

TRANSPLANTACIJA BUBREGA U DJECE

ZVONIMIR PURETIĆ¹, MIRJANA PURETIĆ-FRLJUK², DINKO MILAVEC¹, HRVOJE PURETIĆ³

Transplantacija bubrega (Tx) je medicinska procedura koja podrazumijeva presađivanje bubrega u tijelo bolesnika s potpunim zatajenjem bubrežne funkcije. Ovo je najvrednija metoda liječenja kojom se nefunkcionalni organ zamjenjuje odgovarajućim organom živog srodnika ili mrtvog davatelja. Bolje razumijevanje akutnog i kroničnog odbacivanja, poboljšano očuvanje organa kadavera, odgovarajuće i racionalno imunosupresivno liječenje te specifični protokoli sprečavanja i liječenja infekcija omogućili su bolji ishod u bolesnika s transplantiranim organom. Drugi čimbenici koji utječu na preživljenje presatka su: dob davatelja, tkivna podudarnost, senzibilizirajuća antitijela protiv HLA antigena, povrat osnovne bubrežne bolesti u presadak, zahvaćanje drugih organskih sustava, prethodne transfuzije i transplantacije. Organizirani Program transplantacije bubrega u djece započeo je u Hrvatskoj 1985. godine. Do 2001. uključio je 37 djece, od kojih je 60% dobilo bubreg od kadavera i 40% od živog srodnika. Vjerojatnost jednogodišnjeg preživljenja presatka je 100%, dvogodišnjeg 97%, petgodišnjeg 91% i desetgodišnjeg 78%. U svim slučajevima radilo se o prvom presatku. U današnje doba Tx u djece je medicinski i tehnički znatno poboljšana, a društveno, financijski i religijski opravdana.

Deskriptori: TRANSPLANTACIJA BUBREGA; IMUNOLOGIJA TRANSPLANTACIJE; BUBREG-davalaštvo; IMUNOSUPRESIJA; PREŽIVLJENJE PRESATKA

UVOD

Transplantacija bubrega je medicinska procedura pod kojom se podrazumijeva presađivanje bubrega s jedne osobe u tijelo bolesnika. Ovo je najvrednija metoda liječenja, kojom se u slučaju konačnog zatajenja bubrega ovaj organ zamjenjuje organom sa živog ili mrtvog davatelja. Njome se često postiže normalna egzokrina i endokrina funkcija bubrega, tako da jedan transplantirani bubreg može u potpunosti zamijeniti izgubljenu funkciju vlastitih bubrega. Ali, transplantacija bubrega nije izlječenje ako se gleda u odnosu na čitav organizam, jer bez obzira na uspješnost, zahtijeva doživotno uzimanje lijekova protiv mogućeg odbacivanja presatka, a osim toga i redovne kontrole bolesnika i nalaza. U današnje vrijeme transplanta-

cija bubrega u djece je medicinski i tehnički usavršena, a društveno, financijski i religijski opravdana (1-5).

Dječja dob definirana je od rođenja do potpunog fizičkog i psihološkog razvoja s postizanjem spoznaje vlastitog identiteta (6, 7). U hrvatskom zdravstvu je to još uvijek dob do navršene 15 godine, dok u europskim zemljama (European Dialysis and Transplant Association Registry-EDTA Registry, do 1997.) dob djece s kroničnim bubrežnim bolestima računa se do navršene 18. godine. Kako zadnjih godina dolazi do promjena u EDTA registru, sada se postupno uključuju djeca u novi europski registar. U prvoj fazi uključeno je 6 slijedećih zemalja: Austrija, Finska, Danska, Nizozemska, Škotska, i valonska Belgija.

U slijedećoj fazi, 2002. godine, još će se uključiti Grčka, Norveška, Velika Britanija i flamanska Belgija. Postoji danas u svijetu tendencija da se kao dječju i adolescentnu dob uzima u obzir dob do 20 godina (United States Renal Data System -USRDS, Austrijski registar, Finski registar), a prema novijim svjetskim registrima u dječju nefrologiju uključeni su bolesnici do navršenog 21.

rođendana (Nephrology Workforce Committee of American Society for Pediatric Nephrology-NWC - ASPN i North American Pediatric Renal Transplant Collaborative Study - NAPRTCS) (8-10).

U nekim pedijatrijskim centrima liječe se i stariji od 21 godine, koji imaju poremećen rast i usporen psihosocijalni razvoj. Ovi bolesnici su uključeni u dječje centre zbog potrebe dijagnostičkih i terapijskih pristupa koji su bliskiji stručnim pedijatrijskim nefrolozima nego nefrolozima koji se bave odraslima (11, 12).

Od svih bolesnika dječje dobi prema vlastitim istraživanjima može se učiniti transplantacija bubrega sa živog srodnog davatelja (jednog od roditelja) u 55%. Ostali davatelji se isključuju zbog incompatibilnosti krvnih grupa (15%), socijalno-ekonomskih razloga (20%) i psiholoških razloga (10%). Za transplantaciju bubrega s kadavera podobno je 95% djece (isključena su samo djeca s višestrukim anomalijama organskih sustava).

¹ Klinički bolnički centar, Zagreb

Centar za dijalizu Klinike za urologiju

² Zavod za radiologiju OB "Sveti Duh", Zagreb

³ Klinika za plućne bolesti Jordanovac, Zagreb

Adresa za dopisivanje:

Prim. mr. sc. Zvonimir Puretić

Klinički bolnički centar, Zagreb

Centar za dijalizu Klinike za urologiju

10000 Zagreb, Kišpatičeva 12

Dijaliza je najčešće nužna za odgovarajuću obradu i pripremu bolesnika za transplantacijski zahvat i za naknadnu imunosupresijsku terapiju, iako se može učiniti transplantaciju bubrega i bez prethodne dijalize - tzv. pre-emptivna transplantacija. Indikacije za pre-emptivnu transplantaciju su iste kao i za početak dijalize. One ovise o kombinaciji biokemijskih i kliničkih karakteristika bolesnika. Povijesni kriterij je sniženje kreatinin klirensa na vrijednosti 5-10 mL/min/1,73m² (13). Nedavna evaluacija ishoda u odraslih bolesnika sugerira početak liječenja terminalnog zatajenja bubrega u dječjoj dobi kada tjedni bubrežni Kt/V ureja padne ispod 2,0.

To odgovara klirensu ureje oko 7 mL/min/1,73m² odnosno klirensu endogenog kreatinina od 9-14 mL/min/1,73m² (14). Ove sugestije još nisu znanstveno potvrđene u djece. Dodatne indikacije su česta opterećenja tekućinom koja rezultiraju hipertenzijom kao i kardio-vaskularna nestabilnost. Od dodatnih laboratorijskih nalaza važna je nekontrolirana hiperkalijemija, hiperfosfatemija i acidoza, a od subjektivnih indikacija: umor, pospanost, opća slabost, gubitak zainteresiranosti za školu.

Jedan od važnih preduvjeta za uspješno liječenje bolesnika transplantacijom bubrega jest prethodno adekvatno liječenje bilo kojom metodom izvantjelesne hemodijalize ili peritonejske dijalize. S obzirom na ovo, centri za dijalizu imaju neobično važnu ulogu u odlučivanju o vrsti transplantacije - sa živog srodnog ili mrtvog nesrodnog davatelja - odnosno o podobnosti samog bolesnika za transplantaciju. Nadalje, dijaliza omogućuje preživljavanje razdoblja akutnog zatajenja presađena bubrega, koja se može javiti u ranom posttransplantacijskom razdoblju.

Kronično odbacivanje ili povratak osnovne bubrežne bolesti mogu uništiti presadak, pa se bolesnik vraća na program dijalize, čekajući slijedeći bubreg. U svijetu je sve veći porast bolesnika na dijalizi, posebice u ekonomski slabije razvijenim zemljama, dok je povećanje broja transplantacija ograničeno, usprkos velikim naporima medicinskog osoblja i ostalih sudionika u tom procesu (15).

U pojedinim zapadnoeuropskim zemljama (npr. Njemačka, Austrija), kao

i u SAD, zadnjih godina vrši se transplantacija bubrega s nesrodnih živih davatelja (emocionalno povezanih). Za ovu transplantaciju kod nas još nema pozitivnih zakonskih propisa, ali uključanjem u buduće europske integracije, zbog općenitog manjka organa za transplantaciju u cijelom svijetu, vjerojatno će se promijeniti i zakonske regulative i u hrvatskom zakoniku (4, 16, 17).

Prema europskim procjenama dovoljan je jedan dječji dijalitički centar za 4-5 milijuna stanovnika, odnosno jedan na milijun dječje populacije (3). Slijedom toga, u Hrvatskoj je potreban samo jedan visokodiferencirani centar za dijalizu i transplantaciju bubrega. Uloga ovog centra može se podijeliti na:

- pravilan odabir bolesnika na dijalizi - primatelja bubrega, na osnovi medicinskih kriterija za kadaveričnu transplantaciju;
- pravilan odabir živog davatelja;
- skrb o primatelju, u smislu praćenja i provođenja liječenja prije i neposredno nakon samog transplantacijskog zahvata;
- trajno kontroliranje primatelja i određivanje kontinuirane imunosupresijske terapije, doživotne nakon transplantacije.

Važnost dobre procjene podobnosti, posebice primatelja, ali i živa davatelja, očituju se u uspjehu ili neuspjehu transplantacije. Osnovno je pravilo da sam čin transplantacije ne smije ugroziti život i zdravlje primatelja, a posebice život davatelja bubrega, budući da transplantacije nisu operacijski zahvati koji se obavljaju iz vitalnih razloga. Prema tome, davatelj mora biti psihički i fizički zdrava osoba, srodnik u načelu u prvom koljenu srodstva (po našim zakonima). Primatelj ne smije imati teških kroničnih bolesti, ali ni akutnih, infekcijskih žarišta, uključujući i takva žarišta u svojim afunkcionalnim bubrežima (1, 2).

