiagregacijskih lijekova. Oni sprječavaju vezanje adenzin difosfata na receptore koji se nalaze na trombocitima što dovodi do zaustavljanja aktivacije glikoproteinskog IIb/IIIa kompleksa te posljedično dovodi do inhibicije aktivacije trombocita.

Klopidogrel sinergistički djeluje s ASK na inhibiciju trombocita, a učinak je veći nego kod monoterapije. Maksimalni učinak postiže se uz dozu zasićenja od 300 mg za 4-6 sati, a uz 600 mg za 2 sata (36). Kao i kod ASK, učinak klopidogrela je irreverzibilni i trombociti obnavljaju svoju funkciju za 7-10 dana od posljednje doze klopidogrela. Klopidogrel se u nastavku liječenja preventivno daje jednom dnevno u dozi od 75 mg.

Hemodialitički postupak zahtijeva pristup krvožilnom sustavu putem arterio-venske fistule (AVF) ili centralnog venskog katetera (CVK). Okluzija vaskularnih pristupa zbog neo-intimalne hiperplazije i stenoze je veliki problem, a visoka incidencija zatajenja vaskularnih pristupa je značajan udio u morbiditetu bolesnika s KBZ-om na HD. Uvođenjem antiagregacijske terapije nastoji se smanjiti rizik od nastanka ove komplikacije. Unatoč znatnom riziku za tromboembolijske incidente bolesnici s KBZ-om imaju veći broj hemoragijskih komplikacija povezanih s antiagregacijskom terapijom nego osobe s

normalnom bubrežnom funkcijom (37). Rizik od krvarenja u takvih bolesnika ovisi o vrsti i broju uvedenih antiagregacijskih lijekova (38). Sistematski pregled literature iz 2009. godine ukazuje da uporaba jednog antiagregacijskog lijeka bolesnika s KBZ-om ne povećava rizik od krvarenja, s iznimkom ASK gdje su rezultati studija različiti (38). Rizik od nastanka krvarenja povezan s ASK ovisi o primijenjenoj dozi (39). Incidencija koronarne bolesti srca visoka je među populacijom s KBZ-om. Nakon studije CURE iz 2004., uvođenje kombinacije dvaju antiagregacijskih lijekova (ASK, klopidogrel) kod perkutane koronarne intervencije (PCI) i akutnog koronarnog sindroma postala je standardna klinička praksa (40). Dva od tri istraživanja pokazala su da takva kombinacija povećava rizik od nastanka krvarenja u bolesnika s KBZ-om (38). Prema Kaufmanu, rizik je povećan čak 2-5 puta u odnosu na populaciju bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom (41).

ASK je obično dugoročna terapija za prevenciju kardiovaskularnih bolesti. Klopidogrel je obavezna terapija u trajanju od 4 do 12 mjeseci ovisno o vrsti postavljenog stenta nakon akutnog koronarnog događaja. Kirurški zahvat *per se* inducira hiperkoagulabilno stanje, a prekidanje dvojne antiagregacijske terapije u svrhu sekundarne prevencije neželjenih kardijalnih događaja povećava rizik od njihova nastanka u bolesnika sa stentovima čak 5 do 10 puta. Što je kraće vrijeme između kirurškog zahvata i revaskularizacije miokarda, veći je rizik za neželjeni kardijalni događaj. S druge strane, rizik od nastanka kirurškog krvarenja povećava se za 20% u bolesnika koji su na terapiji samo ASK ili klopidogrelem, odnosno za 50%, ako su na dvojnoj terapiji (42). Unatoč tome većina studija ukazuje da korist nastavljanja antiagregacijske terapije u perioperativnom razdoblju nadilazi rizike od kirurškog krvarenja. Danas se ne preporuča rutinsko ukidanje niskih doza ASK preoperativno. Nastavak terapije tienopiridinima (tiklopidin, klopidogrel, prasugrel) u perioperativnom razdoblju povećava rizik od krvarenja u odnosu na ASK. Trenutna preporuka je njihovo prekidanje 1 tjedan prije kirurškog zahvata/intervencije osim u bolesnika koji su nedavno imali PCI s postavljanjem stenta (43). Vjerojatnost krvarenja treba procijeniti na individualnoj razini svakog pojedinog bolesnika. Određivanje vremena krvarenja (VK) *in vivo* - nekad jako korišten test u procjeni trombocitne funkcije - unatoč svojoj jednostavnosti već se duže vrijeme smatra nekorisnim zbog svoje nespecifičnosti i nesenzitivnosti (5).

Da bi se postiglo kliničku učinkovitost antitrombocitne terapije kao i ravnotežu između tromboze i krvarenja rabe se mnogobrojni testovi trombocitne

funkcije. U to svrhu danas postoji cijela paleta pretraga putem parametara njihove aktivacije, sekrecije, adhezije i agregacije. Tu spadaju klasični testovi trombocitne agregacije iz plazme (standardni i iz pune krv) u odgovoru na agoniste kao što su kolagen, adenosin-difosfat, epinefrin i arahidonska kiselina. U zadnjem desetljeću znatno je u uporabi „Point-of-care testing“ (POCT), dijagnostički testovi koji se rade blizu odnosno pored kreveta bolesnika. Njihova prednost je brzo dobivanje rezultata, neposredna primjena terapije te dobivanje brzog odgovora o učinku dane terapije. Na tržištu je veliki proj POC uređaja od kojih svaki ima svoja ograničenja vezana za izvedbu, senzitivnost i specifičnost te kliničko značenje. Neka od njih su PFA-100, VerifyNow, Plateletworks. S druge strane postoje znatno skuplji i zahtjevniji testovi s dužim vremenom izvedbe koji se rade u dobro opremljenim laboratorijima i to obično putem protočne citometrije. U njih spadaju određivanje P-selektina, serumskog tromboksana B2 (TxB2), mikropartikli iz trombocita, urinarni 11 dehidrotromboksan B2 i drugi (44). Prema sadašnjim preporukama nadzor antitrombocitne terapije potreban je u bolesnika s povećanim rizikom re-tromboza ili krvarenja. Mjeranjem odgovarajućih biomarkera mogu se otkriti bolesnici, tzv. „non-responderi“ kojima ASK ne može blokirati COX-1 ovisno stvaranje TxA₂, odnosno u kojih tienopiridini nisu u mogućnosti blokirati P2Y12 receptore. Za procjenu farmakološke inhibicije trombocitne funkcije, agonistima-izazvane trombocitne agregacije, mjere se tromboksan B2(TxB2) i vazodilatatorom stimulirana fosforilacija proteina (VASP).

Koju će od testa odnosno testova kliničar odabrat ovisi o njihovoj dostupnosti u određenim ustanovama kao i vještinama rukovanja s određenim uređajima.

ANTIKOAGULACIJSKA TERAPIJA

Glavne indikacije za primjenu antikoagulantnih lijekova su profilaksa i liječenje venske tromboembolije (VTE), fibrilacija atrija (FA), prisutstvo mehaničkih srčanih valvula. Dostupna terapija uključuje standardne pripravke (starijih generacija): antagoniste vitamina K, nefrakcionirani heparin (UHF), niskomolekularni heparin (LMWH). U zadnjih nekoliko godina na tržištu se pojavio veliki broj novih antikoagulacijskih pripravaka. Oni uključuju direktnе trombinske inhibitore (DTI) koji selektivno blokiraju aktivnost trombinske proteaze što dovodi do inhibicije generacije fibrina i stvaranja tromba.

U njih spadaju lepirudin, argatroban (alternativa heparinom inducirane trombocitopenije tip II), desirudin, bivalirudin (45). Dabigatran je nepeptidna mala molekula koja reverzibilno inhibira trombin. Inhibitori čimbenika Xa mogu biti „indirektni“ (fondaparinux, idraparinux, idrabioparinux) i „direktni“ (rivaroxaban, apixaban, edoxaban).

Sistemska antikoagulacija je poseban izazov u bolesnika s KBZ-om. Konkretnе smjernice i jasne preporuke ne mogu se dati zbog nedovoljnog broja meta-analiza koje tipično isključuju takvu populaciju bolesnika iz istraživanja (46). LMWH, fondoparinux i rekombinantni hirudini uglavno se odstranjuju putem bubrega. Povećano poluvrijeme eliminacije LMWH u bolesnika s KBZ-om može voditi njihovoj akumulaciji te posljedičnom krvarenju. Profilaktička uporaba LMWH obično ne dovodi do krvarenja te u pravilu ne zahtjeva nadzor, a pri terapijskoj uporabi LMWH nužan je nadzor anti-Xa radi postizanja njegove optimalne vrijednosti. Akumulacija LMWH te rizik od nastanka krvarenja ovisi osim o dozi i o vrsti pripravka (47). Iako primjena heparina zahtjeva redoviti antikoagulacijski nadzor (u određenim vremenskim intervalima) te mogućnost nastanka heparinom inducirane trombocitopatije (HIT), nekada njegova primjena ima prednost u bolesnika s KBZ-om. To uključuje nemogućnost podešavanja doze LMWH, potrebu za hitnim kirurškim zahvatima, povećani rizik od krvarenja gdje je heparin prvi izbor zbog kratkog vremena poluživota te mogućnosti njegove brze antagonizacije. Treba naglasiti da se LMWH samo djelomično antagonizira protaminom dok za fondoparinoux i rekombinantni hirudin nema specifičnog antidota (48). Nova generacija antikoagulansa što se uglavnom odnosi na direktnе i indirektnе Xa inhibitore kao i DTI prema dosadašnjim istraživanjima ima bolja farmakokinetska svojstva, bolju učinkovitost i sigurnost, a neki od njih se mogu primijeniti i oralno. Njihovu učinkovitost /sigurnost kao i jasne preporuke za doziranje u bolesnika s KBZ-om trebaju se tek utvrditi zbog nedostatka istraživanja na takvим bolesnicima (49).

Kombinacija antikoagulacijske terapije (varfarin) i antiagregacijskih lijekova (ASK, klopidogrel) koristi se u prevenciji kardiovaskularnih incidenata kod visoko rizičnih bolesnika.

Prema sistemskoj analizi rizik od nastanka velikih epizoda krvarenja (s obzirom na godine uzimanja) bolesnika s KBZ-om na HD u odnosu na terapiju samo aspirinom, samo varfarinom, kombinacijom aspirin + varfarin su 3,1%, 4,4% i 6,3%. Pri tome većina masivnih krvarenja su gastrointestinalnog

podrijetla (50). Dosadašnji podaci iz studija ukazuju da je kombinacija varfarina i aspirina povezana s velikim rizikom nastanka krvarenja u bolesnika na HD te bi je trebalo izbjegći kad god je moguće (50). Sve to ukazuje na potrebu dobre preoperativne procjene bolesnika kao i pažljivog odabira antiagregacijske /antikoagulacijske terapije u perioperacijskom razdoblju u bolesnika s KBZ-om čija korist u sprječavanju kardiovaskularnih incidenata mora biti veća u odnosu na rizik od nastanka krvarenja.

VOLUMNA NADOKNADA

Volumna nadoknada bolesnika s KBZ-om u perioperacijskom razdoblju je poseban izazov. Tekućine za volumnu nadoknadu se osim volumnog učinka, njihovog trajanja, raspodjeli među staničnim odi-jeljcima razlikuju i prema utjecajima na hemostazu. Tekućine za volumnu nadoknadu mogu djelovati na koagulaciju na specifičan i nespecifičan način. Nespecifični učinci vezani su za progresivnu diluciju plazmatskih i staničnih čimbenika čime se potiče krvarenje. Specifičan učinak odnosi se na koagulacijske čimbenike, fibrinolizu i funkciju trombocita. Temelj volumne nadoknade kod bolesnika s KBZ-om čine kristaloidne tekućine koje karakterizira od-sustvo specifičnih učinaka na koagulaciju, iako se svega 25% njihove infundirane količine zadržava u vaskularnom prostoru. Postoji veći broj studija *in vitro* i *in vivo* koje pokazuju da manje i umjerene količine kristaloida mogu potaknuti hiperkoagulabilno stanje. Sintetski (umjetni) koloidi (deks-trani, hidroksietilni škrob) imaju znatno duže vrijeme zadržavanja u cirkulaciji, a njihov onkotski učinak može trajati od 6-24h. Perioperacijska primjena preparata hidroksietilnog škroba danas je prvi izbor za brzu i učinkovitu prevenciju i korekciju hipovolemije. Međutim, postoji zabrinutost glede njihovog utjecaja na hemostazu osobito u bolesnika s KBZ-om. Kliničko značenje i razina tih poremećaja ovisi o vrsti i količini danog pripravka kao i fizikalno-ke-mijskim svojstvima samog pripravka. Novija treća generacija HES-a niske molekularne težine i stupnja supstitucije (HES 130/0.4) ima znatno manji učinak na hemostatske procese.

TROMBOFILIČNO (PROKOAGULANTNO) STANJE

U bolesnika s KBZ-om trombofilija je rizični čimbenik za nastanak tromboembolijskih incidenata kao i mnogobrojnih komplikacija vezanih za vaskular-

ne pristupe. Incidencija tromboze presatka nakon transplantacije bubrega kreće se od 0,3% pa do 6% kod odraslih primatelja (51). Trombofilična-prokoagulantna stanja imaju vrlo visoki rizik od teškog akutnog odbacivanja i renalne tromboze presatka ako se ne primijeni odgovarajuća antikoagulantna terapija. Ona mogu biti izazvana naslijedenim rizičnim čimbenicima ili stečenim trombotičkim poremećajima (51). Najčešći uzroci (15-20% u bolesnika s KBZ-om) su mutacija gena za čimbenik V Leiden, mutacija protrombinskog gena, antifosfolipidnog antitijela (antikardiolipinska protutijela, lupus antiikoagulans, hiperhomocisteinemija). Rijetki uzroci (manje od 1% u bolesnika s KBZ-om) je manjak proteina C, proteina S, antitrombina III (ATIII) te povećana razina koagulacijskih čimbenika (51).

Ako se u bolesnika s KBZ-om (u pripremama za stavljanje na transplantacijsku listu) postavi sumnja na trombofiliju (učestale tromboze vaskularnih pristupa, tromboembolijski incidenti, serološke abnormalnosti) treba napraviti opsežne preoperativne pretrage (koagulacija/serologija/genetske pretrage) uz određivanje rizika za nastanak tromboembolijskih komplikacija (mali, srednji, visoki). Temeljem toga perioperacijski se uvodi antikoagulacijska/± antiagregacijska terapija (ovisno o protokolu transplantacijskog centra) čije se trajanje određuje individualno na osnovi procijenjenog rizika.

POREMEĆAJ HEMOSTAZE U BOLESNIKA NAKON TRANSPLANTACIJE BUBREGA

Transplantacija bubrega terapija je izbora bolesnika s KBZ-om koja ujedno poboljšava preživljjenje i popravlja kvalitetu života. Unatoč tome kardiovaskularne bolesti još su uvjek najznačajniji uzrok morbiditeta i mortaliteta među bolesnicima s transplantiranim bubregom (52). Cerebrovaskularne bolesti, infarkt miokarda i drugi kardijalni događaji pridonose oko 40% smrti takvih bolesnika (53). Poremećaji hemostaze koji se uočavaju kod bolesnika s KBZ-om preklapaju se s promjenama u koagulacijsko-fibrinolitičkom sustavu koje nastaju nakon transplantacije bubrega. Prisutnost rizičnih kardiovaskularnih čimbenika poput hipertenzije, poremećaja lipidnog metabolizma, šećerne bolesti, debljine nastalih prije ili razvijenih nakon transplantacije bubrega djelomično se može objasniti i uvođenjem imunosupresivne terapije koja utječe na razvoj hemostatskih poremećaja nakon transplantacije (54). Prema većini dostupne literature u postoperacijskom razdoblju uočava se protrombotičko stanje

karakterizirano hiperkoagulabilnošću i hipofibrinolizom što može pored ostalog dovesti do vaskularnih tromboza uz rani ili kasni gubitak presatka. Patofiziologija je kompleksna te uključuje mnogo brojne čimbenike (55). Rana tromboza velikih krvnih žila presatka povezana je s tehničkim problemima tijekom operativnog zahvata, anatomskim abnormalnostima i hiperkoagulabilnim poremećajima (56). Vaskulatura bubrežnog presatka također pridonosi hiperkoagulabilnom odnosno protrombotičkom stanju, kako intraoperativno, tako i u ranom postoperacijskom tijeku. To se objašnjava različitim cirkulacijskim i metaboličkim utjecajima na renalni presadak nastalom za vrijeme intenzivnog održavanja donora. Osim toga i produženo vrijeme hladne ishemije neovisan je rizični čimbenik za razvoj tromboze presatka (56).

UČINAK IMUNOSUPRESIVNE TERAPIJE

Imunosupresivna terapija jedan je od ključnih čimbenika koji utječe na hemostatske poremećaje nakon transplantacije bubrega (53, 57, 58).

Kortikosteroidi

Protrombogeni potencijal poznati je učinak steroidne terapije, gdje dugoročno izazvan hiperkorticizam dovodi do hiperkoagulabilnog stanja te posljedično povećane incidencije tromboembolijskih komplikacija (58). Cushingova bolest kao posljedica endogenog hiperkorticizma dovodi do hemostatskih poremećaja (hiperkoagulabilnost, hipofibrinoliza) koji se mogu usporediti s učinkom dugoročne steroidne terapije bolesnika nakon transplantacije bubrega (53, 58).

Hiperkorticizam bolesnika nakon transplantacije bubrega izaziva protrombotsko (pojačanje aktivacije koagulacije) stanje te osobito smanjenje fibrinolitičke aktivnosti zbog porasta vrijednosti PAI-1 (glavnog inhibitora fibrinolitičkog sustava) (58). Poremećaj ravnoteže fibrinolitičkog sustava uzrokovani povećanjem koncentracije i aktivnosti PAI-I prema nekim se uočava i godinu dana nakon transplantacije bubrega (58). Povećanje koncentracije i aktivnosti PAI-I povezano je s povećanim rizikom nastanka kardiovaskularnih komplikacija. Njegova procjena može biti dodatni alat u otkrivanju bolesnika s KBZ-om (kao i bolesnika nakon Tx bubrega) sa značajnim rizikom za razvoj aterosklerotskih kardiovaskularnih bolesti, a osobito bolesti koronarnih krvnih žila (59). Istraživanja ukazuju da je

izbjegavanje steroida u okviru imunosupresivne terapije povezano osim ostalog i s poboljšanjem fibrinolitičke aktivnosti (53). Pretpostavka je da izostavljanje steroida dovodi do smanjenja hipofibrinolize te posljedično kardiovaskularnog rizika kao i oštećenja presatka (53).

Ciklosporin

U posljednja tri desetljeća uvođenjem ciklosporina (Cy) u imunosupresivnu terapiju znatno je smanjena incidencija akutnog odbacivanja presatka. Ciklosporinska nefrotoksičnost čiji mehanizam nije do kraja razjašnjen najozbiljnija je nuspojava njegove primjene. Direktni toksični učinak na endotel bubrežne vaskulature te izazivanje okluzije malih krvnih žila bubrega ima značajnu ulogu u tom mehanizmu (60). Određeni broj istraživanja ukazuje na povezanost ciklosporina i pojačanje koagulacije te smanjenje fibrinolize osobito tijekom prvih dviju godina nakon transplantacije (60). Pojačanje koagulacije kao posljedice ciklosporinske terapije povezano je s povećanjem rizika od nastanka tromboembolijskih komplikacija kao i eventualnog oštećenja bubrežne funkcije bolesnika s transpliranim bubregom. (61, 62). Cy izaziva povećanu adheziju i agregaciju trombocita. Studije *in vitro* i *ex vivo* ukazuju da dodatak ciklosporina u terapijskim koncentracijama pojačava agregacijski odgovor trombocita na različite stimuluse uz istodobnu povećanu proizvodnju TxA₂ (60). Direktni vazokonstriktorni učinak Cy na renalne krvne žile povezuje se s njegovim protrombotskim svojstvima uzrokovanim odlaganjem trombocita i fibrina u male arteriole bubrega (61). Povećano odlaganje fibrina može biti s jedne strane posljedica pojačane aktivacije koagulacije kao i smanjene razgradnje zbog poremećaja fibrinolitičkog sustava. Osim toga terapija Cy je povezana s povećanom razine fibrinogena i čimbenika VIIIIC (61). Mehanizam kojim Cy izaziva smanjenje fibrinolize nije u potpunosti jasan. Može nastati bilo zbog smanjenog otpuštanja tPA iz endotela krvnih žila, bilo zbog povećane razine PAI-I (61). Jedan od pretpostavljenih mehanizama nastanka hipofibrinolize je smanjenje razine prostacykline (PGI2) koji posreduje u otpuštanju tPA (63). Postoje istraživanja koja ukazuju da konverzija Cy na takrolimus-kalcineuronski inhibitor novije generacije osim manje nefrotoksičnosti, boljeg lipidnog profila odnosno aterogenih svojstava dovodi i do smanjenja razine fibrinogena koji je neovisni prediktor rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti. Pretpostavlja se da bi to dovelo do smanjenja kardiovaskularnog mortaliteta i morbiditeta bolesnika nakon Tx (57).

OKT3

Pojedina istraživanja ukazuju da je profilaktička uporaba OKT3 povezana s trombozom i trombotičkom mikroangiopatijom renalnog presatka (64). Također se aktivacija trombina te povećanje razine vWF povezuje s primjenom OKT3 bolesnicima s transplantatom (65).

ZAKLJUČAK

Bolesnici s KBZ-om povećanog su rizika za nastanak poremećaja hemostaze. S jedne strane postoji sklonost nastanku krvarenja, a s druge tromboembolijskim komplikacijama. Transplantacija bubrega mnogobrojnim čimbenicima, a osobito uvođenjem imunosupresivne terapije dodatno povećava rizik za nastanak hemostatskih poremećaja. Rutinske pretrage (broj trombocita, PV, APTV, fibrinogen) kod određenog broja bolesnika neće nam dati informaciju o kompleksnim poremećajima hemostatskog sustava. Kod takve skupine bolesnika u preoperacijskoj pripremi (osobito za transplantaciju bubrega) kao i perioperacijskom razdoblju (ranom i kasnom) izborom odgovarajućih specifičnih testova treba napraviti procjenu stanja primarne hemostaze kao i koagulacijskog i fibrinolitičkog sustava na čemu se treba temeljiti odluka o ciljanoj terapiji. Pažljivim odabirom antiagregacijske, antikoagulacijske ili fibrinolitičke terapije kao i njegovim nadzorom u svakog individualnog bolesnika može se smanjiti/izbjegći kako incidencija i težina perioperacijskih krvarenja tako i pojava tromboembolijskih događaja poput tromboze presatka.

