

## KOMPLIKASI PASKA TRANSPLANTASI GINJAL

I Made Juliana, Jodi Sidharta Loekman  
Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam FK Unud/RS Sanglah, Denpasar

### SUMMARY

#### COMPLICATIONS AFTER RENAL TRANSPLANTATION

Renal transplantation is the take over of kidney from healthy person and then be transplanted to the other person who has severe and permanent kidney function disorder. Renal transplantation is the most effective treatment for terminal stage of chronic kidney disease. The survival of patients who underwent renal transplantation depend on some factors including screening of patients, pretransplantation management, surgery technic and management of patients after renal transplantation. Complications after renal transplantation devide to surgery complications and non surgery (medical) complications. Surgery complications are mayor complication such as bleeding and anaesthesia drug effect and the other complications due to transplantation process. Medical complications are rejection (hyperacute, acute and chronic rejection), infection, cardiovascular disease, anemia, hypertension, diabetes mellitus, dislipidemia, hyperhomocysteinemia, malignancy, lymphoproliferative disease and psychological effect. Rejection is the most important complication. If hyperacute rejection ocured, kidney transplant must be take over to avoid more severe systemic inflammation respon. New generation of *humanized IL-2 receptor antibody*, daclizumab (zenapax) can decrease the incident of hyperacute rejection. Acute rejection can be treated with steroid, *polyclonal antilymphocyte globulin*, *monoclonal antibody* OKT3 and plasma exchange. Chronic rejection was difficult to treat. Immunosupresion agen have no much role because destroyed were ocured. Prevention just to manage risk factors and then wait the other transplantation. For the other complications, the management based on etiology and the type of complication.

#### PENDAHULUAN

Transplantasi ginjal adalah pengambilan ginjal dari tubuh seseorang kemudian dicangkokkan ke dalam tubuh orang lain yang mengalami gangguan fungsi ginjal yang berat dan permanen. Saat ini, transplantasi ginjal merupakan terapi pilihan pada gagal ginjal kronik stadium akhir yang mampu memberikan kualitas hidup menjadi normal kembali.<sup>1</sup>

Transplanlatasi ginjal telah banyak dilaksanakan di seluruh dunia, sejumlah lebih dari 20.000 orang tiap tahun.<sup>2</sup> Di Singapura telah dilakukan lebih dari 842

transplantasi ginjal dengan total donor cadaver 588 dan 282 donor hidup.<sup>3</sup> Di Indonesia sejak tahun 1977 hingga sekarang baru mampu mengerjakan sekitar 300 lebih transplantasi. Hal ini disebabkan karena Indonesia masih menerapkan sistem donor hidup.<sup>4</sup> Di Bali, selama enambelas tahun terakhir 46 pasien ( 35 orang laki-laki dan 11 orang perempuan ) penyakit ginjal stadium akhir menjalani transplantasi ginjal, sebagian besar diantaranya dikerjakan di luar negeri dengan menggunakan donor cadaver.<sup>5</sup>

Pada dasarnya tujuan utama transplantasi ginjal adalah untuk meningkatkan kualitas hidup dan harapan

hidup bagi penderita gagal ginjal. Kelangsungan hidup pasien-pasien transplantasi ginjal ditentukan oleh beberapa faktor diantaranya adalah skrining penderita, persiapan pratransplantasi, pendekatan bedah yang diambil pada waktu transplantasi dan penatalaksanaan penderita paska transplantasi termasuk penggunaan obat-obat immunosupresif. Pada makalah ini hanya diuraikan mengenai perawatan dan komplikasi yang sering terjadi paska transplantasi ginjal.

#### PERAWATAN PASKA TRANSPLANTASI GINJAL

Pasien dengan transplantasi ginjal dirawat di tempat terpisah dari pasien lain karena rentan terhadap infeksi. Jumlah pengunjung harus dibatasi, di beberapa pusat transplantasi ginjal, bunga dan buah tidak diijinkan karena bisa menjadi tempat bersarangnya bakteri.<sup>2</sup>

Masa rawat inap di rumah sakit tergantung pada seberapa baik ginjal telah bekerja dan terjadinya komplikasi. Dialisis mungkin diperlukan untuk beberapa hari atau minggu sampai ginjal berfungsi cukup untuk menjaga tubuh dalam keseimbangan kimia yang baik. Rata-rata tinggal adalah 2-4 minggu tetapi dapat 2-3 bulan. Beberapa pasien dipulangkan lebih awal karena risiko infeksi di rumah sakit. Mereka perlu kembali tiap hari sebagai pasien rawat jalan selama 2-3 bulan.<sup>2</sup>

#### KOMPLIKASI PASKA TRANSPLANTASI GINJAL

Komplikasi yang mungkin terjadi paska transplantasi ginjal dapat digolongkan menjadi dua golongan yaitu komplikasi bedah dan medik.

##### 1. Komplikasi bedah

Selain komplikasi bedah besar (perdarahan, efek pembusuan), dapat timbul masalah khusus sehubungan dengan proses transplantasi ginjal. Komplikasi post operatif tergantung pada prosedur bedah yang digunakan. Komplikasi urologi dan vaskular mempunyai

pengaruh substansial terhadap morbiditas dan mortalitas. Komplikasi urologi muncul pada 4% - 8% pasien dan komplikasi vaskular 1% - 2 %.<sup>6</sup> Komplikasi vaskular meliputi stenosis arteri renalis, infark, fistula arteriovenus, pseudoaneurisma, dan trombosis vena renalis. Komplikasi nonvaskular meliputi obstruksi uretra, kebocoran urin, penimbunan cairan peritransplan (hematom, limfokel, abses, infeksi), komplikasi gastrointestinal dan herniasi.<sup>6-8</sup>

Hampir dua pertiga komplikasi urologi dini (kebocoran urin atau obstruksi) terjadi pada bulan pertama setelah transplantasi. Ekstravasasi urin bisa terjadi pada pelvis renalis, ureter, atau dari *ureteroneocystostomy site* yang berhubungan dengan nekrosis ureter akibat insufisiensi vaskular atau peningkatan tekanan urin karena obstruksi. Obstruksi urin terjadi hampir pada 2 % pasien dan biasanya terjadi dalam 6 bulan pertama paska transplantasi, lokasi yang paling sering adalah di tempat implantasi ureter ke dalam kandung kencing. Lebih dari 90 % stenosis ureter terjadi pada ureter 1/3 distal. Penyempitan pada *ureterovesical junction* dapat disebabkan oleh jaringan parut akibat iskemia atau rejeksi, kesalahan teknik dalam *ureteroneocystostomy* atau akibat kingking.<sup>8</sup>