Ako se objektivnim analizama utvrdi kako u bolesnika liječena bilo kojim vidom dijalize postoji neko udruženo žarište ili stanje, isto valja sanirati prije transplantacije sa živog srodnog davatelja odnosno prije uvrštavanja u Listu čekanja za kadaveričnu transplantaciju. Ako se žarište ne može sanirati, bolesnik se ne podvrgava presađivanju bubrega, odnosno ne stavlja se na Listu čekanja,

već se i dalje liječi dijalizama. Ako se u bolesnika koji se liječi dijalizama, a već je uvršten u Listu čekanja, javi neko bolesno stanje koje bi moglo ugroziti uspjeh transplantacije, bolesnik se skida s Liste čekanja privremeno, dok se novonastala bolest ne izliječi. Isključuje se trajno, ako bolest nije moguće sanirati (5, 17).

TKIVNA TIPIZACIJA (HLA)

Ljudski leukocitni antigeni (HLA) niz su površinskih staničnih bjelančevina. Proizvod su šest usko povezanih gena na kratkom kraku 6. kromosoma. a i poznati su kao glavni sustav histokompatibilnosti (MHC). S više od 100 serološki identificiranih varijanti, to je najpolimorfniji genski sustav u ljudi (3, 5). Proučavanjima obitelji dokazano je kako se nasljeđuju mendelovski na kodominantan način. Subpopulacija HLA, koja je naslijeđena, smatra se objektiviziranim potpisom njezina imunog sustava.

S pomoću ovih površinskih staničnih molekula imunni sustav razlikuje sebe od stranog. U slučaju "promjene sebe", kao što se zbiva u transplantaciji organa, imunokompetentne stanice se aktiviraju i mobiliziraju stanične i tkivne obrambene mehanizme, kako bi uništili stranu tvar. Tuđi ljudski leukocitni antigeni jesu i glavni cilj imunih odgovora, koji vode do odbacivanja transplantirana organa. U svrhu transplantacije, stanje histokompatibilnosti između davatelja i primatelja postoji kada je odsutno imunološko prepoznavanje "stranog", odnosno kada je imunološki odgovor odsutan ili kontroliran kako bi preživio strani implantat (13, 18).

Geni klase I histokompatibilnosti jesu HLA-A, B i C. Raspoređeni su na svim stanicama s jezgrom i trombocitima. Geni klase II glavnog sustava histokompatibilnosti jesu HLA-DR, DP i DQ. Oni su izraženi na B-limfocitima, monocitima-makrofazima i dendritičnim stanicama. T stanice i nelimfoidne stanice kao epitelne stanice bubrežnih tubula izražavaju bjelančevine klase II samo ako su aktivirane citokinima. U imunološkoj podobnosti veća je važnost podudarnosti DR antigena, za razliku od klase I (19).

U transplantaciji se obično određuju tri leukocitna antigena HLA-A, B i DR,

koji u paru određuju maksimalno 6 podudarnosti između davatelja i primatelja organa. Ispitivanje tkivne histokompatibilnosti nužno je prije transplantacije. Primateljeva senzitivizacija na specifični HLA djeluje na izražavanje limfocitotoksične križane reakcije i utječe na HLA nepodudarnost.

U europskim centrima većina kadaveričnih bubrega razmjenjuje se na osnovi minimalne tkivne nepodudarnosti, za razliku od sjeveroameričkih centara, koji dopuštaju razmjenu bubrega samo kada nema nepodudarnosti između postojećeg davatelja i primatelja, odnosno kada su HLA potpuno podudarni (8). Sukladno tome, u američkim centrima u općoj primjeni kadaveričnih organa manje se polaže na visoku podudarnost. Stoga je i razlika u imunosupresijskim protokolima, a pristup u sjevernoj Americi je agresivniji, odnosno primjenjuje se više doze imunosupresiva.

IMUNOBIOLOGIJA ODBACIVANJA

Svako tkivo ili organ raznih pojedinaца iste vrste ima svoje vlastite T limfocite, koji su *aloreaktivni*, tj. reagiraju na tkivo druge osobe. T limfociti najvažniji su u prepoznavanju tuđega tkiva. Usto, i neke druge vrste stanica (monociti, makrofagne stanice dendritične stanice i B limfociti) imaju vlastite mehanizme koji prepoznaju strano tijelo kao protutvar. Sve ove stanice služe u obrani organizma protiv tuđih tvari, virusa, bakterija, gljivica, presađena tkiva ili organa. Zato bi prilikom presađnje organa došlo do uništenja istoga, što nazivamo "*odbacivanje organa*".

Odbacivanje je, u stvari, niz složenih biokemijskih i molekularnih reakcija protiv raznih dijelova tuđega organa, koje dovode do uništenja stanica i strukture organa odnosno do potpuna prestanka rada presatka. Oslobođanjem citokina i međustaničnim interakcijama mobiliziraju se u odgovor protiv presađena bubrega limfociti, uključujući CD4+ pomoćne T stanice, CD8+ citotoksične T stanice, B-stanice koje stvaraju protutijela, kao i drugi proupalni leukociti (20, 21).

Uvjeti presađivanja organa

Imunološka reakcija odbacivanja ne bi se javila jedino kod jednojajčanih blizanaca, jer imaju iste stanice i obrambene mehanizme, pa presađeni organ prepoznaju kao vlastiti. To se naziva *imunotolerancija*. Kako bi se postiglo podnošenje presađena organa, valja zadovoljiti sljedeće uvjete (22-24):

- podudarnost krvnih grupa, kao kod transfuzije krvi;
- usklađena podudarnost tkiva, koje je najviše odgovorno za odbacivanje; tu podudarnost čine ljudski leukocitni antigeni - *HLA sustav* ili *glavni sustav podudarnosti tkiva* (MHC);
- križana reakcija seruma primatelja bubrega sa stanicama, i to limfocitima, davatelja; križanom reakcijom (nazvanom "*cross-match*") ocjenjuje se postoji li primateljeva preosjetljivost na stanice presađena organa (ranija preosjetljivost izazvana transfuzijama krvi, prethodnom transplantacijom, trudnoćom i dr.); pozitivna reakcija apsolutno isključuje primanje organa (tzv. *pozitivan cross-match - XM*).

Laboratorijske pretrage moraju utvrditi stanje reaktivnosti imuna aparata primatelja prije svake transplantacije. Stoga, ako se uzima bubreg od bliskog člana obitelji, roditelja ili braće (tzv. *obiteljska transplantacija* ili *transplantacija sa živoga srodnika*), mogućnost podudarnosti je u tri lokusa i djelomična podudarnost u manje važnim, ali ipak prisutnim ostalim genima, koji ne pripadaju skupini glavnoga sustava tkivne snošljivosti (MHC). Ovi dodatni geni su: C, DQ i DP.

Sprečavanje odbacivanja organa

Transplantacija bubrega nije izlječenje. Uvijek postoji mogućnost da će tijelo odbaciti presadak, bez obzira na laboratorijski utvrđenu podudarnost. To se obično događa u prva tri mjeseca ili tijekom prve godina po transplantaciji, ali reakcije odbacivanja, posebice one kronične, mogu se javiti i nakon više godina nakon transplantacije (25). Stoga je važna primjena lijekova koji suzbijaju reakcije odbacivanja, koji se primjenjuju neposredno prije transplantacije i u visokim dozama nakon nje (26-28). Imu-

nosupresivi smanjuju imunološku reakciju protiv bubrega uzeta od živa srodnika ili od mrtva davatelja (kadavera). S druge strane, ovi lijekovi smanjuju opću imunološku reaktivnost organizma u borbi protiv uobičajenih virusnih, bakterijskih i gljivičnih infekcija pa i nekih tumora.

MEHANIZMI REAKCIJE ODBACIVANJA

Odbacivanje presađena bubrega ovisi o koordiniranoj akciji T limfocita i stanica koje otkrivaju strano tkivo kao protutvar (antigen), a to su monocit-makrofagi, dendritične stanice i B limfociti. T limfociti uništavaju sve stanice organa svojim izlučinama, koje se nazivaju citokini. Ovi ih uništavaju ili izravno (uvijanjem) ili olakšavaju drugim stanicama primatelja da ih potpuno unište. Monociti i dendritične stanice odgovorni su za uništavanje stanica presađena organa fagocitiranjem (proždiranjem), a B limfociti uništavanjem protutijelima, kao što se uništavaju bakterije i virusi u svake imunološki zdrave osobe. Naime, u infekcijskim bolestima bitno je da svaka osoba odnosno svaki organizam savlada uzročnika upale, a antibiotici i antivirusni lijekovi samo su pripomoć.

Akutna reakcija odbacivanja reakcija je koja se javlja najčešće rano poslije transplantacije, ali je moguća i u bilo kojoj kasnijoj fazi. Očituje se klinički kao oslabljena funkcija presatka, uz povišenje dušičnih tvari (kreatinina, ureje, mokraćne kiseline), zatim smanjenu dnevnu količinu mokraće, povišenu temperaturu, povišen krvni tlak i povećanje presatka.

Ovaj proces ovisi o T limfocitima, a ključno je izlučivanje raznih citokina. Uključeni su osobito podtipovi T stanica, tj. citotoksične stanice (CD8+) koje izravno uništavaju stanice, posebno žilja presatka, te pomoćničke stanice (CD4), koje, uz olakšavaju uništenje stanica presatka prisutnost ostalih obrambenih stanica. To su B stanice limfocita, koje stvaraju protutijela i drugi upalni leukociti (monociti i makrofagi). Reakcija je odbacivanja složena i uvijek uključuje više mehanizama, s jednim koji prevladava. Ako je izražena reakcija T limfocita, govorimo o akutnom staničnom odbacivanju (*akutna celularna rejek-*

cija), a ako su više prisutna protutijela odnosno B limfociti, govorimo o akutnom žilnom odbacivanju (tzv. *akutna vaskularna ili humoralna reakcija*) (28-30). Imunološka ili upalna reakcija normalni je odgovor na strane stanice. Međutim, u slučaju presađena organa, koji mora što dulje ostati u funkciji, ona je nepovoljna, bilo kojega tipa da jest. Stanična reakcija odbacivanja lakše se suzbija lijekovima od humoralne, koja je, srećom, rjeđa.

