

# Akutna bubrežna ozljeda nakon transplantacije jetre

---

Franušić, Lucija

Master's thesis / Diplomski rad

2019

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:858695>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-13**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Lucija Franušić**

**Akutna bubrežna ozljeda nakon  
transplantacije jetre**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2019.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za gastroenterologiju Kliničke Bolnice Merkur pod vodstvom doc. dr. sc. Anne Mrzljak, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018/2019.

## POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

**AKI** – akutna bubrežna ozljeda (*eng. acute kidney injury*)

**AKI-R** – rizik za razvoj akutne bubrežne ozljede (*eng. acute kidney injury- risk*)

**AKI-I** - bubrežno oštećenje u sklopu akutne bubrežne ozljede (*eng. acute kidney injury-injury*)

**AKI- F** - bubrežno zatajenje u sklopu akutne bubrežne ozljede (*eng. acute kidney injury-failure*)

**ABZ**– akutno bubrežno zatajenje

**TJ** – transplantacija jetre

**KBB** – kronična bubrežna bolest

**ADQI** – Inicijativa za kvalitetu akutne dijalize (*eng. Acute Dialysis Quality Initiative*)

**RIFLE** – akronim: R – rizik (*eng. Risk*), I- ozljeda (*eng. Injury*), F – zatajenje (*eng. Failure*), L- gubitak bubrežne funkcije (*eng. Loss of kidney function*), E – terminalno bubrežno zatajenje (*eng. End stage kidney disease*)

**AKIN**- *eng. Acute Kidney Injury Network*

**KDIGO** – *eng. Kidney Disease Improving Global Outcomes*

**ATN** – akutna tubularna nekroza

**LDLT** – transplantacija jetre živog darivatelja (*eng. living-donor liver transplantations*)

**ERBP** – *eng. European Renal Best Practice*

**MDRD** – *eng. Modification of Diet in Renal Disease*

**GF** – glomerularna filtracija (*eng. glomerular filtration*)

**eGFR** – procijenjena glomerularna filtracija (*eng. estimated glomerular filtration rate*)

**MELD** – zbroj za procjenu terminalnog jetrenog zatajenja (*eng. Model For End- Stage Liver Disease*)

**MELD-Na** – zbroj za procjenu terminalnog zatajenja jetre koji uključuje vrijednost serumskog natrija (*eng. Model For End- Stage Liver disease- Sodium Score*)

**ESLD** - terminalno bubrežno zatajenje (*eng. End stage kidney disease*)

**DCD** - darivatelji umrli od cirkulatorne smrti (*eng. donors deceased after circulatory death*)

**PRS** – post-reperfuzijski sindrom

**BMI** – indeks tjelesne mase (*eng. body mass index*)

**HCV** – virus hepatitisa C

**HBV**- virus hepatitisa B

**ABJ** – alkoholna bolest jetre

**AIB** – autoimuna bolest jetre

**DBJ** – druge bolesti jetre

**HCC** – hepatocelularni karcinom

**NET** – neuroendokrini tumor

**INR** – internacionalni normalizirani omjer (*eng. international normalized ratio*)

**AST** – aspartat-aminotransferaza

**NA** - noradrenalin

**DM** – diabetes melitus, šećerna bolest

**AH** – arterijska hipertenzija

**Na** - natrij

**JIL** - jedinica intenzivnog liječenja

**SSP** – svježe smrznuta plazma

**ANBL** – akutno nadomjesno bubrežno liječenje

**CNI** – kalcineurinski inhibitori (*eng. calcineurin inhibitors*)

**pTJ** – prije transplantacije jetre

**postTJ**- nakon transplantacije jetre

## SADRŽAJ

1.	UVOD.....	1
1.1	Akutna bubrežna ozljeda.....	1
1.2	Transplantacija jetre.....	1
1.3	Bubrežno oštećenje nakon transplantacije.....	3
1.4	Akutna bubrežna ozljeda nakon transplantacije jetre.....	4
1.5	Definiranje i kriteriji AKI-ja.....	5
2.	HIPOTEZA.....	8
3.	CILJEVI RADA.....	9
4.	MATERIJALI I METODE.....	10
4.1	Ispitanici.....	10
4.2	Protokol studije.....	10
4.3	Biokemijski parametri.....	13
4.4	Određivanje bubrežne funkcije.....	13
4.5	Definicija AKI-a.....	13
5.	REZULTATI.....	14
5.1	Dijagnostičke skupine bolesnika.....	14
5.2	Pridružene bolesti i malignomi prije transplantacije.....	15
5.3	Laboratorijski parametri prije transplantacije jetre.....	16
5.4	Perioperativni parametri.....	16
5.5	AKI.....	17
5.6	Preživljenje bolesnika.....	20
6.	RASPRAVA.....	25
7.	ZAKLJUČCI.....	28
8.	ZAHVALE.....	29
9.	LITERATURA.....	30
10.	ŽIVOTOPIS.....	37

## SAŽETAK

### Akutna bubrežna ozljeda nakon transplantacije jetre, Lucija Franušić

**Uvod:** Akutna bubrežna ozljeda (AKI eng. *acute kidney injury*) značajna je komplikacija transplantacije jetre (TJ), a na njezin razvitak utječu brojni faktori. Ciljevi ovog rada bili su odrediti učestalost AKI, istražiti njezinu povezanost s faktorima rizika te istražiti njezin utjecaj na ishod bolesnika nakon transplantacije jetre.

**Metode:** Ova retrospektivno istraživanje uključuje 208 bolesnika koji su podvrgnuti transplantaciji jetre u KB Merkur u razdoblju od listopada 2014. do listopada 2016. godine. Podaci su prikupljeni iz medicinske dokumentacije. AKI je definiran kao porast kreatinina veći od 27  $\mu\text{mol/L}$  tijekom prvih 7 dana nakon transplantacije u odnosu na vrijednosti kreatinina prije transplantacije.

**Rezultati:** Vodeća indikacija za TJ bila je alkoholna bolest jetre (51,4%). Većina transplantiranih razvila je AKI unutar prvih sedam dana (56,7%). Bolesnici koji su razvili AKI imali su više vrijednosti BMI, perioperativno primjenjen veći volumen autologne transfuzije i svježe smrznute plazme, više predtransplantacijske vrijednosti kreatinina, natrija kao i prognostičkih zbrojeva MELD i MELD-Na. Mortalitet unutar prvih 30 dana iznosio je 8,6%. Nije uočena povezanost između 30-dnevnog mortaliteta i razvoja akutne bubrežne ozljede.

**Zaključak:** Naši podaci pokazuju da je akutnu bubrežnu ozljedu razvije više od polovice bolesnika nakon transplantacije jetre. Češće se pojavljuje u bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom i terminalnim stadijem jetrene bolesti prije transplantacije. Akutna bubrežna ozljeda nije povezana s povećanjem mortaliteta unutar 30 dana nakon transplantacije.

**Ključne riječi:** akutna bubrežna ozljeda, transplantacija jetre, komplikacije.

## **SUMMARY**

### **Acute Kidney Injury After Liver Transplantation, Lucija Franušić**

**Background:** Acute kidney injury (AKI) is a significant complication after liver transplantation (LT) with multiple risk factors. The aims of this study were to determine incidence of AKI, to identify correlation between AKI and the risk factors and to assess effect of AKI on patient outcome after LT.

**Methods:** This retrospective study included 208 patients transplanted in KB Merkur between October 2014 to October 2016. The data was acquired from medical documents. AKI after LT was defined as an increase in creatinine levels higher than 27  $\mu\text{mol/L}$  as compared to creatinine levels before LT.

**Results:** Majority of recipients (51,4%) were transplanted due to alcoholic liver cirrhosis. Cumulative incidence of newly developed AKI was 56,7%. Overall risk of AKI development was associated with higher BMI of recipients, higher doses of autologous transfusion and frozen fresh plasma administered during operation, higher creatinine and sodium levels and MELD/MELD-Na scores before the transplantation. Cumulative incidence of 30- day mortality was 8,6% with higher incidence in patients with arterial hypertension. No correlation was established between 30-day mortality and development of AKI.

**Conclusion:** Results show that more than half of the transplanted patients develop AKI. Development of AKI is more common in patents with decreased kidney function and end stage liver disease. AKI has no correlation to 30- day mortality.