Stenosis arteri renalis biasanya muncul dalam tahun pertama setelah transplantasi, bisa berlokasi di daerah sebelum anastomosis, di tempat anastomosis dan setelah anastomosis. Infark ( trombosis arteri renalis dapat diakibatkan oleh rejeksi hiperakut, oklusi anastomosis, kingking arteri atau adanya flap intimal. Penderita menjadi anuri dan terjadi pembengkakan serta ketegangan di atas graft.<sup>6</sup>

Komplikasi gastrointestinal yang paling sering adalah perdarahan saluran cerna akibat ulkus peptikum. Disamping itu dapat juga terjadi esofagitis, gastritis hemoragik, obstruksi dan perforasi usus, serta herniasi. Prevalensi komplikasi ini bervariasi tergantung dari pendekatan yang diambil saat penempatan graft apakah intraperitoneal atau ekstrapertoneal. Perlengketan

postoperatif dapat mengakibatkan obstruksi saluran cerna. Herniasi bisa terjadi melalui defek peritoneal transplan.<sup>8,9</sup>

Imaging (USG, retrograded pyelografi, arteriografi, Doppler US, CT scan) memiliki peranan yang sangat penting untuk mengevaluasi komplikasi ini dan merupakan tuntunan dalam pemberian terapi.<sup>10,11</sup>

## 2. Komplikasi medik

Komplikasi medik yang paling penting adalah reaksi penolakan atau rejeksi. Disamping itu, terdapat pula sejumlah komplikasi lain yang perlu mendapat perhatian pada pasien-pasien paska transplantasi ginjal.

### PENOLAKAN ATAU REJEKSI

Sistem imun berperan pada proses penolakan. Reaksi penolakan ditimbulkan oleh sel *Th* (*T helper*) resipien yang mengenal antigen *MHC allogenic* dan imunitas humoral (antibodi). Sel tersebut akan merangsang sel *Tc* (*T citotoxic*) yang juga mengenal antigen *MHC allogenic* dan membunuh sel sasaran. Kemungkinan lain adalah bahwa makrofag dikerahkan ke tempat transplan atas pengaruh limfokin dari sel *Th* sehingga menimbulkan kerusakan. Reaksi tersebut serupa dengan yang terjadi pada reaksi hipersensitivitas tipe IV dari Gell dan Coombs. Reaksi rejeksi dapat terjadi segera (hiperakut), akut dan kronik.<sup>12,13</sup>

### 1. Rejeksi hiperakut

Rejeksi hiperakut adalah destruksi imunologik ginjal transplan yang terjadi dalam waktu 24 jam paska transplantasi dan sering terjadi intraoperatif. Rejeksi ini jarang terjadi.<sup>14</sup>

Rejeksi hiperakut disebabkan oleh reaksi antibodi resipien yang terbentuk prapransplantasi akibat transplantasi/tranfusi darah sebelumnya dengan antigen sel endotel pembuluh darah ginjal transplan. Antibodi tersebut mengaktifkan komplemen yang menimbulkan edema dan perdarahan interstisial dalam jaringan

transplan sehingga mengurangi aliran darah ke seluruh jaringan. Pasien menderita panas, leukositosis dan memproduksi sedikit urin atau tidak sama sekali. Urin mengandung berbagai elemen seluler termasuk eritrosit. Trombosis dengan kerusakan endotel dan nekrosis sering terlihat pada penolakan hiperakut. Resipien menunjukkan gangguan imunologik berat dengan koagulasi intravaskular diseminata. Ginjal transplan edema dan hemoragik, pemeriksaan histopatologik menunjukkan adanya endapan IgG dan C3 di dalam dinding kapiler glomerulus dan peritubulus serta agregasi trombosit yang menyumbat lumen kapiler.<sup>14</sup>

Bila timbul rejeksi hiperakut, maka ginjal transplan harus diambil segera untuk mencegah terjadinya respon inflamasi sistemik yang lebih berat.<sup>17</sup> Akhir-akhir ini diperkenalkan *humanized IL-2 receptor antibody* generasi baru, daclizumab (Zenapax), dapat mengurangi secara signifikan insiden rejeksi hiperakut.<sup>15-16</sup> Tran HTB *et al.*<sup>15</sup> melaporkan penambahan daclizumab pada regimen cyclosporine, prednisone dan/atau azathioprine yang merupakan standar immunosupresif telah berhasil mencegah rejeksi akut. Daclizumab diberikan 2 mg/kg berat badan secara intravena dalam 12 jam transplantasi diikuti 1 mg/kg per hari tiap malam keempat. Antibodi lain yang juga dipergunakan sebagai profilaksis adalah basiliximab (Simulect), a *chimeric (human and mouse) monoclonal antibody*. Basiliximab yang diberikan pada hari 1 dan 4 (20 mg) dapat mengurangi rejeksi rate secara signifikan dibandingkan dengan placebo.<sup>16</sup>

### 2. Rejeksi akut

Rejeksi akut terlihat pada resipien yang sebelumnya tidak tersensitisasi terhadap transplan. Hal ini merupakan penolakan umum yang sering dialami resipien yang menerima transplan yang *mismatch* atau yang menerima *allograft* dan pengobatan immunosupresif yang kurang dalam usaha mencegah penolakan. Insiden penolakan akut berkisar 60 - 75 % dari transplantasi ginjal pertama kali.<sup>17</sup>

Penolakan akut dapat terjadi sesudah beberapa hari dan tersering pada 3 bulan pertama paska transplantasi. Resipien mendadak demam, badan lemah, hipertensi dan oligouria disertai peninggian kadar kreatinin darah, dan penurunan nilai test kliren kreatinin. Ginjal transplan menjadi edema yang mengiritasi selaput peritoneum sehingga menimbulkan rasa nyeri di daerah pelvis. Pemeriksaan histopatologik menunjukkan infiltrasi difus sel mononukleus yang disertai edema dan perdarahan di dalam jaringan interstisial. Kadang-kadang disertai infiltrasi sel polimorfonukleus, destruksi pembuluh darah, dan proliferasi sel endotel dengan trombosis mikrovaskular. Kadar interleukin-2 plasma prapransplantasi berkorelasi positif dengan insiden rejeksi akut, dan peninggian kadar interleukin-2 paska transplantasi yang bermakna merupakan prediktor terjadinya rejeksi akut. Chen dan kawan-kawan<sup>14</sup> membuktikan bahwa ekspresi reseptor interleukin-2 pada jaringan ginjal dapat digunakan sebagai petanda rejeksi akut.

