

Učinak trajanja hladne ishemije na odgođenu funkciju bubrežnog presatka

Damjanović, Tena

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:226079>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-03**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Studij medicine

Tena Damjanović

UČINAK TRAJANJA HLADNE
ISHEMIJE NA ODGOĐENU FUNKCIJU
BUBREŽNOG PRESATKA

Diplomski rad

Osijek, 2017.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Studij medicine

Tena Damjanović

UČINAK TRAJANJA HLADNE
ISHEMIJE NA ODGOĐENU FUNKCIJU
BUBREŽNOG PRESATKA

Diplomski rad

Osijek, 2017.

Rad je ostvaren u Kliničkom bolničkom centru Osijek.

Mentor rada: prof. dr. sc. Josip Galić, dr. med.

Rad ima 37 listova i 6 tablica.

PREDGOVOR

Ovom prilikom zahvaljujem se svom mentoru, profesoru Josipu Galiću, na pomoći, savjetima i dostupnosti tijekom provođenja istraživanja. Zahvaljujem se i profesoru Jerku Barbiću koji me savjetovao u ključnim trenucima. Hvala na divnoj suradnji.

Drago mi je što sam imala priliku pisati o ovoj temi jer je transplantacija u Hrvatskoj nešto čime se trebamo ponositi, a po mom mišljenju, ne spominje se dovoljno u medijima niti zdravstvenim krugovima.

Veliko hvala mojim roditeljima i svima koji su mi olakšali ovih dugih 6 godina. (Darija, Iva, Matej, Mihaela... To ste (između ostalih) vi!).

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Razvoj transplantacije.....	1
1.2. Donori i primatelji	2
1.3. Sustav humanog leukocitnog antigena	2
1.4. Eurotransplant.....	3
1.5. Transplantacija organa u Hrvatskoj	3
1.6. Transplantacija bubrega.....	4
1.7. Hladna ishemija	4
1.8. Akutna tubularna nekroza.....	6
1.9. Odgođena bubrežna funkcija	6
1.10. <i>Color doppler</i> UZV	7
2. HIPOTEZA	8
3. CILJEVI	9
4. ISPITANICI I METODE	10
4.1. Ustroj studije.....	10
4.2. Ispitanici	10
4.3. Metode	10
4.4. Statističke metode.....	11
5. REZULTATI.....	12
6. RASPRAVA.....	18
7. ZAKLJUČCI.....	25
8. SAŽETAK.....	26
9. SUMMARY	27
10. LITERATURA.....	28
11. ŽIVOTOPIS	33

1. UVOD

1.1. Razvoj transplantacije

Transplantacija organa jedno je od najvećih postignuća suvremene medicine (1). Od svojih eksperimentalnih početaka sredinom pedesetih godina prošlog stoljeća napredovala je u progresivnu, složenu i visoko učinkovitu medicinsku struku. Danas je transplantacija organa rutinski medicinski postupak i izbor liječenja bolesnika s kroničnim terminalnim bolestima različitih organa. Od svih organa i tkiva koja se danas presađuju (srce, jetra, bubreg, timus, pluća, koža, srčani zalisci, rožnica) najčešće se izvode transplantacije bubrega. Transplantacija bubrega izbor je liječenja kod bolesnika kod kojih se zbog različitih uzroka razvilo ireverzibilno zatajenje bubrežne funkcije. Transplantacija organa u usporedbi s dijalizom pruža bolju kvalitetu života, bolje dugoročno preživljenje i uspješniju rehabilitaciju pacijenata (2). Prva uspješna transplantacija bubrega učinjena je 1954. u Bostonu, u bolnici Brigham, između jednojajčanih blizanaca Ronalda i Richarda Herricka. Liječnik koji je predvodio operaciju, Joseph Murray, 1990. na temelju svog rada na području transplantacije dobio je Nobelovu nagradu za medicinu. Primatelj organa s poklonjenim bubregom živio je dodatnih 9 godina (3).

Sami početci transplantacije povezuju se s razvojem revolucionarnih tehnika anastomoziranja krvnih žila koje je početkom prošlog stoljeća osmislio francuski vaskularni kirurg Alexis Carrel, a koje se u transplantaciji koriste i danas. Eksperimentalna transplantacija uglavnom se istraživala na životinjama, a prva transplantacija na ljudima pokušana je 1933. Najraniji pokušaji transplantacije bili su igre na sreću, jer se nije znalo nekoliko ključnih stvari o ljudskom tijelu koje uvjetuju uspješnost transplantacije. Prva transplantacija u povijesti bila je izotransplantacija, presađen je organ genetički identične jedinke (1). Na taj način, liječnici su zaobišli potrebu za imunosupresijom i tipizacijom tkiva koje su danas osnova uspješne transplantacije. Transplantacije su se pokušavale i prije saznanja o imunološkom sustavu čovjeka, ali neuspješno. Kada je 1958. godine otkriven HLA (engl. *human leukocyte antigen*) sustav, a nekoliko godina nakon toga razvijena imunosupresija, transplantacija se počela naglo razvijati. Imunosupresija je ključna za podupiranje primitka organa i za liječenje ranih poslijeoperacijskih komplikacija. U početku se koristilo prijeoperativno uvodno zračenje čitavog tijela. Razvoj farmakološke imunosupresije označava zamah u transplantaciji organa. Lijekovi poput 6-merkaptopurina, azatioprina te ciklosporina A označili su revoluciju u transplantaciji. Danas se provodi indukcijska imunosupresija i terapija održavanja.

Indukcijsku terapiju čine visoke doze kortikosteroida i po potrebi (kod pacijenata s povišenim rizikom od odbacivanja organa) induktori stvaranja protutijela. Terapija održavanja uzima se doživotno i smanjuje rizik od odbacivanja organa. U prošlom desetljeću najčešće se koristila kombinacija ciklosporina A, azatioprina i prednizona a današnji protokoli sastoje se od nižih doza kortikosteroida uz mikofenolat mofetil i takrolimus (4, 5).

Tijekom posljednjih šezdesetak godina unaprijeđene su i usavršene metode eksplantacije, obrade i održavanja presatka, imunosupresivna terapija te općenito skrb o transplantiranim bolesnicima poslije zahvata. Osim toga, procesi pronalaska, analize i utvrđivanja tkivne podudarnosti između primatelja i donora postali su brži i učinkovitiji, a uz to je problem podjele organa za transplantaciju značajno reducirao osnutkom Eurotransplanta, Scandiatransplanta, France Transplanta te Nacionalnih organizacija za transplantaciju u Španjolskoj i Ujedinjenom Kraljevstvu. Izazovi suvremene transplantacije jesu rastuća etička pitanja, uspješna, učinkovita i pravedna podjela organa te smanjivanje poslijeoperacijskih komplikacija, u prvom redu, odbacivanja organa (1).

1.2. Donori i primatelji

Iako je transplantacija utemeljena na operacijama između homozigotnih blizanaca (izotransplantacija), u suvremenoj medicini najčešće se obavljaju alotransplantacije (6). Transplantacija se obavlja između nesrodnih osoba koje se povezuju preko suvremenih sustava za identifikaciju potrebitih primatelja i pronalaženje povoljnih donora. Presadak može biti organ živog donora koji se svjesno odriče jednog bubrega i poklanja ga potrebitim pacijentima, ali češće se radi o organima mrtvih donora (kadaverične transplantacije) kojima se u kontroliranim uvjetima ekstrahiraju bubrezi i ostali organi povoljni za doniranje, a nakon toga se daljnjom obradom traže primatelji organa u bazama pacijenata koji čekaju transplantaciju. Primatelj je pacijent s ireverzibilnom terminalnom bolešću bubrega. Donori su najčešće mrtve osobe s dijagnosticiranom moždanom smrću (7).

1.3. Sustav humanog leukocitnog antigena

Sustav humanog leukocitnog antigena, odnosno HLA sustav (engl. *human leukocyte antigen*) glavni je sustav tkivne podudarnosti u ljudskom organizmu (engl. *major histocompatibility complex* – MHC). Nalazi se na 6. kromosomu i čini ga skupina izrazito polimorfnih gena koji su podijeljeni u tri razreda. S imunološkog stajališta najbitniji su antigeni HLA-A, HLA-B te HLA-DR (8). HLA molekule glavni su dio antigen-predočnog kompleksa na površini stanica,

predočuju vlastite i strane peptidne dijelove citotoksičnim i pomoćničkim T-limfocitima. Upravo razlikovanje vlastitih peptidnih dijelova od stranih ključan je čimbenik ishoda transplantacija tkiva i organa (9). Podudaranje HLA alela, odnosno što manji broj nepodudarnosti u alelima HLA između primatelja i davatelja (engl. *mismatch* – MM) smatra se glavnim genetičkim uvjetom za bolje preživljenje presatka (5, 8). Uloga HLA alela dokazana je mnogim istraživanjima i općenito je prihvaćeno pravilo: što je manje HLA nepodudarnosti, to je duže preživljenje presatka (8, 10). Broj nepodudarnosti HLA alela utječe na prihvatanje presatka te na rane i kasne poremećaje funkcije presatka (10 – 13).