LITERATURA

1. Eberst ME, Berkowitz LR. Hemostasis in renal disease: pathophysiology and management. Am J Med. 1994;96: 168-79.
2. Noris M, Remuzzi G. Uremic bleeding: closing the circle after 30 years of controversies? Blood 1999; 94: 2569-74.
3. Esclar G, Díaz-Ricart M, Cases A. Uremic platelet dysfunction: past and present. Curr Hematol Rep 2005; 4: 359-367.
4. Boccardo P, Remuzzi G, Galbusera M. Platelet dysfunction in renal failure. Semin Thromb Hemost 2004; 30: 579-89.
5. Ho SJ, Gemmell R, Brighton TA. Platelet function testing in uraemic patients. Hematology 2008; 13: 49-58.
6. Rabelink TJ, Zwaginga JJ, Koomans HA, Sixma JJ. Thrombosis and hemostasis in renal disease. Kidney Int 1994; 46: 287-96.
7. Parker RI. Coagulation. U: Civetta JM, Taylor RW, Kirby RR, ur. Critical Care. 3th ed. Philadelphia, New York: Lippincott-Raven, 1997, 265-72.
8. Hedges SJ, Dehoney SB, Hooper JS, Amanzadeh J, Busti AJ. Evidence-based treatment recommendations for uremic bleeding. Nat Clin Pract Nephrol 2007; 3: 138-53.
9. Vanholder R, De Smet R, Glorieux G i sur. Review on uremic toxins: classification, concentration, and inter-individual variability. Kidney Int 2003; 63: 1934-43.
10. Di Minno G, Martinez J, McKean ML, De La Rosa J, Burke JF, Murphy S. Platelet dysfunction in uremia. Multifaceted defect partially corrected by dialysis. Am J Med 1985; 79: 552-9.
11. Kaw D, Malhotra D. Platelet dysfunction and end-stage renal disease. Semin Dial 2006; 19: 317-22.
12. Gawaz MP, Dobos G, Späth M, Schollmeyer P, Gurland HJ, Mujais SK. Impaired function of platelet membrane glycoprotein IIb-IIIa in end-stage renal disease. J Am Soc Nephrol 1994; 5: 36-46.
13. Weigert AL, Schafer AI. Uremic bleeding: pathogenesis and therapy. Am J Med Sci 1998; 316: 94-104.
14. Noris M, Benigni A, Boccardo P i sur. Enhanced nitric oxide synthesis in uremia: implications for platelet dysfunction and dialysis hypotension. Kidney Int 1993; 44: 445-50.
15. Cases A, Esclar G, Reverter JC i sur. Recombinant human erythropoietin treatment improves platelet function in uremic patients. Kidney Int 1992; 42: 668-72.
16. Sloand JA, Sloand EM. Studies on platelet membrane glycoproteins and platelet function during hemodialysis. J Am Soc Nephrol 1997; 8: 799-803.
17. Fellström B, Siegbahn A, Liljenberg G i sur. Primary haemostasis, plasmatic coagulation and fibrinolysis in renal transplantation. Thromb Res 1990; 59: 97-104.
18. Hakim RM, Schafer AI. Hemodialysis-associated platelet activation and thrombocytopenia. Am J Med 1985; 78: 575-80.
19. Opatrný K Jr, Zemanová P, Opatrná S, Vít L. Fibrinolysis in chronic renal failure, dialysis and renal transplantation. Ann Transplant 2002; 7: 34-43.
20. Handin RI. Krvarenje i tromboza. U: Harrison TR i sur, ur. Principi interne medicine. Prvo hrvatsko izdanje. Split: Placebo, 1997, 274-77.
21. Broze GJ Jr. Tissue factor pathway inhibitor. Thromb Haemost 1995; 74: 90-3.
22. Małyszko J, Małyszko JS, Pawlak D, Pawlak K, Buczko W, Myśliwiec M. Platelet function, hemostasis

- and serotonin in acute and chronic renal failure. *Thromb Res* 1996; 83: 351-61.
23. Vaziri ND, Gonzales ED, Wang J, Said S. Blood coagulation, fibrinolytic, and inhibitory proteins in end-stage renal disease: Effect of hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 828-35.
24. Kobayashi M, Yorioka N, Yamakido M. Hypercoagulability and secondary hyperfibrinolysis may be related to abnormal lipid metabolism in patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 1997; 76: 56-61.
25. Vaziri ND, Shah GM, Winer RL i sur. Coagulation cascade, fibrinolytic system, antithrombin III, protein C and protein S in patients maintained on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Thromb Res* 1989; 53: 173-80.
26. Małyszko J, Małyszko JS, Myśliwiec M. Comparison of hemostasis between CAPD and HD patients. *Perit Dial Int* 2001; 21: 158-65.
27. Locatelli F, Del Vecchio L, Manzoni C. Morbidity and mortality on maintenance hemodialysis. *Nephron* 1998; 80: 380-400.
28. Kario K, Matsuo T, Yamada T, Matsuo M. Increased tissue factor pathway inhibitor levels in uremic patients on regular hemodialysis. *Thromb Haemostas* 1994; 71: 275-9.
29. Booth NA. TAFI meets the sticky ends. *Thromb Haemost* 2001; 85: 1-2.
30. Haznedaroglu IC, Erdem Y, Dundar S, Caglar S, Kirazli S. TAT and PAP in hemodialysis patients: two cats in a bag? *Thromb Res* 1995; 80: 447-9.
31. Tomura S, Nakamura Y, Doi M i sur. Fibrinogen, coagulation factor VII, tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-1, and lipid as cardiovascular risk factors in chronic hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 848-54.
32. Alwakeel J, Gader AM, Hurieb S, al-Momen AK, Mitwalli A, Abu Aisha H. Coagulation inhibitors and fibrinolytic parameters in patients on peritoneal dialysis and haemodialysis. *Int Urol Nephrol* 1996; 28: 255-61.
33. Opatrný K Jr, Zemanová P, Mares J i sur. Fibrinolysis defect in long-term hemodialysis patients with type 2 diabetes mellitus and its relation to metabolic disorder. *Am J Nephrol* 2002; 22: 429-36.
34. Inoue A, Wada H, Takagi M i sur. Hemostatic abnormalities in patients with thrombotic complications on maintenance hemodialysis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2000; 6: 100-3.
35. Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation* 2000; 101: 1206-18.
36. Muller I, Seyfarth M, Rudiger S i sur. Effect of a high loading dose of clopidogrel on platelet function in patients undergoing coronary stent placement. *Heart* 2001; 85: 92-3.
37. Washam JB, Adams GL. Risks and benefits of antiplatelet therapy in uremic patients. *Adv Chronic Kidney Dis* 2008; 15: 370-7.
38. Hiremath S, Holden RM, Fergusson D, Zimmerman DL. Antiplatelet medications in hemodialysis patients: a systematic review of bleeding rates. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1347-55.
39. Steinhubl SR, Bhatt DL, Brennan DM i sur. Aspirin to prevent cardiovascular disease: The association of aspirin dose and clopidogrel with thrombosis and bleeding. *Ann Intern Med* 2009; 150: 379-86.
40. Fox KA, Mehta SR, Peters R i sur. Clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent ischemic events trial: benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: The Clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent ischemic events (CURE) trial. *Circulation* 2004; 110: 1202-8.
41. Kaufman JS, O'Connor TZ, Zhang JH i sur. Randomized controlled trial of clopidogrel plus aspirin to prevent hemodialysis access graft thrombosis. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2313-21.
42. Chassot PG, Marcucci C, Delabays A, Spahn DR. Perioperative antiplatelet therapy. *Am Fam Physician* 2010; 82: 1484-9.
43. Engelen S, Sinnaeve P, Van Damme H, Verhamme P. Antiplatelet therapy in the perioperative period. *Acta Anaesthesiol Belg* 2010; 61: 139-43.
44. Michelson AD. Platelet function testing in cardiovascular diseases. *Circulation* 2004; 110: 489-93.
45. Harbrecht U. Old and new anticoagulants. *Hamostaseologie* 2011; 31: 21-7.
46. Dager WE, Kiser TH. Systemic anticoagulation considerations in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010; 17: 420-7.
47. Nutescu EA, Spinler SA, Wittkowsky A, Dager WE. Low-molecular-weight heparins in renal impairment and obesity: available evidence and clinical practice recommendations across medical and surgical settings. *Ann Pharmacother* 2009; 43: 1064-83.
48. Gómez-Outes A, Suárez-Gea ML, Lecumberri R, Rocha E, Pozo-Hernández C, Vargas-Castrillón E. New parenteral anticoagulants in development. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2011; 5: 33-59.
49. Benmira S, Banda ZK, Bhattacharya V. Old versus new anticoagulants: focus on pharmacology. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov* 2010; 5: 120-37.
50. Holden RM, Harman GJ, Wang M, Holland D, Day AG. Major bleeding in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 105-10.
51. Morrissey PE, Ramirez PJ, Gohh RY i sur. Management of thrombophilia in renal transplant patients. *Am J Transplant* 2002; 2: 872-6.
52. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 112-9.
53. Sartori MT, Rigotti P, Marchini F i sur. Plasma fibrinolytic capacity in renal transplant recipients: effect of steroid-free immunosuppression therapy. *Transplantation* 2003; 75: 994-8.

54. Forsythe JL. Graft function and other risk factors as predictors of cardiovascular disease outcome. *Transplantation* 2001; 72: 16-9.
55. Irish A. Hypercoagulability in renal transplant recipients. Identifying patients at risk of renal allograft thrombosis and evaluating strategies for prevention. *Am J Cardiovasc Drugs* 2004; 4: 139-49.
56. Turunen AJ, Lindgren L, Salmela KT, Kyllonen LE, Petäjä J, Pesonen EJ. Intragraft coagulation events and delayed graft function in clinical renal transplantation. *Transplantation* 2008; 85: 693-9.
57. Artz MA, Boots JM, Ligtenberg G i sur. Improved cardiovascular risk profile and renal function in renal transplant patients after randomized conversion from cyclosporine to tacrolimus. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1880-8.
58. Patrassi GM, Sartori MT, Rigotti P i sur. Reduced fibrinolytic potential one year after kidney transplantation. Relationship to long-term steroid treatment. *Transplantation* 1995; 59: 1416-20.
59. Segarra A, Chacón P, Martínez-Eyarre C i sur. Circulating levels of plasminogen activator inhibitor type-1, tissue plasminogen activator, and thrombomodulin in hemodialysis patients: biochemical correlations and role as independent predictors of coronary artery stenosis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1255-63.
60. Baker LR, Tucker B, Kovacs IB. Enhanced in vitro hemostasis and reduced thrombolysis in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplantation* 1990; 49: 905-9.
61. Levi M, Wilmsink J, Büller HR, Surachno J, ten Cate JW. Impaired fibrinolysis in cyclosporine-treated renal transplant patients. Analysis of the defect and beneficial effect of fish-oil. *Transplantation* 1992; 54: 978-83.
62. Vanrenterghem Y, Roels L, Lerut T i sur. Thromboembolic complications and haemostatic changes in cyclosporin-treated cadaveric kidney allograft recipients. *Lancet* 1985;1: 999-1002.
63. Voss BL, Hamilton KK, Samara EN, McKee PA. Cyclosporine suppression of endothelial prostacyclin generation. A possible mechanism for nephrotoxicity. *Transplantation* 1988 ;45: 793-6.
64. Abramowicz D, Pradier O, Marchant A i sur. Induction of thromboses within renal grafts by high-dose prophylactic OKT3. *Lancet* 1992; 339: 777-8.
65. Pradier O, Marchant A, Abramowicz D i sur. Pro-coagulant effect of the OKT3 monoclonal antibody: involvement of tumor necrosis factor. *Kidney Int* 1992; 42: 1124-9.

S U M M A R Y

DISORDERS OF HEMOSTASIS IN CHRONIC RENAL FAILURE AND RENAL TRANSPLANTATION

E. GOLUŽA, M. GRKOVIĆ TOPALOVIĆ, T. HUDOLIN¹,
S. KONOSIĆ, I. BAČAK KOCHMAN and M. PERIĆ

Zagreb University Hospital Center, Department of Anesthesiology, Resuscitation
and Intensive Care and ¹Department of Urology, Zagreb, Croatia

The presence of end-stage renal disease (ESRD) has been associated with profound clinical effects on hemostasis ranging from thrombosis to bleeding complications. The pathogenesis of uremic bleeding is multifactorial. It has been attributed to platelet dysfunction, the most important feature, particularly platelet-platelet and platelet-vessel wall interactions. Renal replacement therapy has helped reduce bleeding episodes, but the risk of morbidity and mortality due to hemorrhage persists. Abnormalities of blood coagulation and fibrinolysis predispose uremic patients to hypercoagulable state carrying the risk of atherosclerotic cardiovascular disease and thrombotic complications such as thrombosis of the vascular access wall. There are differences in the measurement of various hemostatic parameters in patients with ESRD concerning treatment with either hemodialysis (HD) or continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). Hemostatic disturbances are overlapped by changes in the coagulation/fibrinolytic system after renal transplantation (RT). Despite the etiology, renal transplant patients are at an increased risk of thromboembolic events as a consequence of prothrombotic clotting and fibrinolytic abnormalities. This hypercoagulable state is to a large extent associated with immunosuppressive drugs. This review will give a summary of views on hemostasis in patients with ESRD and after RT.

Key words: hemostasis, chronic renal failure, renal transplantation

KRONIČNE BOLESTI JETRE U BOLESNIKA S KRONIČNOM BOLESTI BUBREGA

IRENA HRSTIĆ i RAJKO OSTOJIĆ

*Klinički bolnički centar Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu,
Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Zagreb, Hrvatska*

Funkcionalni integritet jetre od vitalne je važnosti za zdravlje svakog pojedinca pa tako i kroničnih bubrežnih bolesnika. Pri evaluaciji bolesti jetre rutinski se određuju aminotransferaze. Njihova serumska koncentracija u kroničnih bubrežnih bolesnika često je na donjoj granici normale te normalne vrijednosti aminotransferaza ne znače nužno i odsustvo bolesti. Prema nekim autorima u praksi je potrebno uvesti „niže“ gornje vrijednosti normale za kronične bubrežne bolesnike. Stadij kronične bolesti jetre izražava se stupnjem fibroze (Ishak ili METAVIR). Kronični virusni hepatitis B i C najznačajniji su komorbiditet u bolesnika s bubrežnom bolesti. Prema preporukama Hrvatske konsenzus konferencije o virusnom hepatitisu terapija se preporuča u kroničnih bubrežnih bolesnika posebno ako su na listi čekanja za transplantaciju bubrega. Odluku o načinu liječenja treba temeljiti na procjeni dobrobiti, ali i rizika terapije. Nealkoholna masna bolest jetre rastući je javnozdravstveni problem a prema novijim saznanjima povezana je i s povećanjem prevalencije i incidencije kroničnog zatajenja bubrega. Ciroza jetre je terminalni stadij bolesti jetre kada reverzibilnost oštećenja više nije moguća. Preživljjenje bolesnika s cirozom jetre ovisno je o Child-Turcotte-Pugh stadiju i najlošije je za bolesnike sa stadijem C što je potrebno imati na umu pri evaluaciji za liječenje transplantacijom bubrega.

Ključne riječi: kronična bolest jetre, kronično zatajenje bubrega, hepatitis B, hepatitis C, nealkoholna masna bolest jetre

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Irena Hrštić, dr. med.
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
Klinički bolnički centar Zagreb
Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju
Kišpatićeva 12,
10000 Zagreb, Hrvatska
Tel: 385 1 2388 304
E-mail: irena.hrstic@gmail.com

UVOD

Morfološki i funkcionalni integritet jetre od vitalne je važnosti za zdravlje svakog pojedinca a posebno oboljelih od kroničnih bolesti bilo kojeg organskog sustava. Opće je poznat klinički entitet „hepatorenalni sindrom“ koji podrazumijeva zatajenje bubrega u bolesnika s terminalnom bolesti jetre ali u ovom preglednom članku bit će riječ o suprotnome, o značenju oštećenja jetre u bolesnika s kroničnim i/ili terminalnim zatajenjem bubrega (KZB i/ili TZB).

Činjenice o jetri

Jetra je najveća žlijezda i drugi organ po veličini u ljudskom organizmu, a ujedno je jedini unutrašnji

organ koji se može regenerirati. U jednoj jedinoj stanici jetre, hepatocitu, odvija se oko 500 biokemijskih procesa u ukupno 12 metaboličkih puteva (metabolizmu bilirubina, porfirina, žučnih kiselina, aminokiselina i proteina, ugljikohidrata, lipida i lipoproteina, hormona, vitamina, elemenata u tragovima te biotransformaciji i detoksifikaciji lijekova i alkohola). Minimalno potrebna količina jetrenog tkiva za obavljanje svih funkcija u zdrave osobe iznosi oko 25-30% u zdrave jetre, dok je postotak to veći što je izraženiji stadij oštećenja u kroničnih bolesti jetre (KBJ) (1,2). Stadij KBJ najbolje odražava stupanj fibroze određen Ishakovim (fibroza maksimalno 6) ili METAVIR (fibroza maksimalno 4) bodovnim sustavom pri patohistološkoj analizi uzorka tkiva jetre dobivenog biopsijom (3,4).

Jetreni enzimi

Serumski enzimi su u bolesnika s TZB često abnormalnih vrijednosti bilo kao posljedica smanjenja ekskrecijske funkcije bubrega bilo zbog prisutnog komorbiditeta. Jetreni enzimi koriste se u dijagnostici bolesti hepatobilijarnog sustava i podrazumijevaju: alanin aminotransferazu (ALT), aspartat aminotransferazu (AST), gama glutamil transpeptidazu (GGT) te alkalnu fosfatazu (AP).

Aminotransferaze (ALT, AST) se rutinski određuju pri evaluaciji bolesti jetre. Njihova serumska koncentracija u bolesnika s KZB, a posebno bolesnika s TZB na programu hemodijalize, često je na donjoj granici normale (5). Patogenetski mehanizam ove pojave nije jasan ali moguće se radi o deficitu piridoksin-a (piridoksin fosfat je neophodan koenzim aminotransferaza) i/ili prisustvu inhibitornih tvari u uremičnog bolesnika. Potonje je potrebno imati na umu prilikom dijagnostičke obrade KBJ, jer normalne vrijednosti aminotransferaza ne znače nužno i odsustvo bolesti što je od posebne važnosti u oboljelih od virusnog hepatitisa. Prema nekim autorima u bolesnika s TZB potrebno je uzeti u obzir „niže“ gornje vrijednosti normale, osobito u oboljelih od virusnog hepatitisa: za ALT 17 IU/L te AST 24 IU/L (6,7).

GGT je uobičajeno normalna u bolesnika s TZB bez KBJ, iako u literaturi postoje podaci da može biti neobjasnjivo povišena u 10% bolesnika s TZB (8).

AP potječe iz jetre, kosti, crijeva i placente, a patološka vrijednost u bolesnika s TZB uglavnom je posljedica pridružene renalne osteodistrofije. Stoga izolirano patološka ALP u bolesnika ne znači nužno KBJ. Za pojednostavljenje određivanje podrijetla patološke vrijednosti potrebno je istodobno odrediti GGT. U slučaju i njezine povišene vrijednosti, uz isključeni hiperparatiroidizam, potrebna je obrada na KBJ.

Ciroza jetre

Ciroza jetre (CJ) je terminalni stadij KBJ i usprkos liječenju osnovne bolesti, a unatoč činjenici o regeneratornoj sposobnosti jetre, u toj fazi nije moguća reverzibilnost oštećenja jetrenog tkiva do potpuno zdrave jetre. Preživljivanje bolesnika s CJ različito je ovisno o stadiju ciroze te ga je neophodno potrebno odrediti prije odluke o liječenju transplantacijom bubrega, neovisno o etiologiji CJ. U kliničkoj su praksi razvijeni brojni sustavi bodovanja za pro-

cjenu funkcionalnog stanja jetre te za procjenu preživljivanja. Najčešće se koristi Child-Turcotte-Pugh (CTP) sustav (tablica 1). Očekivani životni vijek za bolesnike s dobro kontroliranom osnovnom KBJ u A stadiju je 15-20, dok je onih u C stadiju 1-3 godine. CTP sustav koristan je i u procjeni perioperacijske smrtnosti pri abdominalnim zahvatima te je ona za bolesnike u A stadiju 10%, u B stadiju 30%, dok u C stadiju iznosi čak 80% (9).

Tablica 1.

Bodovni sustav Child-Turcotte-Pugh (CTP)

Broj bodova	1	2	3
Stupanj encefalopatije	0	1 i 2	3 i 4
Ascites	Odsutan	Oskudno	Izraženiji
Bilirubin (mg/dL)	1-2	2-3	>3
Za PBC: bilirubin (mg/dL)	1-4	4-10	>10
Protrombinsko vrijeme (INR)	<1,7	1,7-2,3	>2,3
CTP stadij A	5 do 6 bodova		
CTP stadij B	7 do 9 bodova		
CTP stadij C	>10 bodova		

Kronične bolesti jetre

Kronični virusni hepatitis B (KHB) i C (KHC) najznačajniji su komorbiditet u bolesnika s KZB ili TZB. Nealkoholna masna bolest jetre (NAFLD) raštući je javnozdravstveni problem s prevalencijom od 20% do 30% u odrasloj populaciji razvijenih zemalja. Ostale KBJ (autoimune i nasljedne metaboličke) na bolesnike s KZB i/ili TZB imaju značenje samo ako su u fazi ciroze što je opisano u prethodnom odjeljku.

Mogućnost oštećenja bubrega virusom hepatitis B (HBV) dokazana je postojanjem kompleksa HBV antigen-protutijelo, uključivo depozite HBeAg. Tri su oblika bubrežne bolesti: membranska nefropatija, membranoproliferativni glomerulonefritis i nodozni poliarteritis. Prva dva klinička entiteta mogu postojati i u izoliranoj bubrežnoj bolesti (bez izražene bolesti jetre), dok je nodozni poliarteritis povezan sa sistemskim simptomima. Membranska nefropatija češće je u djece u kojih će i puno češće, u odnosu na odrasle, doći do spontanog oporavka po postignutoj serokonverziji, odnosno pri pojavi

anti-HBe protutijela uz nestanak HBeAg (10). Nodozni poliarteritis povezan s HBV-om ima ista klinička obilježja kao i vaskulitis nevezan za virusnu infekciju te se uobičajeno javlja 4 mjeseca nakon HBV zaraze (11). Pri svakoj sumnji na postojanje HBV infekcije potrebna je serološka dijagnostika (HBsAg, anti HBs i anti HBc kao probir), a u slučaju pozitivnog HBsAg i molekularna dijagnostika (HBV DNA) s ciljem procjene aktivnosti virusnog umnažanja i postavljanja indikacije za liječenje. Osim virusne aktivnosti u odluci za liječenje KHB važan je i stadij fibroze koji se određuje patohistološkom analizom uzorka dobivenog biopsijom jetre. Terapija se prema preporukama Hrvatske konzensus konferencije o virusnom hepatitisu iz 2009. godine preporuča u bolesnika s KZB, posebno ako su na listi čekanja za transplantaciju bubrega (12). Liječenje je moguće interferonima ili nukleozidnim analogozima (NA). Odluka o liječenju nije nimalo jednostavna posebno iz razloga što su aktualno dostupni NA nefrotoksični i doziranje im ovisi o stupnju oštećenja bubrežne funkcije. Do sada se u liječenju KHB koriste 5 NA: lamivudin (od 1998. g.), adefovir dipivoksil (od 2002. g.), entekavir (od 2005. g.), telbivudin (od 2006. g.) i tenofovir (od 2008. g.). U Hrvatskoj su u ovom trenutku registrirana samo tri NA: lamivudin, telbivudin i tenofovir (potonji u ovom trenutku nije na listi lijekova HZZO). Pri odluci o vrsti NA u liječenju potrebno je uzeti u obzir njihovu genetsku barijeru te vjerojatnost razvoja rezistencije uz očekivanu duljinu liječenja. Genetska barijera podrazumijeva broj mutacija potrebnih za primarnu rezistenciju lijeka: za lamivudin, adefovir i telbivudin ona iznosi 1, dok je za primarnu rezistenciju na entekavir potrebno prisustvo minimalno 3 mutacije. Za tenofovir još uvijek nisu poznati podatci. Što je liječenje dužeg trajanja, veća je i vjerojatnost pojave rezistencije. Najveća je za lamivudin, a slijede telbivudin i tenofovir (13,14). Primarni cilj liječenja bolesnika s KHB je HBsAg serokonverzija (stvaranje anti-HBs protutijela) što se postiže tek u manje od 3% liječenih. Alternativni cilj liječenja je maksimalno moguća supresija virusnog umnažanja, jer se time smanjuje vjerojatnost progresije bolesti, ali i nastanak hepatocelularnog karcinoma (HCC). Dužinu liječenja nije moguće jasno utvrditi te se preporučuju 3-mjesečne kontrole viremije u cilju procjene učinkovitosti primjenjenog lijeka. Primarni neučinak primjenjenog NA podrazumijeva nepostizanje sniženja virusnog umnažanja za >1 log u odnosu na viremiju prije početka liječenja. U navedenoj situaciji preporuča se prekid liječenja i promjena protokola. O liječenju interferonima postoji relativno malo podataka. Nije

nevažno za spomenuti da su nuspojave u dijaliziranih bolesnika mnogo češće. U posljednje vrijeme dobri su rezultati postignuti primjenom pegiliranog interferona (PEG INF alfa-2a), a i nuspojave su bile rjeđe. Što se tiče liječenja bubrežne bolesti u većine bolesnika s glomerulonefritisom ne preporuča se liječenje imunosupresivnim lijekovima. Bolesnici s vaskulitisom ili brzo progresivnim glomerulonefritisom kandidati su za kratkotrajnu terapiju s glukokortikoidima nakon čega se može provesti liječenje jednim od navedenih antivirusnih lijekova (15).