Ponavljane akutne reakcije odbacivanja, ako se suzbijaju danas moćnim immunosupresivnim lijekovima (visokim dozama kortikosteroida, anti-limfocitnim nespecifičnim ili specifičnim protuserumima, takrolimusom - FK506 ili sirolimusom - Rapamycin) te ako je funkcija presatka nakon godinu dana u granici normale, neće biti problema s dugotrajnošću preživljenja presatka. Preživljenje će biti jednako kao i u bolesnika u kojega se tijekom prve godine nisu razvile reakcije odbacivanja. Ovo ukazuje na potrebu brza otkrivanja takve reakcije i primjerena hitna liječenja, što uključuje stručnjake koji imaju višegodišnje iskustvo u transplantaciji.

Učestale akutne reakcije odbacivanja ili one koje nisu na vrijeme prepoznate mogu trajno oštetiti presadak. S druge strane, uvijek valja imati na umu da prejak immunosupresija može naškoditi organizmu odnosno da se zbog utjecaja na ukupni obrambeni sustav mogu razviti teške virusne, bakterijske ili gljivične infekcije. One mogu ugroziti život bolesnika te je uvijek potrebno vrlo pažljivo određivati immunosupresive, kako bi se očuvao presadak uz minimalan utjecaj na opće zdravlje (31, 32)

Kronična reakcija odbacivanja, za razliku od akutne, uključuje: imunološke uzroke kao nisku immunosupresiju, blaga a neprepoznata stanja akutnih kriza odbacivanja, imunološke reakcije uslijed pojačane reaktivnosti organizma (primjerice u djece u pubertetu), ili oporavak osoba koje su ranije na dijalizi bile imunološki loše. Postoje i neimunološki uzroci: promjene na krvnim žilama presatka zbog nedostatke regulacije povišena krvnoga tlaka, suženje krvnih žila, posebice suženje glavne arterije presatka, sekundarno oštećenje glomerula presatka, napredovanje ateroskleroze žilja, posebice uz više doze kortikosteroida.

Tablica 1.
Toksičnost immunosupresiva

Table 1
Toxicity of immunosuppressives

Toksičnost	CsA*	Takrolimus	Steroidi	Rapamicin	MMF**
Nefrotoksičnost	+	+	-	-	-
Hipertenzija	+	+	+	-	-
Hiperlipidemija	+	?	+	+	-
Neurotoksičnost	+	+	?	?	-
Dijabetes	+	+	-	-	-
Osteoporoz	+	+	+	-	-

* CsA= ciklosporin/cyclosporine; **MMF=mikofenolat mofetil/mycophenolate mofetil

Kroničnu disfunkciju presatka izazivaju: prethodne i novonastale bolesti, genetski čimbenici, imuni odgovor, dugotrajni toksični učinci immunosupresivne terapije (33). Neke od ovih čimbenika liječnici mogu kontrolirati, kao što su toksični učinci immunosupresivnih lijekova. Posljedice ovih učinaka su: negativni učinak na presadak, ozbiljna oštećenja fizioloških funkcija osnovnih organskih sustava (bubrega, kardiovaskularnog i živčanog sustava) i metabolički učinci (Tablica 1.). Nuspojave immunosupresiva smanjuju kvalitetu života, a s druge strane zahtijevaju monitoring i dodatno liječenje.

TIPOVI REAKCIJA ODBACIVANJA

Klinički i didaktički razlikujemo tri osnovna tipa reakcija odbacivanja presatka:

Hiperakutna reakcija odbacivanja nastaje odmah, u roku od nekoliko sati nakon transplantacije. Javlja se zbog već postojećih protutijela u serumu primatelja na specifične davateljeve antigene (protutvari). Može se izbjeći pravilnim određivanjem križane reakcije (XM) između seruma primatelja i limfocita (T i B) davatelja bubrega. Ova reakcija znači da istoga časa, s presađivanjem, protutijela iz krvi primatelja odmah i naglo započinju reakciju uništavanja svih stanica i tkiva primljena bubrega. Bubrež prestaje funkcionirati u roku od nekoliko sati ili dana, a to je uvijek brz i bespovratan gubitak presatka. Zato je negativna križana reakcija bitan preduvjet svake transplantacije bubrega, bez obzira na sve druge podudarnosti i okolnosti.

Akutna reakcija odbacivanja ili akutna kriza odbacivanja može se javiti već 3-6 dana nakon transplantacije. Tada se naziva *ubrzana (akcelerirana)* kriza odbacivanja. Ako se javi kasnije u bilo kojem vremenu nakon transplantacije, naziva se *akutna* kriza odbacivanja. Nastaje zbog preosjetljivosti na specifične limfocitne antigene davatelja, a uspješno se može riješiti primjenom specifičnih (monoklonskih) ili nespecifičnih (poliklonskih) antilimfocitnih seruma, koji su danas dostupni u nekoliko vrsta (konjski, kuničji, mišji ili humanizirani) (27, 28). Može se suzbiti i visokim dozama, tzv. *bolusima*, kortikosteroida ili povremeno primjenom plazmafereze (22, 29).

Akutna reakcija odbacivanja najčešće se javlja u prva tri mjeseca nakon transplantacije, osobito ako se smanje doze immunosupresivnih lijekova. Čak i u slučaju visoke podudarnosti, odnosno podudarnosti u svih 6 gena može se javiti u 5-7% bolesnika. Suzbija se prvenstveno visokim dozama steroida, tzv. "bolusima" (Solumedrol, Urbason ili Nirypan) ili antiserumima (antilimfocitni, antitimocitni ili serumi protiv T limfocita - ALG, ATG, OKT3). Stoga je važno da svaki bolesnik bude pod redovitom kontrolom iskusna tima liječnika, koji procjenjuje pojedinačne potrebe za immunosupresijom. U slučaju nejasne dijagnoze, nužna je biopsija presatka (34, 35).

Patohistološka klasifikacija akutnog odbacivanja presađenog bubrega (Banff, 1998.):

I. stupanj:

Intersticijska upala > 25% parenhima

- Tubulitis (>4 mononuklearnih stanica/presjek tubula);
- Tubulitis (>10 mononuklearnih stanica/presjek tubula);

II. stupanj:

- Značajna intersticijska upala i/ili blagi do umjereni arteritis;
- Umjereni do teška upala intime arterija koja zahvaća >25% lumena;

III. stupanj:

- Upala čitave arterijske stijenke ili fibrinoidna nekroza glatkog mišića medije.

Kronična reakcija odbacivanja jest proces postupna poremećaja funkcije presađena bubrega tijekom nekoliko mjeseci ili više godina. Uvjet je da je na početku transplantacija bila uspješna, s urednom funkcijom presatka i normalnim kliničkim nalazima. Sinonimi su: *kronično oštećenje presatka*, *kronično vaskularno (žilno) odbacivanje* ili *kronična disfunkcija presatka*. Dijagnoza ovoga, danas još uvijek teško savladiva, procesa postavlja se isključivanjem drugih prepoznatljivih stanja koja uzrokuju pogoršanje funkcije presađena bubrega. Ova se stanja mogu popraviti, a uključuju: suženje (*stenozu*) bubrežne arterije, toksičnost ciklosporina, povrat osnovne bubrežne bolesti i kasnu pojavu akutna odbacivanja blaga tijeka.

Točna dijagnoza postavlja se najčešće izotopnim ispitivanjima (scintigrafija), ultrazvučnim pregledom presatka i krvnih žila presatka (Doppler), snimanjem krvnih žila pomoću kontrastnih sredstava (DSA), biopsijom bubrega te pregledom bioptata svjetlosnim mikroskopom, imunofluorescencijom i elektronskim mikroskopom (34-37). Biopsija je najvažnija pretraga u ovim stanjima. Danas biopsija bubrega ima vrlo malo komplikacija i izvodi se kada postoji opravdana sumnja na jedno od navedenih stanja.

Za kroničnu reakciju odbacivanja karakteristične su mikroskopske promjene: zadebljanje stijenke malih krvnih žila i njihovo zatvaranje, skvrčavanje glomerula koji su bitni dijelovi nefrona (skleroza glomerula), uz zamjenu bubrežna tkiva vezivnim (ožiljkom). Rizikni činitelji nastanka ovoga tipa odbacivanja jesu: visok tlak, povećano izlučivanje bjelancevina kroz presađeni bubreg,

povišenje masnoća u krvi, visoke doze kortikosteroida, pušenje, slabije liječene akutne reakcije odbacivanja, niske doze ciklosporina ili drugih imunosupresijskih lijekova, stara dob davatelja (iznad 60 godina).

Imunološki i neimunološki mehanizmi kroničnog odbacivanja

Imunološki mehanizmi:

- HLA podudarnost;
- ranije stvorena humoralna protutijela;
- akutno odbacivanje;
- imunosupresijsko liječenje;
- suradnja bolesnika;
- citomegalovirusna infekcija.

Neimunološki mehanizmi:

- karakteristike davatelja;
- smanjena bubrežna masa;
- ishemično - reperfuzijsko oštećenje bubrega;
- nefrotoksični lijekovi;
- hiperlipidemija;
- hipertenzija.

Dijagnoza se postavlja isključenjem drugih stanja koja uzrokuju pogoršanje funkcije (npr. povrat bolesti, stenozna renalna arterija, kasno akutno odbacivanje, ciklosporinska nefrotoksičnost), ali točna dijagnoza tek biopsijom presatka. Karakteristične su histološke promjene: zadebljanje stijenke i okluzija renalnih arterija, ishemični glomeruli, glomeruli s nespecifičnim subendotelnim depozitima, intersticijska infiltracija makrofazima i različitim subpopulacijama limfocita te intersticijska fibroza. Valja je razlikovati od kronične ciklosporinske toksičnosti (33).

