Moguće bubrežne bolesti nakon transplantacije jetre

Vrančić, Diana

Master's thesis / Diplomski rad

2014

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:374097

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Diana Vrančić

Moguće bubrežne bolesti nakon transplantacije jetre

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za gastroenterologiju, Klinike za unutarnje bolesti KB Merkur u Zagrebu pod vodstvom doc.dr.sc. Anne Mrzljak, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

POPIS SKRAĆENICA

ABI	akutna bubrežna insuficijencija
ACE	angiotenzin konvertirajući enzim, *eng.* Angiotensin Converting Enzyme
AD PBB	autosomno-dominantna policistična bubrežna bolest
AKIN	*eng.* Acute Kidney Injury Network
ATN	akutna tubularna nekroza
APACHE	*eng.* Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
CNI	kalcineurinski inhibitori, *eng.* Calcineurin Inhibitors
CsA	ciklosporin A
ESRD	terminalni stadij bubrežnog zatajenja, *eng*. End-stage Renal Disease
FSGS	fokalna segmentalna glomeruloskleroza
FKBP12	FK 506-vežući protein 12, *eng*. FK-Binding Protein 12
GF	glomerularna filtracija
HCV	hepatitis C virus
HRS	hepatorenalni sindrom
IL-2	interleukin-2
INR	internacionalni normalizirani omjer za protrombinsko vrijeme, *eng*. International Normalized Ratio
KBB	kronična bubrežna bolest
MELD	*eng*. Model for End-stage Liver Disease
MDRD	*eng.* Modification of Diet in Renal Disease
MMF	mikofenolat mofetil
MPA	mikofenolna kiselina, *eng*. Mycophenolic Acid
mTOR	*eng*. Mammalian Target of Rapamycin
NFAT	nuklearni faktor aktivirane T-stanice *eng.* Nuclear Factor of Activated T-cells
NGAL	lipokalin udružen sa neutrofilnom gelatinazom *eng*. Neutrophile Gelatinase-Associated Lipocalin
NKF K/DOQUI	*eng*. The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
PDGF	trombocitni faktor rasta, *eng.* Platelet-Derived Growth Factor
RAAS	renin angiotenzin aldosteronski sustav
RIFLE	*eng.* Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage renal disease
ROS	reaktivne kisikove čestice, *eng.* Reactive Oxygen Species
Tac	takrolimus
TGF-β	transformirajući faktor rasta beta, *eng.* Transforming Growth Factor beta
TJ	transplantacija jetre

SADRŽAJ

1. SAŽETAK i

2. SUMMARY ii

3. UVOD 1

4. MOGUĆE BUBREŽNE BOLESTI NAKON TRANSPLANTACIJE JETRE 2

4.1. DEFINICIJA AKUTNE BUBREŽNE INSUFICIJENCIJE 2

4.2. DEFINICIJA KRONIČNE BUBREŽNE BOLESTI 3

5. PROCJENA BUBREŽNE FUNKCIJE PRIJE TRANSPLANTACIJE JETRE 5

6. INCIDENCIJA BUBREŽNE BOLESTI NAKON TRANSPLANTACIJE JETRE 8

6.1. INCIDENCIJA AKUTNE BUBREŽNE INSUFICIJENCIJE 8

6.2. INCIDENCIJA KRONIČNE BUBREŽNE BOLESTI 8

7. FAKTORI KOJI UTJEČU NA RAZVITAK BUBREŽNE BOLESTI NAKON TRANSPLANTACIJE JETRE 10

7.1. BUBREŽNA DISFUNKCIJA PRIJE TRANSPLANTACIJE JETRE 11

7.2. DEMOGRAFSKI FAKTORI I KOMORBIDITETI 11

7.3. FAKTORI RIZIKA ZA RAZVOJ AKUTNE BUBREŽNE INSUFICIJENCIJE NAKON TRANSPLANTACIJE JETRE 12

7.4. AKUTNA TUBULARNA NEKROZA 14

7.5. FAKTORI RIZIKA ZA RAZVOJ KRONIČNE BUBREŽNE BOLESTI NAKON TRANSPLANTACIJE JETRE 16

7.6. KALCINEURINSKI INHIBITORI 17

7.6.1. NEFROTOKSIČNOST KALCINEURINSKIH INHIBITORA 18

8. KOMPLIKACIJE BUBREŽNIH BOLESTI 22

8.1. KOMPLIKACIJE AKUTNE BUBREŽNE INSUFICIJENCIJE 22

8.2. KOMPLIKACIJE KRONIČNE BUBREŽNE INSUFICIJENCIJE 22

9. STRATEGIJE OČUVANJA BUBREŽNE FUNKCIJE NAKON TRANSPLANTACIJE JETRE 23

10. ZAKLJUČAK 26

11. ZAHVALE 27

12. LITERATURA 28

13. ŽIVOTOPIS 33

1. SAŽETAK

Bolest bubrega česta je komplikacija nakon transplantacije jetre (TJ) i u velikoj mjeri doprinosi povećanom morbiditetu i mortalitetu transplantiranih bolesnika. Bubrežno oštećenje nakon TJ može se prezentirati u akutnom ili kroničnom obliku, podloga bolesti je multifaktorijalna te uključuje brojne preoperativne, perioperativne i postoperativne faktore. Poznavanje uzročnih faktora kao i rana identifikacija bubrežnog oštećenja doprinosi pravovremenoj primjeni terapije kao i sprečavanju progresije bolesti. Incidencija akutne bubrežne insuficijencije (ABI) nakon TJ kreće se u rasponu od 40-70%, najčešće se javlja se u ranom postoperativnom razdoblju te je uzrokovana akutnom tubularnom nekrozom uslijed hipotenzije i hipoperfuzije. Prolongirana ishemija, toksična oštećenja, infekcije i nefrotoksični lijekovi faktori su koji mogu dovesti do progresije ABI-e u ireverzibilno, kronično oštećenje. Kronična bubrežna bolest (KBB) predstavlja značajan problem nakon TJ s incidencijom koja se kreće od 20-80%. Među brojnim faktorima rizika za razvoj KBB vodeću ulogu imaju kalcineurinski inhbitori (CNI) koji su sastavna komponenta većine imunosupresijskih protokola. S obzirom na sve veću incidenciju bubrežnih bolesti nakon TJ, pravovremeno prepoznavnje bolesnika s povišenim rizikom za razvoj bubrežnog oštećenja, identificiranje etioloških faktora, kao i pravodobna primjena renoprotektivne strategije, uključujući minimaliziranje CNI nefrotoksičnosti, važni su postupci u očuvanju bubrežne funkcije nakon TJ.

Ovaj rad donosi pregled mogućih bubrežnih bolesti nakon TJ s osvrtom na incidenciju, etiologiju i rizične faktore, posljedične komplikacije te strategije za očuvanje i minimaliziranje bubrežnih oštećenja nakon TJ.

Ključne riječi: transplantacija jetre, akutna bubrežna insuficijencija, kronična bubrežna bolest

2. SUMMARY

Kidney diseases occuring liver transplantation

Kidney disease after liver transplantation is a common complication associated with increased morbidity and mortality. It may have an acute or chronic presentation. Aetiology is multi-factorial, including many preoperative, perioperative and postoperative factors. Identifying risk factors and early identification of renal dysfunction may allow early implementation of treatments that could delay the progression of renal damage after liver transplantation.

Acute kidney injury occurs in early postoperative period at an incidence of 40-70% and its most common cause is acute tubular necrosis due to hypotension and hypoperfusion. Prolonged ischemia, toxic insults, infections and nephrotoxic drugs may contribute to progression of acute kidney injury into ireversible, chronic kidney disease. Incidence of chronic kidney disease after liver transplantation ranges from 20 to 80%, and it is infulenced by many different factors. However calcineurin inhibitors nephrotoxicity is one of the leading causes.

Identifying patients at risk of acute kidney injury and chronic kidney disease and early implementation of measures to preserve the progression of renal dysfunction, including CNI minimization, should be an integral part in renoprotective strategies.

This paper provides an overview of kidney diseases occuring liver transplantation, including incidence, aetiology and risk factors, following complications and strategies to preserve and reduce renal dysfunction after liver transplantation.

Key words: liver transplantation, acute kidney injury, chronic kidney disease

3. UVOD

Transplantacija jetre (TJ) terapija je izbora za mnoge bolesnike s terminalnim stadijem jetrene bolesti i fulminantnim zatajenjem jetre. Napretkom kirurške tehnike i razvojem imunosupresivnih lijekova, posljednjih desetljeća dolazi do značajnog poboljšanja preživljenja presatka i bolesnika. No, bubrežna disfunkcija i dalje ostaje značajna komplikacija nakon TJ.

Oštećenje bubrežne funkcije nakon TJ je često i u značajnoj mjeri pridonosi morbiditetu i mortalitetu transplantiranih bolesnika [1,2]. Prezentira se u obliku akutne bubrežne insuficijencije ili kronične bubrežne bolesti.

Incidencija akutne bubrežne insuficijencije nakon TJ kreće se od 40-70% [4]. Najčešće je uzrokovana ishemijom s posljedičnom nekrozom bubrežnih tubula, imunosupresivnim lijekovima i infekcijama u prvim tjednima nakon transplantacije [3].

Incidencija kronične bubrežne bolesti nakon TJ kreće se u rasponu od 20-80% [2,10], a mortalitet takvih bolesnika povišen je 4.55 puta u odnosu na transplantiranu populaciju koja nije razvila kronično bubrežno oštećenje [1]. Mnogi faktori mogu doprinjeti razvitku KBB-i, no najvažnijima se smatraju kalcineurinski inhibitori (CNI) koji danas čine osnovu imunosupresijskih protokola nakon TJ.

Oštećenje bubrežne funkcije, ukoliko se rano prepozna može biti reverzibilno, stoga je važno pravodobno prepoznati bolesnike s povišenim rizikom za razvoj bubrežnog oštećenja, identificirati etiološke faktore i na vrijeme primijeniti renoprotektivno liječenje.

Ovaj rad donosi pregled mogućih bubrežnih bolesti nakon TJ s osvrtom na incidenciju, etiologiju i rizične faktore, posljedične komplikacije te strategije za očuvanje bubrežne funkcije i minimaliziranje bubrežnih oštećenja nakon TJ.

4. MOGUĆE BUBREŽNE BOLESTI NAKON TRANSPLANTACIJE JETRE

Oštećenje bubrežne funkcije nakon transplantacije jetre prezentira se u akutnom ili kroničnom obliku.

4.1. DEFINICIJA AKUTNE BUBREŽNE INSUFICIJENCIJE

Akutna bubrežna insuficijencija (ABI) je klinički sindrom karakteriziran naglim padom glomerularne filtracije (GF) čije su glavne funkcionalne posljedice retencija vode, otpadnih metaboličkih proizvoda i elektrolita. Koncentracijska sposobnost bubrega se smanjuje, a osmolalnost mokraće postaje slična osmolalnosti plazme.

ABI se definira pomoću RIFLE (*eng.* Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage renal disease) kriterija i Acute Kidney Injury Network (AKIN) klasifikacije, što omogućuje univerzalnu definiciju i stupnjevanje ABI-e [4,5] (Tablica 1).