Povezanost virusa hepatitis C (HCV) i bubrežne bolesti do sada je jasno poznata s miješanom krioglobulinemijom, dok za membranoproliferativni glomerulonefritis i membransku nefropatiju još uvijek postoje dvojbe. Glomerularna bolest može se pojaviti i u transplantiranom bubregu u obliku bubrežne trombotske mikroangiopatije ili kao atipično celularno odbacivanje presatka. Kao i u HBV zaraze, u bolesnika sa sumnjom na HCV potrebna je serološka dijagnostika. U anti-HCV pozitivnih pojedinaca postojanje bolesti utvrđuje se molekularnom dijagnostikom (HCV RNA: kvalitativno, kvantitativno i genotipizacija). Za definitivnu odluku o liječenju poželjno je, ali ne i neophodno, učiniti biopsiju jetre radi procjene stadija bolesti (stupanj fibroze). Aktualni standard liječenja KHC je kombinirana terapija pegiliranim interferonom (PEG IFN) i ribavirinom (Rib). Dužina liječenja ovisi o genotipu infekcije. Liječenje KHC u bolesnika s KZB nije nimalo jednostavno jer smanjenjem glomerularne filtracije raste poluvrijeme života a time i serumska koncentracija i interferona i ribavirina. Bolesnike s KHC i membranoproliferativnim glomerulonefritisom treba liječiti, ali se PEG IFN ne preporuča u onih s glomerularnom filtracijom manjom od 15 mL/min, a Rib u onih s manjom od 50 mL/min. Ne manje važno je spomenuti da primjena interferona u bolesnika s transplantiranim bubregom može povećati rizik odbacivanja presatka. Terapija se prema preporukama Hrvatske konzensus konferencije o virusnom hepatitisu iz 2009. godine preporuča u bolesnika na programu konične hemodialize neovisno o stadiju fibroze (12). Odluku o liječenju treba temeljiti na mogućoj dobrobiti i riziku terapije i pri tome treba uzeti u obzir očekivano trajanje života, popratne bolesti te mogućnost transplantacije bubrega. Prema studiji na 175 bolesnika na hemodializiji jasno je dokazano da HCV infekcija značajno smanjuje životni vijek u odnosu na neinficirane bolesnike te da ih 17,5% razvija cirozu u roku od 10 godina od početka li-

ječenja hemodializom (16). Liječenje interferonom bolesnika s transplantiranim bubregom treba provesti samo ako je dobrobit terapije bitno veća od rizika odbacivanja presatka, primjerice u bolesnika s fibrozirajućim kolestatskim hepatitisom (17). HCV infekcija nije kontraindikacija za transplantaciju bubrega.

Novija saznanja ukazuju da je NAFLD povezan s povećanjem prevalencije i incidencije KZB neovisno o drugim rizičnim čimbenicima za NAFLD (debljina, hipertenzija, šećerna bolest, dislipidemija). Prepostavlja se da NAFLD ima ulogu i u patogenezi KZB preko povećanog otpuštanja pro-inflamatornih i/ili pro-koagulacijskih medijatora iz upalno promijjenjenog steatotičnog parenhima jetre (18). Kliničko značenje tog saznanja primarno je u činjenici da bi rutinsko ultrazvučno otkrivanje masne jetre (steatoza) trebalo potencirati pretraživanje za druge rizične faktore za razvoj KZB u pojedinca a ne samo koncentrirati se na praćenje progresije jetrene bolesti. Cilj liječenja NAFLD bolesnika s KZB ili bez KBZ je isti: redukcija tjelesne težine dijetom i pojačanjem fizičke aktivnosti uz liječenje svakog pojedinog entiteta metaboličkog sindroma: šećerna bolest, dislipidemija i hipertenzija. Preliminarni rezultati ukazuju da pozitivan učinak u liječenju NFLD imaju i anti-oksidansi, anti-citokini i hepatoprotektivi (19,20).

LITERATURA

- Dahm F, Georgiev P, Clavien PA. Small-for-size syndrome after partial liver transplantation: definition, mechanisms of disease and clinical implications. *Am J Transplant* 2005; 5: 2605-10.
- Nagasue N, Yukaya H, Ogawa Y, Kohno H, Nakamura T. Human liver regeneration after major hepatic resection: a study of normal liver and livers with chronic hepatitis and cirrhosis. *Ann Surg* 1987; 206: 30-9.
- Ishak K, Baptista A, Bianchi L i sur. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22: 696-9.
- Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C: the OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOS-VIRC groups. *Lancet* 1997; 349: 825-32.
- Fabrizi F, Lunghi G, Finazzi S i sur. Decreased serum aminotransferase activity in patients with chronic renal failure: Impact on the detection of viral hepatitis. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 1009-15.
- Hung KY, Lee KC, Yen CJ, Wu KD, Tsai TJ, Chen WY. Revised cutoff values of serum aminotransferase in detecting viral hepatitis among CAPD patients: Experience from Taiwan, an endemic area for hepatitis B. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 180-3.
- Espinosa M, Martin-Malo A, Alvarez de Lara MA, Soriano S, Aljama P. High ALT levels predict viremia in anti-HCV-positive HD patients if a modified normal range of ALT is applied. *Clin Nephrol* 2000; 54: 151-6.
- Fine A, McIntosh WB. Elevation of serum gamma-glutamyl transpeptidase in end-stage chronic renal failure. *Scott Med J* 1975; 20: 113.
- Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60: 646-9.
- Lai KN, Li PK, Lui SF i sur. Membranous nephropathy related to hepatitis B virus in adults. *N Engl J Med* 1991; 324: 1457-63.
- Guillevin L, Lhote F, Cohen P i sur. Polyarteritis nodosa related hepatitis B virus. A prospective study with long-terms observation of 41 patients. *Medicine (Baltimore)* 1995; 4: 238-53.
- Ostojić R, Vince A, Hrštić I i sur. Viral hepatitis. Croatian consensus conference-2009. *Acta Med Croatica*. 2009; 63: 349-57.
- Fontaine H, Thiers V, Chretien Y i sur. HBV genotypic resistance to lamivudine in kidney recipients and hemodialyzed patients. *Transplantation* 2000; 69: 2090-4.
- Lai, CL, Gane, E, Liaw i sur. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2007; 357: 2576-88.
- Kes P, Slaviček J. Hepatitis B virus and chronic progressive kidney disease. *Acta Med Croatica* 2009; 63: 397-402.
- Espinosa M, Martin-Malo A, Alvarez de Lara MA, Aljama P. Risk of death and liver cirrhosis in anti-HCV-positive long-term haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1669-74.
- Kes P, Slaviček J. Hepatitis C virus and chronic progressive kidney disease. *Acta Med Croatica* 2009; 63: 431-6.
- Targher G, Chonchol M, Zoppini G, Abaterusso C, Bonora E. Risk of chronic kidney disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease: Is there a link? *J Hepatol* 2010; [Epub ahead of print]
- de Alwis NMW, Day CP. Nonalcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears. *J Hepatol* 2008; 48: S104-S112.
- Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV i sur. NASH CRN. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010; 362: 1675-85.

S U M M A R Y

CHRONIC LIVER DISEASES IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

I. HRSTIĆ and R. OSTOJIĆ

Zagreb University Hospital Center, Department of Gastroenterology and Hepatology, Zagreb, Croatia

The morphological and functional integrity of the liver is vital to human health in general as well as to patients with renal disease. Any chronic liver disease will eventually lead to liver insufficiency. Liver enzymes are routinely measured to assess liver function in patients with or without renal failure. The use of standard reference values of aminotransferases to help detect liver disease is less useful in patients on chronic dialysis therapy. Some investigators have suggested that, to increase the sensitivity of liver function tests among dialysis patients, lower "normal" values of aminotransferases should be adopted. Liver biopsy may be helpful for assessing the activity and severity of liver disease, especially in chronic viral liver diseases. The most widely used scores are Ishak (6-point scale) and METAVIR (4-point scale). The most important chronic liver diseases associated with chronic renal disease are hepatitis B and C. Several types of renal disease have been recognized: mixed cryoglobulinemia, membranoproliferative glomerulonephritis, membranous nephropathy and polyarteritis nodosa. In any patient first ever diagnosed with any of the mentioned features, serologic and molecular tests for hepatitis B and/or C should be done. There is limited information on the treatment of HBV-associated renal diseases. Nonrandomized studies suggest that antiviral therapy may be beneficial in patients with glomerular disease or vasculitis due to HBV. According to Croatian National Guidelines for Hepatitis B and C, treatment with antiviral drug is recommended for patients with chronic renal disease, especially those on the waiting list for kidney transplantation. Decision on the type and duration of treatment is based on the level of viremia and biochemical and histological activity of liver disease. Several antiviral drugs are currently used for hepatitis B: pegylated interferon alpha-2a and nucleot(z)id analogues. The choice of analogues is based on their genetic barrier and resistance. The probability to develop resistance is much higher in prolonged treatment, more than 1 year. To avoid it, regular check-ups are mandatory. First check-up is recommended after 12 weeks of treatment to detect the possible primary resistance to treatment. Similar approach is used in patients with hepatitis C. Today's standard of care is treatment with a combination of pegylated interferon alpha and ribavirin. Serum concentration of both drugs rises in patients with impaired renal function. The dosage should be corrected according to the glomerular filtration rate. Treatment with pegylated interferon alpha is not recommended in patients with glomerular filtration rate less than 15 mL/min and ribavirin less than 50 mL/min. Recent evidence suggest that nonalcoholic fatty liver disease is associated with an increased prevalence and incidence of chronic renal disease. Current treatment recommendations for nonalcoholic fatty liver disease are limited to weight reduction and treatment of any component of the metabolic syndrome. Liver cirrhosis is the terminal stage of any chronic liver disease. Mortality differs according to the stage of cirrhosis evaluated with Child-Turcotte-Pugh score. The worst prognosis have patients with grade C cirrhosis, which should be borne in mind when evaluating patients with terminal renal disease for treatment with kidney transplantation.

Key words: chronic liver disease, chronic renal disease, hepatitis B, hepatitis C, nonalcoholic fatty liver disease

POVEZANOST VIRUSNIH BOLESTI I TUMORA NAKON TRANSPLANTACIJE BUBREGA

NIKOLINA BAŠIĆ-JUKIĆ, LJUBICA BUBIĆ-FILIPI, VESNA LOVČIĆ¹,
IVA RATKOVIĆ i PETAR KES

*Klinički bolnički centar Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zavod za nefrologiju,
arterijsku hipertenziju i dijalizu, Zagreb i ¹Centar za dijalizu, Opća bolnica Bjelovar, Bjelovar, Hrvatska*

Uporaba imunosupresijskih lijekova povezuje se s povećanom učestalosti različitih zločudnih bolesti. Etiologija posttransplantacijskih zločudnih bolesti je multifaktorska te uključuje i oslabljen imunološki odgovor na različite virusne infekcije, neodgovaraće uklanjanje oštećenih stanica, kao i oslabljenu mogućnost popravka lomova DNK. Među virusima koji se povezuju s pojavom tumora nakon transplantacije bubrega ubrajaju se EBV, HHV-8, virus Merkelevoj stanice, virusi hepatitisa B i C, te BK virus. CMV se povezuje s karcinomom debelog crijeva. Dosadašnje se spoznaje uglavnom temelje na pojedinačnim slučajevima opisanim u literaturi. Potrebna su daljnja istraživanja kojima bi se potvrdila povezanost virusnih infekcija s razvojem tumora nakon transplantacije bubrega.

Ključne riječi: transplantacija bubrega, virus, tumor, imunosupresija

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Nikolina Bašić-Jukić, dr. med.

Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju i dijalizu
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatićeva 12
10000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: nina_basic@net.hr

UVOD

Transplantacija bubrega je metoda izbora u nadomeštanju bubrežne funkcije u svih bolesnika koji nemaju kontraindikacije za operativni zahvat i/ili primjenu imunosupresije. Brojne studije pokazuju da je transplantacija bubrega povezana s boljim preživljnjem bolesnika u odnosu na dijalizu, a bolesnici imaju i bolju kvalitetu života. Nakon godinu dana od transplantacije postiže se i značajna korist za društvo u cjelini budući da je uspješna transplantacija bubrega najjeftinija metoda nadomeštanja bubrežne funkcije.

Sprječavanje akutnog odbacivanja transplantiranog bubrega postiže se uporabom imunosupresijskih lijekova. U eri suvremene imunosupresije, kada je na tržištu dostupan veliki broj različitih lijekova, akutna odbacivanja su manje značajan problem, a u prvi plan izbjiga problem razvoja komplikacija imunosupresijske terapije i dugotrajnog preživljjenja presatka i primatelja.

Uporaba imunosupresijskih lijekova povezuje se s povećanom učestalosti različitih zločudnih bolesti.

Kao čimbenici rizika za razvoj tumora osim intenziteta i trajanja imunosupresije, izlaganja suncu za tumore kože, kao proonkogeni se čimbenici navode i virusne bolesti, ali i osnovna bubrežna bolest primatelja (primjerice endemska nefropatijska) (1). Dakle, etiologija posttransplantacijskih zločudnih bolesti je multifaktorska te uključuje i oslabljen imunološki odgovor na različite virusne infekcije, neodgovarajuće uklanjanje oštećenih stanica, kao i oslabljenu mogućnost popravka lomova DNK (deoksiribonukleinska kiselina).

U ovom radu donosimo pregled virusnih infekcija koje mogu doprinositi razvoju tumora nakon transplantacije bubrega.

EPSTEIN BARROV VIRUS

Posttransplantacijska limfoproliferativna bolest

Epstein Barrov virus pripada skupini herpes virusa. Povezuje se s infektivnom mononukleozom i Burkittovim limfomom. U bolesnika s infektivnom

mononukleozom se relativno često susreću patološke promjene na bubrežima i to najčešće proteinurija i/ili hematurija, dok su u bolesnika s Burkittovim limfomom bubrežne komplikacije rijetke. Nakon transplantacije bubrega EBV postaje izuzetno važan patogen koji se povezuje s razvojem tumora limfoidnih organa.

Pojmom posttransplantacijske limfoproliferativne bolesti (PTLD, od engl. PostTransplantation Lymphoproliferative Disease) je obuhvaćena heterogena skupina limfoproliferativnih bolesti koje se javljaju u bolesnika s transplantiranim organom. Većina potječe od B-limfocita, dok se T-stanični limfomi susreću izuzetno rijetko. Osobito su rijetki slučajevi T-staničnog limfoma povezani s EBV infekcijom. Do sada je opisano svega 16 takvih bolesnika. Bolest može zahvatiti gastrointestinalni trakt, pluća, koštanu srž, slezenu, kožu ili jetru. Smatra se da EBV može utjecati na izraženost CD21 receptora na T-limfocitima potičući malignu alteraciju. Liječenje uključuje kombinaciju kirurškog pristupa, smanjivanja doze imunosupresijskih lijekova, kemoterapiju i/ili zračenje. Jednogodišnje se preživljenje bolesnika kreće oko 50% (2).

Dockrell i sur. su u pregledu literature od 21 istraženog slučaja T staničnog limfoma u 8 slučajeva imali potvrđenu EBV infekciju (38%) (3). Istraživači zaključuju da je većina PTLD potaknuta EBV infekcijom zbog gubitka imunološke kontrole EBV-pozitivnih B limfocita. Prema tome, čimbenici rizika za razvoj PTLD su odraz nedostatka EBV imunosti i uključuju mlađu dob, izostanak kontakta s EBV prije transplantacije, stupanj i tip imunosupresije, vrstu transplantacije i vrijeme nakon transplantacije. PTLD se najčešće javlja unutar prve godine nakon transplantacije kada je i najjači intenzitet imunosupresije (4).

U bolesnice kojoj je učinjena druga transplantacija bubrega, 6 mjeseci nakon transplantacije smo verificirali kožni T stanični PTLD (5). Također smo opisali slučaj bolesnice s PTLD u zidu limfocele. Bolesnica je imala pozitivan EBV IgG prije transplantacije. Patohistološka analiza je pokazala da se radi o EBV-pozitivnom, CD-20 pozitivnom limfomu (6).

Kolorektalni karcinom

Pozitivan EBV je pronađen u čak 30,6% uzoraka kolorektalnog karcinoma u bolesnika s transplantiranim bubregom (7). Tek preostaje odrediti kliničko značenje navedenog nalaza i ispitati moguću uzročnu povezanost između EBV i kolorektalnog karcinoma.

KAPOSIJEV SARKOM I HUMANI HERPES VIRUS-8

Humani herpes virus-8 pripada skupini herpes virusa. Prisutan je u svim oblicima Kaposijevog sarkoma: klasičnom, endemskom i posttransplantacijskom obliku. Prenosi se s darivatelja na primatelja bubrega ili srca (8). U skupini bolesnika s transplantiranim bubregom iz Saudijske Arabije specifična anti-HHV-8 protutijela su bila prisutna u 92% bolesnika s KS u odnosu prema 28% bolesnika bez tumora (9). U studiji koja je pratila 400 primatelja bubrega, 32 je u vrijeme transplantacije imalo protutijela protiv HHV-8. Nakon tri godine praćenja, u skupini bolesnika s negativnim protutijelima nije bilo slučajeva KS, dok je 28% HHV-8 pozitivnih bolesnika razvilo KS (10). Mi smo do sada zabilježili 5 slučajeva Kaposijevog sarkoma, ali nismo bili u mogućnosti odrediti HHV-8.

Na temelju dosadašnjih spoznaja o povezanosti HHV-8 i razvoja Kaposijevog sarkoma nakon transplantacije, bilo bi korisno odrediti HHV-8 status prije transplantacije bubrega. Takvim bi bolesnicima trebalo preporučiti transplantaciju nižeg imunološkog rizika kako bi se smanjila vjerovatnost razvoja zločudne bolesti. Imunosupresijski protokol u bolesnika s pozitivnim HHV-8 bi trebalo temeljiti na primjeni mTOR inhibitora.

mTOR inhibitori (sirolimus, everolimus) djeluju kao inhibitori VEGF (od engl. Vascular Epithelial Growth Factor). Kako je Kaposijev sarkom u svojoj osnovi vaskularni tumor, mTOR inhibitori mogu dovesti do potpunog povlačenja tumorskih promjena, uz očuvanje funkcije presatka.

U našoj je ustanovi liječeno 5 bolesnika s Kaposijevim sarkomom nakon transplantacije bubrega. Poslije uvođenja sirolimusa u imunosupresijske protokole, liječenje Kaposijevog sarkoma značajno je napredovalo budući da sirolimus dovodi do povlačenja tumoroznih promjena (11).

PLANOCELULARNI KARCINOM KOŽE I HUMANI PAPILOMA VIRUS

HPV DNA se može dokazati u 65-90% tumora kože koji se razviju nakon transplantacije bubrega (12-14). Često je unutar pojedine tumorske tvorbe prisutno više različitih tipova HPV (15). Budući da se HPV često nalazi i u bradavicama, folikulima dlake i keratotičnim lezijama, podjednako u bolesnika s

tumorom kože ili bez tumora kože, još uvijek nema sigurnih dokaza o uzročnoj povezanosti HPV s razvojem tumora kože u bolesnika s transplantiranim bubregom.

VIRUS MERKELOVIH STANICA

Tumor Merkelovih stanica (TMS) je rijedak, agresivan tumor kože neuroendokrinog podrijetla. Povjavnost mu raste s dobi, a dvostruko se češće javlja u muškaraca. Smatra se da važnu ulogu u razvoju tumora Merkelovih stanica ima izlaganje ultraljubičastom zračenju. Učestalost TMS je povećana u populaciji imunokompromitiranih bolesnika. Nedavno je u bolesnika s TMS identificiran genom novog polioma virusa veličine 5387 parova baza koji je nazvan polioma virusom Merkelovih stanica (16). Antigeni virusa bili su prisutni u 40,5% bolesnika s TMS u samo 0,9% ljudi iz kontrolne skupine. U bolesnika koji su razvili metastatsku bolest, širenju bolesti je prethodio porast titra tumorskih antigena (17). Mi smo zabilježili jedan slučaj tumora Merkelovih stanica kože lica u bolesnika s transplantiranim bubregom, ali nismo bili u mogućnosti odrediti virus Merkelovih stanica.

jetre), a 25 na 100,000 osoba-godina među primateljima jetre. Čimbenici rizika za razvoj HCC među primateljima solidnih organa (bez jetre) bili su HBs antigenemija, HCV infekcija i dijabetes melitus (19). Tajvan je zemlja s endemskim područjima HBV infekcije zbog čega je u toj zemlji HCC najčešći tumor u posttransplantacijskom razdoblju (20,21). U retrospektivnoj studiji provedenoj u Argentini od 534 primatelja bubrega, šestero je razvilo HCC (1,12%), odnosno 2,29% primatelja s kroničnim virusnim hepatitism. Petorica bolesnika su bila muškog spola, svi s kroničnim virusnim hepatitism (3 HBV, 1 HCV i 2 HBV i HCV). Hepatocelularni karcinom je dijagnosticiran 45 do 244 mjeseca nakon transplantacije. Ukupno preživljene nakon dijagnoze HCC je iznosilo u prosjeku 4,5 mjeseca (raspon 1-12 mjeseci) (22). Svi su bolesnici dijagnosticirani u uznapredovalom stadiju bolesti, što pokazuje da bolesnike s kroničnim virusnim hepatitism treba redovito pratiti kako bi se eventualan razvoj tumora otkrilo u ranoj fazi.

U Hong Kongu hepatocelularni karcinom čini 20% svih malignih bolesti u primatelja bubrega zbog endemske rasprostranjenosti HBV u tom području. Chok i sur. su pokazali da se redovitim praćenjem bolesnika (alfa-fetoprotein i UZV jetre) tumor otkriva u subkliničkom stadiju i čime se postiže značajno bolje preživljene (do 64 mjeseca) (23).

HEPATOCELULARNI KARCINOM I VIRUSI HEPATITISA B I C

Infekcija hepatitisom B i/ili C je u bolesnika na kroničnom programu dijalize u vrijeme prije uporabe eritropoetina bila relativno česta prvenstveno zbog potrebe za učestalim transfuzijama koncentrata eritrocita u ispravljanju anemije. U današnje vrijeme udio bolesnika s HBV ili HCV infekcijom u razvijenim zemljama u stalnom opadanju zbog primjene eritropoetina, ali i strogih mjera nadzora sprječavanja širenja infekcije u centrima za dijalizu.