KONTRAINDIKACIJE ZA TRANSPLANTACIJU BUBREGA

Osnovna bubrežna bolest može biti relativna kontraindikacija, budući da je kod nekih glomerulopatija povrat osnovne bolesti čest, a u drugih bitno rjeđi. Povrat bolesti, međutim, ne mora uvijek značiti i gubitak funkcije presatka. Javlja se u prosječno 10-20% slu-

čajeva, a gubitak funkcije presatka u 2%. U slučajevima glomerulskih i metaboličkih bolesti preporučuje se kadaverična transplantacija bubrega. Te su bolesti: fokalna i segmentalna glomeruloskleroza, mezangiokapilarni glomerulonefritis i hemolitičko-uremički sindrom.

U rapidnoprogresivnim glomerulonefritisima primarne ili sekundarne naravi preporučuje se da se do transplantacije pričekaju nekoliko mjeseci (38, 40). U bolesnika s primarnom hiperoksalurijom tipa 1 preporučuje se istodobna transplantacija bubrega i jetre, kako bi se dodao normalni enzim u jetri za metabolizam glicina. Cistinoza nije kontraindikacija za transplantaciju bubrega. Zbog promjena na krvnim žilama i na drugim organskim sustavima, povišen je rizik neuspješnosti transplantacijskog postupka u bolesnika sa šećernom bolešću. Pri tumorima bubrega učestalost je recidiva visoka ako se transplantacija provede rano. Kod Wilmsova tumora čeka se najmanje godinu dana. U male djece može biti tehničkih problema uslijed slabo razvijenih krvnih žila (41).

Kontraindikacije za transplantaciju bubrega u primatelja (1, 4, 13):

- kontraindikacija za opću anesteziju ili operacijski zahvat;
- metastatska zloćudna bolest;
- refraktorna kardijalna dekompenzacija;
- kronična respiratorna insuficijencija;
- uznapredovala koronarna ili cerebrovaskularna bolest;
- koagulopatija;
- kronična infekcija (specifična, nespecifična)*;
- peptički ulkus - aktivni*;
- hepatalna lezija - aktivni virusni hepatitis*;
- mentalna retardacija s IQ ispod 60;
- psihoza, alkoholizam, narkomanija;
- visoka arterijska hipertenzija*;
- veći izljevi - pleuralni, perikardijalni, ascites*;
- odbijanje transplantacije od strane primatelja;

* Moguća reverzibilna stanja.

Neka od ovih stanja mogu nakon sanacije prestati biti apsolutna kontraindikacija, što vrijedi posebice za peptički ulkus, hepatalnu leziju ili hepatitis (često je potrebna i biopsija jetre radi ispravne procjene), visoku arterijsku hipertenziju (rješava se binefektomijom) i za izljeve. Uz navedeno, nefroktomiju zahtijevaju i urološke bolesti: pijelonefritis uzdružen s kalkulozom, vezikoureteralni refluks III. i IV stupnja, hidronefroza, policistični bubrezi s komplikacijama.

U svezi s virusnim infekcijama, posebno se mora razmotriti aktivna citomegalovirusna infekcija i bolest uzrokovana Ebstein-Barrovim virusom. Uznapredovala renalna osteodistrofija kao jedna od manifestacija sekundarnog hiperparatiroidizma, relativna je kontraindikacija i obično se poboljšava nakon transplantacije (9, 14). No važno je prethodno konzervativno liječenje aktivnim metabolitima D-vitamina (kalcitriol) i vezačima fosfata (kalcijev karbonat), a u nekim slučajevima i kirurškom terapijom suptotalne ili totalne paratiroidektomije.

ODABIR DAVATELJA BUBREGA

U većini zemalja primjenjuje se transplantacija sa živog srodnog davatelja u 20-30% transplatacija (npr. SAD, Velika Britanija, Francuska, Italija) (8). U skandinavskim zemljama posljednjih se godina rabi živi srodni davatelj u 40-50% transplantacija. Razlozi za obiteljsku transplantaciju donekle su opravdani time što nema dovoljno kadaveričnih davatelja, a rezultati obiteljskih transplantacija su nešto bolji. S druge strane, on se može planirati, a bolesnik će biti kraće vrijeme na dijalizi i optimalno pripremljen. Prethodnom imunosupresijom mogu se smanjiti rane imunološke komplikacije poslije zahvata.

Osnovni preduvjet jest da davatelj bude psihički i tjelesno zdrav i voljan dati bubrege. U slučaju više potencijalnih davatelja, odabire se onaj koji je medicinski, imunološki i psihološko-socijalno najpodobniji. Brojna ispitivanja pokazala su kako u pomno odabranih davatelja nema proteinurije, hipertenzije ni renalne insuficijencije 10 i 20 godina poslije davanja u odnosu na zdravu populaciju. Smrtnost je najviše 0,1%, a morbiditet do 3% (42, 43). Rijetko se

vrše transplantacije u slučaju nepodudarnosti krvnih grupa (44).

U slučaju nejednakih bubrega u davatelja, odabire se lošiji (bilo funkcionalno ili morfološki). Osnovno načelo jest ne škoditi davatelju, a i nešto slabiji bubrege može pružiti dobru kvalitetu života primatelju. Bubrezi su bitno predimenzionirani za funkciju organizma i realna insuficijencija nastaje tek kada strada više od tri četvrtine jednog bubrega, odnosno ako primatelj primi manje od 250000 funkcionirajućih nefrona.

Kontraindikacije za davalatstvo kod živog srodnog davatelja bubrega:

- hipertenzija II. stupnja ili viša;
- ranija bubrežna bolest;
- pozitivni markeri na B i C-hepatitis i HIV;
- bubrežno zatajenje;
- sustavne bolesti, npr. dijabetes melitus, bolest vezivnog tkiva;
- psihološka nespremnost;
- nepodudarnost krvnih grupa, pozitivna križna reakcija i visok relativni odgovor u miješanoj kulturi limfocita (18, 19, 44);
- uroinfekcija,
- aktivna virusna infekcija (citomegalovirusna, Ebstein-Barrova);
- prekanceroza, a posebno malignost;
- ostala stanja koja bi mogla utjecati na zdravstveno stanje davatelja.

IMUNOSUPRESIJSKA TERAPIJA

Zbog stalnog imunološkog odgovara na alotransplantat bubrega provodi se trajno imunosupresijska terapija, da se spriječe reakcije odbacivanja presatka. Osnova imunosupresije jest ciklosporin, koji se gotovo redovito kombinira sa steroidima (45-49). U većine bolesnika dodaje se i treći imunosupresiv, ranije azatioprin, a zadnjih godina umjesto njega mikofenolat mofetil, kako bi se s nižim dozama ciklosporina i/ili steroida a smanjile njihove nuspojave (50-52).

U slučajevima akutna odbacivanja, primjenjuju se "bolusi" steroida 6-metilprednizolona u visokim dozama (10 mg/kg tjelesne mase), antilimfocitni

serum, antitimocitni globulin i monoklonska protutijela. Od novijih lijekova, primjenjuje se takrolimus (prije poznat pod nazivom FK 506), makrolid koji blokira aktivaciju T stanica slično ciklosporinu, u slučaju izraženih nuspojava ciklosporina (53). Danas je standard u sprečavanju reakcija akutnog odbacivanja (u razvijenim zemljama) primjena protutijela protiv receptora interleukina-2 (daklizumab ili baziliksimumab) (54).

Ova kimerična ljudska i mišja protutijela imaju prednost pred monoklonskim ili poliklonskim protutijelima, zbog manje toksičnosti a bolje imunosupresije. Danas je aktualan sirolimus (rapamicin), kako u profilaksi odbacivanja, tako i u liječenju akutnog odbacivanja. Idealna imunosupresijska tvar, koja bi spriječila imunološke reakcije odbacivanja, morala bi biti bez nefrotoksičnosti i drugih nuspojava te pogodna za trajnu, peroralnu imunosupresiju. Takva još ne postoji.

KOMPLIKACIJE TRANSPLANTACIJE

Ove se mogu javiti zbog imunosupresije kao i u svakog imunokompromitiranog bolesnika koji dugo prima steroide, ciklosporin i azatioprin. To su infekcije, malignost, dislipidemije, osteopenija, jetrene bolesti i hipertenzija. Hipertenzija može biti specifična komplikacija transplantacije bubrega, kao što je i ranije opisana kronična reakcija odbacivanja te povrat osnovne bolesti u transplantat.

Infekcije

Od infekcija u prvih mjesec dana javljaju se pretežito bakterijske, kao što su infekcija rane, plućni infiltrati i uroinfekcije (55). U kasnijem razdoblju prevladavaju virusne infekcije, od kojih se najveća pozornost pridaje citomegalovirusu i virusima hepatitisa B i C (56, 57). U obzir dolaze i druge infekcije koje su uzrokovane s *Pneumocystis carinii*, gljivicama ili legionelom.

Vremensko javljanje infekcija u primatelja bubrega:

0-1 mjesec:

- Bakterijske: infekcije rane, pneumonija, infekcija urotrakta, pijelonefritis, bakterijemija;

- Virusne: hepatitis, Herpes simplex.
1-6 mjeseci;
- Bakterijske: Listerija, Legionela, Nocardija;
- Virusne: Citomegalovirus, Epstein-Barr virus, Varičela-zoster;
- Gljivične: kandida, aspergillus, kriptokokus;
- Protozoarne: Pneumocistis karinii.
> 6 mjeseci;
- Bakterijske: mikroorganizmi iz okoline, mikobakterije;
- Virusne: hepatitis B ili C, CMV korioretinitis.