**Keywords:** acute kidney injury, liver transplantation, complications.





# 1. UVOD

## 1.1 Akutna bubrežna ozljeda

Akutna bubrežna ozljeda (AKI, *eng. acute kidney injury*) je složen sindrom karakteriziran pogoršanjem bubrežne funkcije, koja može varirati od blagog povišenja serumskog kreatinina do terminalnog bubrežnog zatajenja (1,2).

Pojam AKI zamijenio je izraz akutno bubrežno zatajenje nakon otkrića da bubrežno oštećenje, bez da rezultira zatajenjem bubrežne funkcije, ima kliničku važnost te je povezano s porastom mortaliteta i morbiditeta.

AKI je povezan s brojnim akutnim komplikacijama kao što su volumna preopterećenost, metabolička acidoza i poremećaj elektrolita. Iako se većina s vremenom oporavi, kod dijela pacijenata ipak zaostane trajno bubrežno oštećenje koje se najčešće očituje povišenjem bazalne razine kreatinina (3).

AKI se javlja u 20.9% hospitaliziranih pacijenata te u 31.7% pacijenata u jedinicama intenzivnog liječenja (JIL) (4). AKI je ujedno najčešći uzrok organske disfunkcije u pacijenata u JIL-u te je povezan s produljenjem trajanja hospitalizacije, progresijom kronične bubrežne bolesti te povišenim rizikom od intrahospitalne smrtnosti (5).

## 1.2 Transplantacija jetre

Transplantacija jetre (TJ) danas je metoda liječenja kroničnih jetrenih bolesti, primarnih jetrenih malignoma i akutnog jetrenog zatajenja s odličnim dugoročnim ishodima (6). Zahvaljujući napretcima kirurške tehnike, razvoju učinkovitih imunosupresivnih protokola te adekvatnom probiru pacijenata, transplantacija jetre postala je standard u liječenju uznapredovalih parenhimskih bolesti jetre. Procijenjuje se da je do danas učinjeno oko 80,000 zahvata transplantacije jetre u svijetu (7).

Bolesti koje dovode do terminalne faze jetrenog zatajenja uključuju kronične virusne hepatitise (hepatitis B virus, hepatitis C virus), alkoholnu bolest jetre, ne-alkoholnu masnu

bolest jetre, autoimuni hepatitis, metaboličke poremećaje poput Wilsonove bolesti i hemokromatoze te kolestatske jetrene bolesti - primarni bilijarni kolangitis i primarni sklerozantni kolangitis (8,9).

Nerijetko je ciroza jetre komplicirana postojanjem hepatocelularnog karcinoma (HCC). HCC nije kontraindikacija za transplantacijsko liječenje ukoliko se radi o tumorima unutar veličinom i brojem dozvoljenih kriterija (npr. Milanski, San Francisco kriteriji) (10).

Nadalje, akutno zatajenje jetre indikacija je za hitnu transplantaciju jetre. Akutno jetreno zatajenje mogu uzrokovati lijekovi ili se može razviti u sklopu fulminantnog autoimunog hepatitisa, fulminantnog hepatitisa B, akutnog Budd-Chiarijevog sindroma ili Wilsonove bolesti.

Apsolutne kontraindikacije za transplantacijsko liječenje jasno su definirane i uključuju: moždanu smrt, ekstrahepatalnu malignu bolest, aktivnu nekontroliranu infekciju, teško kardiopulmonalno oboljenje i nemogućnost pridržavanja imunosupresivnom režimu.

Istovremeno, relativne kontraindikacije za transplantaciju kontinuirano se smanjuju. Primjerice rimjerice zahvaljujući razvoju potentnih antiviralnih lijekova kronični hepatitis B i C kao i HIV više nisu zapreka za transplantacijsko liječenje. Druge relativne kontraindikacije vrlo često ovise o transplantacijskom centru te uključuju kolangiocelularni karcinom, trombozu portalne vene i stariju životnu dob. Također, većina centara zahtjeva najmanje 6 mjeseci apstinencije od alkohola kod oboljelih od alkoholne bolesti jetre (8,9).

Preživljenje presatka i bolesnika nakon transplantacije većinom ovisi o supresiji imunološkog sustava primatelja (11). Budući da je imunosupresivna terapija doživotna, bolesnici su nakon transplantacije pod povećanim rizikom od razvoja nuspojava ovih lijekova koje uključuju: metaboličke, bubrežne, infektivne i neoplastičke komplikacije (11-13). Ipak, aloreaktivnost je najizraženija u prvim tjednima nakon transplantacije što s vremenom dopušta smanjenje doza imunosupresivnih lijekova.

Uobičajeni imunosupresivni režim uključuje kombinaciju kortikosteroida, kalcineurinskog inhibitora (ciklosporin ili takrolimus) i antimetabolita (azatioprin ili mofetil mikofenolat) (11). U trenu transplantacije indukcija se postiže visokim dozama glukokortikoida ili/i antitimocitnog globulina ili monoklonskih protutijela, nakon čega se nastavlja trojna imunosupresivna terapija kombinacijom glukokortikoida, mofetil

mikofenolata i kalcineurina, čiji omjeri su podložni doživotnim promjenama ovisno o potrebama bolesnika (11).

Komplikacije nakon transplantacije su brojne. U ranom periodu nakon transplantacije (<6 mjeseci nakon OTJ) komplikacije su najčešće vezane uz operativni zahvat i uključuju krvarenje, primarnu disfunkciju presatka, trombozu jetrenog krvožilja, pojavu bilijarnih striktura ili bilijarnog *leak*-a te akutnu bubrežnu ozljedu. U ovom periodu također se javlja akutno stanično odbacivanje kao i oportunističke infekcije, oboje kao posljedica neadekvatne imunosupresije.

U kasne komplikacije (>6 mjeseci nakon TJ) ubrajaju se: recidiv osnovne bolesti (HBV, HCV, PSC, PBC, NASH, AIH, HCC, CCC, alkoholna bolest jetre), pojava metaboličkog sindroma ili njegovih sastavnica, kronično odbacivanje, bilijarne strikture, pojava *de novo* malignoma, neurotoksičnost i nefrotoksičnost vezana uz kroničnu imunosupresivnu terapiju te razvoj uobičajenih infekcija.

### **1.3 Bubrežno oštećenje nakon transplantacije**

Posljednjih desetljeća došlo je do značajnog poboljšanja preživljenja presatka i bolesnika, no bubrežna disfunkcija i dalje ostaje značajna komplikacija nakon TJ.

Oštećenje bubrežne funkcije nakon TJ je često i u značajnoj mjeri pridonosi morbiditetu i mortalitetu transplantiranih bolesnika (14,15). Prezentira se u obliku akutne bubrežne ozljede ili kronične bubrežne bolesti.

Incidencija akutne bubrežne ozljede nakon TJ kreće se od 40-70%. (16) Najčešće je uzrokovana ishemijom s posljedičnom nekrozom bubrežnih tubula, imunosupresivnim lijekovima i infekcijama u prvim tjednima nakon transplantacije (17).

Incidencija kronične bubrežne bolesti nakon TJ kreće se u rasponu od 20-80%, a mortalitet takvih bolesnika povišen je 4.55 puta u odnosu na transplantiranu populaciju koja nije razvila kronično bubrežno oštećenje (14, 15).

Mnogi faktori mogu doprinijeti razvitku KBB-i, no najvažnijima se smatraju kalcineurinski inhibitori (CNI) koji danas čine osnovu imunosupresivnih protokola nakon TJ.

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

#### **1.4 Akutna bubrežna ozljeda nakon transplantacije jetre**

AKI je česta postoperativna komplikacija transplantacije jetre (TJ). U vrijeme prvih TJ AKI se pojavljivao u gotovo 95% transplantiranih (18). Nakon uvođenja MELD zbroja (Model for End-Stage Liver Disease), kao temeljne ljestvice za raspodjelu stupnja jetrenog oštećenja, incidencija AKI-ja poslije LT-a se spustila na 11-68%, sa širokim rasponom kao posljedicom nedostatka jedinstvene definicije AKI-ja (16, 19-21).