1.4. Eurotransplant

Od 2007. godine Hrvatska je članica europske organizacije za podjelu i razmjenu organa za presađivanje, Eurotransplanta (14). Eurotransplant je međunarodna, neprofitna europska mreža za transplantaciju na čijoj se jedinstvenoj listi čekanja nalazi oko 15000 pacijenata. Članice su uz Republiku Hrvatsku i Austrija, Belgija, Njemačka, Luksemburg, Nizozemska te Slovenija i stoga ta organizacija pokriva oko 135 milijuna Europljana. Glavna zadaća Eurotransplanta jest što učinkovitija podjela i upotreba doniranih organa. Tipizacija tkiva važan je predkorak u transplantaciji bubrega jer je primjerenom imunološkom obradom pacijenata i usklađivanjem HLA alela između primatelja i donora moguće umanjiti imunološke reakcije i posljedično odbacivanje organa (5, 11). Godišnje se u prosjeku presadi oko 7000 organa, a donori su najčešće osobe s dijagnosticiranom moždanom smrću (15).

1.5. Transplantacija organa u Hrvatskoj

Prva uspješna transplantacija bubrega u Republici Hrvatskoj obavljena je 1971. u KBC-u Rijeka od živog donora, a 1972. od mrtvog donora. 1993. obavljena je prva simultana transplantacija bubrega i gušterače u KBC-u Rijeka, a 2005. prvi je put obavljena simultana transplantacija bubrega i jetre u KB-u Merkur u Zagrebu (16). Transplantacije bubrega trenutno se u Hrvatskoj obavljaju u KBC-u Rijeka, KBC-u Zagreb, KB-u Merkur i KBC-u Osijek. Prva transplantacija u Osijeku napravljena je 2007. godine, a 9. veljače 2016. obilježena je stota transplantacija (17). Od svojih početaka u transplantaciji organa do danas, Hrvatska se istaknula kao vodeća zemlja po broju transplantacija naspram broja stanovnika. Prema podacima iz prosinca 2016. Republika Hrvatska prednjači u svijetu po broju obavljenih transplantacija bubrega (18).

1.6. Transplantacija bubrega

Tehnike u transplantacijskoj kirurgiji nisu se značajno promijenile posljednjih 30-ak godina (1). Osnovna pravila u eksplantaciji bubrega jesu: desna *vena renalis* ostavlja se s cijelom cirkumferencijom *vene cavae* kako bi se prije implantacije mogla produžiti. Odmah nakon eksplantacije s površine bubrega skida se masna čahura a disekcija krvnih žila mora biti minimalna. Dužinu uretera i količinu masnog tkiva s krvnim žilama oko njega treba što bolje očuvati. Eksplantiran bubreg čuva se u perfuzijskoj otopini. Transplantacija se izvodi u općoj anesteziji sa strogom kontrolom arterijskog i venskog centralnog tlaka. Antibiotiska profilaksa obavezna je kao i prethodno ispiranje i pražnjenje mokraćnog mjehura (19).

Standardnom transplantacijom donorski bubreg smješta se u suprotnu ilijačnu *fossu* primatelja kako bi kanalni sustav bio okrenut prema medijalno. Zahvat počinje visokim ingvinalnim rezom (najčešće na desnoj strani tijela) koji omogućava pristup zdjeličnim krvnim žilama i mokraćnom mjehuru. Nakon pristupa unutrašnjosti abdomena najprije se reseciraju epigastrične krvne žile, a kod muškaraca se pritom resecira i *funikulus*. Zatim se prepariraju velike zdjelične krvne žile. Vizualizira se mokraćni mjehur. U tom trenutku procjenjuju se mogućnosti i osobine prostora u abdomenu te donosi odluka o lokaciji presatka. Nakon toga najprije se terminolateralnim spojem bubrežne s ilijakalnom venom anastomozira bubrežna vena a zatim i bubrežna arterija, također terminolateralnim spojem s vanjskom ilijakalnom arterijom primatelja (1). Nakon anastomoziranja oslobađa se protok kroz krvne žile. U tom trenutku završava hladna ishemija i ostvaruje se bubrežna perfuzija. Ako je *a.renalis* kratka i nepovoljna za anastomoziranje, koristi se unutarnja ilijakalna arterija iako je u tom slučaju češća stenoza na mjestu spoja i kasnije komplikacije (20).

Nakon implantacije bubrega rekonstruiraju se donji mokraćni putevi, najčešće ureterocistostomijom. U mokraćovod presađenog bubrega postavlja se proteza (JJ stent), koja osigurava bolje i lakše otjecanje urina. Provjeri se protok kroz novoformirane spojeve između krvnih žila, postavi se dren te se rana zatvori (1). Postavlja se kateter zbog boljeg praćenja mokrenja.

1.7. Hladna ishemija

S obzirom na razvoj transplantacije i povećanje broja pacijenata u završnim stadijima kroničnih bubrežnih bolesti progresivno se povećava potreba za organima (21). Zbog povećane potražnje za presatcima i činjenice da se najčešće koriste organi moždano umrlih

donora, povećava se problem dodjele organa. Prijenos organa od centra u kojem je izvađen do centra i pacijenta kojemu je potreban ovisi o mnogim čimbenicima (udaljenost, vrsta prijevoza, rješavanje administracije), a vrlo je važan jer neposredno utječe na duljinu hladne ishemije. Hladna je ishemija vrijeme koje organ provodi ohlađen, između prestanka krvne opskrbe u tijelu donora (ekstrakcije) i početka perfuzije prezervacijskom tekućinom do vađenja iz leda i anastomoziranja, odnosno transplantacije u tijelo primatelja (21). Trenutno je trajanje hladne ishemije jedini predoperacijski čimbenik za nastanak odgođene bubrežne funkcije na koji se može utjecati poboljšanjem organizacije peritransplantacijskog razdoblja (21, 22). S obzirom na to da je odgođena bubrežna funkcija posljedica akutnih poremećaja funkcije grafta, pretpostavlja se povezanost trajanja hladne ishemije i smanjene funkcije transplantata u ranom poslijeoperacijskom razdoblju (21). Mnogim istraživanjima pokušala se dokazati povezanost duljine trajanja hladne ishemije i poremećaja funkcije grafta, ali bez jedinstvenog zaključka. U istraživanju iz 2015. (22) prvi put dokazala se povezanost trajanja hladne ishemije i smrti pacijenata. U većini ostalih istraživanja nije pronađena značajna uzročno-posljedična veza. Neka istraživanja definiraju trajanje hladne ishemije kao jasan rizični čimbenik za preživljenje grafta (22, 23), dok druga istraživanja pokazuju da nisu povezani (24, 25). U istraživanju iz 2004. godine utvrđeno je da hladna ishemija duža od 30 sati značajno pogoršava ishod grafta, dok je u drugom istraživanju, iz 2007., pokazano da nema razlike u preživljenju graftova koji su bili čuvani do 18 sati (23). Općenito je privaćeno da kraća hladna ishemija u pravilu ima povoljan učinak na poslijeoperacijski tijek transplantacije, ali još nije jasna vremenska granica kada taj učinak nestaje.

Razlike u istraživanjima nastaju prvenstveno jer je hladna ishemija, kao predoperacijski čimbenik jedan od najranijih koraka u transplantaciji i teško ga je povezati s ranim i kasnim poslijeoperacijskim, a stoga i dugoročnim posljedicama jer se u cijeli proces uključuju mnogi drugi čimbenici koji im mogu biti uzrokom.

Hladna je ishemija čuvanje organa u hladnoj tekućini. Hipotermija čuva stanice i glavna joj je svrha održati funkciju i vitalnost bubrega. Iako snižavanje temperature usporava metabolizam stanica, hladnoća ne može zaustaviti niti spriječiti stanična oštećenja zbog prekida krvne opskrbe. Bubrež zbog prekida krvnog protoka ostaje u hipoenergiziranom, hipoksičnom stanju. Prve stanice koje reagiraju na hipoksiju tijekom hladne ishemije jesu endotelne stanice i epitelne stanice tubula bubrega. Hipoksija uzrokuje prelazak stanica na anaerobnu glikolizu i dovodi do smanjenja zaliha adenozin trifosfata, što uzrokuje unutarstaničnu laktacidozu i formiranje superoksida. To u konačnici dovodi do oštećenja stanične membrane, staničnih

poremećaja ili stanične smrti. Deficit energije uzrokuje elektrolitni disbalans zbog povećanog zadržavanja kalija unutar stanice i povišenja izvanstaničnog natrija. Krajnja su posljedica hladne ishemije mikrovaskularna oštećenja renalnih krvnih žila. U takvim okolnostima reperfuzija tijekom implantacije transplantata, pri anastomoziranju bubrežnih krvnih žila dovodi do pojačane upalne reakcije i dodatne proizvodnje štetnih kisikovih radikala. Posljedica je hladne ishemije poremećaj funkcije grafta koji dovodi do razvoja akutne tubularne nekroze (26) i odgode bubrežne funkcije (27).

1.8. Akutna tubularna nekroza

Akutna tubularna nekroza posljedica je hipoksije zbog prekida krvne opskrbe bubrega. Povezuje se s produženim trajanjem tople i hladne ishemije, uvjetima kirurškog odstranjivanja, kirurškim tehnikama te primjenom ciklosporina neposredno nakon operacije. Najčešći je uzrok odgođene bubrežne funkcije (20 – 50 %) (28). To je reverzibilna promjena koja uzrokuje oliguriju u ranom poslijeoperacijskom razdoblju. Nastaje zbog smanjene glomerularne filtracije, opstrukcije tubula staničnim debrisom, prodora primarne mokraće kroz oštećene membrane proksimalnih tubula i porasta tlaka u međustaničnom prostoru. Ne zahtijeva posebno liječenje nego hemodijalizu te pažljivo praćenje pacijenta i funkcije grafta. U većini slučajeva spontano se povlači tijekom nekoliko dana ili tjedana (28).