Klasifikacija se temelji na smanjenju glomerularne filtracije, porastu kreatinina u serumu te volumenu izlučenog urina. Glavni nedostaci su što ne uključuje etiologiju i patofiziologiju bolesti te ne razlikuje prerenalnu od renalne (parenhimske) azotemije [4]. Uz to, razina serumskog kreatinina ima svoje nedostatke u dijagnozi rane ABI-e; porast kreatinina u serumu javlja se sa zakašnjenjem u odnosu na oštećenje bubrežnog parenhima; razina kreatinina ovisi o stanju uhranjenosti, mišićnoj masi i interferenciji s bilirubinom čiji su statusi u bolesnika sa cirozom, koji čine najveći broj kandidata za TJ, narušeni [6]. Zbog toga se pronalaze novi biomarkeri koji mogu rano ukazivati na povišen rizik za ABI-u prije razvitka kliničkih manifestacija. Najvažniji indikator takve vrste je lipokalin udružen sa neutrofilnom gelatinazom (*eng*. Neutrophile Gelatinase-Associated Lipocalin, NGAL) [7]. Studija Porta i suradnika pokazala je da kombinacija dva nezavisna prediktora ABI-e, APACHE II[1] i serumski NGAL, zajedničkog naziva - indeks renalnog rizika, imaju najveću prediktivnu vrijednost u određivanju ABI-e [8].

[1] APACHE II je bodovni sustav za određivanje težine bolesti kod pacijenata na jedinici intezivnog liječenja. Skor se izračunava na temelju sljedećih parametara: dob, rektalna temperatura,srednji arterijski tlak, arterijski pH, kardiološki status, respiratorni status, serumski natrij, serumski kalij, kreatinin, hematokrit, broj leukocita, Glasgow Coma Score

Tablica 1. Usporedba RIFL i AKIN klasifikacije (Modified RIFFLE-AKIN classification). Adaptirano prema Mehta RL et al: Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Crit Care 2007.

USPOREDBA RIFLE I AKIN KLASIFIKACIJE				
RIFLE			**AKIN**	
kategorija	kreatinin u serumu/GF	diureza	stadij	serumski kreatinin
risk rizik	porast 1.5 puta / pad GF > 25%	<0.5 ml/kg/h za 6h	1	porast kreatinina ≥ 0.3 mg/dL ili porast 150-200 % osnovne vrijednosti
injury oštećenje	porast 2 puta / pad GF >50%	<0.5 ml/kg/h za 12h	2	porast kreatinina >200-300% osnovne vrijednosti
failure zatajenje	porast 3 puta ili ≥4mg/dL uz akutni porast > 0.5 mg/dL /pad GF >75%	<0.5 ml/kg/h za 24 h ili 12h – anurija	3	porast kreatinina >300% osnovne vrijednosti ili ≥4.0 mg/dL uz akutni porast ≥ 0.5mg/dL
loss gubitak funkcije	perzistentna ABI (renalna disfunkcija >4 tjedna)			
ESRD terminalni stadij bubrežnog zatajenja	termnalna faza bubrežnog zatajenja >3 mjeseca			

ESRD–*eng.* End-stage renal disease

4.2. DEFINICIJA KRONIČNE BUBREŽNE BOLESTI

Kronična bubrežna bolest (KBB) definira se kao oštećenje bubrega (patološki nalaz urina ili morfološke promjene bubrega) i smanjenje bubrežne funkcije (glomerularne filtracije) koje traje više od 3 mjeseca [9].

KBB se očtuje progresivnim i ireverzibilnim oštećenjem nefrona. Početne promjene su asimptomatske jer preostali nefroni kompenzacijskim mehanizmima (hipertrofija) preuzimaju funkciju propalih nefrona. Do dekompenzacije dolazi pri propadanju više od 80% nefrona i pojave klinički manifestne KBB-i.

Osnovni kriterij za određivanje stadija bubrežne bolesti je veličina glomerularne filtracije (GF).

Prema smjernicama Inicijative za kvalitetu ishoda bubrežnih bolesti i dijalize „The National Kidney Foundation and Kidney/Disease Outcome Quality Initiative“ (NKF K/DOQI) [11], KBB podijeljena je u 5 stadija (Tablica 2). Prvi stadij KBB-i karakterizira oštećenje bubrega (najčešće albuminurija), uz normalnu funkciju bubrega (GF ≥ 90 ml/min/1.73m²). U drugom stadiju oštećenje je praćeno početnim smanjenjem GF na 89-60 ml/min/1.73m². U trećem stadiju KBB-i dolazi do zadržavanja dušičnih tvari u krvi (ureje, kreatinina i mokraćne kiselina) uz pojavu komplikacija: normocitne anemije, opće slabosti, razvoja metaboličke bolesti kostiju, elektrolitskih poremećaja (natrija i kalija) i poremećaja acidobaznog statusa, dok se vrijednosti GF kreću od 59 do 30 ml/min/1.73m². Daljnjim napredovanjem pada glomerularne filtracije (četvrti stadij GF 29-15 ml/min/1.73m²) nastaje pogoršanje u sastavu tjelesnih tekućina, elektrolita, acidobaznog statusa te se razvijaju kardiovaskularne, gastrointestinalne, hematološke i endokrinološke komplikacije. U petom stadiju dolazi do pada GF ispod 15 ml/min/1.73m² što označava terminalno bubrežno zatajenje i zahtjeva primjenu nadomjesnog bubrežnog liječenja (dijalize ili transplatacije burega) [12].

Tablica 2. Stadiji kronične bubrežne bolesti. Adaptirano prema NKF K/DOQUI. Am J Kidney Dis 2002.

DEFINICIJA KRONIČNE BUBREŽNE BOLESTI		
STADIJ	**OPS**	**GF (ml/min/1.73m²)**
1.	oštećenje bubrega s normalnom ili ↑ GF	≥ 90
2.	blago oštećenje	60-89
3.	umjereno oštećenje	30-59
4.	teško oštećenje	15-29
5.	bubrežno zatajenje	<15

5. PROCJENA BUBREŽNE FUNKCIJE PRIJE TRANSPLANTACIJE JETRE

Bubrežna disfunkcija jedna je od vodećih komplikacija svakog operativnog zahvata. Evaluacija bubrežne funkcije u kandidata za transplantaciju jetre neizostavni je dio svake pretransplantacijske obrade, a temeljem veličine bubrežnog oštećenja modificira se kasnije liječenje te se anticipiraju komplikacije.

Veličina glomerularne filtracije široko je prihvaćena kao mjera procjene cjelokupnog funkcionalnog stanja bubrega.

GF mjeri se kao renalni klirens određenih supstanci iz plazme i izračunava kao volumen plazme koji se očisti od te supstance putem bubrega u jedinici vremena. Može se mjeriti kao klirens egzogenih supstanci kao što su inulin, ^{51}Cr-EDTA, I^{125}-iotalamat, ^{99m}Tc-dietilentriamin. Klirens iotamalata najtočnije određuje razinu glomerularne filtracije, međutim njegovo određivanje, kao i ostalih egzogenih markera zahtjeva veću suradljivost bolesnika, donosi veće troškove i kompliciranо je za izvođenje u rutinskoj laboratorijskoj praksi [12]. Zbog tih nedostataka danas ove metode nisu u širokoj uporabi.

Određivanje kreatinina, kao endogenog filtracijskog markera u serumu, glavni je parametar za evaluaciju bubrežne funkcije u standardnom laboratorijskom protokolu. Potječe iz metabolizma kreatina i fosfokreatina mišića i kao takav reflektira mišićnu masu. Zbog relativno konstantne mišićne mase u tijelu, i razina kreatinina u krvi na dnevnoj bazi obično ostaje nepromijenjena. Nakon sinteze u mišićima, krvlju se prenosi do bubrega iz kojih se uglavnom izlučuje glomerularnom filtracijom. Dio kreatinina se u bubrežnim tubulima i secernira, a sekrecija se povećava s povećanjem koncentracije kreatinina u krvi. Mjerenje klirensa kreatinina provodi se sakupljanjem 24-satnog urina u kojem se odredi koncentracija kreatinina. Istodobno se iz krvi analizira serumska koncentracija kreatinina. Iz te dvije koncentracije kreatinina i volumena mokraće, formulom se izračunava klirens kreatinina.
Formule za izračunavnje klirensa kreatinina [20]:

$$C = U \times V / S$$

ili

$$C = U \times V / S \times 1{,}73 / A$$

za malu djecu, pretile i izrazito mršave odrasle osobe

C–klirens kreatinina, U-koncentracija kreatinina u mokraći, V–minutni volumen mokraće, S-koncentracija kreatinina u serumu, A–površina tijela

Kada se procjenjuje vrijednost kreatinina u serumu mora se uzeti u obzir slijedeće [21]:

- razlike u mišićnoj masi ovisno o spolu, starosnoj dobi i rasi mijenjaju produkciju kreatinina
- razlike u prehrani mijenjaju koncentraciju kreatinina
- koncentracije kreatinina smanjene su kod malnutricije, amputacije ekstremiteta, ciroze jetre, upale i drugih kroničnih bolesti (maligniteti, kardiovaskularne bolesti)
- pojedini lijekovi povećavaju koncentraciju kreatinina tako što inhibiraju njegovu tubularnu sekreciju (cimetidin i trimetoprim)
- pri niskim razinama GF, intestinalna eliminacija kretinina može biti povećana

Bolesnici sa terminalnom bolesti jetre koji čine većinu kandidata za transplantaciju često imaju manju mišićnu masu, a time i nižu proizvodnju kreatinina nego populacija na kojoj su razvijene formule za određivanje GF. Također u bolesnika koji su već razvili bubrežno oštećenje povećana tubulrana sekrecija pridonosi povećanoj koncentraciji kreatinina u mokraći. Stoga 24-satni klirens kreatinina može precjenjivati bubrežnu funkciju i time se ograničava točnost procjene [16].

Cistatin C je neglikozilirani protein koji se iz cirkulacije skoro u potpunosti eliminira glomerularnom filtracijom. Koncentracija cistatina C u serumu je nezavisna o mišićnoj masi i spolu do 50. godine života. Cistatin C ima prednost kada je kreatinin u serumu pod utjecajem ekstrarenalng patološkog procesa, npr. kod bolesnika sa cirozom jetre [22]. Međutim, nedostatak cistatina C je utjecaj faktora koji nisu vezani za renalnu funkciju, kao što su pušenje, bolesti jetre i terapija glukokortikoidima [23].

Smjernice Inicijative za kvalitetu ishoda bubrežnih bolesti i dijalize (K/DOQI) smatraju da je sama koncentracija kreatinina u serumu suboptimalna za procjenu razine bubrežne funkcije te preporučuju procjenu GF u kandidata za TJ pomoću Cockroft-Gault i MDRD (*eng.* Modified Diet in Renal Disease) formula, s tim da prednost daju MDRD formuli [11].

Cockroft-Gault [24] i MDRD formula [25]:

Cockcroft-Gault formula:
CrCl (ml/min) = (140-godine) × težina × 1.228 ÷ S_{Cr} × (0.85 za ženski spol)

MDRD formula:
GF(mL/min/1.73m^2)=186 × (S_{Cr}÷88.4)$^{-1.154}$ × (godine)$^{-0.203}$
× (0.742 za ženski spol) × (1.212 za Afroamerikance)

CrCl–klirens kreatinina, S_{Cr}–serumski kreatinin, GF–glomerularna filtracija

Prednosti MDRD formule su u tome što ne traži poznavanje bolesnikove težine, ne zahtjeva korekcije s obzirom na tjelesnu površinu te je za nju općenito dokazano da je preciznija i točnija od Cockroft-Gaultove jednadžbe kad je GF niža od 60 mL/min/1,73 m^2 [26]. Iako podcjenjuje vrijednost bubrežne funkcije u prvoj godini nakon transplantacije i može davati lažno pozitivne rezultate bubrežnog oštećenja, ova konzervativnija metoda korisna je zbog ranije identifikacije bubrežne disfunkcije [10].