Etiologija ove bolesti je multifaktorijalna, a brojne dosadašnje studije ukazale su na postojanje brojnih rizičnih čimbenika za razvoj AKI-a nakon TJ. Rizični faktori za razvoj AKI-ja poslije TJ mogu se podijeliti na a) preoperacijske, b) intraoperacijske i c) postoperacijske (22-24).

- a) U rizične faktore prije transplantacije ubrajaju se visok MELD (zbroj za procjenu terminalnog jetrenog zatajenja, *eng. Model For End- Stage Liver Disease* ), preegzistentna bubrežna ozljeda, hepatorenalni sindrom i lijekovi.
- b) Tijekom operacije može nastati ishemijsko-reperfuzijska ozljeda uz razvoj post-reperfuzijskog sindroma (PRS) koja također povećava rizik za nastanak AKI-ja. PRS je povezan sa intraoperativnim zbivanjima kao što su pad srednjeg arterijskog tlaka, hemodinamske aritmije i potreba za inotropnim lijekovima tijekom transplantacije (25). PRS pogoduje nastanku multiorganskog oštećenja, naročito direktnog oštećenja bubrega te smrti stanica tubula.
- c) Osim toga, bubrežno oštećenje može biti povezano sa stanjima nakon transplantacije kao što su: disfunkcija grafta, reoperacija, bakterijska infekcija, sepsa i akutna toksičnost uzrovana lijekovima npr. antibioticima, kalcineurinskim inhibitorima (26-30).

Sve veći broj dokaza povezuje AKI nakon TJ s lošijim kratkoročnim i dugoročnim preživljenjem presatka kao i primatelja (19, 32, 33). AKI je prepoznat kao značajan rizični faktor za de novo razvoj kronične bubrežne bolesti (KBB), te se povezuje s produženjem trajanja hospitalizacije, povećanom potrošnjom zdravstvenih resursa i troškova hospitalizacije (31-36).

## 1.5 Definiranje i kriteriji AKI-ja

S ciljem uniformiranja značenja AKI-ja osmišljene su brojne definicije bazirane isključivo na razini serumskog kreatinina i količini izlučenog urina. Prvenstveno se koriste za identifikaciju bolesnika s AKI-jem u epidemiološkim istraživanjima jer u kliničkoj procjeni i terapijskim postupcima imaju ograničenu vrijednost.

Trenutačno ne postoji univerzalni koncenzus o definiranju AKI-ja. Inicijativa za kvalitetu akutne dijalize (ADQI, *eng. Acute Dialysis Quality Initiative*) osmislila je RIFLE klasifikaciju, osmišljenu kao akronim: R – rizik (*eng. Risk*), I- ozljeda (*eng. Injury*), F – zatajenje (*eng. Failure*), L- gubitak bubrežne funkcije (*eng. Loss of kidney function*), E – terminalno bubrežno zatajenje (*eng. End stage kidney disease*) (37).

RIFLE klasifikacija temeljena je na serumskom kreatininu i količini izlučenog urina. Prema toj klasifikaciji pad bubrežne funkcije mora se očitovati unutar prvih 7 postoperativnih dana i trajati najmanje 24 sata.

Prema toj klasifikaciji AKI se dijeli u 3 stupnja težine: **rizik, ozljeda i zatajenje** te dvije kategorije ishoda: **gubitak bubrežne funkcije i terminalno bubrežno zatajenje**. Ove su smjernice naknadno revidirane od strane AKIN (Acute kidney injury network) i KDIGO (Kidney disease improving global outcomes) grupe (38). Podjele prema različitim klasifikacijama prikazane su u tablici 1.

**Tablica 1.** Definiranje AKI ovisno o promjeni serumskog kreatinina prema RIFLE, AKIN i KDIGO smjernicama (modificirano prema radu autora Rin Shin et al.. naziva Prediction and Prevention of Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery) (39).

Kriteriji	RIFLE	AKIN	KDIGO
Datum objave	2004	2007	2012
Vremenski interval	Dijagnoza i stupnjevanje (staging) unutar 1-7 dana	Dijagnoza unutar 48h, stupnjevanje unutar 7 dana	Dijagnoza: 50% povišenje unutar 7 dana ili $\geq 0.3$ mg/dL ( $26.5 \mu\text{mol/L}$ ) unutar 48 h
1. stupanj (R-rizik)	Povišenje serumskog kreatinina 1.5-1.9x iznad bazalne vrijednosti	Povišenje serumskog kreatinina 1.5-1.9x iznad bazalne vrijednosti ili povišenje $\geq 0.3$ mg/dL ( $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ )	Povišenje serumskog kreatinina 1.5-1.9x iznad bazalne vrijednosti (unutar 7d) ili povišenje $\geq 0.3$ mg/dL ( $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ ) (unutar 48 h)
2. stupanj (I-injury/ ozljeda)	Povišenje serumskog kreatinina 2-2.9x iznad bazalne vrijednosti	Povišenje serumskog kreatinina 2-2.9x iznad bazalne vrijednosti	Povišenje serumskog kreatinina 2-2.9x iznad bazalne vrijednosti
3. stupanj (F-failure /zatajenje)	Povišenje serumskog kreatinina 3x iznad bazalne vrijednosti ili povišenje serumskog kreatinina $\geq 4.0$ mg/dL ( $350 \mu\text{mol/L}$ ) sa aktunim porastom od $\geq 0.5$ mg/dL ( $44 \mu\text{mol/L}$ )	Povišenje serumskog kreatinina 3x iznad bazalne vrijednosti ili povišenje serumskog kreatinina $\geq 4.0$ mg/dL ( $350 \mu\text{mol/L}$ ) sa aktunim porastom od $\geq 0.5$ mg/dL ( $44 \mu\text{mol/L}$ )	Povišenje serumskog kreatinina 3x iznad bazalne vrijednosti ili povišenje serumskog kreatinina $\geq 4.0$ mg/dL ( $350 \mu\text{mol/L}$ )

Ipak postoje brojna ograničenja KDIGO smjernica za AKI koja se također mogu primjeniti na starije kriterije kao što je RIFLE. Značajno ograničenje predstavlja nedostatak razlikovanja etiologije AKI-ja.

Netočno je tretirati AKI kao jedinstvenu bolest. Postoje značajne razlike između ozljede bubrega kao posljedice hemodinamskog poremećaja (prerenalni tip) i npr. akutne tubularne nekroze (ATN) (38). Takva evaluacija je važna jer postoje reverzibilni uzroci, kao što je opstrukcija, koji zahtijevaju specifične intervencije te imaju bolji dugoročni ishod i prognozu.

Korištenje vrijednosti volumena izlučenog urina kao jednog od glavnih parametara također predstavlja značajno ograničenje KDIGO smjernica jer kratkotrajni periodi oligurije mogu biti posljedica dehidracije odnosno neadekvatne volumne nadoknade, a ne bubrežne ozljede (40).

Za razliku od količine izlučenog urina kreatinin je snažan prediktor mortaliteta u jedinici intenzivnog liječenja (JIL) (41). Individualno određivanje bazalne razine kreatinina predstavlja još jedno ograničenje definiranja AKI-ja. Nemoguće je izračunati veličinu promjene razine serumskog kreatinina bez poznate bazalne razine kreatinina individualno kod svakog pacijenta.



## **2. HIPOTEZA**

Kako u Hrvatskoj raste broj bolesnika s transplantacijom jetre, tako i akutna bubrežna ozljeda postaje sve učestaliji klinički problem. AKI nakon TJ se do sada pristupalo sporadično i navedeno područje je slabo istraženo.

Hipoteza ovog rada jest da će akutna bubrežna ozljeda nakon transplantacije jetre biti česta te da će utjecati na rani mortalitet bolesnika.

### 3. CILJEVI RADA

Primarni cilj ovog rada je otkriti učestalost razvoja akutne bubrežne ozljede unutar 7 dana nakon transplantacije jetre.

Sekundarni ciljevi uključuju:

1. istražiti povezanost razvoja AKI-ja sa etiologijom jetrene bolesti (AJB, AIB, HCV, HBV, DBJ) i tumorom jetre,
2. istražiti povezanost razvoja AKI-ja sa komorbiditetima kao što su AH, DM, KBB,
3. istražiti povezanost razvoja AKI-ja sa demografskim podacima kao što su dob, spol, BMI,
4. istražiti povezanost razvoja AKI-ja sa predtransplantacijskim laboratorijskim, parametrima, MELD i MELD-Na scorom i intraoperacijskim varijalamaa (izgubljeni volumen, nadoknada volumena i potpora vazopresorima),
5. usporediti učestalost ANBL prije i nakon transplantacije,
6. otkriti povezanost razvoja AKI-ja sa 30-dnevnim mortalitetom.