Penolakan akut dapat dihambat dengan steroid, antilimfosit globulin poliklonal, dan antibodi monoklonal OKT3. Rejeksi akut yang refrakter terhadap obat-obat ini mungkin memerlukan *plasma exchange* untuk membersihkan antibodi dari transplan.<sup>17</sup>

### 3. Rejeksi kronik

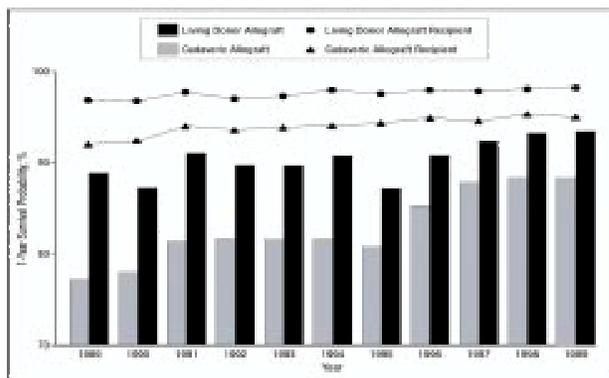
Rejeksi kronik adalah hilangnya fungsi organ yang dicangkokkan yang terjadi secara perlahan beberapa bulan-tahun sesudah organ berfungsi normal dan disebabkan oleh sensitivitas yang timbul terhadap antigen transplan atau oleh karena timbulnya intoleransi terhadap sel T. Dalam hubungan ini, yang berperan adalah beberapa faktor seperti kerusakan iskemik pada saat transplantasi, histokompatibilitas, umur donor, keseringan dan derajat episode rejeksi akut, hipertensi, hiperlipidemia dan penyakit ginjal rekuren. Pemeriksaan histopatologik menunjukkan proliferasi sejumlah besar sel mononuclear, terutama sel T. Terjadi nefroskelrosis,

dengan proliferasi dan fibrosis intima pembuluh darah ginjal sehingga terjadi penyempitan lumen pembuluh darah. Hasilnya adalah iskemia renal, hipertensi, atrofi tubuler, fibrosis interstisial dan atrofi glomeruler. Namun belum ada bukti apakah penurunan fungsi graft dalam beberapa tahun berdasarkan mekanisme yang sama pada semua kasus.<sup>12</sup>

Penolakan kronik terjadi perlahan setelah periode waktu yang lama dan mungkin tidak ada simtom yang tampak. Gejala gagal ginjal terjadi perlahan-lahan dan progresif. Hal ini kadang-kadang timbul sesudah pemberian immunosupresan dihentikan. Infeksi yang ada akan mempermudah timbulnya penolakan kronik. Penolakan kronik juga sulit diobati, immunosupresi saat ini tidak banyak berguna oleh karena kerusakan sudah terjadi, dan pencegahan ditujukan terutama untuk mengatasi faktor risiko yang ada. Jika ginjal berhenti berfungsi, pasien dapat kembali didialisis dan menunggu transplantasi lain.<sup>12-16</sup>

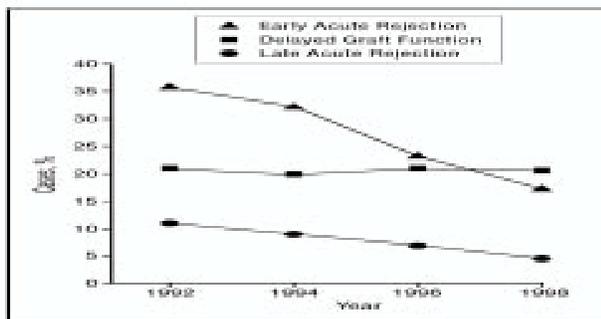
Dengan semakin bertambahnya pengetahuan dan pengalaman di bidang transplantasi ginjal maka *outcome* jangka pendek seperti kelangsungan hidup (*survival allograft*) dan pasien dalam 12 bulan pertama dari tahun ke tahun terus membaik, serta kejadian rejeksi paska transplantasi semakin dapat ditekan (Gambar 1 dan 2).

1



Gambar 1. One-year survival probabilities for first cadaveric and living donor allografts and their recipients, adjusted for age, sex, race, and primary diagnosis. Despite impressive increases in cadaveric allograft survival, living donor allograft survival is consistently superior<sup>1</sup>

Dari gambar 1 dapat dilihat bahwa kelangsungan hidup graft dan pasien penerima transplantasi ginjal baik dari donor cadaver maupun donor hidup dalam 12 bulan pertama terus membaik dari tahun ke tahun, namun donor hidup tetap lebih superior.



Gambar 2. Annual incidences of early acute rejection, late acute rejection, and delayed graft function. Note that although rejection rates have fallen dramatically, rates of delayed graft function remain unchanged. The latter reflects nonimmunological variables such as ischemia times and use of suboptimal cadaveric donors. Adapted with permission from Gjertson<sup>1</sup>

Pada gambar 2 dapat dilihat bahwa rejeksi hiperakut dan akut semakin menurun sampai di bawah 20 % tetapi *delayed graft function* masih belum ada perubahan.