Perioperativna antimikrobna profilaksa antibiotikom širokog spektra može smanjiti učestalost infekcija u ranom poslijetransplantacijskom tijeku, te smanjiti rani pobol i smrtnost. Nas stav je primjena antimikroba samo prema mikrobiološkom nalazu. Svi CMV seronegativni primatelji bubrega od seropozitivnog davatelja moraju primati profilaksu infekcije CMV koja započinje od transplantacije (specifična protutijela i ganciklovir). Bolesnici koji su liječeni poliklonalnim ili monoklonalnim protutijelima, bilo zbog akutnog steroid-rezistentnog odbacivanja ili kao indukcij-skom terapijom trebaju kroz 6 mjeseci primati ganciklovir peroralno.

Malignost

Karcinom bazalnih stanica, Kaposijev sarkom, ne-Hodgkingov limfom, planocelularni karcinom i hepatobilijarni karcinom češće se javljaju u primatelja organa nego u općoj populaciji (58). Visoka imunosupresija, posebice s anti-limfocitnim protutijelima u ponavljanoj primjeni, rizični je činitelj nastajanja limfoma. U slučaju malignosti obično se isključuje ili značajno smanjuje imunosupresijska terapija. Ukoliko se održi funkcija presatka, bolje su mogućnosti liječenja citostaticima.

Hipertenzija

Prevalencija hipertenzije u primatelja bubrega jest 50-60%. Najvažniji uzroci jesu pogoršana funkcija presatka, ciklosporin i kortikosteroidi (59). Stenoza renalne arterije presatka uzrok je hipertenziji u 2% slučajeva. Kirurškom

Tablica 2.

Povrat osnovne bolesti u transplantirani bubreg

Table 2

Reccurrence of primary renal disease in graft

Osnovna bolest	Povrat %	Gubitak presatka %
Membranoproliferativni glomerulonefritis tip I	15-30	10
Membranoproliferativni glomerulonefritis tip II	60-90	10-20
Fokalna glomeruloskleroza		
nehereditarna	15-50	10-40
hereditarna	0	
Postinfekcijski glomerulonefritis s polumjesecima	30	10
Hemolitičko-uremički sindrom		
klasični	12-20	
atipični	25	
IgA nefropatija	30-50	15-30
Anti-GBM nefritis	5	1
Idiopatska membranska nefropatija	5-10	1-5
Lupus nefritis	5-40	5
Henoch-Schönleinova purpura	55-85	10-15

korekcijom postiže se uspješnost u oko 60%, a angioplastikom odnosno perkutanom transluminalnom dilatacijom u oko 40%. U slučajevima visoke arterijske hipertenzije za vrijeme liječenja dijalizom, preporučuje se prije transplantacije učiniti binefektomiju, kako bi se postigla normalizacija krvnog tlaka prije zahvata.

Povrat bolesti

Stanja koja su udružena s povratom bolesti u presađeni bubreg jesu: metaboličke bolesti (dijabetes melitus, oksaloza, rijetko cistinoza), vaskulitisi (sustavni eritematozni lupus, Wegenerova granulomatoza), glomerulonefritisi (IgA nefropatija, membranska netropatija, mezangiokapilarni glomerulonefritis, fokalna i segmentna glomeruloskleroza, glomerulonefritis s polumjesecima) (60). Za kriterije dijagnoze povrata bolesti bitna je točna histološka dijagnoza patologije presađenog bubrega. Valja razlikovati ova stanja od *de novo* nefritisa koji daje histološku sliku membranske nefropatije. Povrat osnovne bolesti u transplantirani bubreg prikazan je na Tablici 2.

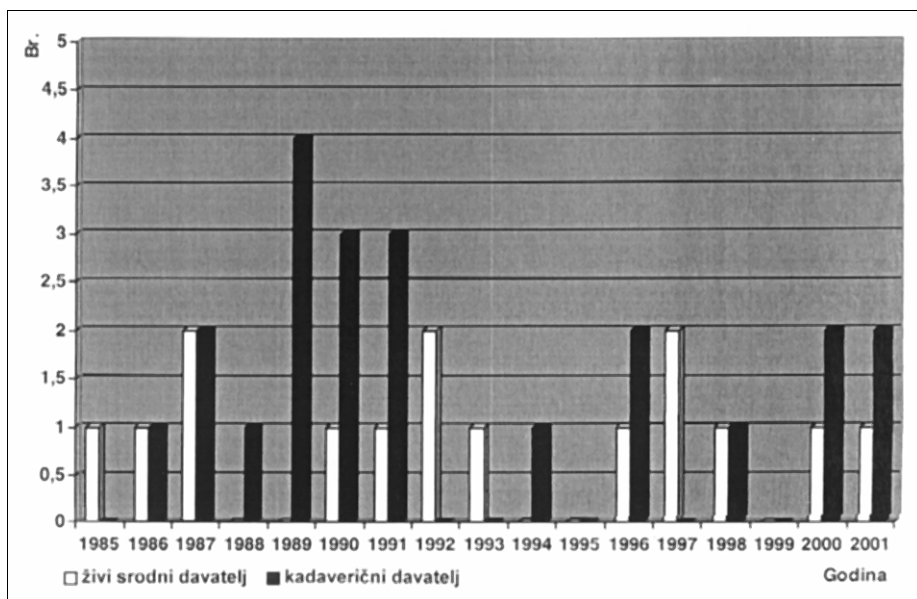
Ostale komplikacije

Mogu se javiti nakon transplantacije i ovisne su o višestrukim činbenicima među kojima važnu ulogu imaju i nuspojave lijekova. To su: koštane promjene, hiperlipidemija, intolerancija glukoze i konvulzije (61-68).

PREŽIVLJENJE PRESATKA

Prema podacima studije u USRDS registru djece u SAD-u (1999) od 5431 u dobi do 20 godina, u kohorti kroz 5 godina (1993.-1997.), transplantacija bubrega izvršena je tijekom prve godine u 44,4%, s prosječnom dobi od 14 godina. Djece s primarnim ili sekundarnim glomerulonefritisom transplantirano je 38%, prosječne dobi 16 godina u vrijeme transplantacije. Od bolesnika s cističnim, hereditarnim ili kongenitalnim bolestima transplantirano je 54% djece, prosječne dobi 10 godina.

Preživljavanje bolesnika nakon 5 godina bilo je u dobnoj skupini 0-4 godine 90,2%, od 5-9 godina 93,7%, od 10-14 godina 96,2%, a od 15-19 godina 92,8%. Preživljenje presatka nakon 5 godina bilo je u djece od 0-14 godina



Slika 1.
Broj transplantacija bubrega u djece prema izvoru bubrega
(Transplantacijski centar Zagreb)

Figure 1
Number of kidney transplant in children according to the kidney source
(Transplantation Centre Zagreb)

78,5%, a od 15-19 godina 73,2%, odnosno mlađa djeca bolje održavaju funkciju presatka nego adolescenti. Analizom rezultata nakon 1 godine nema razlika (91,3 : 91,0%) (8, 16).

Studija koja obuhvaća cijelu sjevernu Ameriku (NAPRTCS 1999), s ukupno 10434 djece s terminalnim zatajenjem bubrega od kojih je 5958 s transplantiranim bubregom hemodijaliza je prethodila transplantaciji u 28%, peritonejska dijaliza u 47%, dok je pre-emptivna transplantacija učinjena u 24%. Prosječna dob pri transplantaciji bila je <12 godina u 54,9%, a živi srodni davatelj u 57,7%. Reakcije odbacivanja javile su se u transplantaciji sa živih srodnika prosječno u 755 dana, a u kadaveričnih 98 dana. Preživljavanje bolesnika nakon 5 godina bilo je 93,5%, preživljenje presatka nakon 5 godina od živih srodnika 80%, a od kadavera 65%. (7, 9)

U Hrvatskoj u sustavni program pedijatrijske transplantacije uključena su djeca od 1985. godine u Transplantacijskom centru Zagreb-Rebro (Slika 1.) (23, 48). Sporadično su vršene transplantacije bubrega i u Transplantacijskom centru Rijeka od 1976.-1990. U Program transplantacije bubrega u djece uključeni

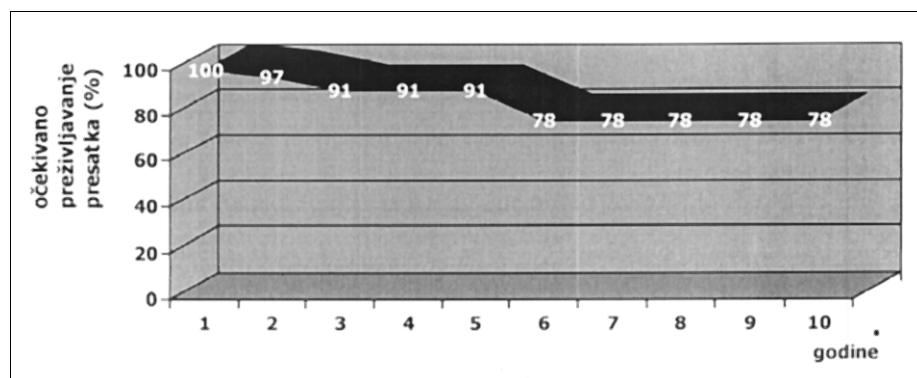
su bolesnici koji su dobili transplantirani bubreg do svoje 18. godine. Ukupno je obuhvaćeno 37 bolesnika. Živi srodnik bio je u 15 djece (40%), a kadaverični u 22 (60%). Djece s glomerulonefritisima transplantirano je 38%, a s cističnim, hereditarnim ili kongenitalnim bubrežnim bolestima 53%, što odgovara američkim podacima. Ali u nas je vrijeme čekanja dulje i iznosi prosječno 21 mjesec, odnosno 54% transplantacija učinjeno je u 2 godine od početka liječenja dijalizom.