## **4. MATERIJALI I METODE**

### **4.1 Ispitanici**

Ovo istraživanje je provedeno u obliku retrospektivne studije u Kliničkoj bolnici Merkur na skupini od 208 konsektivnih bolesnika u kojih je u KB Merkur izvršena prva transplantacija jetre u razdoblju od 02.10.2014. godine do 30.09.2016. godine. Podaci su dobiveni iz bolničke medicinske dokumentacije. Svi pacijenti koji sudjeluju u studiji dali su pismenu suglasnost za korištenje podataka.

### **4.2 Protokol studije**

#### **Uključni kriteriji**

- Bolesnici stariji od 18 godina
- Bolesnici u kojih je izvedena prva transplantacija jetre.

#### **Isključni kriteriji**

Bolesnici mlađi od 18 godina te bolesnici sa prethodnom transplantacijom solidnih organa (jetre, bubrega ili multiorganih transplantacija).

Kod bolesnika koji su zadovoljili uključne kriterije za studiju prikupljeni su podaci o demografskim, kliničkim i laboratorijskim parametrima prije transplantacije kao i u definiranom periodu od 7 dana nakon TJ.

Podaci prije transplantacije obuhvaćali su:

1. dob i spol primatelja
2. težina, visina i BMI primatelja
3. etiologiju bolesti jetre primatelja
4. predtransplantacijske konkomitantne bolesti (šećernu bolest, arterijsku hipertenziju, kronično bubrežno zatajenje)
5. virusni status (virus hepatitisa B, virus hepatitisa C)

6. prisutnost maligne bolesti i njezin tip (npr. hepatocelularni karcinom, kolagiocelularni karcinom, neuroendokirni tumor i dr.)
7. vrijednosti kreatinina u serumu ( $\mu\text{mol/L}$ )
8. vrijednosti bilirubina u serumu ( $\mu\text{mol/L}$ )
9. vrijednosti internacionalnog normaliziranog omjera (*eng.* international normalized ratio - INR)
10. vrijednosti natrija u serumu ( $\mu\text{mol/L}$ )
11. MELD
12. MELD-Na
13. vrijednosti glomerularne funkcije bubrega (eGFR)
14. potrebu za hemodijalizom prije transplantacije

MELD bodovni sustav je sustav procjene tromjesečnog rizika od smrtnog ishoda bolesnika s cirozom jetre (42). Izračun MELD-a za pojedinačnog kandidata bazira se na vrijednosti tri laboratorijska parametra u serumu (bilirubina, kreatinina i INR-a) prema niže navedenoj formuli:

$$\mathbf{MELD} = 0.957 \times \log(\text{kreatinin mg/dL}) + 0.378 \times \log(\text{bilirubin mg/dL}) + 1.120 \times \log(\text{INR}) + 0.643$$

Objašnjenje formule: MELD se množi sa 10 i zaokružuje na najbliži cijeli broj. Vrijednosti MELD-a kreću se od 6 do 40. Maksimalna vrijednost MELD-a je 40, a više vrijednosti se prilagođavaju na 40 (42). Više vrijednosti MELD-a upućuju na teže stanje bolesnika i urgentniju potrebu za transplantacijom.

MELD-Na je unaprijeđena verzija MELD bodovnog sustava koji uključuje četiri laboratorijska parametra u serumu (bilirubina, kreatinina, INR-a i natrija) prema niže navedenoj formuli:

$$\mathbf{MELD-Na} = \mathbf{MELD} - \mathbf{Na}^* - [0.025 \times \mathbf{MELD} \times (140 - \mathbf{Na})] + 140$$

\*Vrijednost natrija u serumu upisuje se u vrijednosti 125-140  $\mu\text{mol/L}$  (npr. ukoliko je vrijednost natrija  $<125 \mu\text{mol/L}$  u formulu se uvrštava vrijednost od 125  $\mu\text{mol/L}$ )

Intraoperativno praćeni su sljedeći parametri nadoknade volumena:

1. Volumen homologne transfuzije (mL)
2. Volumen autologne transfuzije (mL)
3. Volumen svježe smrznute plazme (mL)
4. Volumen kristaloidnih otopina (mL)
5. Volumen koloidnih otopina (mL)
6. Volumen albumina (mL),

te sljedeće vrijednosti:

7. gubitak krvi (mL),
8. maksimalna primjenjena količina noradrenalina (mcg/min).

Tijekom prvih sedam dana nakon transplantacije svakodnevno su praćeni sljedeći parametri:

1. vrijednosti aspartat aminotransferaze (AST) u serumu ( $\mu\text{mol/L}$ )
2. vrijednost kreatinina u serumu ( $\mu\text{mol/L}$ )
3. potreba za hemodijalizom
4. duljina trajanja hemodijalize

Svi bolesnici u studiji nakon TJ imali su sličan imunosupresivni protokol koji se je inicijalno sastojao od kortikosteroida, mikofenolne kiseline i kalcineurinskog inhibitora (ciklosporina ili takrolimusa). Odabir tipa kalcineurinskog inhibitora temeljio se na odluci liječnika prisutnih prilikom transplantacije.

Dugoročno su praćeni sljedeći podatci:

1. letalni ishod unutar prvih 30 dana
2. preživljenje bolesnika

### 4.3 Biokemijski parametri

Svi biokemijski parametri korišteni u studiji određeni su u biokemijskom laboratoriju KB Merkur, dok su svi virološki parametri određeni u serološkom i molekularnom laboratoriju Zavoda za transfuziju, Petrova, Zagreb.

### 4.4 Određivanje bubrežne funkcije

Za procjenu glomerularne filtracije (eGFR) u studiji je korištena Modification of Diet in Renal Disease Study Group (MDRD) formula koja se temelji na vrijednostima kreatinina u serumu (23).

Veličina eGFR određena je pomoću sljedeće formule:

$$eGFR \text{ (mL/min/1.73m}^2\text{)} = 32788 \times (\text{kreatinin u serumu } (\mu\text{mol/L}))^{-1.154} \times (\text{dob u godinama})^{-0.203} \times (0.742 \text{ kod žena})$$

### 4.5 Definicija AKI-a

Za potrebe ovog rada AKI je definirana kao porast kreatinina veći od 27  $\mu\text{mol/l}$  tijekom prvih 7 dana nakon transplantacije u odnosu na vrijednosti kreatinina prije transplanatcije

## 5. REZULTATI

U studijskom periodu transplantirano je 234 bolesnika. Uključne kriterije studije zadovoljilo je 208 bolesnika, budući da je 26 bolesnika bilo prethodno već transplantirano. Ispitanici, 74% muškaraca i 26% žena, su bili prosječne dobi  $56 \pm 10$  godina. Demografski parametri ispitivane skupine prikazani su u Tablici 2.