Bubrežna funkcija u kandidata za TJ često je ugrožena smanjenim efektivnim cirkulirajućim volumenom krvi kao posljedicom splanhničke vazodilatacije u sklopu hepatorenalnog sindroma. Procjena elektrolita u urinu korisna je za procjenu efektivnog volumnog statusa i bubrežne sposobnosti koncentriranja [10].

Korisnost biopsije bubrega u procjeni uzroka i težine bolesti prije TJ nije moguće adekvatno evaluirati. U mnogim slučajevima, kod bolesnika sa terminalnom bolesti jetre oštećenje bubrežne funkcije djelomično je uzrokovano hemodinamskim promjenama, stoga biopsija ima ograničavajuću dijagnostičku vrijednost. Uz to, biopsija bubrega povezana je s povišenim rizikom komplikacija zbog koagulopatije, trombocitopenije, hemodinamske nestabilnosti i otežanog pristupa [27].

Pacijenti sa utvrđenim primarnim bubrežnim oštećenjem prije TJ, koji imaju veliku vjerojatnost progresije do terminalnog stadija bubrežnog zatajenja kao i potrebu za bubrežnom nadomjesnom terapijom u ranom post-operativnom razdoblju, kandidati su za simultanu transplantaciju jetre i bubrega [28] .

6. INCIDENCIJA BUBREŽNE BOLESTI NAKON TRANSPLANTACIJE JETRE

6.1. INCIDENCIJA AKUTNE BUBREŽNE INSUFICIJENCIJE

Incidencija ABI-e prema ranije navedenoj defniciji [4,5] kreće se rasponu od 40-70%, od čega 8-17% pacijenata biva podvrgnuto nadomjesnoj bubrežnoj terapiji [4].

Prema restrospektivnoj analizi na 193 pacijenta nakon TJ na temelju RIFLE-AKIN kriterija, ABI razvila se u 60% bolesnika [13]. Mortalitet bolesnika s ABI-om bio je znatno viši u odnosu na bolesnike bez ABI-e: 15.5% umrlih u odnosu na 0% unutar prvih 28 dana, te 25.9% u odnosu na 3.9% umrlih unutar godine dana od transplantacije [13,14]. Jednogodišnje preživljenje bolesnika bez ABI-e iznosilo je 96%, dok je kod pacijenata sa ABI-om iznosilo 85.5% za stadij 1, 84% za stadij 2 i 45.3 % za stadij 3 [13].

U studiji Fraley-a i suradnika, 30% transplantiranih razvilo je ABI-u koja je bila definirana dvostrukim porastom serumskog kreatinina u 24 sata ili oligurijom koja je zahtjevala primjenu nadomjesnog bubrežnog liječenja [15].

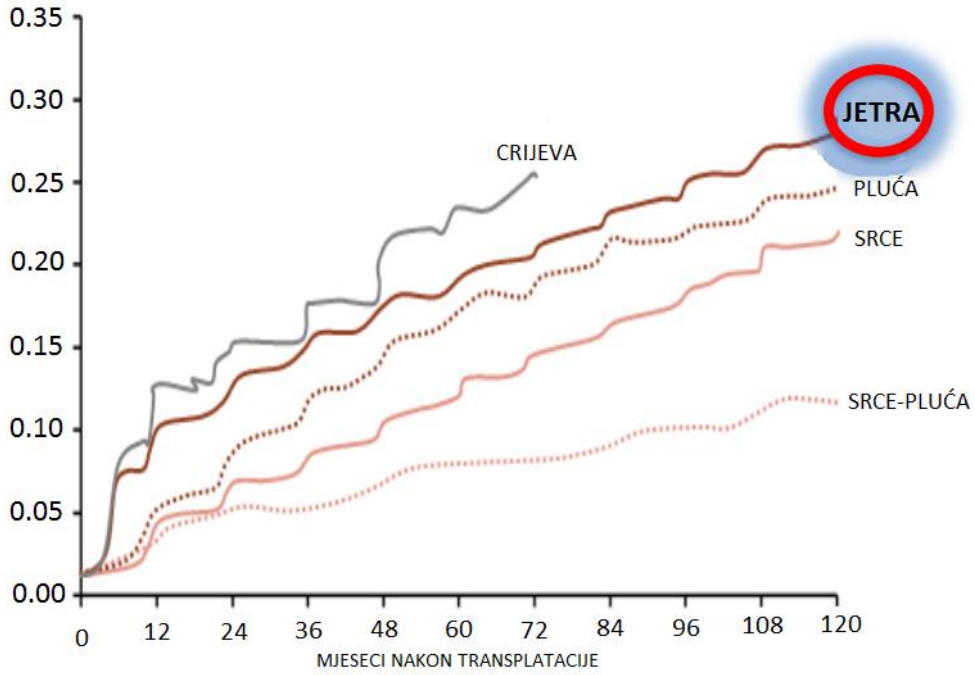
Studija Cabezuela i suradnika na 184 ispitanika pokazala je da incidencija akutne bubrežne bolesti iznosi 48% u prvom mjesecu nakon transplantacije [4].

6.2. INCIDENCIJA KRONIČNE BUBREŽNE BOLESTI

Incidencija kronične KBB-i nakon TJ navodi se u širokom rasponu od 20-80% [2,15]. To je posljedica neujednačenosti kriterija same KBB-i [2,10,16-18].

Do sada najveće i najopsežnije istraživanje o incidenciji KBB-i nakon transplatacije solidinih organa, Ojo i suradnici [1], definiralo je KBB kao GF manju od 29 ml/min/1.73m² prema NKF K/DOQI smjernicama (stadij 4 i 5) [11] ili nastup terminalnog bubrežnog zatajenja koje zahtijeva primjenu nadomjesnog bubrežnog liječenja (dijalize ili transplantacije bubrega). Studija je temeljena na podacima Američkog registra transplantiranih bolesnika, a petogodišnja incidencija KBB-i nakon TJ iznosila je 18.1% [1].

U usporedbi s transplantiranim pacijentima koji nisu razvili kroničnu bubrežnu bolest, bolesnici s KBB-i poslije transplantacije imali su 4.55 puta veći rizik od smrti [1].



Slika 1. Kumulativna incidencija kronične bubrežne bolesti u bolesnika nakon transplatacije solidnih organa. Adaptirano prema Ojo A et al: Chronic Renal Failure after Transplantation of a Nonrenal Organ. N Eng J Med 2003.

Koristeći NKF K/DOQI klasifikaciju, O `Riordan i suradnici su na populaciji od 230 ispitanika iznijeli desetogodišnju kumulativnu incidenciju KBB-i prema stadijima: 2,62% za stadij 5, 6,11% za stadij 4, 56,77% za stadij 3, 53,71% za stadij 2 i 9,61% za stadij 1 ili urednu bubrežnu funkciju [2].

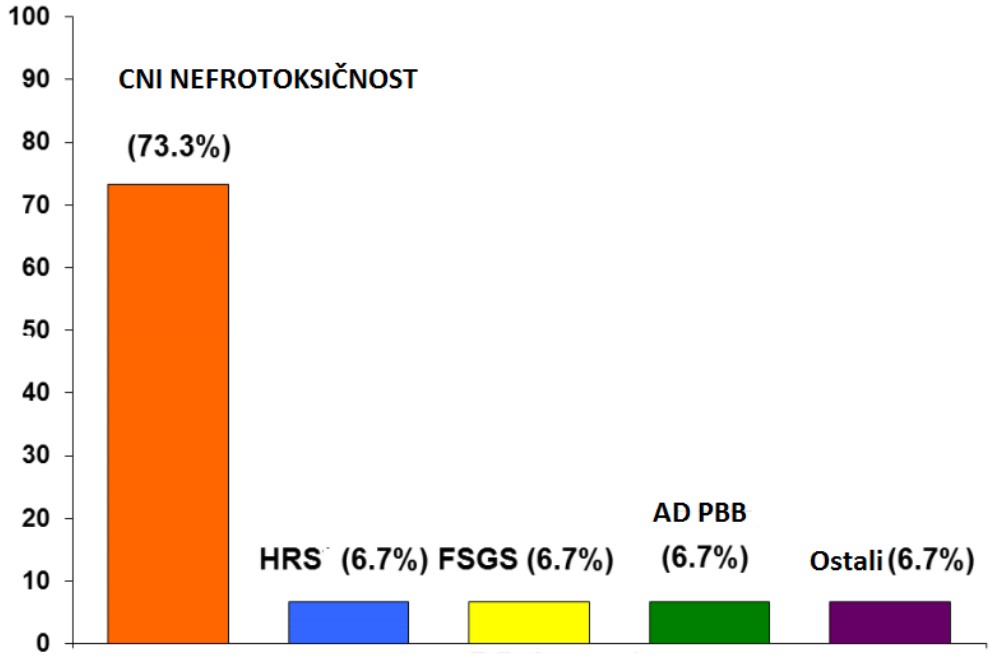
La Mattina i suradnici su na temelju retrospektivne studije na 1151 bolesniku s transplatiranom jetrom objavili incidenciju terminalnog stadija bubrežnog zatajenja (*eng*. ESRD-End-stage renal disease) koja je iznosila: 2.6% 5 godina nakon transplantacije, 7.5% nakon 10 godina i 18% nakon 20 godina [18].

Gonwa i suradnici su temeljem studije na 1447 bolesnika također objavili incidenciju terminalnog stadija bubrežnog zatajenja od 9.5% 13 godina nakon TJ [19].

7. FAKTORI KOJI UTJEČU NA RAZVITAK BUBREŽNE BOLESTI NAKON TRANSPLANTACIJE JETRE

Etiologija bubrežne bolesti nakon TJ je složena i uključuje mnoge rizične faktore. Na razvoj bubrežne disfunkcije nakon transplantacije mogu utjecati:

- stanje bubrežne funkcije kao i osnovna bolest bubrega prije transplantacije
- demografski faktori (dob, spol) i komorbiditeti (arterijska hipertenzija, šećerna bolest, hepatitis C)
- perioperativni incidenti (hipotenzija, hipoperfuzija bubrega)
- postoperativni faktori (lijekovi, infekcije, razvitak komorbiditeta i dr.)



Slika 2. Uzroci terminalnog stadija bubrežnog zatajenja u bolesnika sa transplatiranom jetrom (dijagnoza postavljena biopsijom: CNI–kalcineurinski inhibitori, HRS–hepatorenalni sindrom, FSGS-fokalna segmentalna glomeruloskleroza; AD PBB–autosomno-dominantna policistična bubrežna bolest). Adaptirano prema Ojo A O N Eng J Med 2003.

7.1. BUBREŽNA DISFUNKCIJA PRIJE TRANSPLANTACIJE JETRE

Preegzistentna bubrežna disfunkcija važna je odrednica za procjenu veličine bubrežnog oštećenja nakon TJ [29].