Obat-obatan yang dapat digunakan untuk menekan respon imun paska transplantasi ginjal antara lain: azathioprin, mycophenolat mofetil, glukokortikoid, cyclosporine, tacrolimus dan sirolimus. Karena rejeksi akut paling besar terjadi pada periode awal paska transplantasi, perlu pemberian immunosupresan yang lebih intensif pada waktu itu dan diturunkan progresif pada minggu dan bulan berikutnya. Selama *allograft* masih *viable*, beberapa immunosupresif diperlukan. Derajat immunosupresi yang diperlukan untuk *maintenance* masih menjadi perdebatan; standar immunosupresi dihubungkan dengan beberapa efek samping antara lain nefrotoksik, peningkatan risiko infeksi, dan keganasan.<sup>1,18-20</sup>

Sebagian besar regimen immunosupresif menggabungkan glukokortikoid, calcineurin inhibitor (CNI) dan antiproliferatif agent karena “*triple therapy*” ini memberikan efek immunosupresif yang lebih adekuat. Beberapa obat immunosupresif ditunjukkan pada tabel 1.

Tabel 1. *Drugs used in maintenance immunosuppression of kidney transplant recipient*<sup>1</sup>

Drug	Mechanisms of Action	Adverse Effects	Common Signs of Acute Toxicity	How Drug Dose is Monitored/Adjusted	Important Drug Interactions
Glucocorticoids	Blockade of cytokine gene transcription in lymphocytes, antigen-presenting cells, and other immune cells	Glucose intolerance, hypertension, hyperlipidemia, osteoporosis, osteonecrosis, myopathy, cosmetic defects, growth suppression in children	Multiple	Standard center protocol	Cyclosporine and tacrolimus potentiate diabetogenic effects
Cyclosporine	Inhibits calcineurin and ultimately lymphocyte synthesis of IL-2	Nephrotoxicity (acute and chronic), hyperlipidemia, hypertension, glucose intolerance, hirsutism, gum enlargement	Rising plasma creatinine, tremor	Trough blood concentrations or 2 hours after dosing	Inducers and inhibitors of cytochrome P450 decrease and increase blood concentrations, respectively
Tacrolimus	Inhibits calcineurin and ultimately lymphocyte synthesis of IL-2	Broadly similar to those of cyclosporine; diabetes mellitus more common; hypertension, hyperlipidemia and cosmetic defects less common	Rising plasma creatinine, tremor, GI upset	Trough blood concentrations	Same as for cyclosporine
Azathioprine	Inhibits leukocyte proliferation	Bone marrow suppression; rarely, hepatitis and/or pancreatitis	Marrow suppression	Initially, 1-2 mg/kg per day; dose reduced in case of marrow suppression	Allopurinol inhibits metabolism of drug, thereby greatly increasing toxicity
Mycophenolate mofetil	Inhibits leukocyte proliferation; relatively more selective for lymphocytes than azathioprine	Bone marrow suppression, nausea, abdominal pain, diarrhea; invasive CMV disease more common than with azathioprine	Marrow suppression, diarrhea	Initially 500-1000 mg bid; dose reduced in case of marrow suppression or GI adverse effects	GI symptoms exacerbated by tacrolimus
Sirolimus	Inhibits leukocyte proliferation	Bone marrow suppression, hyperlipidemia, diarrhea, interstitial pneumonitis (rare)	Marrow suppression, diarrhea	Trough blood concentrations	Inducers and inhibitors of cytochrome P450 decrease and increase blood concentrations, respectively; sirolimus enhances nephrotoxicity of cyclosporine and tacrolimus

## INFEKSI

Infeksi pada pasien paska transplantasi ginjal baik yang berhubungan dengan prosedur transplantasi maupun yang disebabkan oleh pathogen oportunist dapat mempengaruhi fungsi ginjal dan hasil transplantasi ginjal. Keberhasilan transplantasi ginjal bergantung pada keseimbangan antara immunosupresi yang memadai untuk mencegah terjadinya rejeksi ginjal transplan dan pemeliharaan kompetensi imune pada taraf yang memadai untuk melindungi resipien terhadap infeksi. Sebagai akibat pemakaian obat yang menekan fungsi sel T, resipien transplantasi ginjal menunjukkan peninggian risiko terhadap infeksi oleh berbagai pathogen intraseluler seperti virus, protozoa, bakteri dan jamur.<sup>21</sup>

Insiden infeksi yang letal dan nonletal menurun terutama disebabkan oleh peningkatan pengalaman, perbaikan dalam metode *organ procurement* dan seleksi resipien, peningkatan teknik bedah, serta pengetahuan yang lebih baik tentang jenis dan saat terjadinya infeksi. Pemakaian antibiotik profilaktik untuk mengurangi insiden infeksi luka, pelaksanaan biopsi ginjal secara tertutup, pemeriksaan ultrasonografi di daerah ginjal transplan yang lebih sering, dan pemberian bolus prednisolon dosis tinggi untuk terapi rejeksi yang lebih jarang, serta kebijakan dalam hal tidak terlalu berlebihan dalam mempertahankan ginjal transplan yang tak berfungsi lagi merupakan faktor-faktor yang ikut berperan pada perbaikan hal tersebut di atas. Walaupun demikian, infeksi tetap merupakan penyebab penting baik bagi mortalitas maupun bagi penurunan ketahanan hidup ginjal transplan. Pada resipien yang mengalami infeksi paska transplantasi ketahanan hidup 3 tahun ginjal transplan menurun dari 81 % menjadi 76 %.<sup>21</sup>

Infeksi bakteri yang terjadi dalam satu bulan pertama paska transplantasi dapat terjadi pada saluran kemih, saluran nafas, tempat luka operasi, dan akses vaskular yang dapat menyebabkan septisemia. Infeksi

herpes simplek dapat terjadi setelah minggu pertama paska transplantasi, sedangkan infeksi virus citomegalo (CMV) jarang terjadi dalam satu bulan pertama paska transplantasi. Secara keseluruhan infeksi yang disebabkan oleh virus, bakteri dan jamur secara berturut-turut sekitar 50%, 30%, 5% kasus. Pada 15 % kasus, infeksi tersebut disebabkan oleh polimikroba.<sup>21</sup>

Virus sitomegalo adalah penyebab utama infeksi virus pada resipien transplantasi ginjal. Infeksi CMV pada resipien transplantasi ginjal lebih sering menimbulkan gejala yang tidak jarang cukup berat, bahkan dapat menjadi fatal. Infeksi disebut primer jika terjadi pada resipien yang sebelum transplantasi adalah seronegatif, dan disebut sekunder jika sebelum transplantasi adalah seropositif, yang dapat terjadi karena reaktivasi virus yang laten atau sebagai akibat terjadinya reinfeksi. Sumber utama infeksi CMV primer adalah ginjal transplan yang menyebabkan insiden infeksi virus CMV pada 63 % resipien yang sebelumnya adalah seronegatif.<sup>21</sup>