**Tablica 2.** Demografski podatci svih transplantiranih bolesnika u studiji

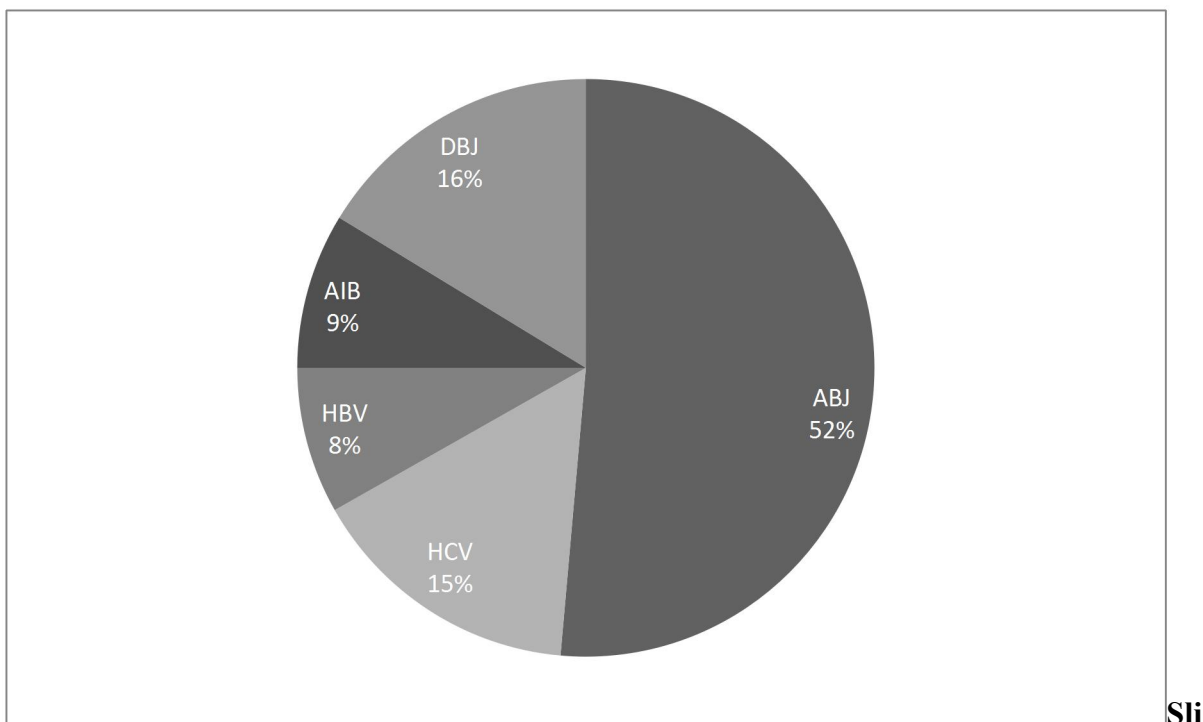
	<b>Dob (g.)</b>	<b>Težina (kg)</b>	<b>Visina (cm)</b>	<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>
<b>Srednja vrijednost</b>	56,6	80,3	174	26,4
<b>Standardna devijacija</b>	10,3	17,7	9,7	4,5

### 5.1 Dijagnostičke skupine bolesnika

Bolesnici (n=208) su prema indikacijama za transplantaciju temeljem bolesti jetre podijeljeni u 4 etiološke skupine (Slika 1):

1. alkoholna bolest jetre (ABJ; 51,4 %)
2. virusne bolesti jetre uzrokovane virusom hepatitisa C (HCV; 15,4 % ) ili hepatitisa B (HBV; 8,2 %)
3. autoimune bolesti jetre (AIB; 8,7%) koje su uključivale autoimuni hepatitis, primarni sklerozantni kolangitis, primarnu bilijarnu cirozu
4. druge bolesti jetre (DBJ; 16,3%)

Dijagnoza drugih jetrenih bolesti predstavljala je heterogenu skupinu bolesnika koji se po dijagnozama nisu svrstali u jednu od triju prethodno navedenih dijagnoza. Tu skupinu čine bolesnici s akutnim zatajenjem jetre, kriptogenom cirozom jetre, metaboličkim bolestima jetre i primarnim ili sekundarnim tumorima jetre bez postojanja kronične parenhimne bolesti jetre.



**ka 1.** Skupine transplantiranih bolesnika prema indikaciji za transplantaciju jetre

## 5.2 Pridružene bolesti i malignomi prije transplantacije

28,4% bolesnika prije TJ liječeno je radi šećerne bolesti (DM), a 27,9% bolesnika radi arterijske hipertenzije (AH) te čak 35,6% je bolovalo od tumora jetre (HCC, NET, drugi rijetki tumori). Učestalost pridruženih bolesti prije transplantacije prikazana je u tablici 3.

Kod 1,5% bolesnika prije transplantacije bilo je primjenjeno akutno nadomjesno bubrežno liječenje (ANBL).

**Tablica 3.** Pridružene bolesti i malignomi prije transplantacije

	<b>AH</b>	<b>DM</b>	<b>KBB</b>	<b>Tumor jetre</b>
<b>Učestalost (%)</b>	27,9	28,4	10,6	35,6



### 5.3 Laboratorijski parametri prije transplantacije jetre

Prije transplantacije prosječna vrijednost eGFR iznosila je  $89,7 \pm 59,3$  (mL/min/1.73m<sup>2</sup>). Prilikom transplantacije prosječan MELD iznosio je  $17,1 \pm 7,9$ , a prosječan MELD-Na  $19,6 \pm 8$ . Laboratorijski parametri bolesnika prije transplantacije jetre prikazani su u Tablici 4.

**Tablica 4.** Laboratorijski parametri prije transplantacije jetre

	<b>Srednja vrijednost (<math>\pm</math> SD)</b>
<b>Bilirubin (<math>\mu</math>mol/L)</b>	105,7 $\pm$ 149
<b>Kreatinin (<math>\mu</math>mol/L)</b>	100,6 $\pm$ 78,3
<b>INR</b>	1,6 $\pm$ 0,6
<b>Na (mmol/L)</b>	135,3 $\pm$ 4,9
<b>eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>)</b>	89,7 $\pm$ 47,5
<b>MELD</b>	17,2 $\pm$ 7,86
<b>MELD-Na</b>	19,5 $\pm$ 8

### 5.4 Perioperativni parametri

Parametri praćeni tijekom operativnog zahvata i boravka u JIL unutar prvih 7 dana poslije transplantacije uključivali su: intraoperativni gubitak krvi, nadomjesnu terapiju transfuzijom autologne i homologne krvi, svježe smrznutom plazmom (SSP), kristaloidnim i koloidnim otopinama i 6% otopinom albumina te vazoaktivnu potporu noradrenalinom (NA). Intraoperativno 55,8% bolesnika je primilo noradrenalin u sklopu vazoaktivne potpore. Srednje vrijednosti i median (raspon) navedenih parametara prikazane su u tablici 5.

**Tablica 5.** Parametri tijekom operativnog zahvata- volumeni intraoperativnog gubitak krvi i nadomjesne terapije izgubljenog volumena

	<b>Srednja vrijednost (<math>\pm</math> SD)</b>	<b>Medijan (uz raspon)</b>
<b>Intraoperativni gubitak krvi (mL)</b>	7197,1 $\pm$ 10336	5750 (1-139415)
<b>Transfuzija- autologna krv (mL)</b>	1070,1 $\pm$ 1126,1	925 (0-4750)
<b>Transfuzija- homologna krv (mL)</b>	1171,1 $\pm$ 1041,2	905 (0-5870)
<b>Transfuzija- ukupno (mL)</b>	2229,1 $\pm$ 1544,7	1995 (0-7880)
<b>SSP (mL)</b>	2190,6 $\pm$ 1579,8	2050 (0-12450)
<b>Kristaloidi (mL)</b>	5197 $\pm$ 2912	5000 (560-40000)
<b>Koloidi (mL)</b>	1732,7 $\pm$ 930,1	1675 (0-7500)
<b>6% albumini (mL)</b>	795 $\pm$ 768,2	750 (0-1000)

## 5.5 AKI

AKI se unutar prvih 7 dana poslije transplantacije razvio u 118 (56,7%) pacijenata, nakon transplantacije ANBL bilo je primjenjeno u 3,4% bolesnika.

Bolesnici koji su razvili AKI značajno su se razlikovali od skupine bolesnika bez AKI po sljedećim parametrima: imali su viši BMI, više vrijednosti perioperativnih parametara, uključujući volumen autologne i ukupne transfuzije te volumen SSP te su imali više predtransplantacijske razine kreatinina, natrija, više vrijednosti prognostičkih zbrojeva MELD i MELD-Na. i niže vrijednosti eGFR-a. Međusobno se nisu razlikovali po dobi, predtransplantacijskim vrijednostima bilirubina i INR-a niti dozama noradrenalina primjenjenog tijekom operacije. Vrijednosti navedenih parametara prikazane su u tablici 6.