1.9. Odgođena bubrežna funkcija

Odgođena bubrežna funkcija oblik je akutnog zatajenja grafta koji se očituje poslijetransplantacijskom oligurijom. Definira se kao potreba za hemodijalizom unutar 7 dana nakon transplantacije (29 – 33). Odgođena bubrežna funkcija nepovoljan je ishod transplantacije koji sa sobom donosi medicinski i ekonomski značajne posljedice. Poslijeoperacijsko bolničko liječenje produženo je i pacijent zahtijeva dodatnu skrb, što povećava troškove liječenja. Osim toga, odgođena bubrežna funkcija povećava rizik za akutno odbacivanje presatka, razvoj fibroze i smanjeno dugoročno preživljenje presatka. Odgođena bubrežna funkcija češća je kod primatelja organa moždano umrlih donora (5 – 50 %) nego kod primatelja organa živih donora i upravo zato važno je shvatiti rizične čimbenike i okolnosti koje povećavaju učestalost odgođene bubrežne funkcije. Važni čimbenici koji utječu na razvoj odgođene bubrežne funkcije povezani su s donorom (dob, povišeni krvni tlak, povišena tjelesna masa, razina kreatinina) i primateljem organa (HLA nepodudarnost, *diabetes mellitus*, prijašnje neuspješne transplantacije), a uz njih važno je istaknuti i vrijeme trajanja hladne ishemije (34).

Odgodena bubrežna funkcija posljedica je akutne ozljede bubrega i svojstvena je transplantiranim bubrezima (33). Najčešće je posljedica ishemijsko-reperfuzijskih ozljeda i imunološki posredovanog oštećenja presatka. Najčešći su uzroci akutna tubularna nekroza, hiperakutna reakcija odbacivanja, progresivna reakcija odbacivanja superponirana na ishemijsku akutnu tubularnu nekrozu te rjeđe, opstrukcije mokraćnog sustava i vrlo rijetko, tromboza renalne arterije ili vene (28). U slučaju posttransplantacijske oligurije ili anurije najprije je potrebno isključiti arterijsku ili vensku okluziju te opstrukciju urinarnog sustava kao akutne i brzo razvijajuće uzroke smanjene diureze, a onda posumnjati na akutnu tubularnu nekrozu.

1.10. *Color doppler* UZV

Ultrazvuk je prvi izbor za evaluaciju grafta u ranom poslijeoperacijskom razdoblju i pri rutinskim kontrolnim pregledima jer je neinvazivan, neškodljiv te povoljan i brz dijagnostički postupak (35). *Color doppler* ultrazvuk povoljan je za mjerenje protoka krvi u bubrežnim žilama, što omogućuje procjenu vaskularnih anastomoza i pomaže isključiti komplikacije povezane s trombozom. Ultrazvuk u većini slučajeva sam nije dovoljan za postavljanje krajnje dijagnoze. Povoljan je za detekciju, ali ne i za točnu diferencijaciju poremećaja. Čak i uz kliničke laboratorijske nalaze često je za konačnu dijagnozu poremećaja potrebno napraviti dodatne pretrage. Biopsija grafta obavlja se pri sumnji na akutno odbacivanje bubrega, kada je nužno razlučiti radi li se o akutnoj tubularnoj ozljedi koja je potencijalno reverzibilna promjena ili je došlo do akutne reakcije odbacivanja organa (36 – 38). Unatoč nespecifičnosti, *color doppler* ultrazvuk najkorisniji je način provjere funkcije grafta i detekcije posttransplantacijskih komplikacija. Omogućuje pregled renalne arterije i njenih prednjih i stražnjih ogranaka, pregled segmentalnih, interlobarnih i lučnih arterija te odgovarajućih bubrežnih vena.

Indeks otpora veličina je dobivena *color dopplerom* kojom se određuje arterijski protok u bubrežnim žilama. Indeks otpora niži od 0,8 smatra se urednim. Indeks otpora viši od 0,8 upozorava na moguću bubrežnu disfunkciju (39, 40). Visoke vrijednosti indeksa otpora posebno se povezuju s odgođenom bubrežnom funkcijom koja je najčešće posljedica akutne tubularne nekroze (28, 40). Dosadašnja istraživanja nisu dokazala povezanost vrijednosti indeksa otpora s dugoročnim preživljenjem grafta, ali je značajna njegova uloga u procjeni visokorizičnih pacijenata i detekciji ranih vaskularnih komplikacija.

2. HIPOTEZA

Duljina trajanja hladne ishemije povezana je s odgođenom bubrežnom funkcijom presatka.

3. CILJEVI

Osnovni cilj istraživanja jest:

1. ispitati povezanost trajanja hladne ishemije i odgođene funkcije bubrega.

Sporedni ciljevi istraživanja su:

2. ispitati postoji li razlika u funkciji grafta između pacijenata s odgođenom bubrežnom funkcijom i bez odgođene bubrežne funkcije na temelju prvih poslijeoperacijskih vrijednosti kreatinina, klirensa kreatinina i indeksa otpora i istih varijabli izmjerenih prije otpusta pacijenata iz bolnice.
3. ispitati postoji li razlika u učestalosti akutne tubularne nekroze između pacijenata s odgođenom bubrežnom funkcijom i bez odgođene bubrežne funkcije na temelju vrijednosti indeksa otpora dobivenog *color doppler* ultrazvukom.

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Ustroj studije

Istraživanje je ustrojeno kao retrospektivna kohortna studija provedena na Zavodu za urologiju i Zavodu za dijalizu Kliničkog bolničkog centra Osijek (41).

4.2. Ispitanici

Istraživanje je provedeno nad pacijentima s bubrežnim presatkom koji su bolnički liječeni na Zavodu za urologiju i na Zavodu za dijalizu KBC-a Osijek. Ispitanicima je od 6. 2. 2014. do 16. 11. 2016. godine učinjena transplantacija bubrega. Od ukupno 42 transplantirana bolesnika, 20 je žena (48 %) i 22 muškarca (52%). Svi su pacijenti prethodno bili na hemodijalizi. Svi organi presatci su s mrtvih donora (kadavera) koji su pronađeni preko Eurotransplanta (17). Svim donorima dijagnosticirana je moždana smrt (18).

4.3. Metode

Podatci su prikupljeni iz povijesti bolesti pacijenata i statistički obrađeni. Prikupljeni su osnovni podatci o pacijentima (dijagnoza, tjelesna masa, tjelesna visina, datum rođenja i dob, povijest hemodijalize, HLA nepodudarnost). Na temelju dokumentacije o ekstrakciji donorskih bubrega (Eurotransplant) i medicinske dokumentacije o provedenim transplantacijama u KBC-u Osijek (anesteziološki list, opis kirurškog postupka, poslijeoperacijski obrazac) izračunato je vrijeme hladne ishemije. Hladna je ishemija vrijeme od početka perfuzije presatka prezervacijskom tekućinom do vađenja iz leda i anastomoziranja bubrežnih krvnih žila (21). U istraživanju su promatrani pacijenti podijeljeni na grupu s odgođenom bubrežnom funkcijom i grupu bez odgođene bubrežne funkcije. Odgođena bubrežna funkcija potreba je za hemodijalizom 7 dana nakon transplantacije (29 – 32). Iz povijesti bolesti pacijenata s odgođenom bubrežnom funkcijom prikupljeni su podatci o odgođenoj bubrežnoj funkciji: dan kada je nastupila prva hemodijaliza te podatak u ukupnom broju hemodijaliza tijekom poslijeoperacijskog liječenja. Vrijednosti indeksa otpora preuzete su sa specijalističkih nalaza, a dobivene su *color doppler* ultrazvukom. Pretraga je u nekoliko navrata učinjena svim pacijentima nakon operacije. Indeks otpora mjeri se na arkutanim ili interlobarnim arterijama bubrega. Indeks otpora odraz je povećanja žilnog otpora u bubregu, a računa se dijeljenjem razlike najveće sistoličke brzine i brzine na kraju dijastole s najvećom sistoličkom brzinom (29, 35). Korišteni su podatci prvog *color doppler* UZV nalaza nakon operacije i posljednjeg, učinjenog neposredno prije otpusta pacijenta iz

bolnice. Ti su podatci uspoređeni između dviju grupa pacijenata. Vrijednosti indeksa otpora do 0,8 smatraju se urednima u posttransplantacijskom periodu. Više vrijednosti ukazuju na akutnu tubularnu nekrozu (38, 39). U poslijeoperacijskoj dokumentaciji i laboratorijskim nalazima traženi su podatci o prvim poslijeoperacijskim vrijednostima kreatinina ($\mu\text{mol/L}$) te posljednjim nalazima kreatinina pred otpust i računat je klirens kreatinina (ml/sek) za svakog pacijenta. Klirens kreatinina izračunat je prema indeksu tjelesne mase i modificiranoj Cockroft-Gaultovoj jednadžbi (42 – 44). Dobivene su vrijednosti prvog poslijeoperacijskog klirensa kreatinina te vrijednosti posljednjeg zabilježenog klirensa kreatinina. Vrijednosti prvog i posljednjeg klirensa kreatinina uspoređene su između dviju grupa. Na temelju vrijednosti indeksa otpora procijenjena je mogućnost razvoja akutne tubularne nekroze koja je najčešći uzrok odgođene bubrežne funkcije kod bubrežnih transplantata. Indeks otpora viši od 0,8 upućuje na poremećenu funkciju grafta, kojoj je u praksi najčešći uzrok akutna tubularna nekroza (23, 28, 38).