Pada penyakit CMV yang berat, harus segera dilakukan investigasi dan pengobatan empiris. Virus bisa dideteksi di darah, cairan jaringan dengan *rapid shell-vial culture*, antigen *assay*, atau PCR. Virus dapat juga dideteksi pada jaringan dengan pemeriksaan teknik imunohistokemistri. Konsentrasi CMV yang rendah atau bahkan negatif pada darah tepi tidak menyingkirkan kemungkinan adanya keterlibatan organ (terutama GIT); oleh karena itu endoskopi, bronkoskopi atau pemeriksaan yang lain mesti dilakukan sesuai dengan simtom dan *sign* yang muncul. Pada infeksi CMV, selain jenis dan dosis obat immunosupresif dikurangi juga diberikan obat antivirus spesifik biasanya gansiklovir atau valgansiklovir secara parenteral, dan jika perlu, ditambah immunoglobulin secara intravena.<sup>1,21</sup>

Jenis infeksi yang lain adalah pneumocystosis, umumnya muncul pada tahun pertama setelah transplantasi (meskipun bukan pada bulan pertama) tetapi bisa juga muncul terlambat, terutama jika

pemberian imunosupresan dengan dosis tinggi. Gejala pneumonia yang muncul akibat infeksi *P. carinii* adalah demam, sesak nafas dan batuk yang tidak produktif. Pada thorak foto dijumpai *interstitial-alveolar infiltrate* pada kedua lapangan paru. Deteksi kuman dilakukan dengan pengecatan colorimetrik atau *immunofluorescent*. Spesimen bisa dari sputum, *bronchoalveolar lavage* atau biopsi. Pilihan terapinya adalah sulfamethoxazole-thrimetoprim (SMX-TMP); selain murah umumnya ditoleransi dengan baik juga mencegah infeksi saluran kemih dan infeksi oportunistik yang lain seperti nocardiosis, toxoplasmosis dan listeriosis. Obat lainnya adalah dapson dengan atau tanpa pyrimethamine, atovaquone dan pentamidine.<sup>1</sup>

Di negara berkembang, infeksi yang disebabkan oleh kuman micobakterium tuberculosis pada resipien transplantasi ginjal harus diwaspadai. Suk Young Kim *et al.* pada penelitiannya di Korea Selatan mendapatkan insiden tuberculosis paska transplantasi ginjal adalah 6,4%.<sup>22</sup> Di Indonesia belum ada data berapa angka kejadian tuberculosis paska transplantasi ginjal.

#### PENYAKIT KARDIOVASKULER PADE RESIPIEN

Penyakit kardiovaskuler merupakan penyebab utama kematian setelah transplantasi ginjal. Fazelzadeh *et al.*<sup>23</sup> pada sebuah studi observasional yang melibatkan 1200 pasien transplantasi antara tahun 1988 -2003 di Southern Iran Transplant Center mendapatkan 215 kematian dimana 28,3 % penyebabnya adalah komplikasi penyakit jantung koroner. Skrining penyakit jantung koroner diindikasikan pada semua penderita. Tingginya insiden penyakit kardiovaskuler paska transplantasi ginjal berhubungan dengan tingginya prevalensi dan akumulasi dari beberapa faktor risiko sebelum dan setelah transplantasi. Strategi untuk deteksi dini dan pengobatannya dapat mengurangi morbiditas dan mortalitas pada populasi dengan risiko tinggi.

Insiden kumulatif penyakit jantung koroner,

penyakit serebrovaskuler dan penyakit vaskuler perifer 15 tahun setelah transplantasi ginjal diduga 23%, 15% dan 15%.<sup>1</sup> Faktor-faktor risiko untuk kondisi ini merupakan komponen penting dalam penatalaksanaan paska-transplantasi (tabel 2).

Tabel 2. *Putative risk factors for cardiovascular disease after renal transplantation*

Alberama	Cardiomyopathy	Vascular Calcification
Older age	Hypertension	Hyperphosphatemia†
Male	Anemia†	Hyperparathyroidism
Smoking	Fluid overload†	
Hyperlipidemia		
Obesity		
Hyperhomocysteinemia		
Diabetes mellitus		

Penghentian rokok adalah penting, tidak hanya untuk mengurangi risiko penyakit kardiovaskular tetapi dengan tetap merokok setelah transplantasi ginjal juga mengakibatkan *survival allograft* yang buruk. Prevalensi kardiomiopati yang tinggi (klinis sebagai penyakit jantung kongestif atau sebagai pembesaran ventrikel kiri pada erkokardiografi) juga didapatkan pada resipien transplan. Sebuah retrospektif analisis menemukan bahwa perkembangan penyakit jantung kongestif setelah transplantasi adalah sama banyak dengan penyakit jantung koroner dengan risiko kematian yang sama.<sup>1</sup>

#### Anemia

Idealnya, transplantasi ginjal mengembalikan fungsi ginjal sehingga meningkatkan produksi eritropoitin dan mengurangi anemia. Namun anemia paska transplantasi justru merupakan masalah yang sering terjadi. Sebuah analisis cross-sectional dari resipien transplan mendapatkan prevalensi anemia 40%.<sup>1</sup> Prevalensi yang tinggi ini terutama mencerminkan fungsi graft yang suboptimal dan efek dari obat-obatan yang mengganggu proses eritropoisis (MMF, SMX-TMP, dan *ACE inhibitor*). Studi-studi observasional menunjukkan adanya hubungan yang kuat antara anemia

dengan terjadinya gagal jantung kongestif setelah transplantasi. Pengelolaan anemia paska transplantasi sesuai dengan panduan untuk pasien dengan PGK; difokuskan pada kekurangan besi dan penggunaan eritropoitin.<sup>1</sup>

## Hipertensi

Prevalensi hipertensi setelah transplantasi ginjal adalah 60 sampai 80 %.<sup>1</sup> Penyebabnya meliputi penggunaan steroid, CNI, penambahan berat badan, disfungsi allograft, penyakit *native kidney* dan yang kurang umum adalah *transplant renal artery stenosis*. Komplikasi hipertensi paska-transplantasi adalah peningkatan risiko terjadinya penyakit kardiovaskuler, dan kegagalan allograft.<sup>1,24</sup>