U skupini od 32 806 HCV pozitivnih bolesnika, zabilježena su 262 slučaja HCC. Bolesnici s cirozom, azijati i alkoholičari su imali najviši rizik za razvoj HCC. Povećan rizik za razvoj HCC je zabilježen i u bolesnika sa šećernom bolesti, bolesnika starije životne dobi i muškog spola (18).

U registru SAD (223,660 primatelja u razdoblju od 1987. do 2005. godine) zabilježena su 74 slučaja HCC, što daje incidenciju od 6,5 na 100,000 osoba-godina među primateljima solidnih organa (bez

BK VIRUS

BK virus uzrokuje tubulopatiju odgovornu za disfunkciju presatka. Dokazan je i u glomerulima te u jezgrama parijetalnih epitelnih stanica (24). Opisani su i slučajevi vaskulopatije povezane s endotelnim lezijama i zahvaćanjem glomerula uz infekciju BK virusom u bolesnika s transplantiranim bubregom (25).

Wang i sur. su u tri slučaja pronašli povezanost infekcije BK virusom i razvoja tumora uroepitela u bolesnika s transplantiranim bubregom (26). BK virus kao uzročnik papilarnog karcinoma bubrega je naglašen i u slučaju transplantacije bubrega sa živog odraslog darivatelja na dijete (27). BK virus, ali ne i ostali virusi (herpes simpleks 1-2, citomegalovirus (CMV), Epstein-Barrov virus (EBV), i varicela zoster), dokazan je u tumoru bubrežnih stanica transplantiranog bubrega, ali i u tkivu metastaza (28) što pruža dokaz za etiološku povezanost BK virusa s tumorima urotrakta u bolesnika s transplantatom.

CMV

Intenzivnija imunosupresijska terapija ima kao posljedicu pojavu oportunističkih infekcija među kojima se osobito često javlja infekcija citomegalovirusom (CMV) (29,30). U studiji Adanija i sur. svi su bolesnici koji su razvili kolorektalni karcinom unutar 3 mjeseca od transplantacije imali reaktivaciju CMV i EBV infekcije (31). Poznato je da CMV napada sluznicu crijeva i izaziva proljevaste stolice. Tek treba razjasniti ulogu CMV u razvoju tumora sluznice crijeva budući da se radi o virusu koji uzrokuje vakuolizaciju stanica i moguće promjene genoma. Može li utjecati na razvoj neoplazme?

Opisan je slučaj razvoja nefrogenog adenoma uretera u bolesnika nakon transplantacije bubrega. Radi se o benignoj leziji urinarnog trakta za koju se smatra da je posljedica metaplastične reakcije na ozljedu uroepitela. Uglavnom se javlja u mokraćnom mjehuru, a vrlo rijetko u ureteru. Autori opisuju slučaj bolesnika s nefrogenim adenomom uretera u kojem je imunohistokemijski dokazan CMV (32).

ZAKLJUČAK

Virusne infekcije mogu potaknuti razvoj zločudnih bolesti, osobito u skupini imunokompromitiranih bolesnika. Poznavanje virusnog statusa prije transplantacije omogućava poduzimanje preventivnih mjera kako bi se smanjilo rizik za razvoj tumora individualiziranjem imunosupresije. Preporučuje se primjena antivirusne profilakse i uporaba manje intenzivnih imunosupresijskih protokola.

LITERATURA

1. Basic-Jukic N, Hrsak-Puljic I, Kes P i sur. Renal transplantation in patients with Balkan endemic nephropathy. *Transplant Proc* 2007; 39: 1432-5.
2. Sivaraman P, Lye WC. Epstein-Barr virus-associated T-cell lymphoma in solid organ transplant recipients. *Biomed Pharmacother* 2001; 55: 366-8.
3. Dockrell DH, Strickler JG, Paya CV. Epstein-Barr virus-induced T cell lymphoma in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 180-2.
4. Jacobson CA, LaCasce AS. Lymphoma: risk and response after solid organ transplant. *Oncology* 2010; 24: 936-44.

5. Basic-Jukic N, Kes P, Bubic-Filipi L, Coric M. An unusual case of forehead post-transplant lymphoproliferative disease. *Kidney Int* 2008; 73: 136.
6. Basic-Jukic N, Kes P, Coric M, Kastelan Z, Pasini J, Bubic-Filipi L. Posttransplant lymphoproliferative disorder in the wall of a lymphocele: a case report. *Transplant Proc* 2009; 41: 1966-8.
7. Park JM, Choi MG, Kim SW i sur. Increased incidence of colorectal malignancies in renal transplant recipients: a case control study. *Am J Transplant* 2010; 10: 2043-50.
8. Regamey N, Tamm M, Wernli M i sur. Transmission of human herpes virus 8 infection from renal transplant donors to recipients. *N Engl J Med* 1998; 339: 1358-61.
9. Qunibi W, Al-Furayh O, Almeshari K i sur. Serologic association of human herpesvirus eight with post-transplant Kaposi's sarcoma in Saudi Arabia. *Transplantation* 1998; 65: 583-7.
10. Frances C, Mouquet C, Marcelin AG i sur. Outcome of kidney transplant recipients with previous human herpes virus-8 infection. *Transplantation* 2000; 69: 1776-81.
11. Bubic-Filipi Lj, Basic-Jukic N, Pasini J, Kastelan Z, Kes P. Clinical features of Kaposi's sarcoma in Croatian renal transplant recipients. *Prilozi* 2009; 30: 175-84.
12. Harwood CA, Suretheran T, McGregor JM i sur. Human papillomavirus infection and non-melanoma skin cancer in immunosuppressed and immunocompetent individuals. *J Med Virol* 2000; 61: 289-93.
13. Arends MJ, Benton EC, McLaren KM i sur. Renal allograft recipients with high susceptibility to cutaneous malignancy have an increased prevalence of human papillomavirus DNA in skin tumors and greater risk of ano-genital malignancy. *Br J Cancer* 1997; 75: 722-7.
14. MeyerT, Arndt R, Nindl I i sur. Association of human papillomavirus infections with cutaneous tumors in immunosuppressed patients. *Transpl Int* 2003; 16: 146-53,
15. Berkhout RJ, Bouwes Bavinck JN, ter Schegget J. Persistence of human papillomavirus DNA in benign and (pre)malignant skin lesions from renal transplant recipients. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 2087-94.
16. Rollison DE, Giuliano AR, Becker JC. New virus associated with merkel cell carcinoma development. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; 8: 874-80.
17. Paulson KG, Carter JJ, Johnson LG i sur. Antibodies to merkel cell polyomavirus T antigen oncoproteins reflect tumor burden in merkel cell carcinoma patients. *Cancer Res* 2010; 70: 8388-97.
18. Henderson WA, Shankar R, Gill JM i sur. Hepatitis C progressing to hepatocellular carcinoma: the HCV dialysis patient in dilemma. *J Viral Hepat* 2010; 17: 59-64.
19. Hoffmann CJ, Subramanian AK, Cameron AM, Engels EA. Incidence and risk factors for hepatocellular carcinoma after solid organ transplantation. *Transplantation* 2008; 86: 784-90.

20. Hsu NW, Chuang FR, Chen YT, Chen CL, Cheng YF. Hepatocellular carcinoma in kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2010; 42: 811-3.
21. Chuang CH, Chien YS, Cheng YT, Chen YT, Hu TH, Hsieh H. Hepatocellular carcinoma in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2008; 40: 2392-4.
22. Ridruejo E, Mando OG, Davalos M, Diaz C, Vilches A. Hepatocellular carcinoma in renal transplant patients. *Transplant Proc* 2005; 37: 2086-8.
23. Chok KS, Lam CM, Li FK i sur. Management of hepatocellular carcinoma in renal transplant recipients. *J Surg Oncol* 2004; 87: 139-42.
24. Fan WC, King KL, Loong CC, Wu CW. Hepatocellular carcinoma after renal transplantation: the long-term impact of cirrhosis on chronic hepatitis B virus infection. *Transplant Proc* 2006; 38: 2080-3.
25. Nebuloni M, Tosoni A, Boldovini R i sur. BK virus renal infection in a patient with AIDS. *Arch Path Lab Med* 1999; 123: 807-11.
26. Petrogiannis-Haliotis T, Sakoulas G, Kirby J i sur. BK-related polyoma virus vasculopathy in a renal transplant recipient. *N Engl J Med* 2001; 345: 1250-5.
27. Wang HH, Liu KL, Chu SH, Tian YC, Lai PC, Chiang YJ. BK virus infection in association with post-transplant urothelial carcinoma. *Transplant Proc* 2009; 41: 165-6.
28. Emerson LL, Carney HM, Layfield LJ, Sherbotie JR. Collecting duct carcinoma arising in association with BK nephropathy post-transplantation in a pediatric patient. A case report with immunohistochemical and in situ hybridization study. *Pediatr Transplant* 2008; 12: 600-5.
29. Narayanan M, Szymanski J, Slavcheva E i sur. BK virus associated renal cell carcinoma: case presentation with optimized PCR and other diagnostic tests. *Am J Transplant* 2007; 7: 1666-71.
30. Basic-Jukic N, Racki S, Kes P, Mustapic Z. Cytomegalovirus infection in renal transplant recipients. *Acta Med Croatica* 2008; 62 Suppl 1: 69-75.
31. Basic-Jukic N, Kes P, Bubic-Filipi LJ, Puretic Z, Brunetta B, Pasini J. Does mycophenolate mofetil increase the incidence of cytomegalovirus disease compared with azathioprine after cadaveric kidney transplantation? *Transplant Proc* 2005; 37: 850-1.
32. Adani GL, Baccarani U, Lorenzin D i sur. De novo gastrointestinal tumours after renal transplantation: role of CMV and EBV viruses. *Clin Transplant* 2006; 20: 457-60.
33. Hung SY, Tseng HH, Chung HM. Nephrogenic adenoma associated with cytomegalovirus infection of the ureter in a renal transplant patient: presentation as ureteral obstruction. *Transpl Int* 2001; 14:111-4.

S U M M A R Y

ASSOCIATION BETWEEN VIRAL INFECTIONS AND POST-TRANSPLANT MALIGNANCIES IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS

N. BAŠIĆ-JUKIĆ, LJ. BUBIĆ-FILIPI, V. LOVČIĆ, I. RATKOVIĆ and P. KES

Zagreb University Hospital Center and School of Medicine, University of Zagreb,
Department of Nephrology, Arterial Hypertension and Dialysis, Zagreb, Croatia

Immunosuppressive treatment is associated with an increased incidence of different malignant diseases. The etiology of post-transplant malignancies is multifactorial and includes decreased immune response to different viral infections, inappropriate removal of damaged cells, and impaired ability to repair DNA. EBV, HHV-8, Merkel cell virus, hepatitis B virus, hepatitis C virus and BK virus are all considered to be involved in the etiology of post-transplant malignancies. CMV has been considered as a potential causative factor in the development of colon cancer. However, current knowledge is mainly based on case reports. Further studies are needed to establish the causative role of different viruses in the etiology and pathogenesis of different malignant diseases in renal transplant population.

Key words: renal transplantation, virus, malignancy, immunosuppression

NOVI IMUNOSUPRESIVI U TRANSPLANTACIJI BUBREGA

NIKOLINA BAŠIĆ-JUKIĆ i PETAR KES

*Klinički bolnički centar Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu,
Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju i dijalizu, Zagreb, Hrvatska*

Osnovni cilj novih imunosupresijskih protokola je smanjiti toksičnost i poboljšati dugotrajno preživljene presatka i primatelja. Posljednih nekoliko godina u pretkliničkim istraživanjima imunosupresijskih lijekova naziru se rezultati koji bi mogli biti izuzetno značajni. Radi se o nekoliko lijekova koji su trenutačno u fazi II ili fazi III kliničkih istraživanja.

Ključne riječi: transplantacija bubrega, imunosupresija

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Nikolina Bašić-Jukić, dr. med.

Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju i dijalizu
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatićeva 12
10000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: nina_basic@net.hr

UVOD

Prvo desetljeće 21. stoljeća prošlo je bez značajnijih pomaka na polju imunosupresije. Iako su otkriveni brojni potencijalni imunosupresivi, niti jedan se nije uspio profilirati u klinički značajan lijek. Ipak, posljednih nekoliko godina u pretkliničkim istraživanjima se naziru rezultati koji bi mogli biti izuzetno značajni. Radi se o nekoliko lijekova koji su trenutačno u fazi II ili fazi III kliničkih istraživanja. Osnovni cilj novih imunosupresijskih protokola je smanjiti toksičnost i poboljšati dugotrajno preživljene presatka i primatelja.

(IgG1). U fazi II kliničkog istraživanja, belatacept je pokazao jednaku učinkovitost u sprječavanju imunološkog odgovora, ali uz bolju bubrežnu funkciju i histološku sliku nego ciklosporin. Primjenjivan je intravenski (iv) u fiksnoj dozi od 5 ili 10 mg/kg uz indukciju bazilksimabom, mikofenolat mofetilom i steroidima (1). U skupini bolesnika koji su primali visoku dozu lijeka zabilježena su 3 slučaja post-transplantacijske limfoproliferativne bolesti (PTLD), a skupina koja je primala nisku dozu lijeka imala je visoku stopu subkliničkih odbacivanja. Kasnije nisu zabilježeni novi slučajevi PTLD. U tijeku je više istraživanja kojima se pokušava pozicionirati belatacept u transplantacijskim protokolima (protokoli ukidanja ciklosporina, protokoli izbjegavanja steroida) (2).

BIOLOŠKE TVARI

Belatacept

Belatacept je druga generacija fuzijskog imunglobulina koji djeluje kao kompetitivni antagonist CD28. Sastoji se od izmijenjene verzije humanog proteina stanične membrane CTLA4 koji je spojen na konstantnu regiju humanog imunglobulina

U petogodišnjem praćenju koje je obuhvatilo 78 od početna 102 bolesnika liječena belataceptom i 16 od početnih 26 bolesnika liječenih ciklosporinom, istraživana je dugotrajna sigurnost i učinkovitost belatacepta. Teške infekcije su zabilježene u 16% bolesnika liječenih belataceptom, te u 27% bolesnika na ciklosporinu. Neoplazme su zabilježene u 12% bolesnika iz svake od skupina. Teške gastrointestinalne nuspojave bile su češće uz belatacept nego uz

ciklosporin (12 % vs. 8%), dok su teške srčanožilne komplikacije zabilježene rjeđe (2% vs. 12%) (3). Belatacept se povezuje sa smanjenim rizikom razvoja srčanožilnih komplikacija u odnosu prema ciklosporinu (4). Primatelji bubrega darivatelja s proširenim kriterijima liječeni belataceptom imali su jednako preživljjenje presatka i primatelja, bolju funkciju presatka, povećanu učestalost posttransplantacijske limfoproliferativne bolesti, ali i manje srčanožilnih komplikacija od bolesnika koji su primali ciklosporin (5).

Novost u imunosupresiji koja se veže uz belatacept je i potreba za trajnom intravenskom primjenom. Time se povećava logistička potreba transplantacijskog centra, ali i osigurava suradljivost bolesnika. Smatra se da do značajne nesuradljivosti u uzimanju imunosupresijske terapije dolazi u čak 22% bolesnika, što može doprinijeti odbacivanju presatka u 36% primatelja bubrega (7). Ako se zna da loša suradljivost u velikoj mjeri utječe na ishod transplantacije, jasno je da primjenom terapije koja je pod nadzorom transplantacijskog centra takav problem može biti uspješno riješen. S druge strane, dug poluživot lijeka onemogućava trenutačno ukidanje imunosupresije što je ponekad neophodno (primjerice, životno ugrožavajuće sistemske infekcije).

Alefacept

Alefacept je humani LFA-3/IgG1 (od engl. *Lymphocyte Function Associated Antigen*) fuzijski protein koji se veže na CD2 na površini T limfocita i blokira njihovu aktivaciju. Smanjuje broj memorijskih T-limfocita što je ključno u transplantaciji, budući da su memorijске stanice povezane s različitim oblicima tolerancije na lijekove. Alefacept je u Sjedinjenim Američkim Državama odobren za uporabu kod psorijaze. U istraživanima na primatima, alefacept je imao sinergistički učinak sa ciklosporinom i sirolimusom, te odgađao nastup akutnog odbacivanja (8). Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se definiralo ulogu alefacepta u transplantacijskoj medicini.

Efalizumab

Efalizumab je humanizirani CD11a specifični IgG1 koji inhibira LFA-1 (od engl. *Lymphocyte Function Associated Antigen-1*) i blokira pokretanje leukocita destabiliziranjem interakcije među T limfocitima (9). Rezultati istraživanja provedenog na 38 primatelja bubrega su obećavajući, ali su bolesnici liječeni višim dozama efalizumaba i ciklosporina imali visoku učestalost PTLD (8%). Bolesnici su primali

efalizumab u dozi od 0,5 ili 2 mg/kg tjedno supkutano tijekom 12 tjedana uz ciklosporin, mikofenolat mofetil i steroid ili uz polovičnu dozu ciklosporina, sirolimus i steroid. Nakon 6 mjeseci praćenja biopsijom je dokazano akutno odbacivanje presatka u 11% bolesnika. Preživljjenje bolesnika je iznosilo 97%, a presatka 95%. Svi su bolesnici koji su razvili PTLD primali višu dozu efalizumaba i punu dozu ciklosporina. Efalizumab je u obje doze postigao podjednaku saturaciju i modulaciju CD11a receptora (9). Istražuje se primjena nižih doza efalizumaba u protokolima bez ciklosporina (10). I efalizumab je u Sjedinjenim Američkim Državama odobren za liječenje psorijaze od 2003. godine.

Inhibitori Janus kinaze

Janus kinaze (JAK) su citoplazmatske tirozin kinaze koje potiču receptore na površini stanice što su neophodni za imunološki odgovor. U čovjeka su poznata 4 tipa JAK. Mutacija JAK3 se nalazi u kombiniranom sindromu imunodeficijencije (11) što se pokušalo iskoristiti u terapijske svrhe. CP-690550 je inhibitor JAK3. Lijek je prošao fazu II kliničkih ispitivanja. Ispitivan je u dvije doze (2x15 i 2x30 mg/dan vs. takrolimus), u kombinaciji s blokatorom IL-2 receptora, mikofenolat mofetilom i steroidima. U maloj dozi se dobro podnosi, nisu uočeni znakovi nefrotoksičnosti, povećana sklonost zločudnim bolestima niti odgođeno cijeljenje rana. Skupina tretirana visokom dozom lijeka (2x30 mg) imala je povećanu sklonost oportunističkim infekcijama, prevenstveno infekciji citomegalovirusom i BK virusom. U toj su skupini zabilježena 4 slučaja BK nefropatije (od 20 bolesnika), zbog čega je nakon 6 mjeseci toj skupini isključen mikofenolat mofetil, te 4 slučaja CMV infekcije. Ta je kombinacija bila povezana s prekomjernom imunosupresijom. Stopa akutnih odbacivanja i funkcija presatka bile su jednake kao u skupini liječenoj takrolimusom (12). Pokušava se izbjegći blokada JAK2 zbog izazivanja teške anemije. Zabilježen je trend razvoja hiperlipidemije, anemije i neutropenije. Još uvijek nije poznata optimalna doza CP-690550 u transplantaciji bubrega.

NOVE MOLEKULE

ISA247

ISA247 (voclosporin) je polu-sintetski analog ciklosporina. U studijama *in vitro* i istraživanjima na životinjama ISA247 pokazao se snažnjim imunosupresivom od ciklosporina, ali bez nefrotoksičnog

učinka. U studiji kojom je ISA247 u tri različite doze uspoređivana s takrolimusom, sve su skupine imale nisku stopu akutnih odbacivanja, dobri funkciju presatka i smanjen rizik za razvoj poslijetransplantacijskog dijabetesa. Lijek je trenutno u fazi III kliničkih istraživanja uz obećavajuće rezultate (13). Veći afinitet voclosporina za ciklofilin (u odnosu prema ciklosporinu) pripisuje se čvršćim van der Waalsovim silama zbog strukturalnih promjena nastalih modifikacijom postraničnog lanca molekule (14).

Inhibitor protein kinaze C

Protein kinaze C (PKC) su važne u ranoj aktivaciji T limfocita. Miševi s delekcijom u PKC imaju poremećenu T-staničnu imunost (15). AEB071 (sotrastaurin) blokira ranu aktivaciju T limfocita selektivnom inhibicijom PKC. Studija koja je ispitivala sotrastaurin u kombinaciji s mikofenolnom kiselinom, bez ciklosporina, prekinuta je zbog visoke stope akutnih odbacivanja. Prekinuta je i studija koja je ispitivala učinkovitost sotrastaurina u kombinaciji sa standardnom ili smanjenom dozom takrolimusa zbog loše učinkovitosti sotrastaurina nakon konverzije takrolimusa mikofenolnom kiselinom (16). Čini se da se inhibitori protein kinaze C trebaju rabiti uz kalcijneurinske inhibitore. Ispituje se i kombinacija sotrastaurina, everolimusa i steroida.

ZAKLJUČAK

Nakon deseljeća bez većih uspjeha u području imunosupresijske terapije, navedene tvari bude nadu da će se njihovom uporabom postići manje toksična imunosupresija uz poboljšanje preživljjenja presatka i primatelja.

LITERATURA

1. Kahan BD. Frontiers in immunosuppression. *Transplant Proc* 2011; 43: 822-5.
2. Vinceneti F, Larsen C, Durrbach A i sur. Costimulation blockade with belatacept in renal transplantation. *N Engl J Med* 2005; 353: 770-81.
3. Larsen CP, Pearson TC, Adams AB i sur. Rational development of LEA29Y (belatacept), a high-affinity variant of CTLA4-Ig with potent immunosuppressive properties. *Am J Transplant* 2005; 5: 443-53.
4. Vanrentgerhem Y, Bresnahan B, Campistol J i sur. Belatacept-based regimens are associated with improved cardiovascular and metabolic risk factors compared with cyclosporine in kidney transplant recipients (BENEFIT and BENEFIT-EXT studies). *Transplantation* 2011; 91: 976-83.
5. Durrbach A, Pestana JM, Pearson T i sur. A phase III study of belatacept versus cyclosporine in kidney transplants from extended criteria donors (BENEFIT-EXT study). *Am J Transplant* 2010; 10: 547-57.
6. Vincenti F, Blancho G, Durrbach A i sur. Five-year safety and efficacy of belatacept in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1587-96.
7. Prendergast MB, Gaston RS. Optimizing medication adherence: an ongoing opportunity to improve outcomes after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1305-11.
8. Weaver TA, Charafeddine AH, Agarwal A i sur. Alefacept promotes co-stimulation blockade based allograft survival in nonhuman primates. *Nat Med* 2009; 15: 746-9.
9. Vincenti F, Mendez R, Pescovitz M i sur. A phase I/II randomized open-label multicenter trial of efalizumab, a humanized anti-CD11a, anti-LFA-1 in renal transplantation. *Am J Transplant* 2007; 7: 1770-7.
10. Nicolls MR, Gill RG. LFA-1 as a therapeutic target. *Am J Transplant* 2006; 6: 27-36.
11. Saemann MD, Zeyda M, Stulnig TM i sur. Janus kinase-3 (JAK3) inhibition: a novel immunosuppressive option for allogeneic transplantation. *Transpl Int* 2004; 17: 481-9.
12. Busque S, Leventhal J, Brennan DC i sur. Calcineurin-inhibitor-free immunosuppression based on the JAK inhibitor CP-690,550: a pilot study in de novo kidney allograft recipients. *Am J Transplant* 2009; 9: 1936-45.
13. Gaber AO, Busque S, Mulgaonkar S, Gaston R, Jevnikar A, Meier-Kriesche HU. ISA247: a phase IIB multicenter, open label, concentration-controlled trial in de novo renal transplantation (abstract LB06). *Am J Transplant* 2008; 8 (Suppl 2): 336.
14. Kuglstatter A, Mueller F, Kusznir E i sur. Structural basis for the cyclophilin A binding affinity and immunosuppressive potency of E-ISA247 (voclosporin). *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 2011; 67: 119-23.
15. Evenepoel JP, Brinkmann V, Towbin H i sur. Enzymatic and cellular characterization of NVP-AEB071, a novel and selective protein kinase C inhibitor that blocks early T cell activation, and its use to define the role of PKC in T cells (abstract). *Am J Transplant* 2006; 7(Suppl 2): 1026.
16. Budde K, Sommerer C, Becker T i sur. Sotrastaurin, a novel small molecule inhibiting protein kinase C: first clinical results in renal-transplant recipients. *Am J Transplant* 2010; 10: 571-81.