4.4. Statističke metode

Kategorijski podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike kategorijskih varijabli testirane su Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Razlike numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina testirane su Mann-Whitneyjevim U testom. Razlike u indeksu otpora, vrijednostima kreatinina i klirensa kreatinina testirane su Wilcoxonovim testom (45). Sve P vrijednosti dvostrane su. Razina značajnosti postavljena je na $\alpha = 0,05$. Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc Statistical Software version 14.12.0 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2014).

5. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 42 ispitanika s bubrežnim presatkom, tijekom 2014. godine 13 (31 %) ispitanika, tijekom 2015. godine 14 (33 %) ispitanika i tijekom 2016. godine 15 (36 %) ispitanika. Nešto je više muškaraca, njih 22 (52 %), u odnosu na 20 (48 %) žena. Odgođenu bubrežnu funkciju imalo je 10 (24 %) ispitanika. Najviše je ispitanika s odgođenom funkcijom bubrega u 2015. godini (Fisherov egzaktni test, $P = 0,004$) (Tablica 1.).

Tablica 1. Obilježja ispitanika prema bubrežnoj funkciji

	Broj (%) ispitanika			P*
	Bez odgođene bubrežne funkcije	S odgođenom bubrežnom funkcijom	Ukupno	
Godina				
2014.	10 (31,3)	3/10	13 (31)	
2015.	7 (21,9)	7/10	14 (33,3)	0,004
2016.	15 (46,9)	0	15 (35,7)	
Spol				
Muškarci	16 (50)	6/10	22 (52,4)	0,72
Žene	16 (50)	4/10	20 (47,6)	
Ukupno	32 (100)	10/10	42 (100)	

*Fisherov egzaktni test

U istraživanju su sudjelovali pacijenti s kroničnim bubrežnim bolestima. Najčešće dijagnoze prije transplantacije su kronični glomerulonefritis (10 pacijenata), dijabetes mellitus tipa I i tipa II (9 pacijenata), policistični bubrezi (7 pacijenata), IgA nefropatija i autosomno dominantna policistična bolest (po troje pacijenata). 6 pacijenata (14 %) imalo je više od jedne bubrežne bolesti.

Medijan dobi ispitanika iznosi 55 godina (interkvartilnog raspona od 50 do 63 godina), medijana tjelesne težine 75 kg (interkvartilnog raspona od 70,2 kg do 88,9 kg) i tjelesne visine 171 cm (interkvartilnog raspona od 167,5 cm do 179,3 cm), bez značajnih razlika prema odgođenoj bubrežnoj funkciji.

Indeks tjelesne mase veći je kod ispitanika s odgođenom bubrežnom funkcijom, medijana 28,7 kg/m² (interkvartilnog raspona od 27,2 kg/m² do 32,7 kg/m²) (Mann-Whitneyjev U test, P = 0,005) (Tablica 2.).

Tablica 2. Dob ispitanika, tjelesna visina, težina i indeks tjelesne mase prema bubrežnoj funkciji

	Medijan (interkvartilni raspon)			P*
	Ispitanici bez odgođene bubrežne funkcije	Ispitanici s odgođenom bubrežnom funkcijom	Ukupno	
Dob [godine]	55,5 (50 – 67,5)	52 (45,8 – 59,5)	55 (50 – 63)	0,38
Tjelesna težina [kg]	75 (66,4 – 86)	85 (70,2 – 96,3)	75 (70,2 – 88,9)	0,26
Tjelesna visina [cm]	172,5 (168 – 181,5)	168 (155,8 – 174,5)	171 (167,5 – 179,3)	0,08
Indeks tjelesne mase [kg/m ²]	24,9 (22,3 – 27,6)	28,7 (27,2 – 32,7)	26,5 (22,8 – 28,6)	0,005

* Mann-Whitneyjev U test

Nema razlike između ispitanika s odgođenom bubrežnom i ispitanika bez odgođene bubrežne funkcije s obzirom na nepodudarnost HLA alela (Tablica 3.).

Tablica 3. HLA nepodudarnost prema bubrežnoj funkciji

	Broj (%) ispitanika			P*
	Bez	S	Ukupno	
	odgođene bubrežne funkcije	odgođenom bubrežnom funkcijom		
Nepodudarnost HLA-A				
0	7 (21,9)	4/10	11 (26,2)	0,42
1	16 (50)	5/10	21 (50)	
2	9 (28,1)	1/10	10 (23,8)	
Nepodudarnost HLA-B				
0	6 (18,8)	4/10	10 (23,8)	0,13
1	17 (53,1)	6/10	23 (54,8)	
2	9 (28,1)	0	9 (21,4)	
Nepodudarnost HLA-DR				
0	3 (9,4)	2/10	5 (11,9)	0,62
1	24 (75)	6/10	30 (71,4)	
2	5 (15,6)	2/10	7 (16,7)	
Ukupno	32 (100)	10/10	42 (100)	

* Fisherov egzaktni test

Trajanje hladne ishemije medijana je 872,5 minute (14,5 sati) (interkvartilnog raspona od 11 sati do 17 sati), bez razlike prema odgođenoj bubrežnoj funkciji.

Kod ispitanika s odgođenom funkcijom bubrega, broj dijaliza medijana je 2 (interkvartilnog raspona od 1 do 3) od 1 do 10 dijaliza, a učinjena je drugog dana (interkvartilnog raspona od 1. do 6. dana) od 1. do 7. dana (Tablica 4.).

Tablica 4. Središnje vrijednosti (medijan) trajanja hladne ishemije te broj hemodijaliza i dan prve učinjene hemodijalize prema bubrežnoj funkciji

	Medijan (interkvartilni raspon) ispitanika			p*
	Bez odgođene bubrežne funkcije	Odgođena bubrežna funkcija	Ukupno	
Trajanje hladne ishemije [min]	857,5 (649,3 – 1025,5)	903 (765,5 – 1063,5)	872,5 (704 – 1040,3)	0,40
Broj hemodijaliza	-	2 (1 – 3)	2 (1 – 3)	-
Dan kad je učinjena prva hemodijaliza	-	2 1 – 6)	2 (1 – 6)	-

* Mann-Whitneyjev U test

Indeks otpora, vrijednosti kreatinina i klirens kreatinina u prvom su mjerenju bez značajne razlike između skupina ispitanika. Značajno više vrijednosti indeksa otpora (Mann-Whitneyjev U test, $P = 0,009$) i kreatinina (Mann-Whitneyjev U test, $P = 0,006$) i značajno niže klirensa kreatinina (Mann Whitney U test, $P = 0,001$) u drugom mjerenju imaju ispitanici s odgođenom funkcijom bubrega (Tablica 5.).

Tablica 5. Vrijednosti indeksa otpora, kreatinina i klirensa kreatinina prema mjerenjima i bubrežnoj funkciji svih ispitanika

	Medijan (interkvartilni raspon) ispitanika			P*
	Ispitanici bez odgođene bubrežne funkcije	Ispitanici s odgođenom bubrežnom funkcijom	Ukupno	
Indeks otpora – prvo mjerenje	0,70 (0,68 – 0,77)	0,78 (0,69 – 0,88)	0,73 (0,68 – 0,78)	0,09
Indeks otpora – drugo mjerenje	0,78 (0,69 – 0,88)	0,87 (0,72 – 1,0)	0,75 (0,70 – 0,82)	0,009
Kreatinin – prvo mjerenje [μmol/L]	545 (436,3 – 669,3)	694,5 (471,5 – 899,3)	596 (446,8 – 715)	0,15
Kreatinin – drugo mjerenje [μmol/L]	200 (138,3 – 274)	578 (231,5 – 1007,5)	235 (148,8 – 477,5)	– 0,006
Klirens kreatinina – prvo mjerenje [mL/s]	12 (9,3 – 14,8)	10,5 (8,8 – 14,3)	12 (9 – 14,3)	0,44
Klirens kreatinina – drugo mjerenje [mL/s]	35,5 (20,5 – 46)	12,5 (9 – 21,3)	27,5 (15,8 – 43)	0,001

* Mann-Whitneyjev U test

U prvom mjerenju indeksa otpora 5 (15 %) ispitanika iz skupine bez odgođene bubrežne funkcije ima indeks otpora veći ili jednak 0,8. U drugom mjerenju indeksa otpora 9 (28 %) ispitanika iz skupine bez odgođene bubrežne funkcije ima indeks otpora veći ili jednak 0,8.

Kod ispitanika bez odgođene bubrežne funkcije značajno su niže vrijednosti kreatinina (Wilcoxonov test, $P < 0,001$) i više vrijednosti klirensa kreatinina (Wilcoxonov test, $P < 0,001$) u drugom mjerenju. U skupini s odgođenom bubrežnom funkcijom nema značajnih razlika između prvog i drugog mjerenja (Tablica 6.).