Hipertensi harus ditatalaksana secara agresif pada semua resipien. Adapun target tekanan darah adalah sesuai dengan rekomendasi dari JNC VII yaitu 130/80 mmHg.<sup>1</sup> Sedapat mungkin terapi ditujukan langsung terhadap faktor penyebab terjadinya hipertensi. Pada pasien muda dengan *native kidney induced hypertension* terutama dengan kerusakan target organ (retinopati atau hipertrofi jantung) nefrektomi merupakan pilihan. Pada ateri stenosis, *transluminal balloon angioplasty* dan operasi bypass dapat dikerjakan dengan hasil baik. Dosis steroid dan CNI dikurangi bila memungkinkan.<sup>24</sup>

Terapi farmakologis tergantung pada efek spesifik yang diinginkan sesuai keadaan klinis penderita dan beratnya derajat hipertensi. Obat bisa diberikan dalam bentuk tunggal atau kombinasi dengan obat lainnya. Jika terdapat bukti adanya kelebihan volume vaskuler maka diuretik merupakan pilihan. *Beta blocker* digunakan bila dijumpai hipertensi dengan penyakit jantung iskemik, *alpha blocker* ideal untuk pasien tua dengan hipertrofi prostat. Obat-obat yang bekerja sentral seperti Clonidine cocok untuk pasien diabetes dengan hipotensi postural akibat neuropati otonom. *ACE inhibitor* dan *angiotensin II receptor blocker* mempunyai keunggulan dalam mengurangi tekanan intraglomerular dan proteinuria.

*Calcium channel antagonist* merupakan *drug of choice* pada pasien hipertensi paska- transplantasi akibat pemberian *calcineurin inhibitor*. Pendekatan non-farmakologik seperti menurunkan berat badan, mengurangi intake sodium dan alkohol serta olah raga sangat dianjurkan dalam pengelolaan hipertensi paska-transplantasi.<sup>24</sup>

## Diabetes melitus

Diabetes melitus masih merupakan penyebab terbanyak penyakit ginjal kronik di Amerika Serikat dan di seluruh dunia. Epidemio diabetes tipe 2 nampaknya akan lebih meningkatkan insiden dan prevalensi penyakit ginjal stadium akhir. Walaupun kelangsungan hidup (*survival*) resipien diabetes lebih pendek dibandingkan resipien non-diabetes, tetapi transplantasi masih memberikan *survival* yang lebih baik/menguntungkan dibandingkan pasien diabetes yang menjalani dialisis dan masih berada dalam daftar tunggu (*waiting list*).<sup>1</sup>

Pasien diabetes dengan penyakit ginjal kronis stadium akhir merupakan kandidat untuk *kidney-pancreas transplantation*. Kedua organ ini bisa dicangkokkan secara simultan atau bertahap (*pancreas after kidney [PAK]*). *Survival allograft* pankreas pada cara terakhir lebih buruk dibandingkan transplantasi simultan tetapi perbedaan ini tidak menyolok. Lebih jauh *PAK* menghasilkan *outcome* ginjal transplan yang lebih baik dan komplikasi bedah lebih kecil. Sekarang presentasi transplantasi pankreas dengan prosedur *PAK* makin meningkat. Perbaikan teknik bedah dan penggunaan imunosupresan meningkatkan *survival allograft* pankreas. Terdapat bukti-bukti bahwa pada pasien tertentu mortalitas umum dan kardiovaskuler berkurang dengan transplantsi ginjal-pankreas dibandingkan hanya transplantasi ginjal.<sup>1</sup>

Transplantasi ginjal merupakan faktor risiko diabetes. Sekitar 15 – 20 % resipien transplantasi berkembang menjadi DM. Sesudah transplantasi ginjal yang sukses, banyak pasien tanpa riwayat masalah gula

darah berkembang menjadi *new-onset diabetes*. Kontrol gula darah setelah transplantasi memburuk akibat penggunaan glukokortikoid dan CNI, meningkatnya intake makanan, dan penambahan berat badan. Faktor risiko terjadinya diabetes paska transplantasi adalah umur tua, etnik *nonwhite*, penggunaan steroid dan CNI dosis tinggi.<sup>1,18,19</sup> Sampai saat ini belum ada konsensus tentang diagnosis dan terapi DMPT (Diabetes Melitus Paska Transplantasi) yang optimal dan masih memakai kriteria WHO, ADA dan IDF. DMPT dapat mengakibatkan komplikasi serius baik terhadap organ yang dicangkokkan maupun terhadap harapan hidup pasien hingga memerlukan transplntasi ulang.

### Dislipidemia

Prevalensi hiperkolesterolemia dan hipertrigliseridemia setelah transplantasi diestimasikan 60 % dan 35 %. Sebagian besar disebabkan oleh steroid, CNI (cyclosporine lebih sering daripada tacrolimus), dan sirolimus.<sup>1</sup>

Target LDL plasma adalah < 100mg/dL (5,6 mmol/L) dengan kombinasi perubahan gaya hidup dan terapi dengan obat, mengurangi dosis steroid dan mengganti cyclosporine dengan tacrolimus. Statin merupakan *drug of choice* pada resipien transplantasi karena aman dan efektif untuk menurunkan kadar LDL kolesterol . Karena metabolisme sebagian besar statin dihambat oleh CNI maka konsentrasi statin di darah dapat meningkat sehingga meningkatkan efek sampingnya seperti rabdomiolisis. Interaksi ini akan lebih meningkat lagi bila dikombinasi dengan penghambat sitokrom P450 seperti diltiazem. Untuk mengurangi toksisitas statin; mulai dengan dosis kecil, gunakan fluvastatin atau pravastatin (kurang berinteraksi dengan CNI); hindari penggunaan penghambat sitokrom P450, hindari fibrat; periksa secara periodik serum creatinin dan test fungsi hati. Fibrat diberikan dengan ekstra hati-hati untuk pasien-pasien yang mendapat statin

dan CNI.<sup>1</sup>

### Hiperhomosisteinemia

Konsentrasi homosistein dalam darah yang meningkat pada pasien-pasien yang mendapat dialisis, akan menurun setelah transplantasi tetapi tidak sampai normal. Sebuah studi prospektif menemukan hiperhomosisteinemia pada 70 % pasien transplantasi ginjal, dan hiperhomosisteinemia merupakan faktor risiko independen untuk kejadian kardiovaskular. Tidak ada rekomendasi mengenai pemberian terapi vitamin B untuk menurunkan hiperhomosisteinemia pada resipien transplantasi. Efek dari obat immunosupresif terhadap konsenstrasi homosistein plasma, masih belum jelas.<sup>1</sup>

### Keganasan

Kejadian keganasan pada pasien paska trasplantasi ginjal lebih tinggi dibandingkan dengan pasien-pasien dialisis dan populasi umum.<sup>1</sup> *Relative risk* kejadian kanker paska transplantasi ginjal ditunjukkan pada table 3.