Zadnjih godina izvršeno je u tri djeteta (8%) pre-emptivna transplantacija. Još uvijek 38% bolesnika podvrgava se transplantaciji u periodu od 2 do 5 godina, dok je u 8% vrijeme čekanja i dulje. Vjerojatnost preživljenja presatka (aktualno preživljenje) je nakon godine dana 100%, nakon 2 godine 97%, nakon 5 godina 91%, nakon 10 godina 78% (Slika 2.). Smrtnost bolesnika je iznimno mala, ali zbog malog uzorka ne može se statistički obraditi. Osim jednog bolesnika koji je umro 8,5 godina nakon transplantacije s funkcionalnim presatkom, ostali koji su izgubili funkciju grafta nastavili su liječenje hemodijalizom.

DOBRO PREŽIVLJAVANJE PRESATKA I BOLESNIKA

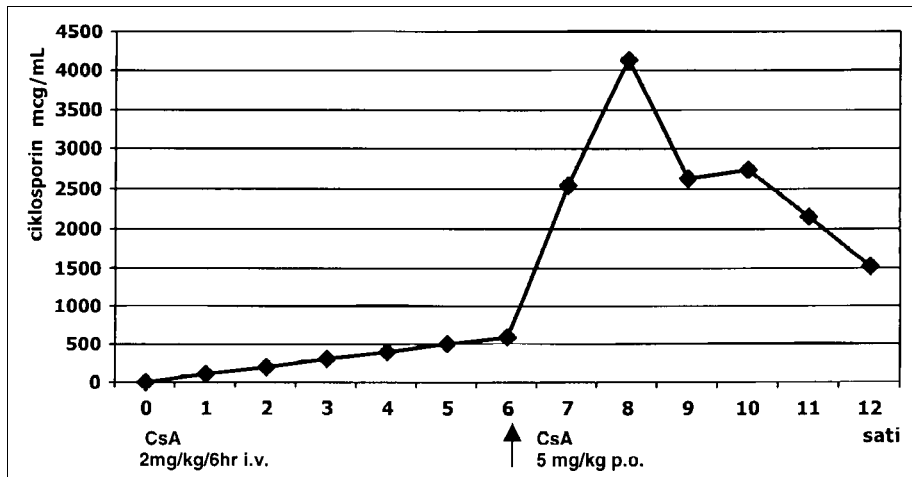
Ako je stupanj tkivne podudarnosti visok, dob davatelja mlađa, tehnika kirurga dobra, a osobito ako presađak prije presađivanja nije podvrgnut hladnoj ishemiji (konzerviranje kadaverična bubrega u posebnoj ohlađenoj otopini) dulje od 24 sata, funkcija presatka može biti uredna više godina (69-71). Uz navedene pretpostavke, važna je dobra imunosupresijska terapija, odnosno racionalna primjena lijekova prema današnjim spoznajama.

Zadnjih godina ustanovljeno je da mjerenje razine ciklosporina u krvi nakon 12 sati od uzimanja (najniža vrijednost tzv. C-0 vrijednost), odnosno vrijednost prije uzete slijedeće doze, nije najadekvatnija. Određivanje najviše razine u krvi nakon 2 sata od peroralnog uzimanja, tzv. C-2 vrijednost i promjena



Slika 2.
Vjerojatnost preživljavanja prvog presađenog bubrega (Transplantacijski centar Zagreb - Rebro)

Figure 2
Probability of first kidney graft survival (Transplantation Centre Zagreb - Rebro)



Slika 3. Farmakokinetika ciklosporina A u 15-godišnje djevojčice s visokim klirensom ciklosporina

Figure 3 Pharmacokinetics of CsA in 15-year old female pt with high clearance of CsA

doze prema sadašnjim saznanjima, stvaraju bolju dugotrajnu imunosuprimiranost, a s druge strane smanjuje se nuspojava (72-74). Zbog nuspojave ciklosporina u novijim studijama povlači se ciklosporin iz profilaktičke imunosupresije najčešće 6-12 mjeseci iza transplantacije bubrega. To omogućuju noviji imunosupresivi kao što su mikofenolat mofetil ili rapamicin (75, 76).

U djece je inače poznato da je uz visoku apsorpciju ubrzan klirens ciklosporina, što može zahtijevati primjenu ciklosporina u 3 ili čak 4 dnevne doze, dok su inače uobičajene 2 doze dnevno (Slika 3.) (77). Danas se primjenjuju novi lijekovi, koji su selektivni i "nadziru" leukocite, i to specifično, samo njihovu funkciju protiv presatka kao što je mikofenolat-mofetil - Cellcept. Profilaktički se u razvijenim zemljama primjenjuju neposredno uz transplantaciju specifična protutijela protiv receptora interleukina-2.

Daklizumab i basiliximab su specifična monoklonska protutijela koja blokiraju mjesta na stanicama presatka a za koja se veže citokin interleukin-2. Ostale funkcije ovih stanica moraju se održati, kako bi se organizam mogao braniti od uobičajenih bakterijskih, virusnih i gljivičnih infekcija, te mogućeg razvoja tumora za čije je sprečavanje bitan dobar imunološki ustroj organizma (78, 79).

Protiv bakterija imamo na raspolaganju antibiotike: vankomicin, teikoplanin, netilmicin, imipenem, meropenem, ceftazidim, ceftriakson, azitromicin i druge (80, 81). Protiv gljivičnih infekcija imamo flukonazol, itrakonazol, terbinafin, ambisom, a protiv virusa ganciklovir, aciklovir, fanciklovir i lamivudin. Uz današnja saznanja te sve veći broj lijekova na tržištu, koji će uskoro biti dostupni i našim bolesnicima, produljit će se vijek trajanja bubrega, bez težih reakcija odbacivanja.

U bolesnika liječenih peritonejskom dijalizom kateter se ostranjuje 3-6 mjeseci nakon uspješne kadaverične transplantacije bubrega (82). U slučaju živog srodnika kao davatelja organa peritonejski kateter može se odstraniti u aktu transplantacije. U zadnje vrijeme istražuje se utjecaj hormona rasta nakon transplantacije bubrega na faktore rasta i imunološku funkciju (83, 84).

Čimbenici koji utječu na dobro preživljenje presađenog bubrega

Dob davatelja:

- napušteno je ranije pravilo da mladi davatelji daju bubreg za mladog primatelja;
- davatelji mlađi od 2 godine imaju primarnu slabu funkciju bubrega i sklonost trombozi presatka;

- davatelji od 2-6 godina - slabije preživljenje presatka;
- anencefalička djeca - etički i tehnički problemi, udružene anomalije urotrakta.

HLA podudarnost:

- tkivna podudarnost kao u odraslih;
- 2-3 podudarnosti u B I DR lokusu;
- poluidentični roditelj - bolje preživljenje presatka;
- donor specifične transfuzije, ciklosporin ili takrolimus - po učinkovitosti su ekvivalentne metode (85).

Senzibilizacija protiv HLA antigena:

- prije eritropoetske terapije (1989. godine) pozitivnu senzibilizaciju na HLA antigene imalo je 25% djece;
- danas samo 10% pozitivnih na HLA antigene (uglavnom zbog ranijih transfuzija);
- ako su citotoksična antitijela >50% bolje je preživljenje bubrega od žive srodne osobe, nego od kadavera
- značaj historijski (ranije) pozitivnog, a u času transplantacije negativnog cross-matcha (86);
- značaj maksimalnog i aktualnog postotka citotoksičnih antitijela (antitijela na HLA antigene).

Primarna bubrežna bolest:

- kongenitalne anomalije;
- neurološka bolest, posebice s neurogenim mjehurom;
- primarna hiperoksalurija tip I;
- cistinoza;
- Willmsov tumor.

Drugi čimbenici:

- perfuzija bubrega - pitanje otopine;
- hladna ishemija <24 sata (maksimalno <36 sati);
- učinak iskusnog centra;
- prethodna transplantacija;
- prethodne transfuzije (ako su citotoksična antitijela odsutna - bolje preživljenje);
- spol davatelja (muški davatelj - lošija prognoza);
- spol primatelja (ženski primatelj - bolja prognoza).

ZAKLJUČAK

Kronična bubrežna bolest, kao i kronična dijaliza u djece uzrokuju otežanu prilagodbu na okolinu, slabiju socijalnu adaptaciju, zakašnjelo spolno sazrijevanje, a ako su započele u vrlo ranoj dobi i kroničnu encefalopatiju. Optimalni način pomoći takvom djetetu je što ranija transplantacija bubrega od živog srodnog davatelja ili kadaverična transplantacija. S obzirom na nisku stopu transplantacije, Hrvatska pripada začelju Europe, sa 7,9 transplantacija bubrega na milijun stanovnika. Razlozi malenog broja kadaveričnih organa dijelom su nedostatna edukacija i premalo entuzijazma liječnika u jedinicama intenzivnog liječenja, koji ne prijavljuju potencijalne kadavere.

Sigurno su važni i objektivni razlozi - smanjen broj zdravstvenog osoblja, nedostatna oprema i drugo. Zakonski, stručno-medicinski, religijski i društveno, davalništvo organa posve je regulirano, ali je problem u organizaciji i koordinaciji mogućih eksplantacijskih kadrova. Pučanstvo je voljno pristati na davanje organa, a odbijanje je najviše 10%.

Dobro funkcionirajući presadak može potpuno rehabilitirati dijete. No ne treba zaboraviti da presadak ne mora biti trajan. Progresivno odbacivanje bubrega može rezultirati povratku na hemodijalizu ili peritonejsku dijalizu, ali postoji mogućnost druge transplantacije.