Tablica 6. Vrijednosti indeksa otpora, kreatinina i klirensa kreatinina, prema mjerenjima

	Medijan (interkvartilni raspon)		p*
	Prvo mjerenje	Drugo mjerenje	
Ispitanici bez odgođene bubrežne funkcije			
Indeks otpora	0,70	0,78	0,37
	(0,68 – 0,77)	(0,69 – 0,88)	
Kreatinin [μmol/L]	545	200	< 0,001
	(436,3 – 669,3)	(138,3 – 274)	
Klirens kreatinina [mL/s]	12	35,5	< 0,001
	(9,3 – 14,8)	(20,5 – 46)	
Ispitanici s odgođenom bubrežnom funkcijom			
Indeks otpora	0,78	0,87	0,32
	(0,69 – 0,88)	(0,72 – 1,0)	
Kreatinin [μmol/L]	694,5	578	0,33
	(471,5 – 899,3)	(231,5 – 1007,5)	
Klirens kreatinina [mL/s]	10,5	12,5	0,08
	(8,8 – 14,3)	(9 – 21,3)	

* Wilcoxonov test

6. RASPRAVA

Odgođena bubrežna funkcija jedan je od najvažnijih parametara za određivanje uspješnosti transplantacije. Podatak o odgođenoj bubrežnoj funkciji koristan je za procjenu uspjeha transplantacije u određenom kliničkom centru i za usporedbu između više centara za transplantaciju. Osim što je koristan, dobro definiran parametar za usporedbu dobar je pokazatelj napredovanja grafta. Odgođena bubrežna funkcija produžuje poslijeoperacijsko liječenje, povećava troškove liječenja primatelja organa, povećava rizik od daljnjih komplikacija, povezana je s ranijim gubitkom funkcije grafta i povećanom smrtnošću transplantiranih pacijenata (46). Osim potrebe za hemodijalizom važni čimbenici za procjenu funkcije jesu serumski kreatinin i urea, klirens kreatinina, indeksa otpora u bubrežnim krvnim žilama, ultrazvučni nalaz bubrega i sl.

Muškarci čine 52 % transplantiranih pacijenata a 48 % su žene. Ukupno je 10 (24 %) od 42 pacijenta imalo odgođenu bubrežnu funkciju. 2014. godine od 13 pacijenata 3 su imala potrebu za hemodijalizom tijekom prvog tjedna nakon operacije. 2015. godina ističe se jer je čak polovica pacijenata razvila odgođenu bubrežnu funkciju, njih 7 od 14. U 2016. godini niti jedan pacijent nije zahtijevao hemodijalizu prvih 7 dana nakon transplantacije. Između tih skupina pacijenata nije utvrđena povezanost spola i odgođene bubrežne funkcije. U istraživanju iz 2012. godine u KBC-u Osijek provedeno je istraživanje na 53 sudionika, kojima je između 2007. i 2012. godine transplantiran bubreg. 28 transplantiranih pacijenata (50,9 %) imalo je odgođenu bubrežnu funkciju (47).

Pacijenti s odgođenom bubrežnom funkcijom nešto su mlađi od pacijenata bez odgođene bubrežne funkcije. Nije utvrđena značajna razlika između starosti pacijenata i razvoja odgođene bubrežne funkcije. Najmlađa transplantirana pacijentica ima 38 godina, a najstariji pacijent 76 godina. Nijedno od tih pacijenata nije imalo odgođenu bubrežnu funkciju. Većina pacijenata ubraja se u dobnu skupinu 50 – 63 godine i nije uočena povezanosti s potrebom za hemodijalizom između mlađih i starijih pacijenata.

U ovom istraživanju ne postoji statistički značajna povezanost spola niti dobi ispitanika s pojavom odgođene bubrežne funkcije. Brojna istraživanja navode dob primatelja kao značajan čimbenik za razvoj odgođene bubrežne funkcije (46), ali česta su i istraživanja čiji rezultati to opovrgavaju. U našem istraživanju nema statistički značajne razlike učestalosti odgođene bubrežne funkcije među spolovima, a već navedeno istraživanje provedeno 2012. godine u KBC-u Osijek (47) pokazalo je iste rezultate.

Postoji značajna razlika indeksa tjelesne mase između dviju skupina. Medijan indeksa tjelesne mase kod ispitanika s odgođenom bubrežnom funkcijom jest $28,7 \text{ kg/m}^2$, što ih svrstava u skupinu s povišenom tjelesnom masom. Pacijenti bez odgođene bubrežne funkcije imaju granični indeks tjelesne mase koji ih prema prihvaćenim vrijednostima za procjenu tjelesne mase svrstava u skupinu uredne tjelesne mase (48). Rezultati pokazuju povezanost indeksa tjelesne mase i razvoja odgođene bubrežne funkcije, što je u skladu s mnogim istraživanjima (32). Viša tjelesna masa važan je čimbenik u nastanku mnogih čestih kroničnih bolesti koje nisu rijedak komorbiditet kod pacijenata na dijalizi, listama čekanja za transplantaciju i kod primatelja organa. Gotovo svi pacijenti uključeni u istraživanje imaju barem granično povišenu tjelesnu masu, neovisno o grupi kojoj pripadaju. Povišena tjelesna masa sa sobom nosi kronične poremećaje kardiovaskularnog sustava, u prvom redu hipertenziju i srčane bolesti te metaboličke poremećaje, najčešće dijabetes mellitus. S obzirom na rizike koje povišena tjelesna masa nosi sama po sebi, nije teško prihvatiti činjenicu da pacijenti s transplantatom koji imaju višak tjelesne mase ili su pretili imaju povišeni rizik od komplikacija i veću vjerojatnost za oslabljeno funkcioniranje grafta (49, 50). Unatoč navedenom, u suvremenoj transplantaciji primjećuje se paradoks povezan s pacijentima s povišenom tjelesnom masom. Često pacijenti s višim indeksom tjelesne mase imaju značajno uspješnije dugoročne ishode transplantacije nego oni snižene i uredne tjelesne mase (51). Istraživanja koja su se bavila tim pitanjem navode da morbidna pretilost nije dio tog fenomena. Među ispitanicima nije bilo neuhranjenih pacijenata niti morbidno pretilih (48).

Nepodudarnost HLA alela važan je prognostički čimbenik u transplantaciji bubrega. Što je manje nepodudarnosti, to je veća vjerojatnost za uspješno prihvaćanje organa, uspostavljanje uredne bubrežne funkcije i dugoročno preživljenje grafta (5, 11). S obzirom na nepodudarnost HLA alela, nema značajne razlike između ispitanika s odgođenom bubrežnom funkcijom i ispitanika bez odgođene bubrežne funkcije. Brojna istraživanja pokazuju da je HLA nepodudarnost najvažniji genetički preduvjet za bolje preživljenje grafta i manji broj HLA nepodudarnosti uvjetuje bolje rezultate transplantacije (5, 9, 10, 11).

Medijan trajanja hladne ishemije kod svih ispitanika iznosi 872,5 minute (14,5 sati). Između grupa nema značajne razlike u trajanju hladne ishemije. Dužina hladne prezervacije u ovom istraživanju nije statistički povezana s pojavom odgođene bubrežne funkcije. Trajanje hladne ishemije interkvartilnog je raspona od 11 – 17 sati, što je uobičajeno trajanje u suvremenoj medicini i smatra se prosječnim vremenom za koje se očekuju uspješni ishodi (21, 22, 26, 30, 33). Istraživanje iz 2012. navodi prosječno trajanje hladne ishemije 15 h i 13 minuta (913

minuta) (41). Neka istraživanja navode trajanja hladne ishemije i preko 30 sati i uz njih se vežu loši posttransplantacijski rezultati (22, 32). Trajanje hladne ishemije kod pacijenata u ovom istraživanju ne približava se tim kritičnim vrijednostima. Rezultati ovog istraživanja u skladu su s trenutnim istraživanjima u svijetu kod transplantacija s kadavera (20, 22, 24, 28). Najkraća hladna ishemija trajala je 7 sati i 45 minuta. Tri su pacijenta imala hladnu ishemiju do 10 sati, što se smatra kratkim vremenom očuvanja. Samo su dva grafta imala hladnu ishemiju dužu od 20 sati (22 sata i 40 minuta, 21 sat i 13 minuta), ali i te vrijednosti ulaze u zadovoljavajuću skupinu. Mnoga istraživanja nisu uspjela dokazati povezanost trajanja hladne ishemije i funkcije grafta (46). Istraživanja također nisu uspjela definirati granice pri kojima se određene patohistološke promjene grafta odvijaju. Presatci s hladnom ishemijom ispod 24 sata prema većini istraživanja imaju vrlo sličnu prognozu. Hladna ishemija kraća od 24 sata smatra se povoljnom (26, 30, 33). Određena istraživanja grupirala su skupine pacijenata prema trajanju ishemije u intervalima od 10 sati (0 – 10, 11 – 20, 21 – 30, više od 30 sati), od 3 sata i slično (24, 28), ali u ovom istraživanju nije bilo potrebe za takvom podjelom zbog uskog interkvartilnog raspona hladne ishemije. Vremenska razlika između najduže i najkraće hladne ishemije iznosi 808 minuta (13 sati i 28 minuta). Pacijentica s najkraćim vremenom hladne ishemije nije imala potrebu za hemodijalizom, pacijent s najdužim trajanjem hladne ishemije primio je dvije poslijeoperacijske hemodijalize prvog i četvrtog dana nakon transplantacije.