S U M M A R Y

NOVEL IMMUNOSUPPRESSIVE DRUGS IN RENAL TRANSPLANTATION

N. BAŠIĆ-JUKIĆ and P. KES

*Zagreb University Hospital Center and School of Medicine, University of Zagreb,
Department of Nephrology, Arterial Hypertension and Dialysis, Zagreb, Croatia*

The major targets of novel immunosuppressive protocols are decreased toxicity and improved graft and patient survival. Over the last decade, several drugs have been demonstrated to have potential beneficial effect in transplantation. Most of these agents are currently in phase II or III of clinical studies.

Key words: renal transplantation, immunosuppression

ZLOČUDNA BOLEST U POTENCIJALNOG PRIMATELJA BUBREGA - DIJAGNOSTIČKI I TERAPIJSKI IZAZOV

DUBRAVKA MIHALJEVIĆ, NIKOLINA BAŠIĆ-JUKIĆ¹ i MARKO JAKIĆ

Klinički bolnički centar Osijek, Klinika za internu medicinu, Odjel za dijalizu, Osijek i

¹*Klinički bolnički centar Zagreb, Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju i dijalizu, Zagreb, Hrvatska*

Transplantacija bubrega je metoda izbora u liječenju većine bolesnika sa završnim stadijem kronične bubrežne bolesti. Apsolutne kontraindikacije za transplantaciju su: aktivna infekcija, maligna bolest, svaka kronična bolest s očekivanim trajanjem života kraćim od jedne godine, loše kontrolirana psihoza i bolesti ovisnosti. Potencijalni kandidati za transplantaciju bubrega moraju proći detaljan probir radi isključivanja zločudnih bolesti, a pristup svakom bolesniku mora biti individualan. Bolesnici s poznatom zločudnom bolesti nakon vremena čekanja koje ovisi o vrsti tumora i obilježjima bolesnika mogu biti stavljeni u aktivni status na listi čekanja za transplantaciju, ako nema znakova tumora. Takvi bolesnici zahtijevaju pomno praćenje tijekom čekanja na transplantaciju, ali i u poslijetransplantacijskom razdoblju.

Ključne riječi: tumor, dijaliza, završni stadij kronične bubrežne bolesti, transplantacija bubrega, lista čekanja, imunosupresija, citotoksični lijekovi

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Dubravka Mihaljević, dr. med.

Odjel za dijalizu
Klinika za internu medicinu
Klinički bolnički centar Osijek
J. Huttlera 4
31000 Osijek, Hrvatska
E-pošta: dmihaljevic.os@gmail.com

UVOD

Transplantacija bubrega je metoda izbora u liječenju bolesnika sa završnim stadijem kronične bubrežne bolesti (KBB) koja, u usporedbi s dijalizom, poboljšava kvalitetu života i preživljavanje bolesnika (1,2).

Svaki bolesnik liječen dijalizom koji nema kontraindikacija za transplantaciju, potencijalni je primatelj bubrega. Svakog potencijalnog primatelja bubrega je tijekom prijetransplantacijske obrade potrebno pomno obraditi, procijeniti odnos individualnog rizika bolesnika i koristi od transplantacije. Cilj prijetransplantacijske obrade je osim otkrivanja apsolutnih kontraindikacija za transplantaciju bubrega, pronalaženje i liječenje pridruženih bolesti koje mogu utjecati na preživljavanje nakon transplantacije (3,4).

Tijekom čekanja na transplantaciju pojedine pretra-

ge se periodički ponavljaju, a sve promjene zdravstvenog stanja se mora kontinuirano pratiti radi održavanja bolesnika u aktivnom statusu na listi čekanja. Ukupna godišnja stopa smrtnosti bolesnika na listi čekanja za transplantaciju bubrega iznosi 6,3% godišnje, a u bolesnika sa šećernom bolesti starijih od 65 godina veća je od 10% (5).

U cilju ujednačavanja svih postupaka povezanih s transplantacijom bubrega, izrađene su smjenice na temelju najboljih kliničkih iskustava. S obzirom na specifičnosti pojedinih geografskih regija postoje neke specifičnosti u preporučenim postupcima. Tako je i Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju izradilo nacionalne smjernice za transplantaciju bubrega (6) po uzoru na europske smjernice (3).

Cilj obrade je procijeniti individualnu korist transplantacije za preživljavanje kroničnog bubrežnog bolesnika (7).

U ovom radu donosimo osvrt na zločudne bolesti primatelja koje je potrebno otkriti prije transplantacije bubrega, kako se pod imunosupresivskom terapijom ne bi ugrozio bolesnikov život.

ZLOČUDNA BOLEST

Jedna od apsolutnih kontraindikacija za transplantaciju je aktivna zločudna bolest (8). Kao i u općoj populaciji, čimbenici rizika za razvoj tumora su uznapredovala dob, muški spol i izlaganje kancerogenima (pušenje, alkohol, izlaganje suncu) (9). Specifični čimbenici rizika, vezani uz KBB su pothranjenost, metaboličke promjene, dugotrajno lijeчењe dijalizom, retencija kancerogenih tvari, osnovna bubrežna bolest i dosadašnje liječeњe, te imunodeficitno stanje tih bolesnika (10).

Rizk nastanka zločudnih bolesti u bolesnika na bubrežnoj nadomjesnoj terapiji često se uspoređuje s rizikom nastanka zločudnih bolesti u osoba s HIV infekcijom. Smatra se da je razlog toj sličnosti kompromitirana imunost (11), pa su u obje skupine prisutni maligni virusne etiologije. Ipak, četiri su tipa tumora (bubreg, mokračni putevi, štitna žlijezda i multipli mijelom) češća u kroničnih bubrežnih bolesnika prije liječeњa dijalizom, češća su i u bolesnika koji se liječe dijalizom, ali i nakon transplantacije, pa ih se može označiti kao tumore koji su u vezi uz KBB (12, 13).

Neki tumori imaju višu incidenciju u pojedinim skupinama bolesnika liječenih dijalizom (14-17):

1. karcinom bubrega u stečenoj cističnoj bolesti bubrega,
2. karcinom mokračnog mjehura i uretera u endemskoj i analgetskoj nefropatiji, ali i nakon liječeњa ciklofosfamidom,
3. karcinom jetre u oboljelih od hepatitisa B i C,
4. karcinom jezika i cerviksa, pri infekciji humanim papiloma virusom.

Novija su istraživanja pokazala povećani rizik razvoja zločudnih bolesti bolesnika na dijalizi u vezi s dozom zračenja tijekom različitih dijagnostičkih postupaka, posebice u bolesnika koji se nalaze na listi čekanja za transplantaciju bubrega (18). Radovi koji se bave problemom zločudnih bolesti u različitim populacijama bolesnika su uglavnom epidemiološke studije. Nefrolozima je jasno da je veća učestalost navedenih četiriju tipa tumora posljedica same etiologije KBB zbog tumora mokračnog sustava (mokračni putevi i bubreg) ili multiplog mijeloma, dok

su tumori štitnjače uglavnom incidentalomi otkriveni prilikom čestih UZV pregleda vrata zbog patologije paratiroidnih žlijezda.

Vodeći uzrok smrtnosti u dijaliznih bolesnika su srčane bolesti (odgovorne za više od 50% smrti), slijede ih periferna vaskularna bolest, cerebrovaskularna bolest, infekcije (oko 20% smrti), pa zločudna bolest (1/6 smrtnosti od srčane bolesti) (19-21). Jasno je da su tumori značajan čimbenik rizika za smrt bolesnika kojima se bubrežna funkcija nadomiješta dijalizom.

Učestalost zločudnih bolesti nakon transplantacije se povećava, a neke vrste tumora (nemelanomski kožni karcinomi, Kaposijev sarkom, non-Hodgkinov limfom, karcinom usne šupljine i karcinom bubrega) češće su u bolesnika s transplantatom u odnosu na bolesnike na listi čekanja za transplantaciju bubrega (22).

Bolesnici s liječeњem zločudnom bolesti mogu biti kandidati za stavljanje na listu čekanja nakon određenog razdoblja, koje ovisi o obilježjima tumora (tip tumora, stadij i osjetljivost na terapiju), ali i obilježjima bolesnika (23). Vrijeme čekanja za većinu tumora iznosi između 2 i 5 godina, iznimka su bazocelularni karcinom kože, karcinom mokračnog mjehura *in situ*, te neinvazivni papilarni tumori mokračnog mjehura, za koje nema vremena čekanja nakon liječeњa. Preporučeno vrijeme čekanja, bez znakova povrata bolesti, prikazano je u tablici 1 (22).

Zločudne bolesti su jedan od glavnih uzroka umiranja bolesnika s funkcioniрајућim bubrežnim prestatkom (24). Napredak imunosupresivne terapije povezan je s dužim preživljavanjem bolesnika s transplantatom, a time je povećano značenje dugotrajnih komplikacija, među kojima su i tumori (25).

PROBIR MALIGNIH BOLESTI

Vrijednost metoda probira na maligne bolesti projenjuje se kroz korist u preživljavanju bolesnika. Očekivano trajanje života većine bolesnika liječenih dijalizom je kraće od vremena potrebnog za razvoj maligne bolesti, pa probir nije opravдан kod svih bolesnika na dijalizi (26,27). Unatoč činjenici da probir ima ograničeno značenje u dijaliziranim bolesnika, dokazano je da se u toj skupini bolesnika, u odnosu na opću populaciju, maligne bolesti otkrivaju u ranijim stadijima (osim karcinoma prostate),

Tablica 1.

Vrijeme čekanja prije transplantacije u bolesnika sa zločudnom bolesti

Karcinom	Vrijeme čekanja (godine)
Karcinom dojke	>5 (>2 za rane stadije)
Kolorektalni karcinom	>5 (>2 za stadij A ili B1 po Dukesu)
Melanom	>5 (>2 za melanome in situ)
Karcinom vrata maternice	>2 (>5 za uznapredovale stadije)
Karcinom bubrega Wilmsov tumor	>2 (>5 za velike karcinome, izuzetak incidentalni tumori <5cm)
Karcinom mokračnog mjehura	>2
Kaposijev sarkom	>2
Leukemije	>2 (ograničeni podatci za preporuku)
Karcinom pluća	>2
Limfomi	>2 (moguće i >5)
Karcinom prostate	>2 (moguće i manje za lokaliziranu bolest)
Karcinom testisa	>2
Karcinom štitne žlezde	>2
Kožni (nemelanomski karcinom)	0-2 (bez čekanja za bazocelularni karcinom)
Karcinom jetre	Individualno, duže od 5 god?
Multipli mijelom	Individualno, prema mišljenju hematologa

što se dijelom može objasniti kontiniuranim nadzrom njihovog zdravstvenog stanja (28). Međutim, pri obradi bolesnika za transplantaciju potrebna je posebna pozornost u traganju za malignim bolestima. Metode probira odgovaraju metodama koje se

primjenjuju u općoj populaciji, ovisno o dobi i spolu. U tablici 2 prikazani su testovi odnosno metode probira koje se preporučuju u pojedinih skupina bolesnika koji se nalaze na listi čekanja za transplantaciju bubrega (22).

Tablica 2.

Metode probira zločudnih bolesti pri obradi pojedinih skupina dijaliznih bolesnika

Ciljni organ ili maligna bolest	Test	Učestalost	Dob bolesnika
Dojka	mamografija	svaku 1-2 godine	>40 godina
Kolon/rektum	test na okultno krvarenje i sigmoidoskopija ili kolonoskopija	1 x godišnje svakih 5 godina svakih 10 godina	>50 godina
Prostata	digito-rektalni pregled PSA	1 x godišnje	>50 godina
Bubrezi	slikovne pretrage	1x	svi bolesnici
Mokračni mjehur	cistoskopija	na indikaciju	>50 godina i rizični bolesnici
Vrat maternice	PAPA test ginekološki pregled	svake 1-3 godine	>20 godina, sve spolno aktivne bolesnice
Testis	anamneza i fizikalni pregled	1x	muškarci
Kaposijev sarkom	anamneza i fizikalni pregled HHV-8	1x	svi bolesnici rizični bolesnici
Koža	anamneza i fizikalni pregled	1x	svi bolesnici
Melanom	anamneza i fizikalni pregled	1x	svi bolesnici
Jetra	slikovne metode	1x	svi bolesnici
Pluća	RTG	1x	svi bolesnici
Limfom	anamneza i fizikalni pregled	1x godišnje	svi bolesnici
Leukemija	kompletna krvna slika	1x godišnje	svi bolesnici
Multipli mijelom	imunoelektroforeza	1x	>50 godina

TUMORSKI BILJEZI

Mnogi tumorski biljezi daju lažno pozitivne rezultate u dijaliziranih bolesnika, što ograničava njihovu kliničku upotrebu (29-31). α -fetoprotein, β -humani korionski gonadotropin i prostata specifični antigen (PSA) upotrebljivi su tumorski biljezi. Razine CA-125, karcinoembrijskog antiga (CEA), neuron specifične enolaze (NSE), antiga karcinoma pločastih stanica (SCC) i CA-125 mogu biti lažno povišene, pa treba biti oprezan u interpretaciji nalaza.

SLIKOVNE METODE

Radiološke slikovne metode sastavni su dio svakog dijagnostičkog protokola usmjerjenog na pronađenje tumora. Interpretacija mamograma u žena koje se liječe dijalizom može biti otežana zbog često prisutnih vaskularnih i parenhimskih kalcifikata u dojkama (32,33). Pri odabiru radioloških pretraga s upotrebot kontrasta treba voditi računa o preostaloj bubrežnoj funkciji, ali i o mogućnosti nastanka nefrogene sistemske fiboze (34,35). Smatra se da je magnetska rezonanca s niskim dozama gadolinija sigurna za bolesnike na dijalizi, posebice ako se nakon pretrage učini hemodializa (36,37).

Unatoč smjernicama, postoje brojne nedoumice u provođenju različitih metoda pretraživanja zločudnih bolesti u tijeku prijetransplantacijske obrade. Svaka od metoda ima svoju specifičnost i osjetljivost, štetno djelovanje na tjelesno, ali i psihičko zdravlje, svaki dijagnostički postupak ima svoju cijenu. Bolesnici na dijalizi, kao i bolesnici s transplantatom imaju svoja obilježja koja ih značajno razlikuju od opće populacije (38, 39), pa metode probira i dijagnoze zločudnih bolesti treba provoditi individualno.

LIJEČENJE ZLOČUDNE BOLESTI

Terapijski postupci koji se primjenjuju u dijaliziranih bolesnika oboljelih od zločudnih bolesti ne razlikuju se značajno od postupaka koji se primjenjuju kod ostalih onkoloških bolesnika. Pri liječenju je potrebna intenzivna suradnja između onkologa i nefrologa, potrebno je dobro poznavati načine metabolizma i izlučivanja primijenjenih lijekova, modificirati doze, kada je moguće koristiti lijekove s alternativnim putem metabolizma, procijeniti prognozu maligne bolesti i utjecaj terapije na bolesnika (38,40).

Podaci o doziranju citotoksičnih lijekova u dijaliziranih bolesnika su prilično oskudni i nedostatni (41,42). Većina citotoksičnih lijekova izlazi se bubrežima kao nepromijenjeni lijek ili kao aktivni ili toksični metabolit, što može dovesti do nakupljanja potencijalno toksičnih komponenti i predoziranja. U dijaliziranih bolesnika nefrotoksičnost lijekova nema značenje, ali bolesnici su izloženi drugim nuspojavama ovisnima o dozi. Smanjivanje doze je potrebno da se izbjegnu toksični učinci. Ta problematika zahtijeva proučavanje i mjerjenje farmakokinetičkih parametara u dijaliznih bolesnika. Janus i sur. objavili su 2010. godine pregledni članak s uputama za redukciju doze i vrijeme primjene za najčešće korištene citotoksične lijekove u bolesnika na hemodializi (43).

IMUNOSUPRESIJA U BOLESNIKA SA ZLOČUDNOM BOLESTI

Bolesnici koji dobiju priliku da nakon određenog vremena čekanja od otkrića i liječenja zločudne bolesti dobiju bubrežni presadak, trebaju trajno primati imunosupresijsku terapiju kako bi se spriječilo akutno odbacivanje. Bilo bi poželjno izbjegći imunološki rizične transplantacije (slaba podudarnost u HLA antigenima, transplantacija preko barijere krvnih grupa i sl.), kako bi se izbjeglo intenzivnu imunosupresiju. Potrebno je nastaviti s probirom na zločudne bolesti nakon transplantacije, te modulirati imunosupresiju kada je to god moguće kako bi se smanjilo vjerojatnost razvoja tumora. Preporučuje se uporaba mTOR inhibitora (everolimus ili sirolimus) (44).

ZAKLJUČAK

Poboljjevanje i smrtnost povezani s transplantacijom bubrega i imunosupresivnom terapijom, uz poslijedican razvoj zločudnih bolesti su visoki. Mnoge poslijetransplantacijske komplikacije mogu se djelomično ili potpuno prevenirati ranim otkrivanjem različitih bolesti i stanja te njihovim liječenjem u fazi pripreme bolesnika za transplantaciju bubrega. Zločudne bolesti su poseban problem prilikom obrade bolesnika. U skladu s preporukama iz smjernica, ali i rezultatima nedavno objavljenih istraživanja, potrebno je učiniti probir, dijagnostiku te liječenje novonađenih zločudnih bolesti, nakon čega slijedi vrijeme čekanja u kojem bolesnik s tumorom u anamnezi zahtijeva pomno praćenje. Za bolesnike kod kojih prođe vrijeme čekanja i dobiju priliku

za transplantaciju bubrega, u poslijetransplantacijskom je razdoblju potrebno odabrat odgovarajuće imunosupresivne protokole.

Ne smije se zanemariti ni pažljiv probir na zločudne bolesti darivatelja bubrega.

LITERATURA

1. Laupacis A, Keown P, Pus N i sur. A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. *Kidney Int* 1996; 50: 235-42.
2. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL i sur. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 341: 1725-30.
3. European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation (part 1). *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (Supl.7): 1-85.
4. Danovitch GM, Hariharan S, Pirsch JD i sur. Management of the waiting list for cadaveric kidney transplants: report of a survey and recommendations by the Clinical Practice Guidelines Committee of the American Society of Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 528-35.
5. Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriesche H i sur. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 589-97.
6. Smjernice za transplantaciju bubrega i obrazac za prijavu bolesnika. 2004; [45 ekrana/stranice]. Dostupno na URL adresi: <http://www.hndt.org/smjernice.htm>. Datum pristupa informaciji 23. ožujka 2011.
7. van Walraven C, Austin PC, Knoll G. Predicting potential survival benefit of renal transplantation in patients with chronic kidney disease. *CMAJ* 2010; 82: 666-72.
8. Bunnappadist S, Danovitch GM. Evaluation of adult kidney transplant candidates. U: Danovitch GM, ur. *Handbook of Kidney Transplantation*, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2009, 157-81.
9. Danpanich E, Kasiske BL. Risk factors for cancer in renal transplant recipients. *Transplantation* 1999; 68: 1859-64.
10. Schupp N, Stopper H, Rutkowski P i sur. Effect of different hemodialysis regimens on genomic damage in end-stage renal failure. *Semin Nephrol* 2006; 26: 28-32.
11. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370: 59-67.
12. Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MR i sur. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA* 2006; 296: 2823-31.
13. Stewart JH, Vajdic CM, van Leeuwen MT i sur. The pattern of excess cancer in dialysis and transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3225-31.
14. Steinman TI, Becker BN, Frost AE i sur. Guidelines for the referral and management of patients eligible for solid organ transplantation. *Transplantation* 2001; 71: 1189-204.
15. Bunnappadist S, Danovitch GM. Evaluation of adult kidney transplant candidates. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 890-8.
16. Barry JM. Kidney transplantation into patients with abnormal bladders. *Transplantation* 2004; 77: 1120-3.
17. Heidland A, Bahner U, Vamvakas S. Incidence and spectrum of dialysis-associated cancer in three continents. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 347-51.
18. De Mauri A, Brambilla Chiarinotti D, Matheoud R, Carriero A, De Leo M. Estimated radiation exposure from medical imaging in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 571-8.
19. Levy J, Brown E, Daley C, Lawrence A. Death in dialysis patient. U: Levy, J, ur. *Oxford handbook of dialysis*, 3rd ed. New York: Oxford University Press Inc., 2009, 565-83.
20. Foley RN, Roberts TL, Liu J i sur. Mortality from cancer among US hemodialysis patients, 1995-2005. *Am J Nephrol* 2010; 31: 518-26.
21. Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N i sur. Chronic kidney disease and risk of major cardiovascular disease and non-vascular mortality: prospective population based cohort study. *BMJ* 2010 341:[7 stranica]. Dostupno na URL adresi: <http://www.bmjjournals.org/content/341/bmj.c4986.full.pdf>. Datum pristupa informaciji: 23. ožujka 2011.
22. Kasiske BL, Cangro CB, Hariharan S i sur. The evaluation of renal transplantation candidates: clinical practice guidelines. *Am J Transplant* 2001; 1 (Supl. 2): 3-95.
23. Penn I. The effect of immunosuppression on pre-existing cancers. *Transplantation* 1993; 55: 742-7.
24. Buell JF, Gross TG, Woodle ES. Malignancy after transplantation. *Transplantation* 2005; 80(Supl. 2): 254-64.
25. Bosmans JL, Verpoeten GA. Malignancy after kidney transplantation: still a challenge. *Kidney Int* 2007; 71: 1197-9.
26. LeBrun CJ, Diehl LF, Abbott KC, Welch PG, Yuan CM. Life expectancy benefits of cancer screening in the end-stage renal disease population. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 237-43.
27. Holley JL. Preventive medical screening is not appropriate for many chronic dialysis patients. *Semin Dial* 2000; 13: 369-71.
28. Taneja S, Mandayam S, Kayani ZZ, Kuo YF, Shahinian VB. Comparison of stage at diagnosis of cancer in patients who are on dialysis versus the general population. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 1008-13.