LITERATURA

- Pasini J, Mareković Z. Transplantacija bubrega. U: Bradić I, ur. Kirurgija. Medicinska naklada, Zagreb 1995: 871-80.
- Urizar RE. Renal transplantation. U: Nelson WE, ur. Textbook of pediatrics. 15. izd. Philadelphia: Saunders. 1996; 1522-6.
- Baron C, Lang P. La transplantation rénale. U Rostoker G, Colombel M, ur. Uro-néphrologie. Tome 1: Néphrologie. Paris: Vigot, 1997:249-66.
- Purić Z. Transplantacija bubrega. U: Vrhovac B i sur, ur. Interna medicina. 2. izd. Zagreb: Naprijed, 1997: 1233-7.
- Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske. Naputak za eksplantaciju organa, Zagreb 1998.
- Purić Z, Mareković Z, Bubić-Filipi Lj, Pasini J, Slaviček J, Thune S, Barišić I, Purić H. Transplantacija bubrega u djece: imunosupresija ciklosporinom. 1. hrv. kongres za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju, Zagreb, 1994. Liječ Vjesn 1996; 118 (Suppl 2): 189-92.
- Stapleton FB, Andreoli S, Ettenger R, Kamil E, Sedman A, Chesney R. Future Workforce needs for pediatric nephrology: An analysis of the nephrology workforce and training requirements by the Workforce Committee of the American Society of Pediatric Nephrology. J Am Soc Nephrol 1997; 9 (suppl 2): S5-S8.
- United States Renal Data System. VIII. Pediatric end-stage renal disease. 1999 Annual Data Report. Am J Kidney Dis 1999; 34 (suppl 1): S102-S113.
- Warady BA, Alexander SR, Watkins S, Kohaut E, Harmon WE. Optimal care of pediatric end-stage renal disease patient on dialysis. Am J Kidney Dis 1999; 33: 567-83.
- Data Report USRDS 2000 Annual: Atlas of end-stage renal disease in the United States. Pediatric ESRD. Am J Kidney Dis 2000; 36 (suppl 2): S97-S114.
- Švel I, Grgurić J. Zaštita djeteta s kroničnom bubrežnom insuficijencijom. U: Švel I, Grgurić J, ur. Zdravstvena zaštita kronično bolesnog djeteta. Zagreb: Barbat, 1998; 383-402.
- Watson AR. Non-compliance and transfer from paediatric to adult transplant unit. Pediatr Nephrol 2000; 14: 469-72.
- Starzl TE. The development of clinical renal transplantation. Am J Kidney Dis 1990; 16: 548-53.
- NKF-DOQI. Clinical practice guidelines for peritoneal dialysis adequacy. Am J Kidney Dis 1997; 30 (suppl 2): S67-S108.
- Pasini J, Mareković Z, Kaštelan A, Purić Z. Barriers in organ procurement. Abstract. Nephrol Dial Transplant 1995; 10 (7): 1265.
- Data Report USRDS 2000 Annual: Atlas of end-stage renal disease in the United States. Transplantation. Am J Kidney Dis 2000; 36 (suppl 2): S115-S126.
- Republički referalni centar za transplantaciju i tipizaciju tkiva, Godišnje izvješće 2000. KBC Zavod za tipizaciju tkiva, Zagreb 2001; 4-26.
- Cecka JM. The role of HLA-DR matching in renal transplantation. In: Andreucci VE, Fine LG (eds): International Yearbook of Nephrology 1996. Oxford: Oxford University Press, 1996; 164-73.
- Tomašković M, Bubić-Filipi Lj, Purić Z, Kaštelan A. The comparison between relative response (RR) and graft survival in recipient-cadaver HLA-DR match transplanted pairs. Abstracts for the Joint meeting of the IXth world congress of the International society for artificial organs, Amsterdam, 4-8 July 1993. Artif organs 1993; 16: 485.
- Suthanthiran M, Storm TB. Renal transplantation. N Engl J Med 1994; 331: 365-71.
- Sayegh MH, Carpenter CB. Tolerance and chronic rejection. Kidney Int 1997; 51 (suppl 58): -11-S14.
- Dallman MJ, Morris PJ. The immunology of rejection. U: Morris PJ ur. Kidney transplantation. Principles and practice, 3. izd. Saunders. Philadelphia, 1988; 15-36.
- Purić Z, Slaviček J, Bubić-Filipi Lj, Thune S, Pasini J, Plavšić F, Broz I, Mareković Z. Immunosuppressive therapy in kidney transplantation of prepubertal children. Abstract. Ren Fail 1992; 15: 557.
- Tomašković M, Bubić-Filipi Lj, Purić Z, Brkljačić-Šurkalović Lj, Kaštelan A, Mareković Z. Survival of cadaveric renal graft and values of the relative response in the mixed lymphocyte reaction test. Abstract. Nephrol Dial Transplant 1995; 10 (7): 1266.
- Đurinović-Bello I, Pasini J, Barišić D, Thune S, Purić Z, Gerenčer M, Tomašković M, Kaštelan A. Early detection of allograft rejection by donor-specific lymphocyte-mediated cytotoxicity: cloning of cytotoxic lymphocytes from positive patients. Transplant Proc 1987; 19: 4283-5.
- Wilczek HE, Brattstroem C, Groth CG. Prophylaxis of renal transplant rejection with new chemical immunosuppressants (tacrolimus, mycophenolate mofetil, sirolimus): Will these drugs make antibody induction superfluous? Current Opinion in Organ Transplantation 1999; 4: 318-25.
- Tarantino A. Rejection and other renal complications. U: Kahan BD, Ponticelli C, ur. Principles and practice of renal transplantation. Dunitz, London 2000: 481-524.
- Kaden J, Strobelt V, May G. Short and long-term results after pretransplant high-dose single ATG-Fresenius bolus in cadaveric kidney transplantation. Transpl Proc 1998; 30: 4011-4.
- Glavaš-Boras S, Derežić D, Thune S, Purić Z, Smetiško A, Mareković Z. Plasma-exchange treatment in patients with acute renal graft rejection. Abstract. Period Biol 1990; 92 (3): 53.
- Turk R, Đurinović-Bello I, Sršek M, Purić Z, Pasini J, Barišić D, Kaštelan A. Immunological detection of allograft rejection in kidney transplanted patients. Period Biol 1990; 92: 156-7.
- Yussim A, Shapira Z. Single-bolus high-dose ATG for prophylaxis of rejection in renal transplantation-A prospective, randomized study. Transpl Int 2000; 13 (suppl 1): S293-S294.
- The Mycophenolate Mofetil Renal Refractory Rejection Study Group. Mycophenolate mofetil for the treatment of refractory, acute, cellular renal transplant rejection. Transplantation 1996; 61: 722-9.
- DeMattos AM, Olyaei AJ, Bennett WM. Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: Long-term consequences and challenges for the future. Am J Kidney Dis 2000; 35: 333-46.
- Čačić M, Jakić-Razumović J, Pasini J, Purić Z. Patohistološke promjene u biopsijom materijalu transplantiranih bubrega: s kliničkim komplikacijama. U: Sokolić J, Sutlić Ž, Pasini