**Tablica 6.** Vrijednosti parametara uspoređenih između skupine pacijenata koji su razvili AKI (AKI) i onih koji nisu (bez AKI)

	<b>AKI</b> <b>(sr±SD)</b>	<b>bez AKI</b> <b>(sr±SD)</b>	<b>p- vrijednost</b>
<b>Dob (g.)</b>	56,2±10,5	57,2±10,1	0,51
<b>BMI</b>	26,9±4,9	25,5±3,8	0,026
<b>Bilirubin pTJ</b> <b>(μmol/L)</b>	121,4±168,8	85,1±119,5	0,081
<b>Kreatinin p TJ</b> <b>(μmol/L)</b>	114,1±91,4	82,7±52,1	0,004
<b>eGFR pTJ</b> <b>(mL/min/1.73m<sup>2</sup>)</b>	82,6±51,3	99,1±40,5	0,013
<b>Na pTJ (mmol/L)</b>	134,5±5,5	136,6±3,4	0,028
<b>INR pTJ</b>	1,7±0,6	1,6±0,6	0,2
<b>MELD</b>	18,3±8,1	15,6±7,3	0,011
<b>MELD-Na</b>	21,4±8,2	17±7,1	0,0002
<b>Intraoperativni</b> <b>gubitak krvi (mL)</b>	7923,3±12906,7	6169,6±4636,7	0,24
<b>Transfuzija-</b> <b>autologna krv</b> <b>(mL)</b>	1268,3±1144,4	789,7±1043,7	0,003
<b>Transfuzija-</b> <b>homologna krv</b> <b>(mL)</b>	1215,6±1015,3	1107,1±1080,2	0,48
<b>Tranfuzija-</b>	2473,1±1564,8	1884,1±1456,3	0,008

<b>ukupno (mL)</b>			
<b>SSP (mL)</b>	2437,5±1665	1843,8±1388,9	0,009
<b>Kristaloidi (mL)</b>	5229,6±3451,4	5150,4±1910,1	0,85
<b>Koloidi (mL)</b>	1840,7±882,6	1580±980,6	0,05
<b>6% albumini (mL)</b>	854,7±944,4	710,4±395,7	0,19

\*vrijednosti označene sivom pozadinom se statistički značajno razlikuju između skupina AKI i bez AKI

Bolesnici s AKI-om imali su statističko značajno više srednje vrijednosti kreatinina u svih prvih sedam dana u odnosu na pacijente bez AKI-a (Tablica 6). Kretanja kreatinina i AST prvih 7 dana nakon transplantacije prikazana su u tablici 7.

**Tablica 7.** Prosječne vrijednosti (±SD) kreatinina i AST prvih 7 dana nakon transplantacije

<b>Dan</b>	<b>Kreatinin (μmol/L)</b>	<b>AST (U/L)</b>
<b>1</b>	104,5±56,1	900,5±1160,5
<b>2</b>	117,7±77,5	471,7±652,8
<b>3</b>	105,2±64,3	201,1±246,2
<b>4</b>	96,7±62,1	136,3±184,7
<b>5</b>	92,6±55,7	96,7±79,2
<b>6</b>	91,1±49,5	91,1±49,5
<b>7</b>	91,4±52,5	91,4±52,5

Kod bolesnika koji su razvili AKI nije zabilježena razlika u spolu, komorbiditetima prije transplantacije (AH, DM, KBB), etiologiji jetrene bolesti (ABJ, HCV), postojanju tumora jetre i intraoperativnim parametrima. Vrijednosti navedenih parametara prikazane su u tablici 8.

**Tablica 8.** Vrijednosti parametara uspoređenih između skupine pacijenata koji su razvili AKI (AKI) i onih koji nisu (bez AKI)

	<b>AKI</b> <b>n (%)</b>	<b>bez AKI</b> <b>n (%)</b>	<b>p- vrijednost</b>
<b>spol (M/F )</b>	89/29 (57,79/53.7%)	65/25 (42,21/46,3%)	0.60
<b>AH</b>	33 (56,90%)	25 (43.1%)	0.98
<b>DM</b>	30 (50,85%)	29 (40,15%)	0.28
<b>KBB</b>	13 (59,1%)	9 (40,9%)	0,81
<b>ABJ</b>	62 (57,94%)	45 (42,06%)	0,72
<b>HCV</b>	18 (56,25%)	14 (43,75%)	0,95
<b>Tumor jetre</b>	36 (48,65%)	38 (51,35%)	0,08
<b>NA (mg/mL)</b>	70 (63,64%)	40 (36,36%)	0,13

## 5.6 Preživljenje bolesnika

Mortalitet tijekom 30 dana poslije transplantacije iznosio je 8,6%, što se odnosilo na 7,8% muškaraca i 11,1% u žena.

Pacijenti umrli unutar prvih 30 dana poslije transplantacije imali su statistički značajno povišenu predtransplantacijsku vrijednost natrija. Tijekom operacije su primili veće ukupne doze transfuzije i SSP. Sedmog postoperativnog dana su imali više vrijednosti serumskog AST-a i kreatinina, dok su svih prethodnih dana između izmjenjenih vrijednosti pojedinih skupina nije bilo razlike. Vrijednosti navedenih parametara prikazane su u tablici 9.

**Tablica 9.** Vrijednosti parametara uspoređenih između skupine pacijenata koji su umrli unutar 30 dana poslije transplantacije i onih koji su preživjeli

	<b>umrli</b> <b>(sr±SD)</b>	<b>preživjeli</b> <b>(sr±SD)</b>	<b>p- vrijednost</b>
<b>Dob (g.)</b>	58,9±10,6	56,4±10,3	0,33
<b>BMI</b>	25,6±4,7	26,4±4,5	0,46
<b>Bilirubin pTJ</b> <b>(μmol/L)</b>	153,4±143,2	101,2±140,1	0,15
<b>Kreatinin pTJ</b> <b>(μmol/L)</b>	105,5±69,7	100,1±79,2	0,78
<b>eGFR pTJ</b> <b>(mL/min/1.73m<sup>2</sup>)</b>	82,3±48,6	90,5±47,5	0,49
<b>Na pTJ (mmol/L)</b>	138±5,8	135,1±4,7	0,004
<b>INR pTJ</b>	1,8±0,6	1,6±0,6	0,17
<b>MELD</b>	18,9±7,3	16,97±7,9	0,31
<b>MELD-Na</b>	21,5±8,8	19,4±7,9	0,34
<b>Intraoperativni</b> <b>gubitak krvi (mL)</b>	7370,7±5278,9	7180,7±10697,7	0,94
<b>Transfuzija-</b> <b>autologna krv</b> <b>(mL)</b>	1499,1±1472,8	1029,8±1084,5	0,1
<b>Transfuzija-</b> <b>homologna krv</b> <b>(mL)</b>	1514,7±1124	1138,4±1030,4	0,15
<b>Transfuzija-</b>	3013,8±2058,2	2155,5±1473,5	0,03

<b>ukupno (mL)</b>			
<b>SSP (mL)</b>	3211,8±2949,9	2029,9±1358,1	0,004
<b>Kristaloidi (mL)</b>	5020,6±1538,8	5213,7±3011,7	0,79
<b>Koloidi (mL)</b>	2032,3±1034,2	1704,6±918,8	0,16
<b>6% albumini (mL)</b>	779,4±271,9	796,4±800,9	0,93

\*vrijednosti označene sivom pozadinom se statistički značajno razlikuju između umrli i preživjeli

Nije uočena povezanost učestalosti 30-dnevnog mortaliteta i komorbiditeta prije transplantacije kao što su DM, alkoholna ciroza jetre, HCV, tumor jetre, KBB, ali su rjeđe bolovali od AH. Nije uočena povezanost između 30-dnevnog mortaliteta i ABNL prije i poslije transplantacije niti razvoja AKI-ja. Doze primjenjenog noradrenalina tijekom operacije nisu se razlikovale među skupinama. Vrijednosti navedenih parametara prikazane su u tablici 10.