Hepatorenalni sindrom (HRS) je reverzibilni funkcionalni poremećaj koji nastaje kao posljedica kompenzatorne bubrežne vazokonstrikcije uslijed poremećaja hemodinamike, vazokonstriktornog i vazodilatacijskog sustava u sklopu portalne hipertenzije. Histološki, takav bubreg je uredan. Nakon TJ, budući da se radi o funkcionalnim i reverzibilnim promjenama bubrega, bubrežna disfunkcija u većini slučajeva bude otklonjena [30].

Mnoge studjie govore u prilog da duljina trajanja bubrežne disfunkcije prije TJ utječe na bubrežnu funkciju nakon zahvata [30,31,32]. Gonwa i suradnici pokazali su na populaciji transplantiranih bolesnika da se bubrežna disfunkcija koja traje manje od 12 tjedana, uz odsutnost parenhimskog oštećenja nakon TJ, vrlo vjerojatno oporavlja [26].

Suprotno tome, u bolesnika s glomerulonefritisom, dijabetičkom nefropatijom i policističnom bubrežnom bolesti, kod kojih je već razvijeno intrizično (parenhimsko) bubrežno oštećenje, TJ neće donijeti poboljšanje bubrežne funkcije, štoviše neophodna imunosupresijska terapija može dodatno pogoršati njezinu funkciju [31].

7.2. DEMOGRAFSKI FAKTORI I KOMORBIDITETI

Osnovni demografski faktori i komorbiditeti pridonose povećanju rizika za razvoj bubrežne bolesti nakon transplantacije jetre.

Viša životna dob i ženski spol predstavljaju veći rizik za razvoj KBB-i [2].

Šećerna bolest i hipertenzija povećavaju rizik od razvitka bubrežne bolesti nakon TJ. Kod ovih komorbiditeta, preegzistetntna bubrežna bolest može biti zamaskirana ukoliko se kao marker procjene bubrežne funkcije koristi kreatinin u serumu [1,32]. Dijabetička nefropatija jedan je od vodećih uzroka terminalnog bubrežnog zatajenja. Razni su uzročni čimbenici koji dovode do bubrežnog oštećenja: interakcija faktora rasta, angiotenzina II i endotelina, zatim hemodinamske i strukturne promjene. Najčešći patohistološki oblici dijabetičke nefropatije su difuzna

i nodularna glomeruloskleroza. Početna glomerulopatija očituje se albuminurijom, a kako oštećenje glomerula napreduje, nastupa proteinurija te nefrotski sindrom.

Infekcija virusom hepatitisa C (HCV) također je važan faktor rizika za razvoj KBB-i u bolesnika s transplantiranom jetrom. Reinfekcija HCV virusom javlja se u većine bolesnika s prisutnom viremijom u vrijeme TJ. Bubrežna bolest u bolesnika inficiranih ovim virusom prije svega je posljedica glomerulonefritisa posredovanog imunokompleksima [88]. Uslijed odlaganja i nakupljanja imunokompleksa dolazi do oštećenja glomerula te se najčešće razvija membranoproliferativni glomerulonefritis tip 1, zatim IgA nefropatija te mezangijalni glomerulonefritis [34]. Klinički, ovakvo oštećenje bubrega može se prezentirati nefrotskim sindromom, nefritičkim sindromom ili asimptomatskom hematurijom ili proteinurijom.

7.3. FAKTORI RIZIKA ZA RAZVOJ AKUTNE BUBREŽNE INSUFICIJENCIJE NAKON TRANSPLANTACIJE JETRE

Etiologija razvoja ABI-e je multifaktorijalna a rizične faktore najjednostavnije je podijeliti u preoperativne, perioperativne i postoperativne (Tablica 3). Najčešći uzrok ABI-e je akutna tubularna nekroza uzrokovana ishemijom i nefrotoksičnim sredstvima.

Najvažniji preoperativni rizici su: bubrežna disfunkcija (serumski kreatinin > 132.6 umol/L i MELD[2] >28) [31], uznapredovalo zatajenje jetre sa kroničnim HRS-om i simptomima encefalopatije i koagulopatije, hipovolemija te ranije spomenuti komorbiditeti (Tablica 3).

Intraoperativni rizični faktori uključuju duljinu trajanja i vrstu operativnog zahvata, intraoperativne vrijednosti krvnog tlaka i diureze te volumen transfudirane krvi [4]. Klemanje portalne vene i donje šuplje vene (anhepatična faza) tijekom transplantacije sprečava povrat krvi iz donjih ekstremiteta i iz splanhničke cirkulaciije, što rezultira smanjenim srčanim outputom i smanjenim krvnim tlakom, povišenim

[2] MELD(Model for End-tage Liver Disease) – Model za završni stadij bolesti jetre, najćešće korišteni prognostički model za procjenu težine bolesti i preživljavanja. MELD bodovni sustav koristi laboratorijske vrijednosti bolesnika za serumski bilirubin, serumski kreatinin i međunarodni ustanovljeni odnos za protrombinsko vrijeme (eng. International Normalized Ratio, INR) u jednadžbi, da se procijeni mogućnost tromjesečnog preživljavanja. Najviše MELD bodovne vrijednosti se povezuju sa smanjenom stopom preživljavanja. Maksimalan broj bodova je 40 kod kojeg tromjesečno preživljavanje je manje od 20 %.

MELD bodovi=10×[0,957×logKREAT+0,378×logBILI+1,120×logINR+0,643×bodovi za etiologiju]

sistemnim vaskularnim otporom i smanjenom perfuzijom vitalnih organa. To vodi ka renalnoj hipoperfuziji i potencijalnom ishemijskom oštećenju. Dakle, hemodinamska nestabilnost uz prolongiranu anhepatičnu fazu i obilno krvarenje tijekom hepatektomije predisponirajući su čimbenici razvitka ABI-e nakon transplantacije. Ukoliko dođe do potrebe za transfuzijom krvi tokom operacije, rizik za razvitak ABI-e dodatno se povećava [34].

Tablica 3. Faktori rizika za razvitak akutnog bubrežnog oštećenja nakon TJ. Preuzeto od Lewandowska L: Acute kidney injury after procedures of orthotopic liver transplantation. Ann Transplant 2011.

PRE TRANSPLATACIJSKI	INTRA OPERATIVNI	POST TRANSPLATACIJSKI
bubrežna disfunkcija	hemodinamska nestabilnost	post-reperfuzijski sindrom
hepatorenalni sindrom	krvarenje	akutna tubularna nekroza
hiperbilirubinemija	kirurška tehnika	odgođena funkcija transplatata
hipoproteinemija	volumen krvnih derivata	vazopresorna terapija
hiponatrijemija		volumen krvnih derivata
APACHE II skor		relaparaotomije
		bakterijske infekcije
		kontrastni mediji
		nefrotoksični lijekovi
		polifarmakoterapija
		CNI imunosupresija

Postoperativni faktori dijele se u dvije grupe: rane i kasne. Rani uzrokuju razvoj ABI-e u prvom tjednu nakon transplantacije i uključuju hipotenziju i oštećenja izazvana kontrastnim sredstvima. Kasni faktori su: relaparatomija, imunosupresivna terapija i generalizirane infekcije u prvih nekoliko tjedana nakon transplantacije.

Prema studiji Cabezuela i suradnika [4] na 184 bolesnika sa transplantiranom jetrom, ABI se razvila u 48% bolesnika u prvom mjesecu nakon transplantacije, s tim da ih je 30% razvilo bubrežnu insuficijenciju već u prvom tjednu nakon transplantacije. Od bolesnika sa rano razvijenom bubrežnom insuficijencijom, u 42%

uzrok je bio ishemija, u 32% radilo se o prerenalnoj etiologiji, dok je kod 25% bolesnika uzrok multifaktorijalan. Kod bolesnika koji su razvili ABI-u dva do četiri tjedna nakon TJ, 40% slučajeva bilo je multifaktorske etiologije, 22% je uzrokovano nefrotoksičnošću CNI-a, a u 19 % bolesnika ABI se razvila zbog sepse.

7.4. AKUTNA TUBULARNA NEKROZA

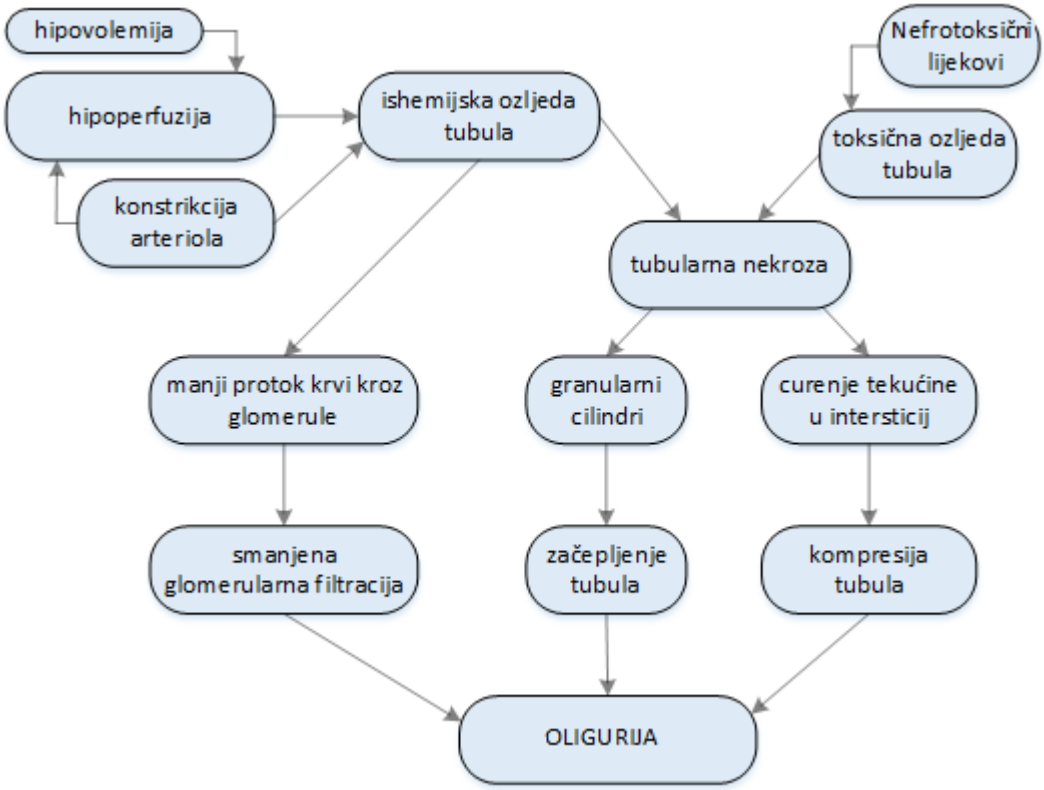
Akutna tubularna nekroza (ATN) je akutno parenhimsko (intrizično) oštećenje bubrega i najćešći je uzrok ABI-e nakon TJ. Uzrokovana je hipotenzijom i hipoperfuzijom tijekom operativnog zahvata te septičnim stanjima i djelovanjem nefrotoksičnih lijekova u perioperativnom razdoblju.