- J, Biočina B ur. Transplantacija organa III. Zagreb: HAMZ, 1991; 131-7.
35. Schweitzer EJ, Drachenberg CB, Anderson L, Papadimitriou JC, Kuo PC, Johnson LB, Klassen DK, Hoehn-Saric, Weir MR, Bartlett ST. Significance of the Banff borderline biopsy. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 585-8.
 36. Poropat M, Dodig D, Bubić-Filipi Lj, Thune S, Purić Z. Dinamička i perfuzijska scintigrafija u dijagnostici komplikacija transplantiranih bubrega. *Medicinski razgledi* 1988; 27: 137-40.
 37. Huić D, Grošev D, Bubić-Filipi Lj, Crnković S, Dodig D, Poropat M, Purić Z. Renal transplant blood flow in patients with acute tubular necrosis. *Radiol Oncol* 1999; 33: 215-20.
 38. Hostetter TH. Chronic transplant rejection. *Kidney Int* 1994; 46: 266-307.
 39. Cosini AB, Delmonico FL. Antilymphocyte antibody therapy. U: Burdick JF, Racusen LC, Solez K, Williams GM ur. *Kidney transplant rejection*. 2. izd. New York: Dekker, 1992; 541-65.
 40. Morris PJ. Transplantation in the 21st century. *Kidney Int* 1997; (suppl 58): S51-S55.
 41. Humar A, Arrazola L, Mauer M, Matas AJ, Najarian JS. Kidney transplantation in young children: Should there be a minimum age? *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 941-5.
 42. Mareković Z, Bubić-Filipi Lj, Kaštelan A, Purić Z, Pasini J, Thune S, Kalauz N, Vukinovac M, Ribičić-Goreta N. Višegodišnje praćenje srodnih davatelja nakon donorske nefrektomije. *Liječ Vjesnik* 1992; 114: 110-2.
 43. Bubić-Filipi Lj, Barišić I, Hršak Puljić I, Slaviček J, Pasini J, Mareković Z, Purić Z. Kidney donor follow-up after donor nephrectomy. *Abstract. Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: A230.
 44. Ohta T, Kawaguchi H, Hattori M, Takahashi K, Nagafuchi H, Akioka Y, Mizushima W, Ishikawa N, Tanabe K, Toma H, Takahashi K, Ota K, Ito K. ABO-incompatible pediatric kidney transplantation in a single-centre trial. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 1-5.
 45. Thune S, Mareković Z, Kaštelan A, Smetiško A, Grgas J, Kumar I. Imunosupresivni postupak u bolesnika nakon transplantacije bubrega. U: *Transplantacija organa II*, Hrvatska Medicinska Akademija 1990; 143-9.
 46. Purić Z, Slaviček J, Mareković Z, Smetiško A, Pasini J, Grgas J, Thune S, Gjaić-Broz I. Osobitosti transplantacije bubrega u djece. U: *Sokolčić J i sur (ur). Transplantacija organa III*. HAMZ, Zagreb 1991; 107-18.
 47. Plavšić F, Wolf-Čoporda A, Bilušić M, Lovrić Z, Macolić V, Purić Z, Bubić-Filipi Lj, Vrhovac B. Bioequivalence of two oral cyclosporine preparations. *Arzneimittelforschung* 1995; 45-2 (8): 914-7.
 48. Purić Z, Mareković Z, Bubić-Filipi Lj, Pasini J, Slaviček J, Thune S, Barišić I, Purić H. Paediatric renal transplantation: cyclosporin immunosuppression. *Abstract. Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 (7): 1265.
 49. Pescovitz MD, Govani M. Sirolimus and mycophenolate mofetil for calcineurin-free immunosuppression in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 (suppl 2): S16-S21.
 50. Norman DJ. Renal transplantation: immunosuppression and postoperative management. U: Greenberg A, ur. *Primer on kidney diseases*. 2. izd. San Diego: Academic Press, 1998; 482: 8.
 51. Dunn S. Neoral use in the pediatric transplant recipient. *Transpl Proc* 2000; 32 (suppl 3A): 20S-26S.
 52. Jacqz-Aigrain E, Shaghghi EK, Baudouin V, Popon M, Zhang D, Maisin A, Loirat C. Pharmacokinetics and tolerance of mycophenolate mofetil in renal transplant children. *Pediatr Nephrol* 2000; 4: 95-9.
 53. Ostojić R, Vrhovac R, Mrsić M, Jakšić B, Labar B. Lijekovi za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori. U: Vrhovac B, Reiner Ž. (ur.): *Farmakoterapijski priručnik, III izd.* Med-Econ: Zagreb, 2000; 349-84.
 54. Nashan B, Moore R, Amlot P, Schmidt AG, Abeywickrama K, Soullou JP, CHIB 201 International Study Group: Basiliximab for control of acute cellular rejection in renal allograft recipients, *Lancet*, 1997; 350 (9086): 1193-8.
 55. Thune S, Soldo I, Čečuk Lj, Smetiško A, Grgas J, Bratelj Z, Purić Z, Glavaš-Boras S, Maletić A. Infekcije u primalaca bubrega tijekom imunosupresivnog postupka. *Radovi Medicinskog fakulteta* 1985; 26: 83-9.
 56. Bubić-Filipi Lj, Purić Z, Thune S, Glavaš-Boras S, Slaviček J, Šmalcelj R, Barišić I, Pasini J, Mareković Z. Kliničke manifestacije citomegalovirusne infekcije u bolesnika s presađenim bubregom. 1. hrv. kongres za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju, Zagreb, 1994. *Liječ Vjesnik* 1996; 118 (Suppl 2): 213-5.
 57. Fabrizi F, Martin P, Ponticelli C. Hepatitis C virus infection and renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 919-34.
 58. Bubić-Filipi Lj, Thune S, Glavaš-Boras S, Barišić I, Pasini J, Mareković Z, Purić Z. Frequency rate of malignant diseases after renal transplantation. *Abstract. Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (9): A286.
 59. Venkat-Raman G, Feehally J, Elliot HL, Griffin P, Moore RJ, Olubodun JOB, Wilkinson R. Renal and haemodynamic effects of amlodipine and nifedipine in hypertensive renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transpl* 1998; 13: 2621-6.
 60. Saleem MA, Raumanan AV, Rees L. Recurrent focal segmental glomerulosclerosis in grafts treated with plasma exchange and increased immunosuppression. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 361-4.
 61. Šmalcelj R, Kušec V, Purić Z, Mareković Z. Biochemical parameters of bone turnover in kidney transplant recipients. *Wien Klin Wochenschr* 1998; 110 (9): 326-30.
 62. Šmalcelj R, Kušec V, Cvijetić S, Rožman B, Škreb F, Purić Z. Bone disorder in kidney transplant recipients: a cross sectional study. *Abstract. Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (9): A279.
 63. Sprague SM. Mechanism of transplantation-associated bone loss. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 650-3.
 64. Silverstein DM, Palmer JA, Polinsky MS, Braas C, Conley SB, Baluarte HJ. Risk factors for hyperlipidemia in long-term pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 105-10.
 65. Thorp M, DeMattos A, Bennet W, Barry J, Norman DC. The effect of conversion from Cyclosporine to Tacrolimus on gingival hyperplasia, hirsutism and cholesterol. *Transplantation* 2000; 69: 1218-20.
 66. Bubić-Filipi Lj, Purić Z, Thune S, Glavaš-Boras S, Mrzlajk V, Slaviček J, Šmalcelj R, Barišić I. Steroidni diabetes u bolesnika s presađenim bubregom. *Liječ Vjesnik* 1995; 117 (Suppl 1): 53.
 67. Greenspan LC, Gitelman SE, Leung MA, Glidden DV, Mathias RS. Increased incidence in post-transplant diabetes mellitus in children: A case-control analysis. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 1-5.
 68. Purić Z, Slaviček J, Thune S, Barišić I, Bubić-Filipi Lj, Purić G, Mareković Z. Convulsive disorders in children after renal transplantation. *Abstract. Period Biol* 2000; 102: 125.
 69. Chan L, Kam I, Spees EK. Outcome and complications of renal transplantation. U: Schrier RW, Gottschalk CW, ur. *Diseases of the kidney*, 5. izd. Little Brown, Boston 1993; 2911-57.
 70. McGeown MG. Towards long-term graft survival: An overview. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 (Supl 1): 3-6.
 71. Johnson RWG, Webb NJA, Lewis MA, Postlethwaite RJ, Dyer PA, Connolly JK. Outcome of pediatric renal transplantation: A 10 year study. *Kidney Int* 1996; 49 (suppl 53): S72-S76.
 72. Mahalati K, Belitsky P, Sketris I, West K, Panek R. Neoral monitoring by simplified sparse sampling area under the concentration-time curve: Its relationship to acute rejection and cyclosporine nephrotoxicity early after kidney transplantation. *Transplantation* 1999; 68: 55-62.
 73. Cole E, Cattran D, O'Grady C. Conversion from C-0 to C-2 monitoring may permit optimization of longterm Neoral exposure in stable renal transplant recipients. 2001: A transplant Odyssey, August 2001, Abstract. *Istanbul* 2001; 1356.
 74. Mahalati K, Belitsky P, West K, Kiberd B, Fraser B, Sketris I, MacDonald A, McAlister V, Lawen J. Approaching the therapeutic window for cyclosporin in kidney transplantation: A prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 823-33.
 75. Hodges CB, Maxwell H, Beattie TJ, Murphy AV, Jindal RM. Use of rapamycin in a transplant patient who developed cyclosporin

- neurotoxicity. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 777-8.
76. Jha V, Muthukumar T, Kohli HS, Sud K, Gupta KL, Sakhuja V. Impact of cyclosporine withdrawal on living related renal transplants: A single-center experience. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 119-24.
77. Tam JC, Earl JW, Willis NS, Farquhar JF, Nath CE, Knight JF, Hodson EM. Pharmacokinetics of cyclosporin in children with stable renal transplant. *Pediatr Nephrol* 2000; 15: 167-70.
78. The EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation (Part 1). *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (suppl. 7): 3-85.
79. Kasiske BL, Vasquez MA, Harmon WE i sur. Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11 (Suppl 15): 1-86.
80. Bubić-Filipi Lj, Purić Z, Thune S, Pasini J, Glavaš-Boras S, Mareković Z. Does azithromycin interact with cyclosporin in patients with a kidney transplant. XIIIth international congress of pharmacology, München, 1998. Abstract. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 1998; 358 (Suppl 2): R528.
81. Bubić-Filipi Lj, Purić Z, Novak D, Radošević S, Pavić-Sladojev D, Čulig J. Azitromicin se sa sigurnošću može primjenjivati uz ciklosporin u liječenju infekcija dišnog sustava u bolesnika s transplantiranim bubregom. *Pharmaca* 1999; 37: 171-7.
82. Arbeiter K, Pichler A, Muerwald G, Mueller T, Bidmon B, Balzar E, Ruffingshofer D, Greenbaum L, Aufricht C. Timing of peritoneal dialysis catheter removal after pediatric renal transplantation. *Perit Dial Int* 2001; 21: 467-70.
83. Maxwell H, Amlot P, Rees L. Growth hormone and markers of immune function in children with renal transplants. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 473-5.
84. Clot JP, Crosnier H, Guest G, Saucet C, Soberbielle JC, Andre JL, Brfoyer M, Rappaport R, Benelli C. Effects of growth hormone on growth factors after renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 397-403.
85. Niaudet P, Dudley J, Charbit M, Gagnadoux MF, Macleay K, Brfoyer M. Pretransplant blood transfusions with cyclosporine in pediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 451-6.
86. Humar I, Slaviček J, Purić Z, Mareković Z, Kaštelan A. The role of noninherited HLA haplotypes in inducing donor-specific hyporesponsiveness. *Transplant Proc* 2001; 33 (1-2): 167-8.

Summary

RENAL TRANSPLANTATION IN CHILDREN

Z. Purić, M. Purić-Frljuk, D. Milavec, H. Purić

Renal transplantation (Tx) is medical procedure involving transplantation of one kidney from the donor to the recipient with terminal renal failure. This is the most valuable method of treatment where nonfunctional organ is replaced by an adequate organ from living related or cadaveric donor. Better understanding of acute and chronic rejection, improved organ preservation from cadaveric donor, adequate and rational immunosuppressive treatment and specific protocols for prevention and treatment of infections provided better outcome in transplanted patients. Other factors that influence graft survival are: donors age, HLA matching, sensitization-antibodies against HLA antigens, recurrence of primary renal disease in graft, involvement of other organ systems, previous transfusions and transplantations. Official Pediatric renal transplantation program started in Croatia in 1985. Till 2001, this program included 37 children, 60% were cadaveric grafts and 40% from living related donors. Probability of one-year graft survival is 100%, two-year 97%, five-year 91% and ten-year 78%. All of them were first grafts. Nowadays, Tx in children is medically and technically significantly improved and socially, financially and religiously justified.

Key words: RENAL TRANSPLANTATION; TRANSPLANTATION IMMUNOLOGY; KIDNEY - donation; IMMUNOSUPPRESSION; GRAFT SURVIVAL