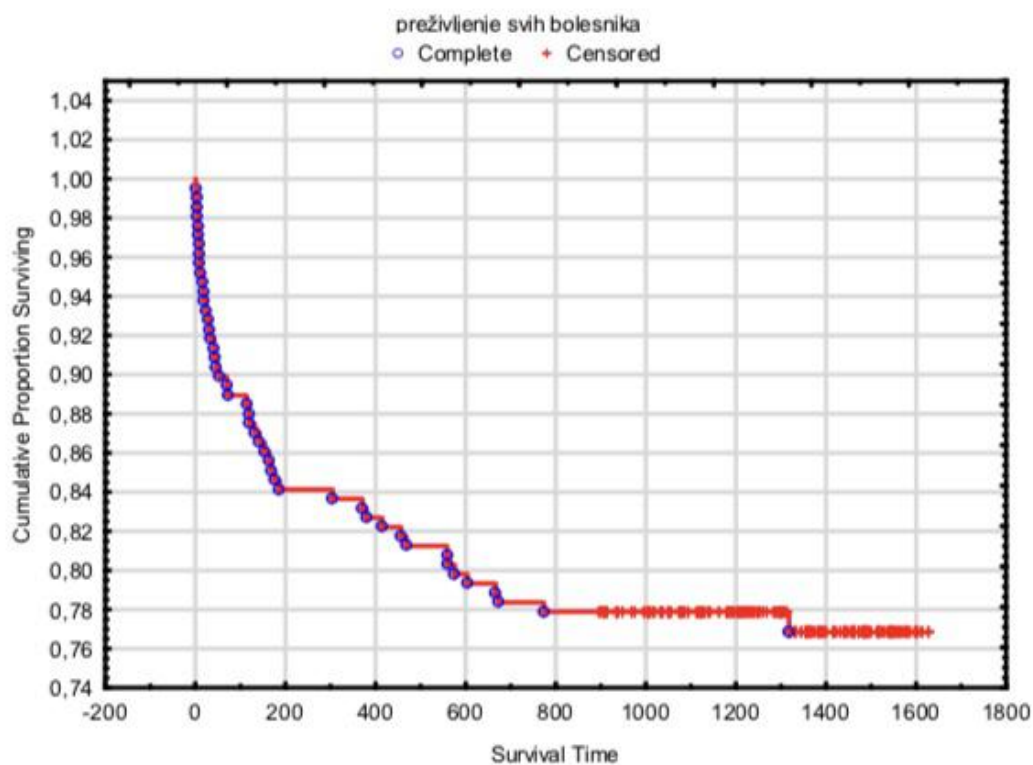
**Tablica 10.** Vrijednosti parametara uspoređenih između skupine pacijenata koji su umrli unutar 30 dana poslije transplantacije i onih koji su preživjeli

	<b>umrli n (%)</b>	<b>preživjeli n (%)</b>	<b>p- vrijednost</b>
<b>spol (M/F)</b>	12/6 (7,8/11,1%)	142/48 (92,2/88,9%)	0,45
<b>AH</b>	1 (1,7%)	57 (98,3%)	0,03
<b>DM</b>	5 (8,5%)	54 (91,5%)	0,95
<b>KBB</b>	2 (9,1%)	20 (90,9%)	0,94
<b>ABNL pTJ</b>	1 (3,3%)	2 (66,7%)	0,13
<b>AKI</b>	13 (11%)	105 (89%)	0,16
<b>ABNL postTJ</b>	1 (14,3%)	6 (85,7%)	0,6

<b>ABJ</b>	7 (6,5%)	100 (93,5%)	0,26
<b>HCV</b>	4 (12,5%)	28 (87,5%)	0,4
<b>Tumor jetre</b>	7 (9,5%)	67 (90,5%)	0,76
<b>Na (mg/mL)</b>	10 (9,1%)	100 (90,9%)	0,79

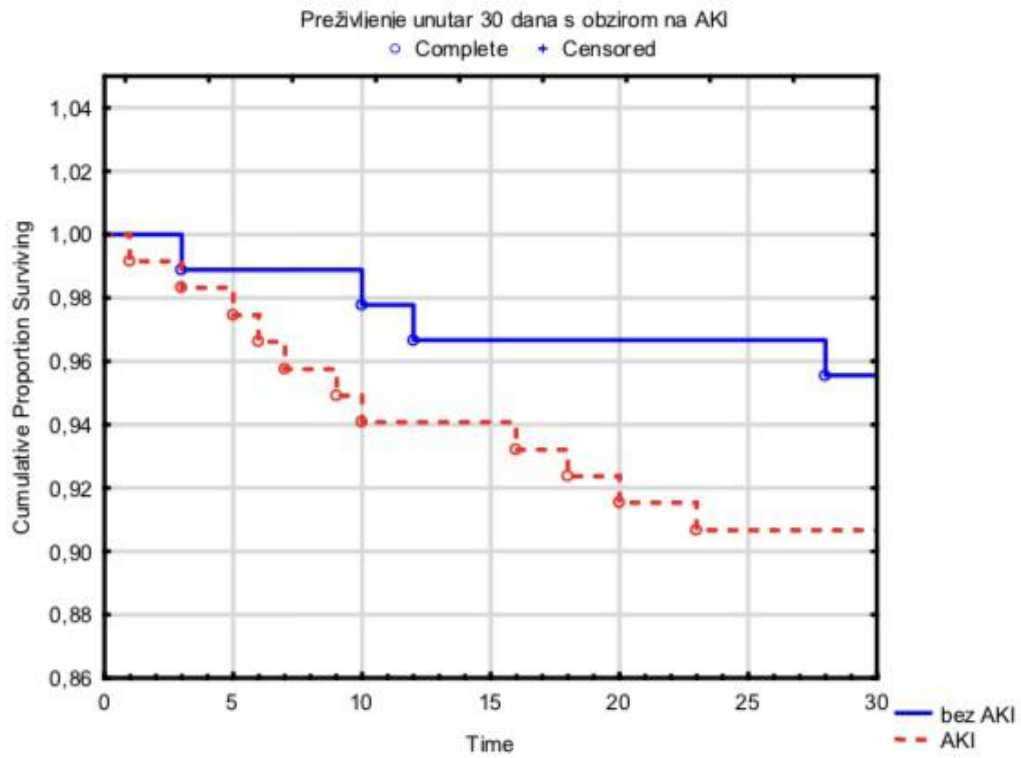
\*vrijednosti označene sivom pozadinom se statistički značajno razlikuju između skupina umrli i preživjeli

30-dnevno preživljenje svih bolesnika iznosilo je 92.3 % i prikazano je na slici 2. 30-dnevno preživljenje bolesnika koji su razvili AKI iznosilo je 90.7 %, a onih bez AKI-a iznosilo je 92.5 % pri čemu nije nađeno statistički značajne razlike između skupina. (log-rank test,  $p=0,162$ ). (Slika 3.)



**Slika 2.** Preživljenje svih bolesnika





Slika 3. Preživljenje unutar 30 dana s obzirom na AKI

## 6. RASPRAVA

Napredak u transplantacijskoj medicini, osobito u području kirurgije i farmakologije, doveo je do poboljšanja preživljenja bolesnika i presadaka. Poboljšanje ishoda transplantacije jetre unazad nekoliko desetljeća, prvenstveno je posljedica smanjenja morbiditeta i mortaliteta bolesnika i gubitka presatka unutar prvih 6-12 mjeseci (43).

Akutna bubrežna ozljeda dobro je poznata komplikacija transplantacije jetre. Prevalencija AKI-ja kreće se od 11-68% nakon TJ, a porastom broja transplantacija teret bubrežne bolesti u toj populaciji raste (19,21, 45).

Dosadašnje studije povezuju razvoj AKI nakon TJ sa težinom jetrene bolesti, bubrežnom ozljedom prije transplantacije, kvalitetom presatka, perioperativnim tijekom i nefrotoksičnošću imunosupresivne terapije. Smatra se da je temeljni proces oštećenja bubrega ishemijsko-reperfuzijska ozljeda jetre tijekom operativnog zahvata (3).

Temeljni ciljevi ovog diplomskog rada bili su odrediti učestalost akutne bubrežne ozljede nakon transplantacije jetre, pri čemu smo željeli ispitati njezinu povezanost s pre-, peri- i posttransplantacijskim faktorima te utvrditi utjecaj AKI-ja na preživljenje bolesnika nakon transplantacije jetre.

Radi se o retrospektivnoj studiji koja je provedena na ukupno 208 bolesnika koji su podvrgnuti prvoj transplantaciji jetre u najvećem nacionalnom centru za transplantaciju jetre. Istraživanje je fokusirano na rani postoperativni period, odnosno prvih 7 dana nakon transplantacije. U studiji je učinjena analiza cjelokupne kohorte transplantiranih bolesnika s obzirom na razvitak AKI-ja i s obzirom na smrtni ishod unutar 30 dana poslije transplantacije.