1) Hipoperfuzija isprva dovodi do prerenalnog, funkcionalnog oštećenja bubrega kod kojeg uslijed vazokonstrikcije aferentne arteriole dolazi do oštećenja glomerularnih kapilara te do smanjenja ukupne filtracijske površine i propusnosti glomerularne membrane što rezultira smanjenom GF-om. Ta događanja rezultat su fiziološkog odgovora bubrega na hipotenziju i hipoperfuziju. Kod funkcionalnog oštećenja, stanice bubrežnog parenhima nisu oštećene. No, ukoliko se ne uspostavi reperfuzija, prerenalno bubrežno oštećenje progredira u ATN-u i nastaje oštećenje parenhima bubrega jer dolazi do iscrpljenja autoregulacijske funkcije bubrega koja ne uspijeva održati funkciju. Posljedično, dolazi do smanjenja protoka i kroz peritubularnu kapilarnu mrežu, a time do hipoksije i oštećenja tubularnih stanica [35]. Oštećenja proksimalnih tubula smanjuju reapsorpciju natrija, pa veća koncentracija natrija uzrokuje još jaču konstrikciju aferentne arteriole, što dodatno doprinosi pogoršanju [34]. Nakupljeni ostaci nekrotičnih tubularnih stanica mogu zatvoriti tubule i povisiti intrarenalni tlak koji retrogradno dodatno smanjuje GF.

2) U sklopu sepse dolazi do sustavne hipotenzije i posljedične hipoperfuzije i poremećaja autoregulacije protoka krvi u bubregu te stvaranja mikrotromboza u glomerularnim i peritubularnim kapilarama. Također, kaskadnom aktivacijom imunosnih stanica dolazi do razvoja upalnog odgovora u udaljenim organima (uključujući i bubrege) koji u slučaju perzistencije dovodi do intersticijske fibroze.

3) Nefrotoksični lijekovi i kontrasti izazivaju ATN-u izravnim toksičnim djelovanjem na tubularne stanice.

ATN rezultira oligurijom, metaboličkom acidozom i poremećajem elektrolita. Zbog smanjene sposobnosti koncentriranja bubrega mokraća postaje sličnija koncentraciji plazme [36].



Slika 3. Patogeneza nastanka akutne tubularne nekroze. Adaptirano prema Vrhovac i suradnici: Interna medicina 2008.

7.5. FAKTORI RIZIKA ZA RAZVOJ KRONIČNE BUBREŽNE BOLESTI NAKON TRANSPLANTACIJE JETRE

Brojni faktori utječu na razvoj KBB-i nakon TJ; stanje bubrežne funkcije prije transplantacije, postoperativna ABI, ranije spomenuti komorbiditeti i demografski faktori te nefrotoksičnost kalcineurinskih inhibitora koja se smatra vodećim uzrokom kroničnog bubrežnog oštećenja.

Tablica 5. Faktori rizika za razvoj kronične bubrežne bolesti nakon TJ. Adaptirano prema Malyszko J et al: Kidney disfunction after non renal solid organ transplantation. Ann Transplant 2009.

FAKTORI RIZIKA ZA KRONIČNU BUBREŽNU BOLEST
renalna disfunkcija prije TJ
hepatitis C
šećerna bolest
hipertenzija
starija dob
ženski spol
postoperativna akutna bubrežna insuficijencija
pre/postoperativna bubrežna nadomjesnja terapija
nefrotoksični lijekovi
CNI nefrotoksičnost

Istraživanja pokazuju da postoji čvrsta povezanost između ABI-e i kroničnog oštećenja bubrežne funkcije nakon TJ. U određenog broja bolesnika gubitak bubrežne funkcije u sklopu ABI-e je ireverzibilan. Prolongirana ishemija, akutna tubularna nekroza, toksična oštećenja, hemodinamska nestabilnost, bakterijske infekcije udružene sa sepsom i nefrotoksični lijekovi faktori su koji mogu uzrokovati progrediranje akutne bubrežne disfunkcije u ireverzibilno kronično oštećenje [67].

Nakon oporavka od ABI-e, u polovice pacijenata i dalje postoji supklinička depresija funkcije bubrega. Podaci govore da su bolesnici koji prežive ABI-u i oporave bubrežnu funkciju, u većoj opasnosti da kasnije razviju terminalnu renalnu insuficijenciju [67].

7.6. KALCINEURINSKI INHIBITORI

Kalcineurinski inhibitori (CNI) sa dva osnovna predstavnika ciklosporinom i takrolimusom sastavna su komponenta imunosupresijskih protokola nakon TJ.

Cilj imunosupresivne terapije kalcineurinskim inhibitorima je smanjenje proliferacije T-limfocita. To ostvaruju formiranjem kompleksa sa citoplazmatskim proteinima, čime dolazi do inhibicije proteina fosfataze kalcineurina. Ciklosporin se veže za ciklofilin, a takrolimus za FK 506-vežući protein 12 (*eng*. FK-Binding Protein 12, FKBP12). Supstrat kalcineurina je nuklearni faktor aktiviranih T-stanica (*eng.* Nuclear Factor of Activated T-cells, NFAT) kojim se regulira transkripcija interleukina 2 (IL-2). U stimuliranim T-limfocitima, utok iona kalcija aktivira kalcineurin koji dovodi do defosforilacije NFAT-a, koji ulazi u jezgru i započinje transkripciju IL-2, čime započinje stanični ciklus to jest proliferacija T-limfocita [37]. Kompleks CNI-a sa citoplazmatskim proteinima inhibira kalcineurin i dovodi do smanjene proliferacije T-limfocita [38].

Ciklosporin, otkriven 1970. godine, u prvim istraživanjima pokazao je snažno antifungalno i imunosupresivno djelovanje uz nisku citotoksičnost [39]. Prve kliničke studije su uz povoljne rezultate ukazale i na neželjena djelovanja. Uz nefrotoksičnost kao najvažniju nuspojavu, neželjena djelovanja cikosporina su: hipertenzija, neurotoksičnost, limfomi, hirzutizam, gingivalna hiperplazija, hiperuricemija, hiperkalijemija, hipomagnezemija i hiperlidipemija [40].

Takrolimus, otkriven 1984. godine, strukturno je drugačiji od ciklosporina. U odnosu na ciklosporin ima izraženije neurološke nuspojave, veću incidenciju šećerne bolesti, češće uzrokuje gastrointestinalne simptome kao i alopeciju, dok su hirzutizam, gingivalna hiperplazija i hipertenzija manje izraženi [41]. Manja nefrotoksičnost takrolimusa u odnosu na ciklosporin još se uvijek razmatra, a kao podloga tome razmatra se moguća smanjena vazokonstrikcija i fibrinogeneza kao posljedica smanjene ekspresije transformirajućeg faktora rasta β (*eng*. Transforming Growth Factor beta, TGF-β) [38-41].

Tablica 6. Nuspojave ciklosporina i takrolimusa. Preuzeto od: Vucelić i suradnici: Gastroenterologija i hepatologija 2002.

NUSPOJAVE CIKLOSPORINA	NUSPOJAVE TAKROLIMUSA
nefrotoksičnost	nefrotoksičnost
hipertenzija	neurotoksičnost
neurotoksičnost	šećerna bolest
limfom	proljev
hirzutizam	svrbež
gingivalna hiperplazija	
hiperuricemija	
hiperkalijemija	
renalna tubularna acidoza tip IV	
hiperlipidemija	

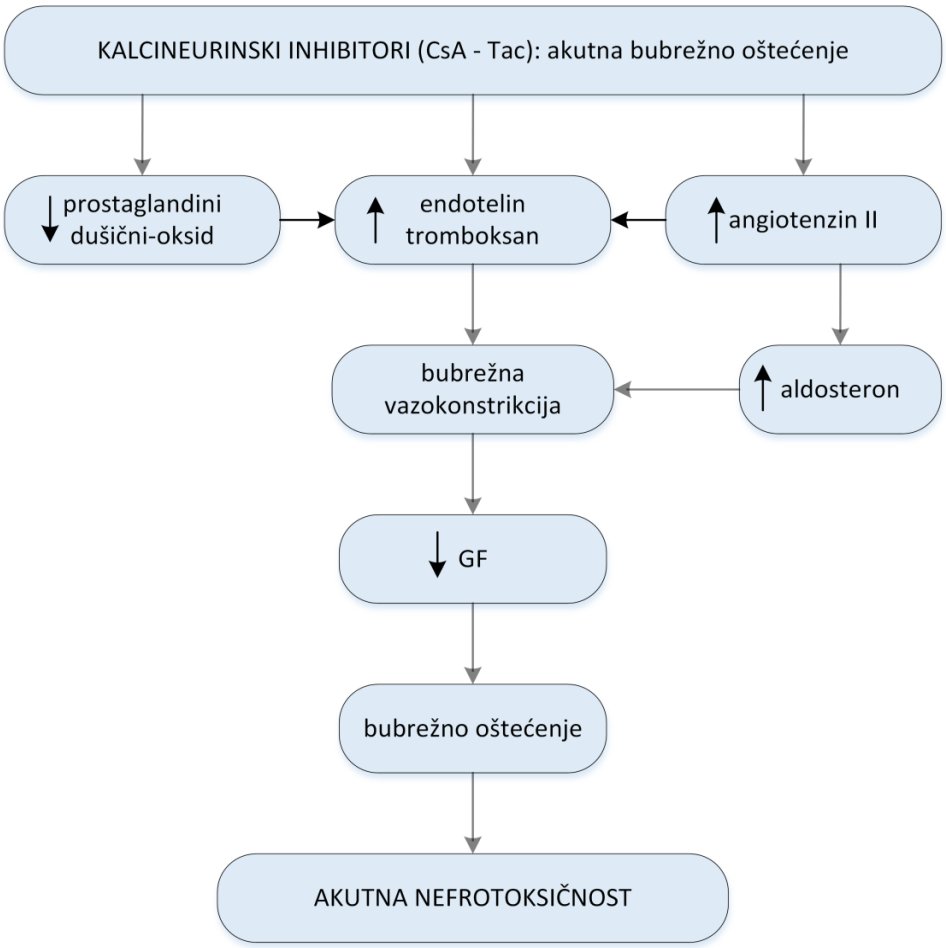
7.6.1. NEFROTOKSIČNOST KALCINEURINSKIH INHIBITORA

Kalcineurinski inhibitori uzrokuju renalnu vazokonstrikciju koja je predisponirajući faktor za razvoj akutnog bubrežnog oštećenja i KBB-i.

Dok su akutne promjene uglavnom funkcionalne i reverzibilne, kronične su strukturalne te se manifestiraju karakterističnim histološkim promjenama i uglavnom nisu reverzibilne.

1) AKUTNA NEFROTOKSIČNOST KALCINEURINSKIH INHIBITORA

Kalcineurinski inhibitori induciraju reverzibilnu vazokonstrikciju aferentne i eferentne glomerularne arteriole. Najvjerojatniji mehanizam je disfunkcija endotela zbog čega dolazi do smanjene sinteze vazodilatatora (prostaglandina i dušikovog oksida) i pojačane sinteze vazokonstriktora (angiotenzina II i tromboksana) [43-45]. Vazokonstrikcija je najjača par sati poslije vršne koncentracije CNI-a u serumu i pada kako opada serumska koncentracija [42]. Učinak ove akutne promjene je smanjena GF i povećan renovaskularni otpor (Slika 4).



Slika 4. Mehanizam razvoja akutnog bubrežnog oštećenja uzrokovanog kalcineurinskim inhibitorima. CsA–ciklosporin A, Tac–takrolimus, GF–glomerularna filtracija. Preuzeto od Mrzljak A.:Čimbenici rizika i etiologija kronične bubrežne bolesti nakon transplantacije jetre 2010.-doktorska disertacija, MEF.