Desetero pacijenata podvrgnuto je hemodijalizi nakon transplantacije zbog oslabljene funkcije grafta. Medijan broja dijaliza iznosi 2 (interkvartilnog raspona od 1 do 3) u rasponu 1 do 10 dijaliza, a najčešće je učinjena drugog dana nakon transplantacije (interkvartilnog raspona od 1. do 6. dana) u rasponu 1. do 7. dana zbog loših nalaza *color dopplera* (indeks otpora veći od 0,8). Petero pacijenata zahtijevalo je hemodijalizu već prvi dan nakon operacije. Višestruke hemodijalize tijekom poslijeoperacijskog liječenja zahtijevalo je također 5 pacijenata. Jedan je pacijent imao izrazito više hemodijaliza i produženo bolničko liječenje (10 hemodijaliza od prvog poslijeoperacijskog dana do 20. dana bolničkog liječenja).

Kreatinin i klirens kreatinina parametri su za procjenu funkcije grafta. Serumski kreatinin u prvom se tjednu mjeri svakodnevno, a kod nekih pacijenata i češće. Uspoređene su prve izmjerene i posljednje vrijednosti pred otpust. Prvo mjerenje vrijednosti kreatinina i klirensa kreatinina bez značajne je razlike među skupinama. Medijan kreatinina u prvom mjerenju kod skupine bez odgođene bubrežne funkcije iznosi 545 $\mu\text{mol/L}$, a kod skupine s odgođenom bubrežnom funkcijom 694,5 $\mu\text{mol/L}$. Medijan je vrijednosti kreatinina svih ispitanika 596

mikromol/L. Vrijednosti kreatinina povišene su, što je uobičajeno u ranom poslijeoperacijskom razdoblju. Tijekom desetak dana nakon operacije očekuje se poboljšanje (sniženje vrijednosti kreatinina) kao znak poboljšanja bubrežne funkcije i prihvatanja transplantata. Nema značajne razlike niti u vrijednostima prvog izmjerenog klirensa kreatinina. Klirens kreatinina individualno je izračunat prema indeksu tjelesne mase svakog ispitanika, odnosno prema modificiranoj Cockcroft-Gaultovoj jednadžbi, koja osim kreatinina u obzir uzima i spol pacijenta, tjelesnu visinu i težinu, odnosno indeks tjelesne mase (42–44). Medijan klirensa kreatinina svih ispitanika jest 12 mL/s (12 mL/s u skupini bez odgođene bubrežne funkcije, 10,5 mL/s u skupini s odgođenom bubrežnom funkcijom). U skupini s odgođenom bubrežnom funkcijom kreatinin je tek nešto viši, a klirens kreatinina tek nešto niži. Razlike u prvim mjerenjima tih vrijednosti nisu statistički značajne. Vrijednosti kreatinina i klirensa kreatinina klinički su više, odnosno niže nego kod zdravih bubrega, ali se za vrijeme bolničkog liječenja poboljšavaju kako se uspostavlja funkcija transplantata i prihvaća novi organ u poslijeoperacijskom oporavku pacijenta. Pomoću tih vrijednosti prati se uspješnost prihvatanja bubrežnog transplantata i one u većini slučajeva padaju (kreatinin), odnosno rastu (klirens kreatinina) s uspostavljanjem bolje funkcije grafta (53). Prve vrijednosti služe za usporedbu s kasnijim vrijednostima i procjenu prihvatanja organa te za praćenje preuzima li graft bubrežnu funkciju u dovoljnoj mjeri.

Prvo mjerenje indeksa otpora ne pokazuje statistički značajnu razliku između skupina (0,70 kod pacijenata bez odgođene bubrežne funkcije i 0,78 kod pacijenata s odgođenom bubrežnom funkcijom). Medijan indeksa otpora svih ispitanika jest 0,73, što je zadovoljavajući nalaz *color doppler* ultrazvuka u ranoj poslijeoperacijskoj dijagnostici (28, 29).

U drugom mjerenju izražena je razlika između dviju skupina. Ispitanici s odgođenom bubrežnom funkcijom imaju značajno više vrijednosti kreatinina. Taj rezultat u skladu je s ostalim istraživanjima u kojima skupine s odgođenom bubrežnom funkcijom pokazuju lošiju funkciju grafta, što se očituje višim vrijednostima kreatinina (32, 34).

Drugo mjerenje klirensa kreatinina također pokazuje značajnu razliku između skupina. Medijan klirensa kreatinina u skupini bez odgođene bubrežne funkcije izrazito je viši (35 mL/s) naspram skupine s odgođenom bubrežnom funkcijom, u kojoj je medijan 12,5 mL/s. Osim potrebe za hemodijalizom tijekom 7 dana nakon operacije, visoke vrijednosti kreatinina i nizak klirens kreatinina jasni su pokazatelji poremećene ili oslabljene bubrežne funkcije.

Usporedbom prvih i posljednjih mjerenja jasnije se istaknula razlika između dviju skupina. Posebno je važna usporedba posljednjih vrijednosti jer s obzirom na vremensko razdoblje koje je prošlo nakon transplantacije možemo procijeniti napredak funkcije presatka. Iz drugog mjerenja kreatinina i klirensa kreatinina vidljiva je slabija funkcija bubrežnog presatka kod pacijenata s odgođenom bubrežnom funkcijom. Oni, osim što oligurični (potreba za hemodijalizom), također imaju povišene vrijednosti parametara koji dodatno ukazuju na oslabljenu bubrežnu funkciju.

Indeks otpora u drugom je mjerenju također značajno povoljniji u skupini bez odgođene bubrežne funkcije (medijan 0,78) i, iako je viši nego u prvom mjerenju, unutar je fizioloških granica. Interkvartilni raspon od 0,68 do 0,77 zadovoljavajući je nalaz za pacijente s presađenim bubregom. Pacijenti s odgođenom bubrežnom funkcijom imaju značajno lošiji medijan indeksa otpora (0,87) interkvartilnog raspona 0,72 do 1, s tim da čak 4 pacijenta imaju indeks otpora 1, što je upozoravajući znak i indikacija za detaljnu obradu pacijenta. Indeks otpora viši od 0,8 smatra se lošim prognostičkim znakom i upućuje na patohistološke promjene grafta koje mogu dovesti do odbacivanja organa. Najčešći je uzrok povišenog indeksa otpora, posebno u ranom poslijeoperacijskom razdoblju, akutna tubularna nekroza (28, 29, 38, 39, 40).

Usporedba prvog i drugog mjerenja u skupinama govori nam o prihvaćanju organa i oporavku pacijenta te uspostavljanju bubrežne funkcije. U skupini bez odgođene bubrežne funkcije indeks otpora nije se značajno promijenio (medijan prvog mjerenja 0,70, medijan drugog mjerenja 0,78). Medijan kreatinina značajno je niži u drugom mjerenju (medijan prvog mjerenja jest 545 $\mu\text{mol/L}$) i iznosi 200 $\mu\text{mol/L}$. Ti podatci jasno prikazuju poboljšanje preuzimanja funkcije grafta i povoljnu funkciju transplantata. U istraživanju koje je 2012. godine provedeno na 55 primatelja u KBC-u Osijek koncentracija kreatinina u serumu primatelja pri otpustu iznosila je medijan 273 $\mu\text{mol/L}$, interkvartilnog raspona 67 do 951 $\mu\text{mol/L}$. Osobe s odgođenom bubrežnom funkcijom pri otpustu su imale prosječnu koncentraciju kreatinina medijana 338 $\mu\text{mol/L}$, a kod ispitanika bez odgođene bubrežne funkcije medijan koncentracije kreatinina iznosio je 126 $\mu\text{mol/L}$ (47).

Klirens kreatinina također se poboljšao, medijan je u prvom mjerenju 12 mL/s, a do posljednjeg mjerenja pred otpust povećao se na 35 mL/s. U skupini pacijenata bez odgođene bubrežne funkcije vidno je poboljšanje parametara za procjenu bubrežne funkcije i bolji su nalazi *color doppler* ultrazvuka, što ukazuje na pozitivan poslijeoperacijski tijek, uredan

oporavak i izostanak patohistoloških poremećaja grafta koji su uzrok komplikacija i odbacivanja grafta.

U skupini s odgođenom bubrežnom funkcijom nema značajne razlike između prvih poslijeoperacijskih vrijednosti kreatinina, klirensa kreatinina i indeksa otpora. Indeks otpora u drugom mjerenju prelazi graničnu vrijednost od 0,8 i jasno ukazuje na komplikacije. Medijan prvog mjerenog indeksa otpora iznosi 0,78 i on se do posljednjeg mjerenja povisio na vrijednost 0,87 (interkvartilni raspon 0,72 do 1,0). Iako nije statistički značajna razlika između tih dviju vrijednosti, treba primijetiti da je medijan početnih indeksa otpora već granično povišen, a da je posljedni pred otpust visok i prognostički loš. Treba uzeti u obzir i činjenicu da je 4 transplantiranih imalo indeks otpora 1,0, što ukazuje na minimalan ili nikakav protok.

Vrijednosti kreatinina i klirensa kreatinina blago su se poboljšale, ali ostaju u skupini negativnih prognostičkih vrijednosti. Medijan kreatinina u posljednjem mjerenju jest 578 $\mu\text{mol/L}$, interkvartilnog raspona 231,5 do 1007,5 $\mu\text{mol/L}$. Klirens kreatinina povisio se tek za 2 mL/s i posljednji klirens kreatinina u toj skupini izrazito je nizak (12,5 mL/s). Iako pokazuju blago poboljšanje u odnosu na prve izmjerene vrijednosti, niti jedan od mjerenih parametara ne zadovoljava i upućuje na poremećenu funkciju grafta. Osim potrebe za hemodijalizom, ti pacijenti imaju i druge kliničke znakove poremećene funkcije grafta i imaju povećani rizik za odbacivanje organa te kratkoročno i dugoročno smanjenu funkciju bubrežnog presatka.