Tabel 3. *Relative risk of cancer following primary cadaveric kidney transplantation (N= 8881) compared with an age-matched australian population, 1963-2002\**

Form or Site of Cancer†	Relative Risk (95% Confidence Interval)
Kaposi sarcoma (varies between ethnic groups)	76.0 (44.3-130.4)
Carcinoma of vulva or vagina	35.5 (25.7-49.1)
In situ carcinoma of uterine cervix	17.2 (13.5-21.9)
Non-Hodgkin lymphoma	8.7 (7.3-10.3)
Liver	7.8 (4.8-12.8)
Kidney	6.7 (5.3-8.4)
Malignant melanoma	3.6 (3.0-4.2)
Invasive carcinoma of uterine cervix	3.0 (1.8-5.0)
Colon	2.6 (2.1-3.2)
Bladder	2.5 (2.2-2.8)
Lung, trachea	2.1 (1.7-2.6)
Breast	1.2 (0.9-1.5)
Prostate	0.7 (0.5-0.9)
Total (includes others not shown)	3.0 (2.5-3.2)

\*Adapted from Chapman and Webster

†Nonmelanotic skin cancers are not included but the cumulative risk of skin cancer 20 years after transplantation in Australia is greater than 50%.

Ada beberapa alasan mengapa kejadian kanker meningkat pada resipien transplantasi ginjal. Pertama, immunospresi mengakibatkan terjadinya proliferasi yang tidak terkontrol dari virus-virus onkogenik dan menghambat mekanisme tumor surveillance yang normal. Kedua, ada bukti eksperimental bahwa CNi mempunyai efek *tumor-promoting* melalui efeknya terhadap produksi growth factor  $\beta$ . Ketiga, faktor dari resipien sendiri yang berhubungan dengan penyakit ginjal primer (penyalahgunaan analgetik, infeksi Hepatitis B dan C) mungkin juga mencetuskan neoplasia.<sup>1</sup>

Jumlah kumulatif dari immunospresi merupakan faktor yang paling penting meningkatkan kejadian keganasan sehingga untuk mencegah kanker adalah dengan mengurangi pemakaian immunosupresan.<sup>1,14-16</sup> Pencegahan primer dan sekunder terhadap keganasan payudara, paru dan saluran cerna dan urogenital (*mammography*, penghentian rokok, endoskopi dan pemeriksaan servix pada pasien wanita) direkomendasikan. Sedangkan untuk kanker kulit resipien disarankan untuk mengurangi paparan sinar matahari dengan menggunakan pakaian pelindung, pemakaian *sunscreen* pada bagian tubuh yang terekspose. Lesi kulit premaligna harus diterapi dengan cryotherapy atau eksisi bedah.<sup>1</sup>

Secara umum, bila terjadi kanker maka immunospresi harus dikurangi. Pada beberapa kasus, akan terjadi rejeksi terhadap graft tetapi *risk* dan *benefit* untuk melanjutkan immunosupresan harus dipertimbangkan kasus per kasus.

### Penyakit lymphoproliferatif

Insiden kumulatif penyakit lymphoproliferatif pada resipien paska- transplantasi ginjal antara 1 % - 5 %. Lebih dari 90 % kasus adalah berupa LNH dan sebagian besar merupakan *B-cell origin*. Sebagian besar kasus muncul 24 bulan pertama setelah transplantasi. Faktor risikonya antara lain: 1) Donor dengan positif

Epstein-Barr virus, 2) Donor dengan CMV positif, 3) Resipien pediatrik 4) Penggunaan intensif immunosupresan.<sup>1,16</sup>

Terapi meliputi pengurangan atau penghentian immunosupresif dikombinasi dengan terapi antiviral, radioterapi, kemoterapi dan pembedahan. Belakangan telah dikembangkan *biological immune modifiers* seperti interferon  $\alpha$  dan IL-6, immunotherapy dengan *virus-specific T cells*, dan eliminasi B cells menggunakan rituximab suatu *anti-CD 20 monoclonal antibody*.<sup>1</sup>

### Dampak psikologis kegagalan graft

Hampir 30 % resipien transplantasi ginjal mengalami kegagalan transplan dalam 5 tahun pertama. *Late graft failure* sebagian besar terjadi akibat nefropati kronik, dan pada porsi yang lebih kecil bisa akibat *late acute rejection*, terutama *di- induce* oleh *compliance* yang buruk terhadap obat-obat immunosupresif.<sup>25</sup>

Dew *et al.* melaporkan bahwa 60 % dari review studi menemukan peningkatan fungsi fisik, sosial, dan psikologis setelah transplantasi ginjal, dan 100% menemukan peningkatan kualitas hidup. Sejalan dengan itu, Bremer *et al.* dalam observasinya terhadap 489 penderita mendapatkan bahwa mereka yang kembali menjalani dialisis setelah mengalami kegagalan graft memiliki kualitas hidup yang lebih buruk dibandingkan pasien-pasien dialisis yang tidak pernah mengalami kegagalan seperti tersebut di atas.<sup>25</sup>

Kegagalan graft dapat memprovokasi reaksi negative dari penderita. Reaksi terhadap kegagalan graft dan pengaruhnya pada kualitas hidup bervariasi di antara individu, namun dua pola yang khas adalah *grief* dan *denial*. Kegagalan graft juga dapat mencetuskan keadaan depresi, kemarahan dan kebencian terhadap team transplantasi, bahkan pada beberapa individu ada usaha-usaha bunuh diri. Walaupun demikian, lebih dari dua pertiga penderita menginginkan untuk retransplantasi.<sup>25</sup>