29. Odagiri E, Jibiki K, Takeda M i sur. Effect of hemodialysis on the concentration of the seven tumor markers carcinoembryonic antigen, alpha-fetoprotein, squamous cell carcinoma-related antigen, neuron-specific enolase, CA 125, CA 19-9 and CA 15-3 in uremic patients. Am J Nephrol 1991; 11: 363-8.
30. Lye WC, Tambayah P, Leong SO, Lee EJ. Serum tumor markers in patients on dialysis and kidney transplantation. Adv Perit Dial 1994; 10: 109-11.
31. Tzitzikos G, Saridi M, Filippopoulou T i sur. Measurement of tumor markers in chronic hemodialysis patients. Saudi J Kidney Dis Transpl 2010; 21: 50-3.
32. Evans AJ, Cohen ME, Cohen GF. Patterns of breast calcification in patients on renal dialysis. Clin Radiol 1992; 45: 343-4.
33. Castellanos M, Varma S, Ahern K i sur. Increased breast calcifications in women with ESRD on dialysis: implications for breast cancer screening. Am J Kidney Dis 2006; 48: 301-6.
34. Marckmann P, Skov L, Rossen K i sur. Nephrogenic systemic fibrosis: suspected causative role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic resonance imaging. J Am Soc Nephrol 2006; 17: 2359-62.
35. Boyd AS, Zic JA, Abraham JL. Gadolinium deposition in nephrogenic fibrosing dermopathy. J Am Acad Dermatol 2007; 56: 27-30.
36. Townsend RR, Cohen DL, Katholi R. Safety of intravenous gadolinium (Gd-BOPTA) infusion in patients with renal insufficiency. Am J Kidney Dis 2000; 36: 1207-12.
37. Tombach B, Bremer C, Reimer P i sur. Using highly concentrated gadobutrol as an MR contrast agent in patients also requiring hemodialysis: safety and dialysability. AJR Am J Roentgenol 2002; 178: 105-9.
38. Holley JL. Screening, diagnosis, and treatment of cancer in long-term dialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol 2007; 2: 604-10.
39. Wong G, Chapman JR, Craig JC. Cancer screening in renal transplant recipients: what is the evidence? Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3 (Supl. 2): 87-100.
40. Eneman JD, Philips GK. Cancer management in patients with end-stage renal disease. Oncology (Williston Park) 2005; 19: 1199-212.
41. Boesler B, Czock D, Keller F. i sur. Clinical course of haemodialysis patients with malignancies and dose-adjusted chemotherapy. Nephrol Dial Transplant 2005; 20: 1187-91.
42. Launay-Vacher V, Oudard S, Janus N i sur. Prevalence of renal insufficiency in cancer patients and implications for anticancer drug management: the renal insufficiency and anticancer medications (IRMA) study. Cancer 2007; 110: 1376-84.
43. Janus N, Thariat J, Boulanger H, Deray G, Launay-Vacher V. Proposal for dosage adjustment and timing of chemotherapy in hemodialyzed patients. Ann Oncol 2010; 21: 1395-403.
44. Alberu J. Clinical insights for cancer outcomes in renal transplant patients. Transplant Proc 2010; 42 (Supl. 9): 36-40.

S U M M A R Y

MALIGNANT DISEASE IN POTENTIAL RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS - DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC CHALLENGE

D. MIHALJEVIĆ, N. BAŠIĆ-JUKIĆ¹ and M. JAKIĆ

Osijek University Hospital Center, Department for Dialysis, University Department of Medicine, Osijek and Zagreb University Hospital Center, ¹Department of Nephrology, Arterial Hypertension and Dialysis, Zagreb, Croatia

Renal transplantation is the treatment of choice for many patients with end-stage renal disease. There are a few generally accepted contraindications to transplantation: active infection, malignancy, substance abuse or non-adherence to therapy, chronic illness with life expectancy of less than one year, and poorly controlled psychosis. Potential renal transplant candidates must undergo thorough screening for exclusion of malignant diseases, with an individual approach to each patient. Patients with a history of malignancy might be placed on the waiting list for renal transplantation after a waiting period, which depends on the type of tumor and individual patient characteristics, and there are no signs of tumor. This group of patients require careful surveillance during the waiting time, as well as after transplantation.

Key words: malignancies/cancer; dialysis; end-stage renal disease, renal transplantation, waiting list, immunosuppressive therapy, cytotoxic drugs

EVOLUCIJA ARTERIOVENSKE FISTULE RENALNE ARTERIJE I VENE BUBREŽNOG ALOGRAFTA NAKON PERKUTANE NEFROSTOMIJE U BOLESNIKA S TRANSPLANTIRANIM BUBREGOM

IVICA MOKOS, NIKOLINA BAŠIĆ-JUKIĆ¹, RANKO SMILJANIĆ²,
ŽELJKO KAŠTELAN i JOSIP PASINI

Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za urologiju, ¹Zavod za nefrologiju, Klinika za internu medicinu i ²Klinički zavod za dijagnostičku i interencijsku radiologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

Komplikacije poput arteriovenske fistule, pseudoaneurizme ili perirenalnog hematoma nastaju u transplantiranom ili nativnom bubregu nakon intervencijskih zahvata, najčešće nakon perkutanih biopsija ili perkutane nefrostomije. Prikazujemo 50-godišnjeg bolesnika s arteriovenskom fistulom (AVF) glavnog stabla renalne arterije i vene transplantiranog bubrega nastalom nakon perkutane nefrostomije alografta zbog opstruktivne uropatije. Selektivnom angiografijom transplantiranog bubrega dijagnosticirana je AVF jedne od dviju renalnih arterija i renalne vene presatka, te posljedična pseudoaneurizma renalne vene presatka. Zbog visokog rizika gubitka transplantiranog bubrega kirurškim zahvatom AVF-e, u cilju očuvanja funkcije bubrežnog presatka AVF i venska pseudoaneurizma su pažljivo praćene tijekom sedam godina, a bubrežna funkcija je čitavo vrijeme praćenja bila stabilna. U tom razdoblju bolesnik je kirurški liječen suptotalnom paratireoidektomijom zbog sekundarnog hiperparatiroidizma, a zbog vaskularnih komplikacija su učinjene amputacije II-IV prsta desne šake, lijeve potkoljenice i natkoljenična amputacija desno. Intervencijski radiološki zahvat postavljanja stent-presatka u vanjsku ilijačnu arteriju učinjen je zbog naglog rasta i visokog rizika rupture pseudoaneurizme renalne vene alografta, sedam godina nakon transplantacije. Navedeni zahvat imao je za posljedicu isključivanje transplantiranog organa iz cirkulacije, okluziju AVF i trombozu venske pseudoaneurizme, bez potrebe kirurškog zahvata visoko rizičnog bolesnika. Prema našem mišljenju, liječenje AVF transplantiranog bubrega u cilju očuvanja bubrežne funkcije treba biti rezervirano za simptomatske AVF i one s prijetećom rupturom pseudoaneurizme.

Ključne riječi: transplantacija bubrega, arteriovenska fistula, pseudoaneurizma

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Ivica Mokos, dr. med.

Klinika za urologiju
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatićeva 12
1000 Zagreb, Hrvatska
Tel: 385 1 2388 504;
E-pošta: ivica.mokos@zg.t-com.hr

UVOD

Perkutani pristup transplantiranom bubregu biopšćkom igлом je ključan i obavezan postupak u dijagnostici akutnog i/ili kroničnog odbacivanja presatka, bolesti bubrega, a temeljem patohistološke analize dobivenog tkiva planira se promjena imunosupresivnih protokola. Perkutana nefrostomija transplantiranog bubrega je terapijski postupak akutnog zbrinjavanja mehaničke opstrukcije prolaza mokraće u mokračni mjehur, najčešće zbog ishemičkih promjena mokraćovoda na mjestu kirurške

anastomoze s mokračnim mjehurom. Ranija stručna izvješća opisuju prevalenciju perkutanih zahvata na transplantiranom bubregu od 5% do 10% (1). Arteriovenska fistula (AVF) je jedna od važnijih komplikacija perkutanih minimalno invazivnih kirurških zahvata na transplantiranom bubregu. Incidencija AVF nakon biopsije bubrega je niska, većina ih spontano nestaje ako su nastale između manjih vaskularnih ograna. Međutim neke persistiraju i uzrokuju disfunkciju presatka, sindrom krađe krvi i hematuriju. AVF i pseudoaneurizma segmentalnih ograna renalne arterije zbog prijeteće rupture

uspješno se liječe intervencijskim radiološkim zahvatom, perkutanom transluminalnom embolizacijom. Prikazujemo bolesnika s ijatrogenom AVF-om jedne od dviju renalnih arterija i renalne vene transplantiranog bubrega uz pseudoaneurizmu renalne vene nastalom nakon perkutane nefrostomije zbog mehaničke opstruktivne uropatije na razini neoplantiranog mokraćovodnog ušća na mokračni mjehur.

PRIKAZ BOLESNIKA

U 50-godišnjeg bolesnika liječenog kroničnom hemodializom unatrag 10 godina zbog kronične bubrežne insuficijencije uzrokovane glomerulonefritisom (bez biopsije), učinjena je kadaverična transplantacija bubrega. Zbog smanjenja diureze i dilatacije kanalnog sustava transplantiranog bubrega, jedanaest mjeseci nakon transplantacije učinjena mu je perkutana nefrostomija uz kasniju spontanu uspostavu drenaže urina (sl.1a i sl. 1b). Tijekom iste



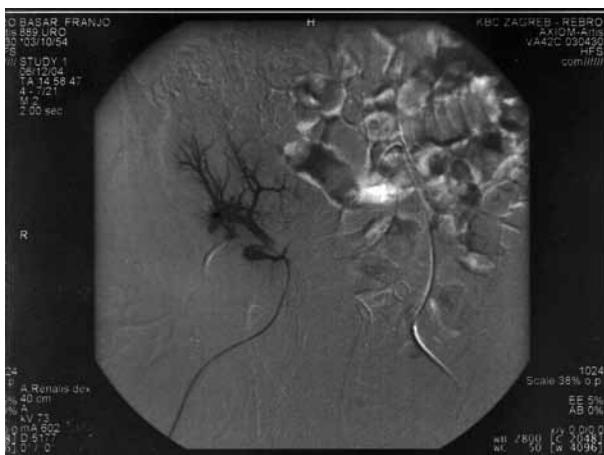
Sl. 1a. Perkutana nefrostomija s nefrostomografijom 03. 12. 2004. g.

hospitalizacije na UZV i obojenom dopleru, te na angiografiji verificirana je AVF bubrežnog alograf-



Sl. 1b. Nefrostomografija 21. 12. 2004. g.

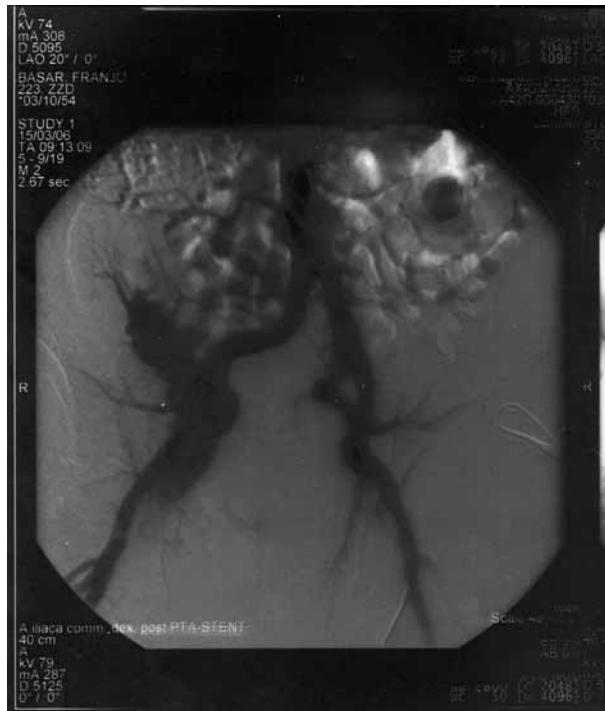
ta u području renalnog hilusa na glavnom stablu donje od dviju renalnih arterija, oko 3 cm nakon pripoja s vanjskom iliјačnom arterijom (sl. 2). Iz navedene fistule punila se renalna vena uz posljedič-



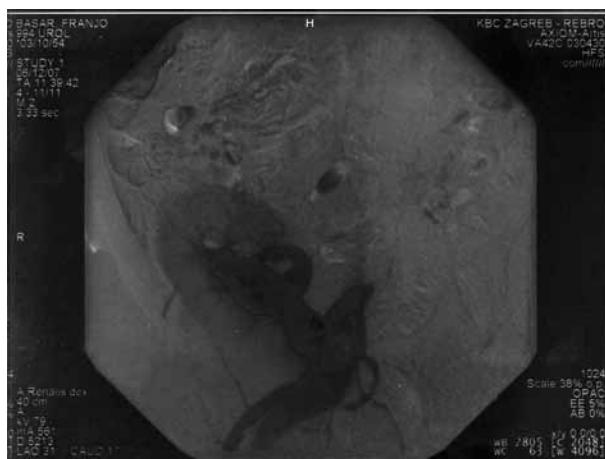
Sl. 2. Angiografski prikaz AVF i pseudoaneurizme renalne vene 06. 12. 2004. g.

nu vensku pseudoaneurizmu veličine 30x20 mm. Bolesnika su redovito kontrolirali transplantacijski nefrolog, urolog, te radiolog uz UZV i obojeni doppler bubrežnog presatka svakih 6 mjeseci. Zbog aterosklerozom uzrokovane stenoze desne zajedničke iliјačne arterije učinjena je angiografija uz postav-

Ijanje stenta nakon perkutane transluminalne angioplastike mješta stenoze dvije godine nakon dijagnosticiranja AVF, te kontrolna angiografija godinu dana kasnije. Na navedenim slikama prati se dinamika razvoja AVF i pseudoaneurizme renalne vene (sl. 3a i sl. 3b). Četiri godine nakon transplantacije u bolesnika je učinjena subtotalna paratireoidektomija zbog sekundarnog hiperparatiroidizma, pet



Sl. 3a. Angiografija nakon postavljanja stenta u arteriju ilijaku komunis desno 15. 03. 2006. g.



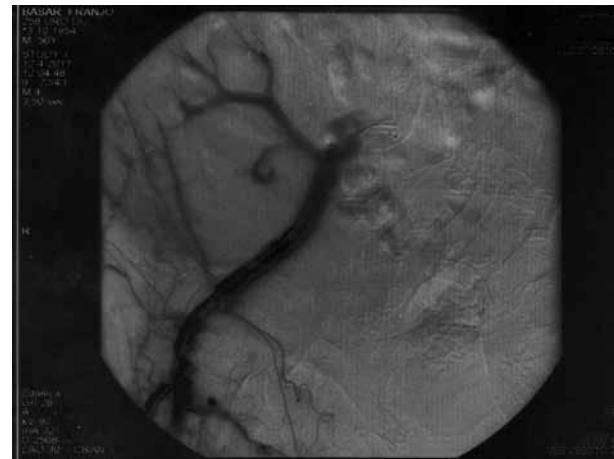
Sl. 3b. Kontrolna angiografija 06. 12. 2007. g.

godina nakon transplantacije amputacija II.-IV. prsta desne šake, te lijeve potkoljenice, a šest godina nakon transplantacije učinjena je natkoljenična amputacija desno zbog vaskularnih ishemičnih pro-

mjena. Bubrežna funkcija je čitavo vrijeme stabilna, sve do epizode akutnog kalkuloznog kolecistitisa sedam godina nakon transplantacije, kada bolesnik drugi dan nakon prijma u bolnicu postaje dispnoičan, nižeg krvnog tlaka i oskudne diureze. S obzirom na volumno opterećenje, prijeteći edem pluća uz porast kreatinina započeta je hitna hemodializa putem centralnog venskog katetera. U bolesnika je učinjen UZV, spiralni MSCT abdomena i retroperitoneuma uz angiografiju, te nađena progresija venske aneurizme na 125x55 mm koja se intenzivno opacificirala u arterijskoj fazi (sl. 4). Bolesnik je upućen na intervencijski radiološki zahvat, tijekom kojeg se desnim transfemoralnim pristupom prikazuje visokoprotočna AVF donje renalne arterije, te centrifugalni protok kroz vanjsku ilijačnu venu. U



Sl. 4. Spiralna MSCT angiografija 09. 04. 2011. g.



Sl. 5. Angiografija nakon postavljanja stenta 12. 04. 2011. g.

desnu vanjsku ilijačnu arteriju preko ishodišta renalnih arterija transplantiranog bubrega postavljen je balon-šireći stent-presadak duljine 38 mm, koji je do širine 9 mm dilatiran balonom tlakom od 12

bara. Na taj način je u bolesnika izbjegnut kirurški zahvat u općoj anesteziji, afunkcionalni transplantirani bubreg isključen je iz cirkulacije, a AVF i pseudoaneurizma posljedično okludirane (sl. 5). Poslije stabilizacije općeg stanja bolesnik je upućen u regionalni centar za dijalizu gdje je nastavljeno liječenje kronicne bubrežne insuficijencije hemodializom.

od 3 mm glavnog arterijskog stabla jedne od dviju renalnih arterija, transluminalna embolizacija nije dolazila u obzir zbog opasnosti pulmonalne embolije migracijom čestica za embolizaciju kroz široki vrat AVF. Nagli rast venske pseudoaneurizme uz afunkciju transplantiranog bubrega uz prijeteću rupturu zbog distalne venske hipertenzije bio je razlogom indirektne embolizacije AVF endovaskularnim presadak-stentom.

RASPRAVA

Klinička prezentacija AVF transplantiranog bubreга ima raspon od slučajno dijagnosticiranih asimptomatskih lezija, pa sve do palpabilnih, pulzirajućih, simptomatskih tvorbi. AVF u našeg bolesnika bila je asimptomatska, na glavnom stablu jedne od dviju renalnih arterija, 3 cm od anastomoze s vanjskom ilijskičnom arterijom. Ta lokalizacija AVF zbog brzog, hiperdinamskog protoka kroz fistulu u bolesnika s jednom renalnom arterijom obično dovodi do smanjene perfuzije transplantiranog bubreга, te posljedične afunkcije organa, što često zahtijeva rekonstruktivni zahvat koji nerijetko završava graftektomijom. U našeg bolesnika funkcija transplantiranog bubreга ostala je očuvana zbog postojanja druge renalne arterije koja je opskrbljivala oko 50% bubreba, te prisutne perfuzije ledirane arterije distalnije od mjesta AVF.

Prema podacima iz literature, aktivni tretman AVF se preporuča u slučaju krvarenja koje traje duže od 72 sata nakon komplikacije perkutanog zahvata ili ako u kasnijem tijeku dolazi do progresivnog smanjenja bubrežne funkcije ili prijeteće rupture (2), što nije bio slučaj u našeg bolesnika. Danas je metoda izbora u liječenju AVF segmentalnih ogranka renalne arterije endoluminalna transkateterska embolizacija. Rizik tog zahvata je parcijalni infarkt bubreba uzrokovani renalnom ishemijom ili migracijom čestica za embolizaciju (3). Dobro je poznata progresija aterosklerotskih promjena u bolesnika nakon transplantacije bubreba koji su duže vrijeme bili na hemodializi, posebice u bolesnika sa sekundarnim hiperparatiroidizmom u podlozi, što je bio slučaj i s našim bolesnikom. S obzirom da se u našeg bolesnika radilo o hiperdinamskoj AVF vrata

ZAKLJUČAK

Prikazom ovog bolesnika pokazujemo da jatrogena ozljeda glavnog vaskularnog stabla transplantiranog bubreba perkutanim zahvatom može u asimptomatskog bolesnika pažljivim praćenjem rezultirati dugogodišnjim očuvanjem bubrežne funkcije. Intervencijski endoluminalni vaskularni zahvati mogu biti učinkoviti u urgentnom liječenju visoko rizičnih bolesnika s prijetećom rupturom pseudoaneurizme. Prema našem uvjerenju, ti bi zahvati trebali biti rezervirani isključivo za simptomatske bolesnike s pogoršanjem bubrežne funkcije i one s prijetećom rupturom pseudoaneurizme. Želimo nglasiti da AVF na transplantiranom bubregu u cilju očuvanja bubrežne funkcije ne smije biti imperativ za radiološki intervencijski ili kirurški zahvat bez jasne indikacije.

LITERATURA

1. Boschiero LB, Saggin P, Galante O. Renal needle biopsy of the transplant kidney: vascular and urological complications. *Urol Int* 1992; 48: 130-3.
2. Dorffner R, Thurnhner S, Prokesch R. Embolization of iatrogenic vascular injuries of renal transplants: immediate and follow-up results. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1998; 21: 129-34.
3. Giavroglou CE, Farmakis TM, Kiskinis D. Idiopathic renal arteriovenous fistula treated by transcatheter embolization. *Acta Radiol* 2005; 46: 368-70.

S U M M A R Y

EVOLUTION OF ARTERIOVENOUS FISTULA BETWEEN RENAL ARTERY AND VEIN IN RENAL ALLOGRAFT AFTER PERCUTANEOUS NEPHROSTOMY IN A RENAL TRANSPLANT RECIPIENT

I. MOKOS, N. BAŠIĆ-JUKIĆ¹, R. SMILJANIĆ², Ž. KAŠTELAN and J. PASINI

*Zagreb University Hospital Center, Department of Urology, ¹Department of Nephrology
and ²Department of Radiology, Zagreb, Croatia*

Percutaneous urologic intervention has been accepted as a standard method to identify the etiology of graft dysfunction, or for treatment of urinary obstruction. Although ultrasound-guided procedure is a relatively safe method, arteriovenous fistula (AVF) is an important complication that is sometimes encountered. In this report, we present a renal transplant patient in whom an AVF and renal vein pseudoaneurysm after percutaneous nephrostomy were diagnosed. Surgical approach was not indicated for preservation of renal function. A 50-year-old man was admitted with obstructive uropathy 11 months after cadaveric renal transplantation. Percutaneous nephrostomy was performed under ultrasound guidance. Doppler sonography and angiography revealed an AVF between the main renal artery for lower pole of the graft and renal vein, with formation of a venous pseudoaneurysm. Careful monitoring during the next 7 years after iatrogenic AVF and venous pseudoaneurysm formation resulted in preservation of renal graft function and improvement of the patient's quality of life. Radiological interventional procedure with vascular graft-stent placement was indicated because of rapid pseudoaneurysm enlargement and high risk of its rupture. Interventional endovascular graft-stent placement is a safe procedure for exclusion of renal allograft and AVF from circulation without indication for open surgery in high-risk transplanted patients. According to our opinion, radiological interventional or surgical procedure in transplanted patients with AVF and pseudoaneurysm should be considered as the treatment of choice only in patients who have clinical symptoms or rapid growth of AVF with a high risk of pseudoaneurysm rupture.

Key words: kidney transplantation, arteriovenous fistula, false aneurysm

ANDERSON-FABRIJEVA BOLEST I TRANSPLANTACIJA BUBREGA

NIKOLINA BAŠIĆ-JUKIĆ, PETAR KES, TVRTKO HUDOLIN¹,
INES MESAR, MARIJANA ČORIĆ² i ŽELJKO KAŠTELAN¹

Klinički bolnički centar Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju i dijalizu, ¹Klinika za urologiju i ²Zavod za patologiju, Zagreb, Hrvatska

Anderson-Fabrijeva bolest (AFB) je rijetka bolest nakupljanja koja se prenosi putem X kromosoma, a dovodi do progresivnog nakupljanja globotriaozilceramida u visceralnim organima i endotelu krvnih žila. Bolest prevenstveno zahvaća muškarce. Dugo se smatralo da su žene asimptomatski nositelji, ali novija istraživanja pokazuju da se manifestna bolest javlja i u značajnom broju žena. Prikazujemo posttransplantacijski tijek u bolesnica koje su dobine presadak od darivatelja s Anderson-Fabrijevom bolesti, te u primatelja presatka kojemu su vlastiti bubrezi zatajili zbog Anderson-Fabrijeve bolesti.

Ključne riječi: Anderson-Fabrijeva bolest, transplantacija bubrega, ishod

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Nikolina Bašić-Jukić, dr. med.

Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju i dijalizu
Klinika za unutrašnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatićeva 12
10000 Zagreb
E-pošta: nina_basic@net.hr

UVOD

Lizosomske bolesti nakupljanja su skupina bolesti koja obuhvaća više od 45 različitih genetskih poremećaja koje za posljedicu imaju specifičan poremećaj funkcije lizosoma. Prekid pojedinačnog metaboličkog puta zbog poremećene funkcije lizosoma dovodi do progresivnog nakupljanja tvari koja bi se u normalnim uvjetima razgradila.

Anderson-Fabrijeva bolest (AFB) (1,2) je rijetka bolest nakupljanja koja se prenosi putem X kromosoma, a dovodi do progresivnog nakupljanja globotriaozilceramida u visceralnim organima i endotelu krvnih žila. Bolest je uzrokovana genskim defektom koji zahvaća GLA gen na Xq22 lokaciji X kromosoma, što uzrokuje djelomičan ili potpuni deficit lizosmskog enzima alfa-galaktozidaze A (3,4). Bolest prevenstveno zahvaća muškarce. Dugo se smatralo da su žene asimptomatski nositelji, ali novija istraživanja pokazuju da se manifestna bolest javlja i u značajnom broju žena (5,6).

Smatra se da na 117 000 poroda dolazi jedan slučaj AFB (7). Kako bolest često prolazi neprepoznata, a u velikog dijela bolesnika biva zahvaćen samo jedan organski sustav, vjerojatno je AFB znatno češća nego što je to moguće potvrditi dosadašnjim istraživanjima (5,8,9).

Kliničke manifestacije AFB mogu obuhvaćati angiokeratome, bol (akroparetezije), zamućenje korneje, smanjenu mogućnost znojenja, gastrointestinalne tegobe, oslabljen sluh, glavobolje, depresiju, zahvaćanje srca i bubrega. Bolest se obično javlja u djetinjstvu ili adolescenciji s progresivnim napredovanjem simptoma. Patohistološki se nalaze stanice ispunjene pjenušavim materijalom, što je najizraženije u podocitima, kao i vakuolizacija vaskularnih endotelnih stanica. Napredovanjem bolesti dolazi do razvoja intersticijske fibroze, u bubregu praćene glomerulosklerozom i atrofijom tubula. Na elektronskom mikroskopu su vidljiva tzv. zebra tjeleša (povećani lizosomi). Zahvaćanje srca, krvih žila i bubrega u konačnici dovodi do infarkta miokarda,

moždanog udara i razvoja završnog stadija kronične bubrežne bolesti (10-14). Životni vijek bolesnika s AFB je skraćen za 15 do 20 godina u odnosu na opću populaciju.

Donosimo prikaz bolesnika koje su dobile presadak bubrega s osobe koja je umrla od posljedica moždanog i srčanog udara zbog neprepoznate AFB, te bolesnika koji je zbog AFB razvio završni stadij kronične bubrežne bolesti nakon čega mu je učinjena transplantacija bubrega.

Kako bi dokazali AFB donora, tri mjeseca kasnije (9 mjeseci poslije transplantacije) učinjena je biopsija i drugoj primateljici, 45-godišnjoj ženi koja je započela liječenje hemodijalizom zbog kroničnog pijelonefritisa. Također je imala 3 nepodudarnosti u HLA antigenima. Primala je ciklosporin A, steroidi i mikofenolat mofetil. Imala je stabilnu funkciju presatka s proteinurijom 1,02 g/dan. Svjetlosnim mikroskopom su nađene pjenušave stanice i vakualizacija podocita, a elektronskim mikroskopom „zebra“ tjelešca. Promjene su bile manje izražene nego u biospiji bubrega prve primateljice.

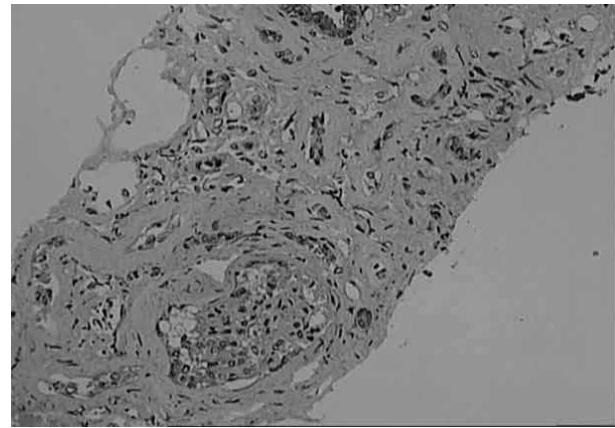
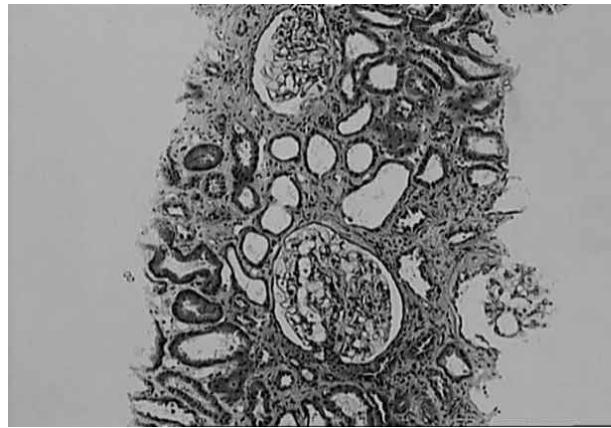
Davateljica je bila 54-godišnja talijanska državljanica koja je provodila godišnji odmor na našoj obali. Svi laboratorijski parametri davateljice su bili u granicama normale bez proteinurije (15).

PRIKAZI BOLESNIKA

Darivatelj s Anderson-Fabrijevom bolesti

Ženi u dobi od 62 godine u srpnju 2006. godine učinjena je transplantacija bubrega s umrle osobe. Osnovna bolest je bila endemska nefropatija. Bolesnica je od 2002. godine bila u programu kronične hemodialize. Dobila je presadak sa 3 nepodudarnosti u HLA antigenima. Primijenjen je trojni imunosupresijski protokol (ciklosporin A 3 mg/kg, steroidi i mikofenolat mofetil). Funkcija presatka je bila normalna sve do 6 mjeseci nakon transplantacije kada dolazi do porasta kreatinina sa 120 na 150 µmol/L uz proteinuriju od 1,2 g/dan.

Prva primateljica je nastavila liječenje dijalizom u svom matičnom centru. Druga primateljica je pod trajnim praćenjem našeg Zavoda, ima urednu funkciju presatka s klirensom kreatinina 83,5 mL/min, i proteinurijom 0,25 g/L. Bolesnica je dobila 20 kg na tjelesnoj težini, te je razvila poslijetransplantacijsku šećernu bolest koja zahtijeva liječenje inzulinom. U kontrolnoj biopsiji su depoziti globotriaozilceramida bili značajno manje izraženi nego u prvoj učinjenoj biopsiji. Značajno su manje nakupine pjenušavih stanica unutar glomerula, a izraženija je intersticijska fibroza uz atrofiju tubula (sl. 1 A, B).



Sl. 1. A. Patohistološki nalaz biopsije bubrega (Mallory Weiss x 20). Vidi se blaga periglomerularna fibroza uz glomerul s brojnim pjenušavim podocitima: B. Biopsija presatka iste bolesnice učinjena godinu dana kasnije. Vidi se jača, većinom periglomerularna intersticijska fibroza uz atrofiju kanalića, a u održanom glomerulu u jednom se dijelu vide pjenušavi podociti.

Učinjena je biopsija presatka, a patohistološki nalaz je upućivao na AFB. Bolesnici je zbog krvarenja iz renalne arterije nakon kirurške intervencije (drenaža limfocele) mjesec dana nakon postavljanja dijagnoze AFB bila učinjena hitna graftektomija.

Primatelj s Anderson-Fabrijevom bolesti

Bolesniku u dobi od 48 godina je zbog razvoja završnog stadija kronične bubrežne bolesti u travnju 2006. godine započeto nadomeštanje bubrežne

funkcije hemodializom. Iste je godine učinjena obrada kojom se verificirala Anderson-Fabrijeva bolest i započelo s nadomjesnom enzimskom terapijom agalsidasom beta svakih 14 dana. U veljači 2010. mu je učinjena transplantacija bubrega s umrle osobe. Dobio je bubreg sa 3 nepodudarnosti u HLA antigenima. Imunosupresijski protokol sastojao se od ciklosporina A 3 mg/kg, steroida i mikofenolat mofetila. Odmah poslije transplantacije je uspostavljena dobra funkcija presatka. Bolesnik je otpušten 15. posttransplantacijski dan s klirensom kreatinina 58,6 mL/min i proteinurijom 0,22 g/L. U kasnjem praćenju nije bilo porasta proteinurije. Nastavljena je nadomjesna enzimska terapija agalsidazom beta. Posttransplantacijski tijek se komplikirao razvojem limfocele koja je u dva navrata drenirana. U posljednjoj kontroli bolesnikov kreatinin je iznosio 193 µmol/L, klirens kreatinina 43,2 mL/min, a proteinurija 0,09 g/L.

RASPRAVA

Opisali smo prvi slučaj transplantacije bubrega s umrle osobe oboljele od AFB (15). Čini se da normalna aktivnost enzima pomaže razgradnju globotriaozilceramida budući da su promjene bile manje izražene u biopsiji bubrega druge primateljice. U dalnjem praćenju nije došlo ni do pogoršanja buubrežne funkcije niti do porasta proteinurije. Nakon objave našeg rada (15) prikazano je još nekoliko slučajeva takve transplantacije, što pokazuje da bi AFB bolest mogla biti i češća nego što se to trenutačno smatra (16-18). Treba imati na umu da je vodeći uzrok smrti darivatelja bubrega u današnje doba moždanožilna bolest, a upravo su incidenti na krvnim žilama mozga vodeći uzrok smrti u bolesnika s AFB (8).

Postojala je dilema treba li primateljicama koje su dobjile presadak darivatelja s AFB dati nadomjesnu enzimsku terapiju. Naše je mišljenje bilo da takav pristup liječenju nije opravdan zbog uredne vlastite enzimske aktivnosti. Literaturnih podataka na koje bi se mogli osloniti nije bilo pa je liječenje bilo zasnovano na kliničkoj intuiciji i zdravom razumu. Vrijeme je pokazalo da je vlastita enzimska aktivnost primateljice zaista bila dovoljna za gotovo potpuno uklanjanje depozita globotriaozilceramida iz transplantiranog bubrega. Primateljica je imala čak blago povišenu enzimsku aktivnost u odnosu na referentne vrijednosti laboratorijskih rezultata. To bi moglo značiti da su potrebne više doze enzimske nadomjesne terapije od onih koje se sada primjenjuju (19-21).

Prema dosadašnjim rezultatima nema razloga da se darivatelj s AFB bolesti odbije uz pretpostavku uredne funkcije bubrega i odsutnosti značajne proteinurije. Vjerojatno u tom stadiju bolesti kada laboratorijski ne možemo naći znakove patoloških promjena na bubregu, postoje mogućnosti da normalna enzimska aktivnost primatelja barem u velikoj mjeri, ako ne i u potpunosti iščisti nakupine globotriaozilceramida (15).

Bolesnici koji razviju završni stadij kronične buubrežne bolesti zbog AFB mogu biti kandidati za transplantaciju bubrega uz pretpostavku da je učinjena detaljna prijetransplantacijska obrada s osobitim naglaskom na isključivanje koronarne bolesti s obzirom na hipertrofiju lijeve klijetke koja je ionako naglašena u toj skupini bolesnika, ali i općenito u bolesnika koji se liječe dijalizom (22-24). Opisani su slučajevi povrata AFB u transplantirani bubreg 11 i 14 godina nakon transplantacije (25,26). Još nije poznat dugotrajni ishod nakon transplantacije u bolesnika koji primaju nadomjesnu enzimsku terapiju agalsidazom.

LITERATURA

1. Anderson W. A case of angiokeratoma. Br J Dermatol 1989; 18: 113-7.
2. Fabry J. Purpura papulosa haemorrhagica Herbrae. Arch Derm Syph 1898; 43: 187-200.
3. Eng CM, Desnick RJ. Molecular basis for Fabry disease: mutations and polymorphisms in the human alpha-galactosidase A gene. Hum Mutat 1994; 3: 103-11.
4. Wood S, Nadler HL. Fabry's disease: absence of an alpha-galactosidase isoenzyme. Am J Hum Genet 1972; 24: 250-5.
5. Chimenti C, Pieroni M, Morgante E i sur. Prevalence of Fabry disease in female patients with late-onset hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 2004; 110: 1047-53.
6. Deegan P, Baehner AF, Barba-Romero MA i sur. Natural history of Fabry disease in females in the Fabry Outcome Survey. J Med Genet 2006; 43: 347-52.
7. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. JAMA 1999; 281: 249-54.
8. Rolfs A, Bottcher T, Zschiesche M i sur. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. Lancet 2005; 366: 1794-6.
9. Kotanko P, Kramar R, Devrnja D i sur. Results of a nationwide screening for Anderson-Fabry disease among dialysis patients. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 1323-9.

10. Brady RO, Schiffman R. Clinical features of and recent advances in therapy for Fabry disease. *JAMA* 2000; 284: 2771-5.
11. Kes P, Basic-Jukic N, Brunetta B, Juric I. Anderson-Fabryjeva bolest. *Acta Med Croatica* 2006; 60: 55-8.
12. Spada M, Pagliardini S. Screening for Fabry disease in end-stage nephropathies. *J Inherit Metab Dis* 2002; 25 (Suppl 1): 113.
13. Utsumi K, Kase R, Takata T i sur. Fabry disease in patients receiving maintenance dialysis. *Clin Exp Nephrol* 2000; 4: 49-51.
14. Whybra C, Kampmann C, Willers I i sur. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations of disease in female heterozygotes. *J Inherit Metab Dis* 2001; 24: 715-24.
15. Basic-Jukic N, Coric M, Kes P, Bubic-Filipi LJ, Pasini J, Mokos I. Anderson-Fabry disease in kidneys from deceased donor. *Am J Transplant* 2007; 7: 2829-33.
16. Aasebø W, Strom EH, Hovig T, Undset LH, Heiberg A, Jenssen T. Fabry disease in donor kidneys with 3-and 12-year follow-up after transplantation. *NDT Plus* 2010; 3: 303-5.
17. Kleinert J, Kotanko P, Spada M i sur. Anderson-Fabry disease: A case-finding study among male kidney transplant recipients in Austria. *Transplant International* 2009; 22: 287-92.
18. Kocher O, Wick MR, Kerr SE, Oglesbee D, Cathro HP. Unexpected Fabry disease in a renal allograft kidney: An underrecognized cause of poor allograft function. *Ultrastructural Pathology* 2011; 35: 92-6.
19. Basic-Jukic N, Kes P, Mokos I, Coric M. Do we need more intensive enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease? *Med Hypotheses* 2009; 72: 476-7.
20. Beck M, Ricci R, Widmer U i sur. Fabry disease: overall effects of agalsidase alfa treatment. *Eur J Clin Invest* 2004; 34: 838-44.
21. Morel CF, Clarke JTR. The use of agalsidase alfa enzyme replacement therapy in the treatment of Fabry disease. *Expert Opinion on Biological Therapy* 2009; 9: 631-9.
22. Schweitzer EJ, Drachenberg CB, Bartlett ST. Living kidney donor and recipient evaluation in Fabry's disease. *Transplantation* 1992; 54: 924-7.
23. Sessa A, Meroni M, Battini G i sur. Renal transplantation in patients with Fabry disease. *Nephron* 2002; 91: 348-51.
24. Desnick RJ, Simmons RL, Allen KY i sur. Correction of enzymatic deficiencies by renal transplantation: Fabry disease. *Surgery* 1972; 72: 203-11.
25. Mosnier JF, Degott C, Bedrossian J i sur. Recurrence of Fabry's disease in a renal allograft eleven years after successful renal transplantation. *Transplantation* 1991; 51: 759-62.
26. Gantenbein H, Bruder E, Burger HR, Briner J, Binswanger U. Recurrence of Fabry's disease in a renal allograft 14 years after transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 287-9.

S U M M A R Y

ANDERSON-FABRY DISEASE AND RENAL TRANSPLANTATION

N. BAŠIĆ-JUKIĆ, P. KES, T. HUDOLIN¹, I. MESAR, M. ČORIĆ² and Ž. KAŠTELAN

Zagreb University Hospital Center and School of Medicine, University of Zagreb,
Department of Nephrology, Arterial Hypertension and Dialysis, ¹Department of Urology
and ²Department of Pathology, Zagreb, Croatia

Anderson-Fabry disease is a rare disease associated with progressive accumulation of globotriaosylceramide in visceral organs and vascular endothelium. The disease primarily affects male patients. It has long been considered that females are asymptomatic carriers of Anderson-Fabry disease. However, recent results demonstrated a significant proportion of symptomatic affected females. We present our experience in the treatment of patients with Anderson-Fabry disease having received allograft from deceased donor, as well as follow-up of patients having received allograft from donor with unrecognized Anderson-Fabry disease.

Key words: Anderson-Fabry disease, renal transplantation, outcome

DA! ZA ŽIVOT...

Urednice,

Dogodila se prometna nesreća, mladić na motoru u 21. godini života završio je svoje životno putovanje. Njegova samohrana majka bila je slomljena gubitkom svoga sina jedinca. No, nakon tog velikog gubitka uslijedio je još jedan šok. Njezin sin je imao donorskú karticu i želio je svoje organe donirati nakon smrti. Toj spoznaji se jako protivila ožalošćena majka jer nije htjela izgubiti još koji dio svoga jedinca. No, nakon što se smirila i razmisnila, odlučila je poštivati želju svoga djeteta. I nije se pokajala, danas zna da je njezin sin spasio četiri života. Zbog toga je presretna i jako ponosna. Naravno i ona će donirati svoje organe te time otaviti trag nakon smrti.

Ljudi se boje nepoznatog, a strah se javlja zbog neznanja.

Uspješnost prikupljanja organa od umrlih osoba radi presađivanja je mjerilo civilizacijske razine društva u svakoj zemlji. Danas u svijetu žive milijuni ljudi koji su ovim medicinskim i jasnim etičkim i civilizacijskim pomacima sačuvali zdravlje i život. Iznad svega je potrebno naglašavati da su isključene manipulacije i zloupotrebe. Trgovina organima je protuzakonita, a prodavanje dijelova ljudskog tijela ne smije nikome biti put za materijalnu korist. Moralno je neprihvatljivo da netko prodaje dio sebe pa makar to koristilo zdravlju neke druge osobe.

U većini slučajeva za darivanje organa se pita obitelj, nakon smrti njihovog člana.

Stvari se krajnje pojednostavljaju kada svaka osoba za života razmisli i doneše odluku o darivanju organa nakon smrti, i to obznani. Obitelj će tada lako donijeti odluku, poštujući njegovu odluku za života. To podrazumijeva i poštovanje pokojnika samoga.

Unatoč stalnom poboljšanju, još uvijek postoji značajna stopa odbijanja obitelji. Razlog odbijanja je uvjerenje da transplantacija nije uspješna, obitelj nema povjerenja u zdravstveni sustav ili postoji sumnja u sustav distribucije organa, kao i zbog nepoznavanja religijske strane presađivanja. Od sive, od obitelji se zahtijeva odluka o darivanju organa u najtežem trenutku. I zato je dobro da svaka osoba za života o tome doneše odluku u okvirima svoje obitelji.

Doniranje i transplantacija organa nije samo područje medicinske znanosti već i široko društveno pitanje o čemu sve religije imaju svoje stavove i svoja mišljenja koja znatno utječu na vjernike. Kao i mnogi drugi procesi u društvu, tako i transplantacijski počinje i završava u široj javnosti jer su ljudi pokretačka snaga i osnovni darivatelji. Stoga valja posebice naglasiti da religije u procesu doniranja organa imaju veliku ulogu. Edukacija vjernika o transplantaciji organa, kod nas posebice katolika, postaje veoma potrebna što je jedna od zadaća župnika - da svoje vjernike potiče na „darivanje nade“. Naime, papa Benedikt XVI. je darivanje organa nazvao "osobitim oblikom svjedočenja ljubavi", upozoravajući da to darivanje "mora biti besplatno, dragovoljno, uz puno poštivanje zdravlja i dostojanstva davatelja". Dodao je: "U razdoblju kakvo je naše, često karakterizirano različitim oblicima egoizma, sve je važnije shvaćati kakav odlučujući utjecaj na ispravno poimanje života ima ulazak u logiku plemenitosti".

Svaki je građanin potencijalni davatelj, no on je u isto vrijeme i potencijalni primatelj organa. Vrijedno je naglasiti da postoje veći izgledi da nekome zatreba transplantirani organ negoli da će njegov organ trebati nekom drugom.

Mila Vasilj
Studentica 4. godine
Medicinski fakultet
Sveučilište „J.J. Strossmayera“
u Osijeku

PRIKAZ EKSPLANTACIJSKO - TRANSPLANTACIJSKOG PROGRAMA KBC-A ZAGREB

KAKO POVEĆATI BROJ DONORA ORGANA?

Urednice,

Transplantacijska medicina u našoj ustanovi ima dugu povijest. Vrlo smo ponosni na rezultate koje smo postigli kroz protekla desetljeća. Uskoro ćemo slaviti 40 godina od kada je učinjena prva transplantacija bubrega u Kliničkom bolničkom centru Zagreb. Ove godine obilježava se 40 godina od prve transplantacije bubrega u Hrvatskoj koju je u Kliničkom bolničkom centru Rijeka učinio prof. Frančišković zajedno sa svojim suradnicima. Od prve transplantacije srca u Hrvatskoj prošle su 23 godine, no najljepša činjenica je da je živa pacijentica kojoj je u Kliničkom bolničkom centru Zagreb transplantirano srce prije 21 godinu.

Također smo prvi u Hrvatskoj napravili transplantaciju jetre (1988. godine), a još uvijek smo jedini transplantacijski centar u Hrvatskoj koji radi transplantaciju jetre u djece i transplantaciju bubrega u djece.

Dozvolite mi da ovaj članak iskoristim da se u ime svih bolesnika i u ime svih zdravstvenih djelatnika, a kao koordinator eksplantacijsko-transplantacijskog programa Kliničkog bolničkog centra Zagreb, zahvalim kolegicama i kolegama i svim medicinskim djelatnicima koji su postavili temelje transplantacijskog programa i ostvarili preduvjete za ovaj velik i hvale vrijedan program koji danas živi u našoj ustanovi i u našoj zemlji. Uvijek je nezahvalno izdvajati pojedince, no dozvolite mi da navedem samo neke djelatnike koji su svoj život posvetili i transplantacijskoj medicini : Akademik Andrija Kaštelan, prof. Smetiško, prof. Čečuk, prof. Mareković, prof Pasini, prof. Kerhin, prof. Sokolić, prof. Jelić, prof. Borčić, prof. Veger-Brozović, prim. Bubić-Filipi, prim. Puretić, prim. Peruško, prim. Šćep, prof. Batinica, prof. Škegro, kao i niz drugih kolega ...

Iako je i prije ulaska u Eurotransplant (ET) Klinički bolnički centar Zagreb imao godišnje više od sto učinjenih transplantacija solidnih organa, od ulaska u ET, a zbog dugogodišnjeg rada i uspostave sustava od strane MZSS, značajno se povećao broj darivatelja organa u Hrvatskoj ali i u Kliničkom bolničkom centru Zagreb. Kako bez donacije organa nema transplantacije organa, velik je trud uložen u edukaciju liječnika intenzivista i medicinskih sestara kako bi se broj donora organa u našoj ustanovi povećao. Paralelno sa edukacijom zdravstvenih djelatnika provodila se edukacija naše šire javnosti.