2) KRONIČNA NEFROTOKSIČNOST KALCINEURINSKIH INHIBITORA

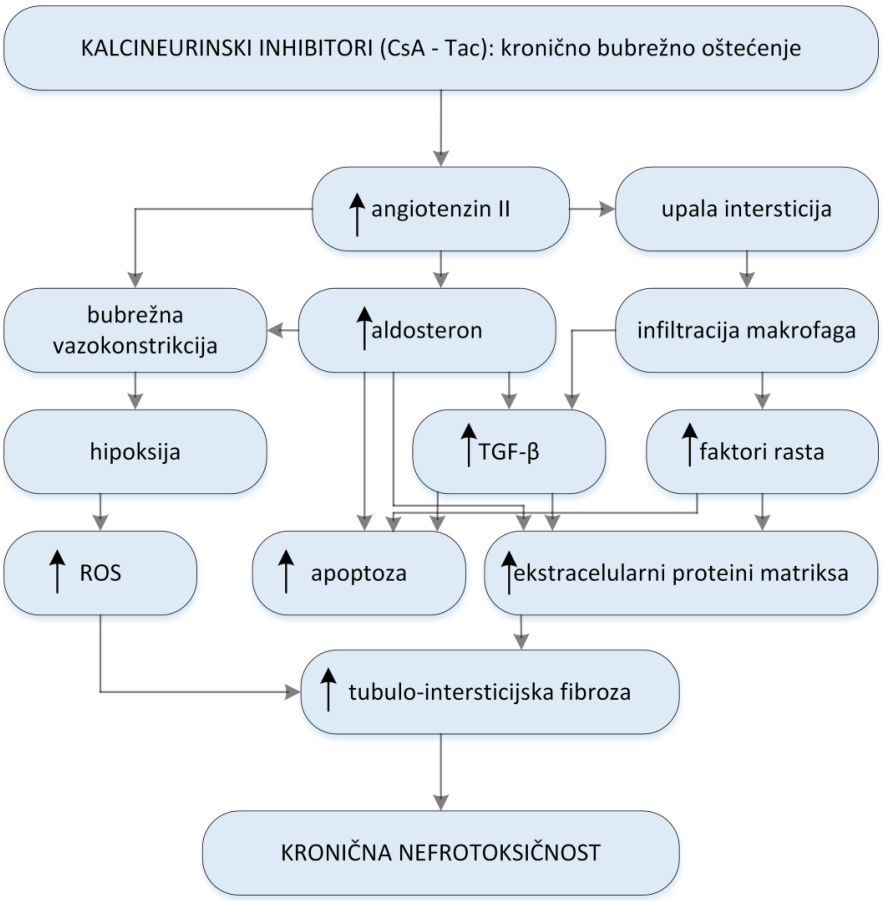
Tipična klinička slika kronične CNI nefropatije karakterizirana je odsutnošću simptoma, urednim sedimentom urina i postupnim smanjivanjem bubrežne funkcije. Proteinurija je moguća, dok je masivna proteinurija razmjerno rijetka [43]. Kod transplantiranih bolesnika tretiranih ciklosporinom koji su razvili KBB, smanjenje GF povezano je sa smanjenim bubrežnim protokom, povišenim srednjim arterijskim tlakom, povećanom vaskularnom rezistencijom i pojačanim izlučivanjem albumina [46]. S vremenom dolazi do progresije arteriolopatije i ishemijskog kolapsa glomerula. Preostali, nezahvaćeni nefroni, zbog hiperfiltracije također mogu biti oštećeni i to može dovesti do razvoja terminalnog bubrežnog zatajenja. Studije koje su se bavile biopsijom bubrega u bolesnika s transplantiranom jetrom također ukazuju na povezanost CNI inhibitora sa oštećenjem bubrega [42,47,48].

Histopatološke promjene uključuju intersticijsku fibrozu u obliku pruga, nodularnu hijalinozu arteriola i naposlijetku tubularnu atrofiju sa glomerulosklerozom i arteriosklerozom [42].

Nekoliko je mogućih mehanizama nastanka KBB-i uzrokovane kalcineurinskim inhibitorima (Slika 5). Direktni mehanizam uključuje oksidativni stres koji vodi do sistemne upale sa štetnim učinkom na endotelnu funkciju [49]. Smatra se da ciklosporin pojačava aktivnost gena koji su uključeni u fibrogenezu. Među citokinima koji potiču fibrogenezu najvažniji su TGF-β, matriks metaloproteinaza-9 (MMP-9), i trombocitni faktor rasta (*eng.* Platelet-Derived Growth Factor, PDGF) [48,50]. TGF-β blokira proliferaciju T-limfocita, a potiče angiogenezu i proliferaciju fibroblasta, što dovodi do razvoja fibroze [50,51]. S obzirom da ciklosporin potiče transkripciju receptora za angiotenzin II, disregulacija RAAS-a (renin-angiotenzin-aldosteron sustava) doprinosi nastanku CNI nefropatije [52].

Kalcineurinski inhibitori također mogu izazvati i trombotičku mikroangiopatiju sa spektrom kliničkog prezentiranja koja uključuje i oslabljenu bubrežnu funkciju [53,54].

Indirektni mehanizmi razvoja kroničnog bubrežnog oštećenja uključuju pojačano zadržavanje natrija i hipertenziju [55], šećernu bolest [56-58] te dislipidemiju [59].



Slika 5. Mehanizam razvoja kroničnog bubrežnog oštećenja uzrokovanog kalcineurinskim inhibitorima. CsA–ciklosporin A, Tac-takrolimus, ROS (*eng.*reactive oxygen species)-reaktivne kisikove čestice, TGF-β (*eng*. Transforming Growth Factor β)-transfomirajući faktor rasta β. Preuzeto od Mrzljak A.:Čimbenici rizika i etiologija kronične bubrežne bolesti nakon transplantacije jetre 2010.–doktorska disertacija, MEF.

8. KOMPLIKACIJE BUBREŽNIH BOLESTI

8.1. KOMPLIKACIJE AKUTNE BUBREŽNE INSUFICIJENCIJE

Ukoliko se na vrijeme ne prepozna ili se ne liječi, ABI rezultira povećanjem cirkulirajućeg volumena (zbog smanjenog lučenja soli i vode), elektrolitskim disbalansom (hiponatrijemijom zbog zadržavanja tekućine, hiperkalijemijom zbog nedovoljnog izlučivanja) i poremećajima acidobaznog statusa (metaboličkom acidozom zbog nedovoljne eliminacije i pojačanog oslobađanja vodikovih iona). Također, javljaju se i kardiovaskularne (plućni zastoj, aritmije), neurološke (poremećaji stanja svijesti), gastrointestinalne (erozije, ulkusi, povraćanje, proljevi) i hematološke (depresija koštane srži, hemoliza, smanjena sinteza eritropoetina) komplikacije [9].

8.2. KOMPLIKACIJE KRONIČNE BUBREŽNE INSUFICIJENCIJE

Poremećaji kardiovaskularnog sustava najčešće su i najznačajnije komplikacije KBB-i. Uključuju kongestivno zatajenje srca i hipertenziju uslijed koje se posljedično razvija akcelerirana ateroskleroza. Smrt zbog kardiovaskularne bolesti čest je ishod bolesnika s KBB-i [60]. Anemija (zbog smanjenog stvaranja eritropoetina i depresije eritropoeze) također povećava kardiovaskularni rizik. Smanjena oksigenacija povećava aktivnost simpatikusa, čime se povećava rad miokarda, a zbog smanjene viskoznosti krvi dolazi do povećanog venskog priljeva u srce i posljedične hipertrofije lijeve klijetke. Uz te promjene miokarda, dolazi do porasta napetosti stijenki arterija, što pospješuje aterosklerotski proces i potiče arteriosklerozu [61]. Osim kardiovaskularnih komplikacija kod KBB-i mogući su poremećaji u koštanom sustavu koji rezultiraju renalnom osteodistrofijom, gastrointestinalni poremećaji te neurološke komplikacije zbog gomilanja uremičnih toksina, elektrolitskih poremećaja i metaboličke acidoze [9].

9. STRATEGIJE OČUVANJA BUBREŽNE FUNKCIJE NAKON TRANSPLANTACIJE JETRE

Rana identifikacija bubrežnog oštećenja doprinosi pravovremenoj primjeni terapije kao i otklanjanju daljnjih faktora koji doprinose progresiji bolesti.

Strategije za prevenciju oštećenja bubrežne funkcije nakon TJ uključuju evaluaciju bubrežne funkcije prije TJ u svrhu što točnije procjene mogućeg bubrežnog oštećenja, te se fokusiraju na prevenciji ili minimaliziranju rizika za razvoj pretransplantacijske renalne disfunkcije ili HRS-a. U pretransplantacijskom periodu potrebno je odvagati između štetnosti i korisnosti diuretika, kontrastnih sredstava i nefrotoksičnih lijekova, kao i paracenteze velikog volumena ascitesa [62]. Iako ne do kraja razjašnjeno, smatra se da paracenteza inducira pad u sistemnom vaskularnom otporu što uzrokuje prekomjernu aktivaciju RAAS-a što utječe na razvoj HRS-a [63]. Da bi se izbjeglo oštećenja bubrega uzrokovana paracentezom, predloženo je davanje albumina nakon drenaže veće od 5 litara [64].

Kontrola krvarenja, optimiziranje srčanog outputa, stabilizacija hemodinamike, osiguranje dostatne bubrežne perfuzije, adekvatan izbor anestetika i operativnih tehnika te minimaliziranje lijekova koji komprimiraju bubrežnu funkciju imperativi su za vrijeme operativnog zahvata.

Krvarenje i infekcije komplikacije su ranog postoperativnog razdoblja koje se moraju pravovremeno uočiti i tretirati. Korištenje radiokontrasta i nefrotoksičnih lijekova potrebno je minimalizirati ili izbjegavati. Kod bolesnika sa od prije postojećim HRS-om ili bubrežnom disfunkcijom, sve terapijske intervencije moraju se modificirati.

U postoperativnoj fazi potrebno je redovito praćenje unosa i iznosa tekućine, uz laboratorijske pokazatelje bubrežne funkcije, stanja elektrolita te acidobazne ravnoteže; potrebno je voditi računa o nutritivnom statusu i prevenciji komplikacija, poglavito infekcija [67].