Akutna tubularna nekroza povezana je s indeksom tjelesne mase primatelja, starijom dobi te duljinom hladne ishemije i HLA nepodudarnošću. Drugi čimbenici koji potpomažu nastanak akutne tubularne nekroze jesu kardiovaskularne bolesti aterosklerotskog podrijetla donora i primatelja, viša tjelesna masa donora, starija dob donora i dr. (54). S obzirom na to da ne postoje specifični dijagnostički markeri za dokazivanje akutne tubularne nekroze presatka, ovo istraživanje vođeno je činjenicom da *color doppler* ultrazvuk povišenim indeksom otpora ukazuje na razvoj akutne tubularne nekroze. Usporedbom indeksa otpora skupine s odgođenom bubrežnom funkcijom i bez odgođene bubrežne funkcije jasno je da skupina s odgođenom bubrežnom funkcijom ima značajno više vrijednosti indeksa otpora u drugom mjerenju (indeks otpora u drugom mjerenju = 0,87, interkvartilnog raspona 0,72 do 1,0), što ukazuje na razvoj akutne tubularne nekroze (28, 29, 38, 54, 55, 56). Ti ispitanici imali su i povišen indeks tjelesne mase vrijednosti 28,7 kg/m^2 , ali ne postoji statistički značajna razlika u starosti primatelja niti duljini trajanja hladne ishemije, kao ni u nepodudarnosti HLA alela.

Vrijedi spomenuti da je dio pacijenata u skupini bez odgođene bubrežne funkcije također imao povišene indekse otpora ali je presađeni bubreg uredno funkcionirao. Ti nam podaci pokazuju da za dijagnozu akutne tubularne nekroze nije dovoljan samo indeks otpora što je u skladu sa sličnim istraživanjima koji se bave uzrocima i dijagnostikom akutne tubularne nekroze (29, 39).

7. ZAKLJUČCI

Ovim istraživanjem došli smo do sljedećih zaključaka:

1. Odgođena bubrežna funkcija u ovom se istraživanju javlja sličnom učestalošću kao u sličnim istraživanjima objavljenima u posljednjih nekoliko godina.
2. Povezanost trajanja hladne ishemije i odgođene bubrežne funkcije ostaje nejasna. Kao i u većini navedenih istraživanja koja su se bavila tim pitanjem, nije uočena značajna povezanost trajanja hladne ishemije i potrebe za hemodijalizom u prvom tjednu nakon transplantacije.
3. Između dviju skupina nema značajnih razlika u funkciji presatka neposredno nakon transplantacije. Prve vrijednosti kreatinina, klirens kreatinina i indeks otpora ne pokazuju značajnu razliku između pacijenata s odgođenom bubrežnom funkcijom i bez odgođene bubrežne funkcije.
4. Uočena je značajna razlika u funkciji grafta neposredno pred otpust iz bolnice između ispitanika prve i druge skupine. Pacijenti s odgođenom bubrežnom funkcijom imaju značajno lošije vrijednosti kreatinina, klirensa kreatinina i indeksa otpora, što ukazuje na lošiju funkciju bubrežnog transplantata.
5. Pacijenti koji su u prvom tjednu poslijeoperacijskog liječenja podvrgnuti hemodijalizi imali su više vrijednosti indeksa otpora, što upućuje na razvoj akutne tubularne nekroze. Akutna tubularna nekroza ne može se povezati s duljinom trajanja hladne ishemije. Uočili smo povezanost akutne tubularne nekroze i povišenog indeksa tjelesne mase, ali nema značajne povezanosti s ostalim čimbenicima koji se vežu uz nju.

8. SAŽETAK

Ciljevi istraživanja: Ispitati povezanost trajanja hladne ishemije i odgođene bubrežne funkcije, ispitati karakteristike ispitanika i funkciju presatka između skupine s odgođenom bubrežnom funkcijom i skupine bez odgođene bubrežne funkcije.

Nacrt studije: Retrospektivna kohortna studija

Ispitanici i metode: 42 transplantirana pacijenta (52 % muškaraca i 48 % žena) medijana dobi 55 godina. Svi su pacijenti prethodno bili na hemodijalizi. Svi su presatci organi mrtvih donora kojima je dijagnosticirana moždana smrt. Pacijenti su na temelju pojave odgođene bubrežne funkcije podijeljeni u dvije skupine.

Rezultati: Trajanje hladne ishemije medijana je 872,5 minute (14,5 sati) (interkvartilnog raspona 11 sati do 17 sati) i nije statistički povezano s odgođenom bubrežnom funkcijom. 24 % ispitanika ima odgođenu bubrežnu funkciju. Između dviju skupina nema razlike među spolovima, starosti niti nepodudarnosti HLA alela. Indeks tjelesne mase značajno je viši u skupini s odgođenom bubrežnom funkcijom. Indeks otpora, vrijednosti kreatinina i klirens kreatinina u prvom su mjerenju bez značajne razlike u objema skupinama ispitanika, a značajno više vrijednosti indeksa otpora i kreatinina, i značajno niže klirensa kreatinina u drugom mjerenju imaju ispitanici s odgođenom bubrežnom funkcijom. Nepodudarnost HLA alela nije povezana s odgođenom bubrežnom funkcijom. Nije utvrđena povezanost nastanka akutne tubularne nekroze i trajanja hladne ishemije.

Zaključak: Nije utvrđena povezanost trajanja hladne ishemije i odgođene bubrežne funkcije kao ni povezanost razvoja akutne tubularne nekroze s produljenom hladnom ishemijom. Pacijenti s odgođenom bubrežnom funkcijom imali su značajno lošiju bubrežnu funkciju pred otpust iz bolnice. Rezultati istraživanja u skladu su s većinom referenciranih istraživanja.

Ključne riječi: akutna tubularna nekroza, hladna ishemija, odgođena bubrežna funkcija, transplantacija bubrega

9. SUMMARY

Effects of prolonged cold ischemia time on delayed renal graft function

Objectives: The aim of this study was to determine the correlation between cold ischaemia time and delayed graft function. Furthermore, the aim was to compare patients' characteristics and graft functions between two studied groups, as well as to study the correlation between cold ischaemia time and acute tubular necrosis.

Study design: Retrospective cohort study

Patients and methods: This study included 42 patients with kidney transplant (52% male, 48% female). Age median was 55 years. All patients were on dialysis prior to the transplantation. All transplants are from deceased donors with diagnosed brain death. Patients were divided into two groups depending on delayed graft function.

Results: Median of cold ischaemia time is 872.5 min (14.5 hours). There is no significant statistical correlation between cold ischaemia time and delayed graft function. 24% of patients had delayed graft function. There is no difference in sex, age or HLA mismatch between the two groups. Body mass index is significantly higher in patients with delayed graft function. There is no statistically significant difference between resistance index, creatinine levels and creatinine clearance in the first postoperative medical report. In the second report there are significantly higher creatinine levels, higher resistance index and lower creatinine clearance in patients with delayed graft function. HLA mismatch is not significantly connected with delayed graft function. There is no significant correlation between acute tubular necrosis and cold ischaemia time.

Conclusion: Connection between cold ischaemia time and delayed graft function was not determined. The study did not confirm the correlation of cold ischaemia time and acute tubular necrosis. Patients with delayed graft function had significantly worse kidney function when released from the hospital care. Results of this study are in correlation with most referenced works in the field of kidney transplantation.

Key words: acute tubular necrosis, cold ischaemia time, delayed graft function, kidney transplantation

10. LITERATURA

1. Kröpfl D, Novak R, Tucak A, i sur. Rekonstrukcijska urološka kirurgija 1.izdanje Zagreb: Medicinska naklada; 1999.
2. Villeda-Sandoval CI, Rodríguez-Covarrubias F, Martinez AG i sur. The impact of donor-to-recipient gender match and mismatch on the renal function of living donor renal graft recipients. *Gac Med Mex.* 2016;152:645–50.
3. Hrvatska donorska mreža. Povijest transplantacije bubrega u svijetu, 2017. Dostupno na adresi: <http://www.hdm.hr/2016/03/18/povijest-transplantacije-bubrega-u-svijetu/>. Datum pristupa: 16.5.2017.
4. Zhang R. Modern Immunosuppressive Therapy in Kidney Transplantation. *Open J Organ Transpl Surg* 2013;3(2):22–31
5. Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju Hrvatskog liječničkog zbora. Smjernice za transplataciju bubrega i Obrazac za prijavu bolesnika, 2004. Dostupno na adresi: <http://www.hdndt.org/smjernice-transplatacija-bubrega.html/>. Datum pristupa: 16.5.2017.
6. Šitum M, Gotovac J. Urologija. 2.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
7. Korte C, Garber JL, Descourouez JL, Richards KR, Hardinger K. Pharmacists' guide to the management of organ donors after brain death. *Am J Heal Pharm.* 2016;73(22):1829–39.
8. Marsh SGE, Parham P, Barber LD. The HLA: Facts Book. Elsevier Science, 2000.
9. Opelz G, Döhler B. Effect of human leukocyte antigen compatibility on kidney graft survival: comparative analysis of two decades. *Transplantation* 2007 Jul;84(2):137–43.
10. Opelz G, Dohler B. Association of HLA mismatch with death with a functioning graft after kidney transplantation: A collaborative transplant study report. *Am J Transplant* 2012; 12: 3031–3038.
11. Žunec R, Grubić Z, Balen S. Važnost imunogenetike u transplantaciji organa. *Medix* 2011; (92/93): 208–213.
12. Takemoto SK, Terasaki PI, Gjertson DW, Cecka JM. Twelve years' experience with national sharing of HLA-matched cadaveric kidneys for transplantation. *N Engl J Med* 2000; 343: 1078–1084.
13. Foster BJ, Dahhou M, Zhang X, Platt RW, Smith JM, Hanley JA. Impact of HLA mismatch at first kidney transplant on lifetime with graft function in young recipients. *Am J Transplant.* 2014;14(4):876–85.
14. Eurotransplant. About Eurotransplant Dostupno na adresi: https://www.eurotransplant.org/cms/index.php?page=about_brief. Datum pristupa: 16.5.2017.