## RINGKASAN

Transplantasi ginjal merupakan modalitas terapi paling efektif pada gagal ginjal kronik stadium akhir. Kelangsungan hidup pasien-pasien transplantasi ginjal ditentukan oleh beberapa faktor diantaranya adalah skrining penderita, persiapan pre-transplantasi, pendekatan bedah yang diambil pada waktu transplantasi dan penatalaksanaan penderita paska transplantasi termasuk penggunaan obat-obat immunosupresif. Komplikasi yang mungkin terjadi paska transplantasi ginjal dapat digolongkan menjadi dua golongan yaitu komplikasi bedah dan medik. Komplikasi bedah meliputi komplikasi bedah besar seperti perdarahan dan efek obat-obat anastesi dan komplikasi lain yang berhubungan dengan proses transplantasi. Terdapat sejumlah komplikasi medik yang perlu mendapat perhatian, namun yang terpenting adalah reaksi penolakan/rejeksi. Penatalaksanaannya disesuaikan dengan penyebab dan jenis komplikasi yang terjadi.

## DAFTAR RUJUKAN

1. Magee CC, Pascual M. Update in renal transplantation. *Arch Intern Med* 2004;164:1373-88.
2. Sja'bani HM, Asdie HAH, Bayupurnama P. Selintas tentang transplantasi ginjal. Yogyakarta: Yayasan transplantasi Organ Yogyakarta, 1996;1-27.
3. Thye WK. Renal transplantation. *clinical nephrology*. Singapore: Singapore University Press; 1998;316-37.
4. Markum HMS. Perkembangan transplantasi ginjal di indonesia. *Majalah PAPDI* 2006;6:25-30.
5. Loekman JS, Widiana R, Switra K. Survival and early death of kidney transplant patients in Bali; a four years cohort study. *PIT Yogyakarta*, 2004.
6. Ojo AO, Held PJ, Port FK, et al. Renal transplantation in ESRD. *NEJM* 2003;349:931-40.
7. Koene RAP, Hoitsma A. Evaluation of renal transplant donor and recipient. In: Johnson RJ, Feenally J, editors. *Comprehensive clinical nephrology*. London: Harcourt Publisher Limited; 2000.p.86.1-9.
8. Ramanathan R, Srinadh ES, Ramanan V, Basarge N, Kumar A. Surgical complication of renal transplantation. *Indian Journal of Urology* 1996;12:60-4.
9. Archibald SD, Jirsch DW, Bear RA. Gastrointestinal complications of renal transplantation. *Canadian Medical Association Journal* 1999;119:1291-6.
10. Brown ED, Chen MYM, Wolfman NT, Ott DJ, Watson Jr NE. Complication of renal transplantation: Evaluation with US and radionuclide imaging. *RadioGraphics* 2000;20:607-22.
11. Akbar SA, Jafri SZA, Amendola MA, Madrazo BL, Salem R, Bis KG. Complications of renal transplantation. *RadioGraphics* 2005;25:1335-56.
12. Baratawidjaja KG. Penolakan hiperakut, akut dan kronik. Dalam: Baratawidjaja KG, editor. *Imunologi dasar*. Edisi ke-5. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2002.p.249-50.
13. Carpenter CB, Milford EL, Sayegh MH. Transplantation in the treatment of renal failure. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 15<sup>th</sup> ed. Philadelphia: McGraw-Hill; 2002.p.1567-72.
14. Susalit E. Transplantasi ginjal. Dalam: Sudoyo AW, Setiohadi B, Alwi I, Simadibrata K.M, Setiati

- S, editors. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Edisi IV. Jakarta: EGC; 2006.p.601-9.
15. Tran HTB, Acharya MK, McKay DB, Sayegh MH, Carpenter CB, Auchincloss H, Kirkman RL, Milford EL. Avoidance of cyclosporine in renal transplantation: effects of daclizumab, mycophenolate mofetil, and steroids. *J Am Nephrol* 200;11:1903-9.
  16. Gummert JF, Ikonen T, Morris RE. Newer immunosuppressive drug: a review. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1366-80.
  17. Transplant rejection. Available from: [file:///G:/Transplant rejection](file:///G:/Transplant%20rejection%20-%20Wikipedia,%20the%20free%20encyclopedia.htm) - Wikipedia, the free encyclopedia.htm. Page 1-3
  18. Russ GR. Long term immunosuppressive therapy in renal transplantation. The Queen Elizabeth Hospital, Adelaide, Australia. 13<sup>th</sup> Asian Colloquium in Nephrology, Bali; 2000.p.19-21.
  19. Halloran P, Melk A. Immunosuppressive agents used in transplantation. In: Johnson RJ, Feenally J, editors. *Comprehensive clinical nephrology*. Mosby London: Harcourt Publisher Limited; 2000.p.85.1-12.
  20. Knoll GA, MacDonald I, Khan A, Walraven C. mycophenolate mofetil dose reduction and the risk of acute rejection after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2381-6.
  21. Susalit E. Pola infeksi pasien paska transplantasi. The 4<sup>th</sup> Jakarta nephrology and hypertensio course; 2004.p.90-3.
  22. Kim SY, Lee SJ, Chang YK, Choi BS, Yang CW, Kim YS et al. Tuberculosis in renal transplant recipients: can fluoroquinolone replace rifampin? XLIII Congress of the European Renal Association European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA), Glasgow, United Kingdom 2006;21:531.
  23. Fazelzadeh A, Mehdizadeh A, Rais-Jalali GA, Ostovan MA. Pretransplant cardiac investigation in the iranian renal transplant population; finding effective screening techniques in predicting cardiac events. XLIII Congress of the European Renal Association European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA), Glasgow, United Kingdom 2006;21:507.
  24. Rao VK. Managemet of hypertension following renal transplantation. *Indian J Nephrol* 2001;11:1-5
  25. Ouellette A, Achille MA, Vachon M. Psychological Impact of kydney graft failure and implications for the pssychological evaluation of re-transplant candidates. *Dialysis and Transplantation* 2006;35;354-61.
-