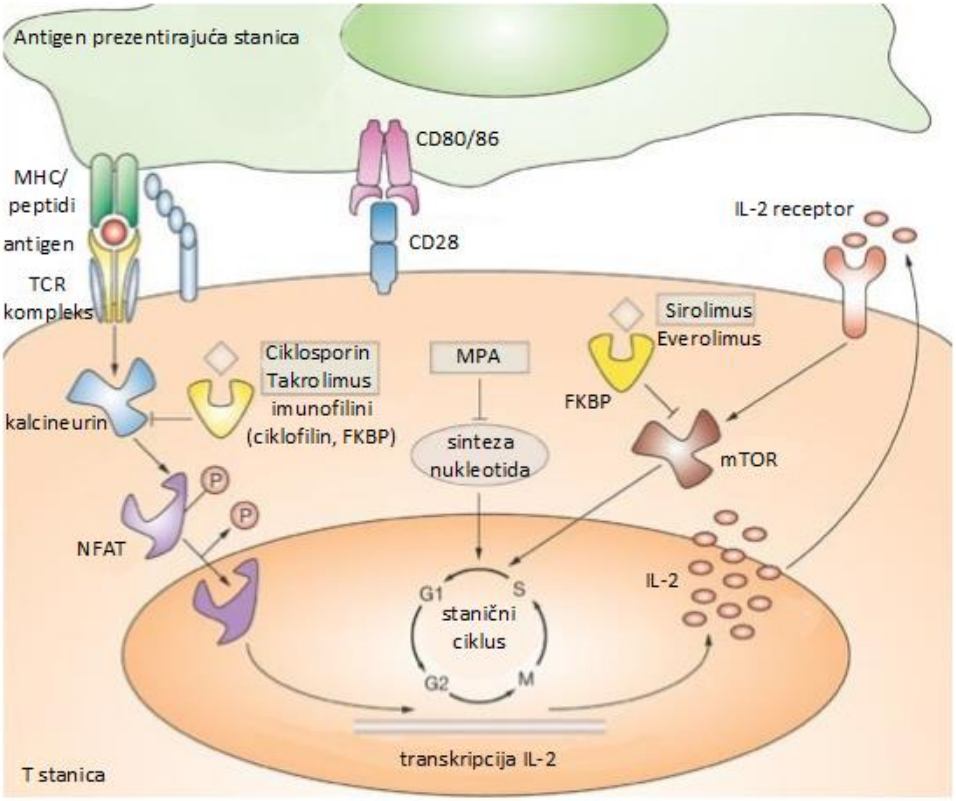
U postoperativnoj fazi preporuča se uvođenje lijekova koji blokiraju renin-angiotenzinski sustav (ACE inhibitori i antagonisti angiotenzin II receptora). Blokatori renin-angiotenzinskog sustava inhibiraju učinke angiotenzina II i reduciraju TGF-β i druge profibrotičke medijatore [68,69]. Tako uz nefroprotektivno, mogu imati i povoljno djelovanje na razvoj fibroze u bolesnika s HCV infekcijom.

Prisutnost KBB-i znatno doprinosi razvoju kardiovaskularnih bolesti [66]. Značajan udio bolesnika već i prije TJ ima prateću hipertenziju i šećernu bolest [1,31]. Budući da su kardiovaskularne bolesti vodeći uzrok smrti u kasnom postoperativnom razdoblju nakon TJ, stroga kontrola glikemije i krvnog tlaka važan je dio svih preventivnih strategija nakon TJ.

U bolesnika kod kojih je KBB povezana sa CNI nefrotoksičnosti, prvi korak u liječenju je redukcija CNI-a do najmanje doze na kojoj imaju efektivno imunosupresivno djelovanje. Smanjenje kumulativne izloženosti kalcineurinskim inhibitorima ima pozitivne učinke na bubrežnu funkciju i može voditi do poboljšanja u regulaciji krvnog tlaka, razine glukoze, volumnog statusa i dislipidemije [70].

Kalcineurinski poštedni protokoli sastoje se od redukcije ili ukidanja CNI-a i uključivanja drugih imunosupresivnih lijekova bez, ili smanjenog nefrotoksičnog učinka poput mikofenolat mofetila (MMF) i inhibitora proliferacijskog signala (*eng*. Mammalian Target of Rapamycin, mTOR) - sirolimusa ili everolimusa (Slika 6).

Rezultati studija sa dvojnom imunosupresivnom terapijom, MMF-om uz nisku dozu CNI-a ukazuju na povoljan učinak na funkciju bubrega, regulaciju krvnog tlaka i koncentraciju serumskog kreatinina [65]. Monoterapija MMF-om postiže jednako vrijedne rezultate s obzirom na bubrežnu funkciju, ali povećava rizik od odbacivanja, stoga se rijetko koristi [71].



Slika 6. Mjesto djelovanja pojedninih imunosupresiva. MPA-mikofenolna kiselina. Adaptirano prema Samaniego M et al: Drug Insight: maintenance immunosuppression in kidney transplant recipients. Nature Clinical Practice Nephrology 2006.

Prema dosadašnjim studijama učinci mTOR-inhibitora su različiti, ovisno u kojem periodu nakon transplantacije su uključeni u poštedni protokol. Uvođenje mTOR-inhibitora u prva tri mjeseca nakon transplantacije uz redukciju ili prekid CNI-a rezultira poboljšanom renalnom funkcijom i povećanjem GF [42,44,72,73]. Suprotno tome, konverzija mTOR-inhibitora godinu i više dana nakon TJ ne dovodi do poboljšanja bubrežne funkcije, što je posljedica ireverzibilnog oštećenja glomerula uzrokovanog kalcineurinskim inhibitorima [74,75].

Očuvanje bubrežne funkcije kao i prevencija kalcineurinske nefrotoksičnosti nakon TJ danas su predmet brojnih kliničkih istraživanja.

10. ZAKLJUČAK

Bubrežne bolesti su učestale komplikacije transplantacije jetre i u značajnoj mjeri pridonose morbiditetu i mortalitetu transplantiranih bolesnika.

Evaluacija bubrežne funkcije u kandidata za TJ neizostavni je dio svake pretransplantacijske obrade. Koncentracija kreatinina u serumu suboptimalna je za procjenu razine bubrežne funkcije kod kandidata za TJ, uslijed brojnih faktora koji mogu utjecati na na njezinu razinu. U nedostatku sofisticiranijih i prikladnijih markera, danas je uvriježeno određivanje GF pomoću Cockroft-Gault i MDRD formula.

Etiologija bubrežnog oštećenja nakon TJ je složena i uključuje mnoge rizične faktore: stanje bubrežne funkcije kao i osnovnu bolest bubrega prije TJ, demografske faktore, komorbiditete, perioperativne incidente te postoperativne faktore. Kao vodeći uzrok ABI-e navodi se ATN uzrokovana hipoperfuzijom tjekom operativnog zahvata, sepsom ili direktnim djelovanjem nefrotoksičnih lijekova. U rizčne faktore za razvoj KBB-i ubraja se preegzistentna bubrežna bolest, šećerna bolest, infekcija HCV-om kao i razvoj ABI-e nakon TJ, a vodećim uzrokom smatraju se kalcineurinski inhibitori koji svojim nefrotoksičnim djelovanjem uzrokuju ireverzibilne, strukturalne promjene bubrega.

Istraživanja pokazuju da postoji čvrsta povezanost između ABI-e i kroničnog bubrežnog oštećenja nakon TJ. ATN, toksična oštećenja, infekcije i nefrotoksični lijekovi faktori su koji mogu uzrokovati progrediranje akutne bubrežne insuficijencije u ireverzibilno, kronično oštećenje.

Kardiovaskularne bolesti najčešće su i najznačajnije komplikacije KBB-i i česti uzrok smrti bubrežnih bolesnika.

Stoga, strategije očuvanja bubrežne funkcije kao i prevencija komplikacija nužne su sastavnice poslijetransplantacijskog liječenja i praćenja bolesnika.

Važno je pravodobno prepoznati bolesnike s povišenim rizikom za razvoj bubrežnog oštećenja, identificirati etiološke faktore i primjeniti renoprotektvne strategije koje će smanjiti rizik za nastanak novih ili ublažiti progresiju postojećih oštećenja.

11. ZAHVALE

Zahvaljujem se mentorici doc.dr.sc. Anni Mrzljak na predloženoj temi, stručnoj pomoći i savjetima tijekom izrade diplomskog rada.

Hvala mojim dragim prijateljima uz koje su mi godine studija protekle lakše, ljepše i zabavnije i zbog kojih će mi studiranje ostati među najljepšim uspomenama.

Posebno hvala Josipu na velikoj podršci kao i pomoći pri uređivanju rada.

Naposlijetku, najveće hvala mojoj obitelji, mami, tati i bratu na bezuvjetnoj potpori i razumijevanju svih ovih godina.

12. LITERATURA

1. Ojo A, Held P, Port F et al: Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. N Engl J Med. 2003; 349: 931–940
2. O'Riordan A, Wong V, McCormick P, Hegarty J, Watson A: Chronic kidney disease post-liver transplantation. Nephrol Dial Transplant. 2006; 21: 2630-2636
3. Lewandowska L, Matuszkiewicz- Rowinska J: Acute kidney injury after procedures of orthotopic liver transplatation. Ann Transplant 2011; 16(2): 103-108
4. Cabezuelo JB, Ramirez P, Rios A et al: Risk factors of acute renal failure after liver transplantation. Kidney Int 2006; 69: 1073–80
5. Bilbao I, Charco R, Balsells J et al: Risk factors for acute renal failure requiring dialysis after liver transplantation. Clin Transplant 1998; 12: 123–29
6. Cholongitas E, Marelli L, Kerry A et al: Different methods of creatinine measurement significantly affect MELD scores. Liver Transpl 2007; 13: 523–29
7. Verna EC, Farrand E, Forster CS et al: Urinary Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin Distinguishes Type of Kidney Failure and Predicts Mortality in Patients with Cirrhosis. J Am Soc Nephrol 2009; 20: F-PO1060
8. Portal AJ, McPhail MJ, Bruce M et al: Neutrophil gelatinase – associated lipocalin predicts acute kidney injury in patients undergoing liver transplantation. Liver Transpl 2010; 16: 1257–66
9. Božidar Vrhovac, Igor Francetić, Branimir Jakšić, Boris Labar, Boris Vucelić Interna medicina 2008
10. Malyszko J, Durlik M, Przybylowski: Kidney disfunction after non renal solid organ tranplantation. Ann Transplant 2009; 14(4): 71-79
11. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis. 2002;39:S1-266
12. Gonwa TA, Mai ML, Melton LB et al: Renal replacement therapy and orthotopic liver transplantation: the role of continuous veno-venous hemodialysis. Transplantation 2001; 71: 1424–28
13. Zhu M, Li Y, Xia Q et al: Strong impact of acute kidney injury on survival after liver transplantation. Transplant Proc 2010; 42: 3634–38
14. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA et al: Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit Care 2004; 8: R204–12
15. Fraley DS, Burr R, Bernardini J, Angus D, Kramer DJ,Johnson JP: Impact of acute renal failure on mortality in end-stage liver disease with or without transplantation. Kidney Int 1998; 54: 518-524
16. Froissart M, Rossert J, Jacquot C et al: Predictve performance of the modification of diet in renal dsease and Cockroft-Gault equations for estimating renal function. J Am Soc Nephrol, 2005; 16: 31-41
17. Goldstein DJ, Zuech N, Sehgal V, Weinberg AD, Drusin R, Cohen D: Cyclosporine-associated end-stage nephropathy after cardiac transplantation: Incidence and progression. Transplantation 1997; 63: 664 – 668
18. LaMattina J, Foley P, Mezrich J, Fernandez L, et al: Chronic Kidney Disease Stage Progression in Liver Transplant Recipients. Clin J Am Soc Nephrol 2011; 6:1851-1857