15. Pasini J. Transplantacija bubrega – očekivanja i još uvijek prisutne dvojbe. *Medix* 2011;17:188–192.
16. Hrvatska donorska mreža. Povijest transplantacije u Hrvatskoj, 2003. Dostupno na adresi : <http://www.hdm.hr/2003/06/17/povijest-transplantacije-u-hrvatskoj/>. Datum pristupa: 16.5.2017.
17. Hrvatska donorska mreža. Transplantacija u Osijeku, 2016. Dostupno na adresi: <http://www.hdm.hr/2016/02/16/transplantacija-u-osijeku/>, Datum pristupa: 16.5.2017.
18. EBL news. Croatia world's no. 1 in organ transplants Dostupno na adresi: <https://eblnews.com/news/croatia/croatia-worlds-no-1-organ-transplants-46756>. Datum pristupa: 16.5.2017.
19. Hashmi S, Poommipanit N, Kahwaji J, Bunnapradist S. Overview of renal transplantation. *Minerva Med.* 2007;98(6):713–29.
20. Beckmann JH, Jackobs S, Klempnauer J. Arterial Reconstruction in Kidney Transplantation. *Tx Med* 2008; 20:7–12.
21. I. Puche-Sanz, J.F. Flores-Martín, F. Vázquez-Alonso Cold ischemia and renal graft survival: a paired analysis comparing first and second grafts from the same donor *Arch. Esp. Urol.* 2016; 69 (3): 121–127.
22. Debout A, Foucher Y, Trébern-Launay K, Legendre C, Kreis H, Mourad G, et al. Each additional hour of cold ischemia time significantly increases the risk of graft failure and mortality following renal transplantation. *Kidney Int.* 2014;87(10):343–9.
23. Opelz G, Döhler B. Multicenter analysis of kidney preservation. *Transplantation.* 2007;83(3):247–53.
24. Kayler LK, Magliocca J, Zendejas I, Srinivas TR, Schold JD. Impact of cold ischemia time on graft survival among ECD transplant recipients: a paired kidney analysis. *Am J Transplant.* 2011;11(12):2647–56.
25. Summers DM, Johnson RJ, Hudson A, Collett D, Watson CJ, Bradley JA. Effect of donor age and cold storage time on outcome in recipients of kidneys donated after circulatory death in the UK: a cohort study. *Lancet.* 2013;381(9868):727–34.
26. Ponticelli C E. Ischaemia-reperfusion injury : a major protagonist in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2014 Jun;29(6):1134–40.
27. Ponticelli C E. The impact of cold ischemia time on renal transplant outcome. *Kidney Int.* 2015;87(2):272–275.

28. Huraib S, Khudair W Al, Ghamdi G Al, Iqbal A. Post Transplant Acute Tubular Necrosis - How Long you can Wait?: a Case Report. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2002;13(1):50–4.
29. Gheisari A, Haghighi M. Diagnostic Value of Doppler Ultrasound in Differentiating Prerenal Azotemia from Acute Tubular Necrosis in Children. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2006;17(2):168–70.
30. Van der Vliet JA, Warlé MC, Cheung CLS, Teerenstra S i sur. Influence of prolonged cold ischemia in renal transplantation. *Clin Transplant.* 2011;25(6):612–7.
31. Heylen L, Naesens M, Jochmans I, Monbaliu D, Lerut E, i sur. The Effect of Anastomosis Time on Outcome in Recipients of Kidneys Donated After Brain Death : A Cohort Study. *American J of Transplant.* 2015;(15)2900–7.
32. Sert I, Colak H, Tugmen C, Dogan SM, Karaca C. The effect of cold ischemia time on delayed graft function and acute rejection in kidney transplantation. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2014;25(5):960–6
33. Siedlecki A, Irish W, Brennan D. Delayed Graft Function in the Kidney Transplant. *Am J Transplant.* 2011 Nov; 11(11): 2279–2296
34. Yarlagadda SG, Coca SG, Garg AX i sur. Marked variation in the definition and diagnosis of delayed graft function: a systematic review. *Nephrol dial transplant* 2008;23:2995–3003.
35. Enhesari A, Mardpour S, Makki Z, Mardpour S. Early ultrasound assessment of renal transplantation as the valuable biomarker of long lasting graft survival: A cross-sectional study. *Iran J Radiol.* 2014;11(1):1–6.
36. Piyasena R V, Hamper UM. Doppler Ultrasound Evaluation of Renal Transplants. *Appl Radiol.* 2010;39(9):23–32.
37. Sudhakar PJ, Malik N, Malik A. Evaluation of a Transplanted Kidney by Doppler Ultrasound. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2008;19(2):232–5.
38. Kolonko A, Wiecek A. The closer the shield, the higher the score: Timing of resistance index measurement and its prognostic impact in kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(10):3677–9.
39. Shebel HM, Akl A, Dawood A, El-Diasty TA, Shokeir AA, Ghoneim MA. Power doppler sonography in early renal transplantation: does it differentiate acute graft rejection from acute tubular necrosis? *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2014;25(4):733–40.
40. Kwiatkowski A, Wszola M, Perkowska-Ptasinska A, Ostrowski K, Domagala P, Fesolowicz S, et al. Influence of preservation method on histopathological lesions of kidney allografts. *Ann Transplant* 2009 Jan-Mar;14(1):10–13.

41. Marušić M, i sur. Uvod u znanstveni rad u medicini. 4. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
42. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976; 16: 31-41.
43. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group *Ann. Intern. Med.* 1999; 130: 461–70.
44. Poggio ED, Wang X, Greene T, Van Lente F, Hall PM. Performance of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault equations in the estimation of GFR in health and in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:459–66.
45. Ivanković D. i sur. Osnove statističke analize za medicinare. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1988.
46. Premasathian N, Avihingsanon Y, A Ingsathit, i sur. Risk factors and outcome of delayed graft function after cadaveric kidney transplantation: a report from the Thai Transplant Registry. *Transplant Proc* 2010;42(supl. 10): 4017–20.
47. P. Lukinac, L. Zibar. Utjecaj odgođene funkcije bubrežnog transplantata na funkciju šest mjeseci nakon transplantacije *Acta Med Croatica*, 2012;66 (supp.2):12–16
48. BMI Classification. Global Database on Body Mass Index. World Health Organization. 2006. Dostupno na adresi: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html. Datum pristupa: 5.6.2017.
49. Lafranca JA, IJermans JN, Betjes MG, Dor FJ. Body mass index and outcome in renal transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine*. 2015;13:111.
50. Chow KM, Szeto CC, Leung CG i sur. Body mass index as a predictive factor for long-term renal transplant outcomes in Asians. *Clin Transplant*. 2006 Sep-Oct;20(5):582–9.
51. Molnar MZ, Streja E, Kovesdy CP i sur. Associations of Body Mass Index and Weight Loss with Mortality in Transplant-waitlisted Maintenance Hemodialysis Patients. *American J of Transplant*. 2011;11(4):725–736.
52. Adekoya AO, Halawa A. Kidneys from deceased elderly donors: Factors associated with adverse outcomes. *Exp Clin Transplant*. 2016;14(1):32–7.
53. Govani MV, Kwon O, Batiuk TD i sur. Creatinine reduction ratio and 24- hour creatinine excretion on postransplant day two: simple and objective tools to define graft function. *J AmSoc Nephrol* 2002; 13: 1645–1649

54. Lechevallier E, Dussol B, Luccioni A, Thirion X i sur. Posttransplantation acute tubular necrosis: risk factors and implications for graft survival. *Am J Kidney Dis.* 1998;32(6):984–91.
55. Weir MR, Lerma EV. *Kidney transplantation : Practical Guide to Management.* New York: Springer; 2014
56. Naesens M, Heylen L, Lerut E, Claes K i sur. Intrarenal Resistive Index after Renal Transplantation. *N Engl J Med.* 2013; 369:1797–1806

11. ŽIVOTOPIS

Damjanović Tena

Datum i mjesto rođenja: 20. svibnja 1992., Đakovo

Obrazovanje:

2007.-2011. Gimnazija Matija Mesić, Slavonski Brod

2011.-2017. Medicinski fakultet Osijek, Osijek

Adresa i telefon: Ulica braće Radić 91, 31410 Strizivojna, 0977992721

Aktivnosti:

2015., 2016. volontiranje u Centru za pružanje usluga u zajednici JA kao i TI, Osijek

2016. sudjelovanje na Kongresu o uključivanju osoba s mentalnim izazovima u zajednicu – „Upoznaj me“