Nije uobičajeno javno reći da su naš najveći oslonac u educiranju javnosti bili pacijenti koji su vodili bitku za život. Svojom dobrom voljom i plemenitošću, u želji da pomognu, podjelili su svoju osobnu životnu dramu sa javnosti, učinili su da običan čovjek suočiće s bolesnikom koji želi život, no izlječenje mu ovisi o nečijoj plemenitosti da daruje organe poslije smrti ili da daruje koštanu srž za života.

Unatoč velikom napretku medicine i ogromnom znanju liječnika i sestara, ništa od tih spoznaja ne bi bilo moguće primijeniti da nije bilo plemenitih obitelji i plemenitih pojedinaca. Želim se još jednom zahvaliti našim plemenitim bolesnicima koji su izgubili bitku za svoj život a dali su društvu nemjerljivo dobro. Prosvjetili su kroz svoju patnju običnog građanina naše zemlje te smo upravo uz njihovu pomoć postigli da smo vodeća zemlja Eurotransplanta po broju donora organa na milijun stanovnika.

Zlatnim slovima u našim srcima ostat će upisana imena mladih, plemenitih, hrabrih i predobrih, pre-rano preminulih: Ane Rukavine, Matea Orešovca, Luke Ritzu, Martine Pijelić, Marijane Barišić, Ivana Ledinskog...

Spominjući naše pokojne i ističući njihov doprinos nikako ne želim umanjiti doprinos MZSS RH koji zapravo

cijelo desetljeće radi na uspostavi kvalitetnog sustava koji je danas postao prepoznatljiv u cijelom svijetu upravo po svojoj izvrsnosti. Hrvatska ima sreće što je nekoliko ministara zdravstva u kontinuitetu podržavalo transplantacijski program i razvoj donorskog programa.

Nije manje važno da svih deset godina Hrvatska ima istog nacionalnog transplantacijskog koordinatora u MZSS, te je stoga dr Mirela Bušić, nacionalni koordinator za transplantaciju MZSS RH mogla razvijati nacionalni program u kontinuitetu, što je rezultiralo ovako dobro uspostavljenim donorskim i transplantacijskim programom u Republici Hrvatskoj.

Poznato je da svaka bolnica u Hrvatskoj ima koordinatora za dojavu organa u svojoj bolnici, a Klinički bolnički centar Zagreb ima koordinatora u punom radnom vremenu. To je osoba koja vodi i donorski i transplantacijski program.

Obim posla je izuzetno velik i odgovoran. Možda i nije potrebno isticati da se u tom programu ne smije dogoditi nikakav propust, jer svaka i mala greška može dovesti do negativnog odjeka u javnosti, što bi moglo direktno imati utjecaj na transplantacijski program.

U 2010. godini u KBC-u Zagreb izvršene su 184 transplantacije solidnih organa i realizirana su 17 (20) donora organa pri kucajućem srcu i 24 donora tkiva pri nekucajućem srcu (rožnice).

Zahvaljujući MZSS i zahvaljujući Kliničkom bolničkom centru Zagreb, bila sam u Španjolskoj na tečaju za koordinatore, gdje sam puno toga naučila, no osim znanja dobila sam i puno novih ideja i spoznaja koje sam nastojala implementirati u svoju bolnicu.

Osim znanja, entuzijazam je nešto što sam od kolega iz Europe dobila na dar. Upravo stoga Ured koordinatora eksplantacijsko – transplantacijskog programa KBC-a Zagreb pokrenuo je i realizirao niz humanitarnih akcija. Ostvarili smo donaciju vozila Grand Voyager za transplantacijski program KBC-a Zagreb. Pokrenuli smo i uspješno završili humanitarnu akciju „Darujmo život“, tijekom koje je prikupljeno 2 400 000 kn za kupnju nekoliko srčanih mehaničkih pumpi za potrebe bolesnika koji imaju zatajenje srca. Također smo u dva navrata uspjeli dobiti vozilo na korišćenje, na duži vremenski period za Hrvatsku udrugu Transplant, čijim je članovima od velike važnosti da imaju vozilo kojim mogu dolaziti na kontrolne pregledе i pomoći kojeg se mogu lakše kretati.

Svaki taj događaj bio je medijski popraćen tako da se i kroz taj humanitarni rad odvijala promocija plemenitosti darivanja organa poslije smrti. U cilju edukacije zdravstvenih djelatnika u KBC-u Zagreb svake se godine održi nekoliko stručnih predavanja, posebno za liječnike intenziviste a posebno za medicinske sestre.

Osobita pozornost usmjeruje se na komunikaciju, tj. na način na koji se komunicira s kolegama i način na koji se ostvaruje komunikacija sa medicinskim sestrama koje rade u JIL-a.

Realizacija donora organa i tkiva je kruna suradnje velikog broja zdravstvenih djelatnika, pri čemu treba istaknuti da svatko u tom timu ima vrlo važnu ulogu i stoga koordinacija između raznih stručnjaka i medicinskih sestara zahtijeva koncentraciju, stručnost, strpljivost, tolerantnost i posvećenost tom poslu.

Posebno je važno ponašanje prema obitelji pokojnika koje mora biti primjereno i etično. Obitelj mora spoznati da smo iskreno tužni zbog gubitka života njihovog člana obitelji. Obitelj smije prepoznati da je naš posao sada usmjeren ka spašavanju života nekog drugog bolesnika i da su oni, dakle Obitelj darivatelja, užasno važna karika u tom lancu. Bez njihove plemenitosti te radnje i ta nastojanja u pokušaju spašavanja nekog života koji možemo spasiti nebi bila ostvariva. U onom trenutku kad obitelj shvati da su oni ti koji Daruju Život, njihova patnja postaje manja, postaje podnošljivija.

U danima koji slijede, u danima žalovanja, ta spoznaja im je velika utjeha.

Znanstveno je dokazano da obitelj darivatelja organa i tkiva lakše nalazi utjehu poslije gubitka najmilijih.

Spoznaja da darovano srce i dalje kuca umanjuje tu veliku bol zbog gubitka bližnjeg. Zapravo upravo gore navedeno razlog je zašto radimo taj težak posao. Promovirajući te plemenite ideje, promovirajući plemenitost čina doniranja organa poslije smrti promovira se smisao života svakog od nas. Opredijelili smo se već time što smo zdrastveni djelatnici da ćemo pomagati onima koji su u nevolji, koji su bolesni. Ima li veće nevolje od biti teško bolestan, biti na listi za tx organa i nedočekati tx zato što nema organa, a znamo da ljudi svakodnevno umiru i nose svoje organe sa sobom u zemlju.

Edukacija, edukacija i edukacija..... put je kojim trebamo ići da bi povećali broj donora u svojoj ustanovi. Više puta sam istaknula da mi se koji put čini da su veća prepreka zdravstveni djelatnici u realiziranju donacije organa od obitelji moždano mrtve osobe.

Ima nade za bolje rezultate.....neki dan mi se dogodilo čudo.

Prošli tjedan prišla mi je jedna izuzetno dobra medicinska sestra koja radi u Kliničkom bolničkom centru Zagreb više desetljeća. Sama je došla do mene nakon predavanja koje smo održale Sonja Pasini, dipl. med. sr. i ja, i s ganućem priznala da se tek sada nakon toliko vremena što je bila promatrač i protivnik doniranja organa, preobrazila u osobu pozitivno orijentiranu ka doniranju organa i transplantaciji organa. Navedeno dragو biće, zaista je oličenje svega što karakterizira dobrog čovjeka i vjernika, no unatoč tome nije spoznala do sada, da je darivanje organa poslije smrti darivanje Života čovjeku.

Dati Život čovjeku, spasiti ga od sigurne smrti, smisao je medicine.

S poštovanjem,

Jasna Stoić Brezak
Koordinator explantacijsko-
transplantacijskog programa
Kliničkog bolničkog centra Zagreb
Member of the Eurotransplant Ethics Committee

UPUTE AUTORIMA

Časopis ACTA MEDICA CROATICA objavljuje uvodnike, izvorne rade, preglede, klinička zapažanja, osvrte, primjere iz kontinuirane medicinske edukacije, sažetke radova s kongresa i simpozija, pisma uredništvu, prikaze knjiga i drugo. Objavljuje i tematske brojeve časopisa uz gosta-urednika. Prihvatanje kategoriziranog članka obvezuje autora da isti članak ne smije objaviti na drugome mjestu bez dozvole Uredništva.

Upute autorima u skladu su s tekstrom International Committee of Medical Journals of Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (N Engl J Med 1997; 336: 305-15).

Oprema rukopisa

Članci i svi prilozi dostavljaju se na hrvatskom jeziku u tri istovjetna primjera i na disketu u Wordu. Rad ne smije imati više od 20 stranica, tipkanih dvostrukim proredom (najviše 30 redaka na jednoj stranici). S obje strane teksta valja ostaviti bijeli rub širine 3,6 cm.

Izvorni radevi sadrže ove dijelove: uvod, cilj rada, metode rada, rezultati, rasprava i zaključci. Uvod je kratak i jasan prikaz problema, cilj sadrži kratak opis svrhe istraživanja. Metode se prikazuju tako da čitatelju omoguće ponavljanje opisana istraživanja. Poznate se metode ne opisuju, nego se navode izvorni literaturni podaci. Ako se navode lijekovi, rabe se njihova generička imena (u zagradi se može navesti njihovo tvorničko ime). Rezultate treba prikazati jasno i logički, a njihovu značajnost dokazati odgovarajućim statističkim metodama. U raspravi se tumače dobiveni rezultati i uspoređuju s postojećim spoznajama na tom području. Zaključci moraju odgovoriti postavljenom cilju rada.

Naslov rada, puna imena i prezimena autora, ustanova u kojoj je rad napravljen te adresa prvoga autora dostavljaju se na posebnom listu papira.

Sažetak na hrvatskom jeziku prilaže se u obimu od najviše 200 riječi na posebnom listu papira.

Prilog radu je i prošireni strukturirani sažetak (cilj, metode, rezultati, rasprava, zaključak) na engleskom jeziku (Summary) (500-600 riječi) uz naslov rada, inicijale imena i prezime autora te naziv ustanova na engleskom jeziku.

Ispod sažetka (i summary-ja) navode se ključne riječi koje su bitne za brzu identifikaciju i klasifikaciju sadržaja rada.

Tablice se prikazuju na posebnom listu papira. Moraju imati redni broj koji ih povezuje s tekstom i naslovom. I svaka slika treba imati svoj redni broj prema redoslijedu kojim se pojavljuje u tekstu i ime prvog autora rada. Opis slike (legenda) tiska se također na posebnom listu papira prema svom rednom broju. Fotografije se primaju crno-bijele na sjajnom papiru. Crteži se mogu izraditi tušem na bijelom papiru ili otisnuti na računalnom laserskom ili tintanom štampaču grafičkim tehnikama visoke rezolucije.

Popis literature

Piše se na posebnom papiru s rednim brojevima prema redoslijedu kojim se citat pojavljuje u tekstu. Literatura se citira prema dogovoru postignutom u Vancouveru, a za naslove časopisa treba rabiti kraticu navedenu u Index medicus.

Uz rad je obvezno priložiti izjavu o suglasnosti koautora o publiciranju rada te o nepostojanju sukoba interesa.

Članak u časopisu (navedite sve autore ako ih je 6 ili manje; ako ih je 7 ili više, navedite prva tri i dodajte: i sur.:

Smerdelj M, Pećina M, Hašpl M. Surgical treatment of infected knee contracture after war injury. Acta Med Croatica 2000; 53: 151-5.

Suplement časopisa

Djelmiš J, Ivanišević M, Mrzljak A. Sadržaj lipida u placenti trudnica oboljelih od dijabetesa. Acta Med Croatica 2001; 55 (Supl. 1): 47-9.

Knjige i monografije

Mould RF. Introductory medical statistics. Turnbridge Wells: Pitman Medical, 1976.

Guluyer AY, ur. Health indicators. An international study for the European Science Foundation. Oxford: M. Robertson, 1983.

Poglavlje u knjizi

Weinstein I, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. U: Sodeman WA, ur. Pathologic physiology: mechanism of disease. Philadelphia: WB Saunders, 1974, 457-72.

Disertacija ili magistarski rad

Cigula M. Aktivnosti nekih enzima u humanom serumu kao pokazatelji apsorpcije žive (disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet, 1987, str. 127.

Citiranje literature objavljene u elektroničkom formatu Web

Hoffman DI, St John's Wort. 1995; [4 stranice]. Dostupno na URL adresi: <http://www.health.net/library/books/hoffman/materimedical/stjhns.htm>. Datum pristupa informaciji: 16. srpnja 1998.

Morse SS. Factors in the emergence of infectious disease. Emrg Infect Dis [elektronički časopis na internetu] 1995; [24 ekrana/stranice] Dostupno na URL adresi: <http://www.cdc.gov/nsidoc/EID/eid.htm>. Datum pristupa informaciji 26. prosinca 1999.

Knjiga na CD-ROM-u

The Oxford English dictionary [knjiga na CD-ROM-u]. II. izdanje. New York, N. Y: Oxford University Press, 1992.

Gershon ES. Antisocial behavior. Arch Gen Psychiatry [časopis na CD-ROM-u]. 1995; 52: 900-1.

Softver (program)

Epi Info [kompjutorski program]. Verzija 6. Atlanta, GA. Center for Disease Control and Prevention, 1994.

Radovi se šalju na adresu Uredništva časopisa. Urednički odbor šalje prispjeli rad na anonimnu recenziju (dva recenzenta). Ako recenzent predlaže promjene ili dopune rada, kopija recenzije dostavlja se autoru radi konačne odluke i ispravka teksta. Autor dobiva probni otisak rada na korekturu.

Uredništvo ne mora radevi objavljivati onim redom kojim pristižu.

Rukopisi se ne vraćaju.

NOTES FOR CONTRIBUTORS

ACTA MEDICA CROATICA publishes leading articles/editorials, original articles, reviews, case reports, annotations, examples of continuing medical education, abstracts from congresses and symposia, letters to the Editor, book reviews and other contributions. Issues dedicated to a topic chosen by guest-editors are also published. All manuscripts should be written in Croatian. Acceptance of a categorized manuscript precludes its submission/publication elsewhere.

Manuscript preparation

All manuscripts should be submitted in Croatian in three hard copies and on diskette in Word. Original papers should not exceed 20 double space pages (maximum 30 lines *per page*).

Original papers should contain: Introduction, Objective(s), Methods, Results, Discussion and Conclusions. In the Introduction section, the issue should be clearly and concisely presented. In Objective(s), the aim of the study is briefly described. In the Methods section, the methodology, apparatus and procedures used in the study should be identified in sufficient detail to allow other workers to reproduce the results. Widely known methods need not be described but original references should be used. For drugs, generic names should be used (trade names can be mentioned in parentheses). Results should be clearly and logically presented, and their significance should be demonstrated by appropriate statistical methods. In Discussion the results obtained are discussed against the existing state of the art. Conclusions should correspond with the aim(s) set in the Objective(s).

The title, first and last name(s) of the author(s), institution(s) and address of the corresponding author should be submitted on a separate sheet of paper.

Synopsis written in Croatian should contain maximum 200 words on a separate sheet of paper.

Typescript should contain extended structured [Objective(s), Methods, Results, Discussion, Conclusion(s)] abstract (500-600 words) with title of the manuscript, initials of authors' first name(s), full last name(s) and institution(s) in English.

Below the Abstract, key words that will assist indexers in cross indexing the article should be provided.

Each table is presented on a separate sheet. Number tables consecutively in the order of their first citation in the text and supply a brief title for each. The same applies to figure legends. On the back of each figure put the name of the first author, the figure number and the «top», preferably with a soft pencil. Black-and-white glossy photographs should be submitted. Drawings should be made by Indian ink on white paper or printed by laser or ink jet printer using high resolution graphic techniques.

References are submitted on separate pages in the numbered sequence following their mention in the text. References are cited according to the «Vancouver style» proposed by the International Committee of Medical Journals Editors (N Engl J Med 1991; 324: 421-8 and BMJ 1991; 302: 338-41). The titles of journals should be abbreviated according to Index Medicus.

The manuscript must be accompanied by a statement on all authors' agreement on paper publication as well as on nonexistence of conflict of interest.

Article in the journal (if there are six or less authors, they should all be mentioned; if there are seven or more authors, the first three should be mentioned and the «*et al.*» should be added.

Example: Smerdelj M, Pećina M, Hašpl M. Surgical treatment of infected knee contracture after war injury. Acta Med Croatica 2000; 53: 151-5.

Supplement

Djelmiš J, Ivanišević M, Mrzljak A. Sadržaj lipida u placenti trudnica oboljelih od dijabetesa. Acta Med Croatica 2001; 55 (Supl. 1): 47-9.

Books and monographs

Mould RF. Introductory medical statistics. Turnbridge Wells: Pitman Medical, 1976.

Guluyer AY, ur. Health indicators. An international study for the European Science Foundation. Oxford: M. Robertson, 1983.

Chapter (of a book)

Weinstein I, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. U: Sodeman WA, ur. Pathologic physiology: mechanism of disease. Philadelphia: WB Saunders, 1974, 457-72.

Disertation or MA Thesis

Cigula M. Aktivnosti nekih enzima u humanom serumu kao pokazatelji apsorpcije žive (disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet, 1987, str. 127.

Citation of literature published in electronic format Web, Electronic journal, Book on CD-ROM, Journal on CD-ROM, Softver (program)

Examples done in Notes for Contributors in Croatian (preceding page).

Manuscripts should be sent to the Address of the Editorial Board. Upon the receipt, the manuscript is forwarded by Editorial Board for anonymous review (two reviewers). If changes or amendments of the manuscript are proposed by the reviewer(s), a copy of the reviewer's report is sent to the author for final correction of the text. Galley proofs are sent to the author for correction.

The Editorial Board is not obliged to publish the manuscripts in order of their receipt and acceptance.

Manuscripts are not returned to the authors.

acta medica croatica

The Journal of the Academy of Medical Sciences of Croatia
Acta Med Croatica • Vol. 65 No. 4 • pp 297-388 Zagreb, September 2011

Table of Contents

- 299 Introduction

Original Articles

- 301 Preparation of highly HLA-sensitized patient for heart transplantation: first documented case in Croatia
B. Brunetta Gavranić, N. Bašić-Jukić, I. Ratković-Gusić, N. Martinez, V. Ivančan, P. Kes
- 305 Lymphocele and renal transplantation
D. Markić, M. Valenčić, A. Maričić, R. Oguić, S. Sotošek, J. Španjol, K. Krpina, J. Ahel, S. Živčić-Ćosić, Ž. Fučkar
- 311 Outcome of renal transplantation after tacrolimus switch to cyclosporine
I. Mesar, B. Bašić-Jukić, Lj. Bubić-Filipi, Ž. Kaštelan, I. Bačak-Kocman, P. Kes
- 315 Outcome of renal transplantation in patients with chronic virus hepatitis
M. Gulin, J. Slaviček, N. Bašić-Jukić, P. Kes, Z. Puretić, Lj. Bubić-Filipi

Reviews

- 323 The history of kidney transplantation at Sušak Hospital
Ž. Fučkar, D. Markić, J. Španjol, M. Valenčić
- 331 Post-transplant erythrocytosis
Ž. Mustapić, N. Bašić-Jukić, V. Lovčić, P. Kes
- 337 Disorders of hemostasis in chronic renal failure and renal transplantation
E. Goluža, M. Grković Topalović, T. Hudolin, S. Konosić, I. Bačak-Kocman, M. Perić
- 349 Chronic liver diseases in a patient with chronic kidney disease
I. Hrštić, R. Ostojić
- 355 Association between viral infections and post-transplant malignancies in renal transplant recipients
N. Bašić-Jukić, J. Bubić-Filipi, V. Lovčić, I. Ratković, P. Kes
- 361 Novel imunosuppressive drugs in renal transplantation
N. Bašić-Jukić, P. Kes
- 365 Malignant disease in potential renal transplant recipients – diagnostic and therapeutic challenge
D. Mihaljević, N. Bašić-Jukić, M. Jakić

Case Reports

- 371 Evolution of arteriovenous fistula between renal artery and vein in renal allograft after percutaneous nephrostomy in transplant patient
I. Mokos, N. Bašić-Jukić, R. Smiljanic, Ž. Kaštelan, J. Pasini
- 377 Anderson-Fabry disease and renal transplantation
N. Bašić-Jukić, P. Kes, T. Hudolin, I. Mesar, M. Čorić, Ž. Kaštelan

Letters to the Editor

- 381 Yes, for life!
M. Vasilj
- 383 Explantation-transplantation program at Zagreb University Hospital Center – how to increase the number of organ donors?
J. Stojić-Brezak
- 388 Notes for Contributors

acta medica croatica

Časopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske
Acta Med Croatica • Vol. 65 Br. 4 • Str. 297-388 Zagreb, rujan 2011.

Sadržaj

299 Uvod

Izvorni radovi

- 301 Priprema visoko HLA-senzibilizirane bolesnice za transplantaciju srca:
prvi slučaj u Republici Hrvatskoj
B. Brunetta Gavranić, N. Bašić-Jukić, I. Ratković-Gusić, N. Martinez, V. Ivančan, P. Kes
- 305 Limfocele i transplantacija bubrega
D. Markić, M. Valenčić, A. Maričić, R. Oguić, S. Sotošek, J. Španjol, K. Krpina, J. Ahel,
S. Živčić-Ćosić, Ž. Fučkar
- 311 Ishod transplantacije bubrega nakon prevođenja s takrolimusa na ciklosporin
I. Mesar, N. Bašić-Jukić, Lj. Bubić-Filipi, Ž. Kaštelan, I. Bačak-Kocman, P. Kes
- 315 Ishod transplantacije bubrega u bolesnika s kroničnim virusnim hepatitisom
M. Gulin, J. Slaviček, N. Bašić-Jukić, P. Kes, Z. Puretić, Lj. Bubić-Filipi

Pregledi

- 323 Povijest transplantacije bubrega u Bolnici na Sušaku
Ž. Fučkar, D. Markić, J. Španjol, M. Valenčić
- 331 Eritrocitoza nakon transplantacije bubrega
Ž. Mustapić, N. Bašić-Jukić, V. Lovčić, P. Kes
- 337 Poremećaj hemostaze u bolesnika s kroničnim bubrežnim zatajenjem i nakon transplantacije bubrega
E. Goluža, M. Grković Topalović, T. Hudolin, S. Konosić, I. Bačak-Kocman, M. Perić
- 349 Kronične bolesti jetre u bolesnika s kroničnom bolesti bubrega
I. Hrštić, R. Ostojić
- 355 Povezanost virusnih bolesti i tumora nakon transplantacije bubrega
N. Bašić-Jukić, J. Bubić-Filipi, V. Lovčić, I. Ratković, P. Kes
- 361 Novi imunosupresivi u transplantaciji bubrega
N. Bašić-Jukić, P. Kes
- 365 Zločudna bolest u potencijalnog primatelja bubrega – dijagnostički i terapijski izazov
D. Mihaljević, N. Bašić-Jukić, M. Jakić

Prikazi bolesnika

- 371 Evolucija arteriovenske fistule renalne arterije i vene bubrežnog allografta nakon perkutane nefrostomije u bolesnika s transplantiranim bubregom
I. Mokos, N. Bašić-Jukić, R. Smiljanjić, Ž. Kaštelan, J. Pasini
- 377 Anderson-Fabrijeva bolest i transplantacija bubrega
N. Bašić-Jukić, P. Kes, T. Hudolin, I. Mesar, M. Čorić, Ž. Kaštelan

Pisma Urednici

- 381 Dal Za život...
M. Vasilj
- 383 Prikaz eksplantacijsko-transplantacijskog programa KBC-a Zagreb – kako povećati broj donora organa?
J. Stojić-Brezak
- 387 Upute autorima