19. Gonwa TA, McBride MA, Anderson K et al: Continued Influence of Preoperative Renal Function on Outcome of Orthotopic Liver Transplant (OLTX) in the US Where Will MELD Lead Us? Am J Transplant 2006; 6: 2651–59
20. Certificate of Analysis, Standard Reference Material 914a. 1994
21. Thomas L, Huber AR: Renal function – estimation of glomerular filtration rate. Clin Chem Lab Med 2006; 44 (11): 1295–302
22. Thomas L: Clinical laboratory diagnostics. TH Books,1998:366–71
23. Davis CL, Gonwa TA, Wilkinson AH: Pathophysiology of renal disease associated with liver disorders: implications for liver transplantation. Part I. Liver Transpl, 2002; 8:91–109
24. Burtis CA, Ashwood ER: Tietz Textbook of Clinical Chemistry 1994
25. Vrkić Nada: Procjena brzine glomerularne filtracije i mjerenje proteinurije i albuminurije. Medix 2008; 74: 9-15
26. Gonwa TA, Jennings L, Mai ML, Stark PC et al: Estimation of glomerular filtration rates before or after orthotopic liver transplatation: evaluation of current equations. Liver Transpl 2004; 10:301-309
27. Davis CL, Gonwa TA, Wilkinson AH: Identification of patients best suited for combined liver-kidney transplantation: part II. Liver Transpl 2002; 8: 193–211
28. Margreiter R, Konigsrainer A et al: Our experience with combined liver-kidney transplation: an update. Transplant Proc 2002; 34: 2491-2492
29. Bahirwani R, Reddy K: Outcomes after liver transplatation: Chronic kidney disease. Liver Transpl 2009; 15: 70-74
30. Seu P, Wilkinson AH, Shaked A, Busuttil RW: The hepatorenal syndrome in liver transplant recipients. Am Surg 1991; 57: 806-809
31. Narayanan KV, Nyberg SL, Harmsen WS et al: MELD and other factors associated with survival after liver transplantation. Am J Transplant 2004; 4: 819–25
32. Guitard J, Ribes D, Kamar N, et al: Predictive factors for chronic renal failure one year after orthotopic liver transplantation. Ren Fail. 2006; 28: 419–425
33. McGuire BM, Julian BA, Bynon JS Jr, Cook WJ, King SJ, Curtis JJ, Accortt NA, Eckhoff DE: Brief communication: Glomerulonephritis in patients with hepatitis C cirrhosis undergoing liver transplantation. Ann In tern Med 2006; 144: 735–741
34. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P: Acute renal failure- definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the second international consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) group.Crit Cre 2004; 8: 204-212
35. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R: Acute renal failure. Lancet 2005; 365:417-430
36. Hoste EA et al: RIFLE criteria for acute kidne injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. Crit Care 2006; R73
37. Hogan PG, Chen L, Nardone J, Rao A: Transcriptional regulation by calcium, calcineurin, and NFAT. Genes Dev. 2003; 17: 2205-2232
38. Clipstone NA, Crabtree GR: Identification of calcineurin as a key signalling enzyme. Nature.1992; 357: 695-7
39. Borel JF, Kis ZL: The discovery and development of cyclosporine (Sandimmune). Transplant Proc. 1991; 23:1867-1874
40. Webster A, Woodroffe R, Taylor R, Chapman J, Craig J: Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. BMJ. 2005; 331:810

41. The U.S. Multicenter FK506 Liver Study Group: A comparison of tacrolimus (FK 506) and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation. The U.S. Multicenter FK506 Liver Study Group. N Engl J Med. 1994; 331:1110-5
42. Artz M, Boots J, Ligtenberg G et al: Improved cardiovascular risk profile and renal function in renal transplant patients after randomized conversion from cyclosporine to tacrolimus. J Am Soc Nephrol. 2003; 14: 1880-1888
43. Ovuworie CA, Fox ER, Chow CM et al: Vascular endothelial function in cyclosporine and tacrolimus treated renal transplant recipients. Transplantation. 2001; 72:1385-1388
44. Ruggenenti P, Perico N, Mosconi L, Gaspari F, Benigni A, Amuchastegui CS, Bruzzi I, Remuzzi G: Calcium channel block ers protect transplant patients from cyclo sporine-induced daily renal hypoperfusion. Kidney Int 1993; 43: 706 –711
45. Fellstrom B: Cyclosporine nephrotoxicity. Transplant Proc 2004; 36: 220S–223S
46. Myers BD, Newton L: Cyclosporine-induced chronic nephropathy: An obliterative microvascular renal injury. J Am Soc Nephrol 2 1991; S45–S52
47. Sis B, Dadras F, Khoshjou F, Cockfield S, Mihatsch MJ, Solez K: Reproducibility studies on arteriolar hyaline thickening scoring in calcineurin inhibitor-treated renal allo graft recipients. Am J Transplant 2006; 6: 1444 –1450
48. Bertani T, Ferrazzi P, Schieppati A, Ruggenenti P, Gamba A, Parenzan L, Mecca G, Perico N, Imberti O, Remuzzi A et al: Nature and extent of glomerular injury induced by cyclosporine in heart trans plant patients. Kidney Int 1991; 40: 243–250
49. Moreno JM, Ruiz MC, Ruiz N, Gomez I, Vargas F, Asensio C, Osuna A: Modulation factors of oxidative status in stable renal transplantation. Transplant Proc 2005; 37: 1428 –1430
50. Khanna A, Plummer M, Bromberek C, Bresnahan B, Hariharan S : Expression of TGF-beta and fibrogenic genes in transplant recipients with tacrolimus and cyclosporine nephrotoxicity. Kidney Int. 2002; 62: 2257–2263
51. Langham RG, Egan MK, Dowling JP, Gilbert RE, Thomson NM: Transforming growth factor-beta1 and tumor growth fac tor-beta-inducible gene-H3 in nonrenal transplant cyclosporine nephropathy.Transplantation 2001; 72: 1826 –1829
52. Avdonin PV, Cottet-Maire F, Afanasjeva GV, Loktionova SA, Lhote P, Ruegg UT: Cyclosporine A up-regulates angiotensin II receptors and calcium responses in human vascular smooth muscle cells. Kidney Int 1999; 55: 2407–2414
53. Gallon L, Akalin E, Lynch P, Rothberg L, Parker M, Schiano T, Abecassis M, Murphy B: ACE gene D/D genotype as a risk factor for chronic nephrotoxicity from calcineurin inhibitors in liver transplant recipients.Transplantation 2006; 81: 463– 468
54. Zarifian A, Meleg-Smith S, O'Donovan R, Tesi RJ, Batuman V: Cyclosporine-associ ated thrombotic microangiopathy in renal allografts. Kidney Int 1999; 55: 2457–2466
55. Klein IH. Abrahams A, van Ede T, Hene RJ, Koomans HA, Ligtenberg G: Different effects of tacrolimus and cyclosporine on renal hemodynamics and blood pressure in healthy subjects. Transplantation 2002; 73: 732-736
56. Heisel O, Heisel R, Balshaw R, Keown P: New onset diabetes mellitus in patients re ceiving calcineurin inhibitors: A systematic review and meta-analysis. Am J Transplant 2004; 4: 583–595
57. Tamura K, Fujimura T, Tsutsumi T, Naka mura K, Ogawa T, Atumaru C, Hirano Y, Ohara K, Ohtsuka K, Shimomura K, et al.:Transcriptional inhibition of insulin by FK506 and possible involvement of FK506 binding protein-12 in pancreatic beta-cell. Transplantation 1995; 59: 1606 –1613

58. van Duijnhoven EM, Christiaans MH, Boots JM, Nieman FH, Wolffenbuttel BH, van Hooff JP: Glucose metabolism in the first 3 years after renal transplantation in patients receiving tacrolimus versus cyclosporine- based immunosuppression. J Am Soc Nephrol 2002; 13: 213–220
59. Varghese Z, Fernando RL, Turakhia G, Psi menou E, Brunton C, Fernando ON, Dav enport A, Burns A, Sweny P, Powis SH, Moorhead JF: Oxidizability of low-density lipoproteins from Neoral and tacrolimus treated renal transplant patients. Transplant mProc 1998; 30: 2043–2046
60. Weiner DE et al:The relationship between nontraditional risk factors and outcomes in individuals with stage 3 to 4 CKD. Am J Kidney Dis 2008; 51: 212-223
61. Peura JL et al: Effects of conversion from cyclosporine to tacrolimus on left ventricular structure in cardiac allograft recipients. J Heart LungTransplant 2005; 24: 1969 –1972
62. Runyon BA, Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD): Managment of adult patients with ascites due to cirrhosis. Hepatology 2004; 39:841–856
63. l Moreau R, Asselah T, Condat B et al: Comparison of the effect of terlipressin and albumin on arterial blood volume in patients with cirrhosis and tense ascites treated by paracentesis: a randomized pilot study. Gut 2002; 50:90–94.
64. Singh V, Kumar R, Nain CK et al: Terlipressin versus albumin in paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhosis: a randomized study. J Gastro enterol Hepatol 2006; 21 (1 Pt 2):303–307
65. Créput C, Blandin F, Deroure B et al: Long-term effects of calcineurin inhibitor conversion to mycophenolate mofetil on renal function after liver transplantation. Liver Transpl 2007; 13:1004-10
66. Karie-Guigues S, Janus N, Saliba F et al: Long-term renal function in liver transplant recipients and impact of immunosuppressive regimens (calcineurin inhibitors alone or in combination with mycophenolate mofetil): the TRY study. Liver Transpl 2009; 15(9): 1083-91
67. Wilkinson AH, Cohen DJ: Renal failure in the recipients of nonrenal solid organ transplants. J Am Soc Nephrol 1999; 10: 1136-44
68. Rodicio JL: Calcium antagonists and renal protection from cyclosporine nephrotoxicity: long-term trial in renal transplantation patients. J Cardiovasc Pharmacol. 2000; 35: S7-11
69. Pichler RH, Franceschini N, Young BA et al. Pathogenesis of cyclosporine nephropathy: roles of angiotensin II and osteopontin. J Am Soc Nephrol. 1995; 6: 1186-1196
70. Orlando G, Baiocchi L, Cardillo A, Iaria G, De Liguori N, De Luca L, Ielpo B, Tariciotti L, Angelico M, Tisone G: Switch to 1.5 grams MMF monotherapy for CNI-related toxicity in liver transplantation is safe and improves renal function, dyslipidemia, and hypertension. Liver Transpl 2007; 13: 46 –54
71. Campsen J, Zimmerman MA, Mandell S, Kaplan M, Kam I: A decade of experience using mTor inhibitors in liver transplantation. Journal of Transplantation 2011
72. Chinnakotla S, Davis GL, Vasani S, et al. Impact of sirolimus on the recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. Liver Transplantation 2009; 15(12): 1834–1842
73. Levy G, Schmidli H, Punch J et al. Safety, tolerability, and efficacy of everolimus in de novo liver transplant recipients: 12- and 36-month results. Liver Transplantation 2006;12(11): 1640–1648

74. Rogers CC, Johnson SR, Mandelbrot DA et al: Timing of sirolimus conversion influences recovery of renal function in liver transplant recipients. Clinical Transplantation 2009; 23(6): 887–896
75. McKenna G, Ruiz R, Onaca N et al: The impact of timing in sirolimus conversion for renal insufficiency in liver transplant recipients. Liver Transplantation 2011; 17(3): p. S84

13. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 1989. godine u Sinju, gdje sam pohađala osnovnu školu i gimnaziju. 2008. godine upisala sam Medicinski fakultet u Zagrebu. Od 2011 godine do danas član sam Studentske sekcije Hrvatskog liječničkog zbora i Europske medicinske studentske asocijacije (EMSA) Zagreb. 2012. godine član sam Organizacijskog odbora Zagreb International Medical Summit. 2013. godine sudjelovala sam na međunarodnoj studentskoj praksi u trajanju od mjesec dana u Sveučilišnoj bolnici Hospital Padre Albino, Catanduva, Sao Paulo u Brazilu. Radim kao instruktor aerobika.