Za određivanje veličine bubrežne funkcije u studiji korištena je procijenjena glomerularna filtracija (eGFR) bazirana na MDRD formuli. Procjena bubrežne funkcije bilo kojom formulom kod bolesnika sa cirozom jetre ima ograničenja. Za utvrđivanje stvarne razine glomerularne filtracije bila bi idealna primjena klirensa inulina ili izotopske metode, ali je to teško ostvariti u uvjetima rutinskog praćenja bolesnika (46).

Naši podaci pokazuju da je akutna bubrežna bolest česta komplikacija nakon transplantacije jetre te da se javlja u više od polovice bolesnika (56.7%), što je uklapa u raspon AKI-a od 11-68% koji se susreće u prethodnim radovima (19,21,45). Ovako širok raspon posljedica je višestrukih čimbenika koje se između ostalog odnose na različite definicije akutne bubrežne ozljede, različite dužine praćenja, drugačije standardne kliničke prakse u pojedinim transplantacijskim centrima, kao i na metodologiju određivanja.

Ranije studije koje su se bavile problemom akutne bubrežne ozljede nakon transplantacije jetre pokazale su da se incidencija AKI-ja povećava s težinom jetrene ozljede, visokim MELD zbojem, povišenjem bazalne razine kreatinina, težina ishemijsko-reperfuzijske ozljede i velikim gubitkom krvi tijekom operacije te primjenom kalcineurinskih inhibitora u sklopu dugoročne imunosupresivne terapije (19, 29, 47-53). Ovo istraživanje se načelno slaže s time.

Većina bolesnika u našoj studiji transplantirana je zbog alkoholne bolesti jetre (51.4%), praćene virusnim bolestima jetre (HBV/HCV 23.6%). U istraživanju nismo utvrdili da etiologija jetrene bolesti igra ulogu u razvitku akutne bubrežne ozljede nakon TJ. Gotovo trećina bolesnika podvrgnuta transplantaciji imala je komorbiditete u vidu arterijske hipertenzije (27.9%) i šećerne bolesti (28.4%), a značajan postotak (35.6%) i prateće malignome, što također nije utjecalo na razvitak AKI-a.

Naši podaci govore u prilog prethodnim istraživanjima koji težinu jetrene bolesti povezuju s razvitkom AKI-a. Danas se težina jetrene bolesti univerzalno definira MELD-om. MELD bodovni sustav je prediktor tromjesečnog preživljenja bolesnika sa cirozom jetre te predstavlja temeljem prilikom alokacije bolesnika za transplantaciju jetre (54). MELD je povezan s oporavkom hepatorenalnog sindroma, akutnim nadomjesnim bubrežnim liječenjem i ranim zatajenjem bubrega nakon transplantacije (55-57). U našoj studiji bolesnici koji su razvili AKI imali su statistički značajno više MELD i MELD-Na zbrojeve u odnosu na bolesnike bez AKI-a.

Sastavnica MELD bodovnog sustava je i serumska koncentracija kreatinina. Bolesnici koji su razvili AKI nakon transplanacije imali su značajano više serumske razine kreatintina, odnosno značajno nižu glomerularnu filtraciju prije transplantacije u odnosu na bolesnike koji nisu razvili AKI što potvrđuje prethodna istraživanja. Neke ranije studije sugerirale su da veličina bubrežne funkcije prije transplantacije nije najbolji prediktor kretanja bubrežne funkcije nakon transplantacije (58,59). Toj činjenici pridonosi problematična procjena bubrežne funkcije kod bolesnika s terminalnom bolesti jetre metodama koje se oslanjaju na vrijednosti kreatinina u serumu, gdje radi male mišićne mase, hiperbilirubinemije i promjene volumena distribucije kreatinina može doći do neprecizne procjene glomerularne filtracije.

U našem istraživanju, primjena akutnog nadomjesnog bubrežnog liječenja prije transplantacije nije igrala ulogu u razvoju AKI, što govori može govoriti u prilog reverzibilnosti bubrežnog oštećenja u terminalnoj bolesti jetre, koje se nakon uspješne transplantacije jetre oporavlja.

Također u našoj studiji pokazali smo da volumeni krvnih derivata (ukupne transfuzije i svježe smrznute plazme) primjenjene tijekom operativnog zahvata kao i perioperativna razina serumskog natrija utječe na razvitak akutne bubrežne ozljede nakon trasnplantacije, što govori u prilog tvrdnji da je temeljni proces oštećenja bubrega ishemijsko-reperfuzijska ozljeda jetre tijekom operativnog zahvata (3).

Mortalitet unutar prvih 30 dana nakon transplantacije iznosio je 8,6%. Pacijenti umrli unutar prvih 30 dana imali su povišene predtransplantacijske vrijednosti serumskog natrija, perioperativno primjenjene veće doze ukupne transfuzije i svježe smrznute plazme te sedmog postoperacijskog dana veće vrijednosti AST-a i kreatinina. Iako većina studija pokazuje povezanost između razvoja AKI i letalnog ishoda postoje studije koje ne upućuju na povezanost (18, 32, 45, 60-62). Ova studija također ne ukazuje na povezanost između 30-dnevnog mortaliteta i razvoja AKI.

## 7. ZAKLJUČCI

- Vodeća indikacija za TJ bila je alkoholna bolest jetre (51,4%).
- Većina transplantiranih razvila je akutnu bubrežnu ozljedu unutar 7 dana poslije transplantacije (56,7%).
- Bolesnici koji su razvili AKI imali su više vrijednosti BMI, perioperativno primjenjen veći volumen autologne, ukupne transfuzije krvi te svježe smrznute plazme, više predtransplantacijske vrijednosti kreatinina, natrija, eGFR-a i više vrijednosti prognostičkih zbrojeva MELD i MELD-Na.
- Mortalitet unutar prvih 30 dana iznosio je 8,6%.
- Pacijenti umrli unutar prvih 30 dana imali su povišene predtransplantacijske vrijednosti natrija, perioperativno primjenjene veće doze ukupne transfuzije i svježe smrznute plazme te sedmog postoperacijskog dana veće vrijednosti AST-a i kreatinina.
- Nije uočena povezanost između 30-dnevnog mortaliteta i razvoja akutne bubrežne ozljede.

## **8. ZAHVALE**

Prvenstveno zahvaljujem svojoj mentorici, doc. dr. sc. Anni Mrzljak, dr.med. na iskazanom povjerenju i strpljenju, kako tijekom izrade ovog rada tako i tijekom posljednjih godina mog studiranja. Pokazali ste mi puno više nego što sam mogla zamisliti.

Također zahvaljujem prim. dr. sc. Jadranki Pavičić Šarić i prof. dr. sc. Mladenu Konteku na pomoći prilikom izrade ovog rada.

Posebno zahvaljujem svojim roditeljima i prijateljici Karli na beskrajnoj podršci.

## 9. LITERATURA

1. Ostermann M, Joannidis M. Acute kidney injury 2016: diagnosis and diagnostic workup. *Crit Care*. 2016;20:299.
2. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11:R31.
3. de Haan JE, Hoorn EJ, de Geus HRH, Acute Kidney Injury after Liver transplantation: recent insights and future perspectives, *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* (2017), doi: 10.1016/j.bpg.2017.03.004.
4. Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J et al (2013). World incidence of AKI: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 8(9):1482-93
5. Hoste EA, Schurgers M (2008). Epidemiology of acute kidney injury: how big is the problem? *Crit Care Med*, 36(4 Suppl): S146-51.
6. Adam R, Karam V, Delvart V, O'Grady J, Mirza D, Klempnauer J, et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol*. 2012;57(3):675–88.
7. Adam R, Karam V, Delvart V, O'Grady J, Mirza D, Klempnauer J, et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol*. 2012;57(3):675–88.
8. Burra P, Burroughs A, Graziadei I, Pirenne J, Valdecasas JC, Muiesan P, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol*. 2016;
9. Adams DH. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. *Gut*. 2007;
10. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver Transplantation for the Treatment of Small Hepatocellular Carcinomas in Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996;

11. Perry I, Neuberger J. Immunosuppression: Towards a logical approach in liver transplantation. *Clinical and Experimental Immunology*. 2005.
12. Neuberger JM, Bechstein WO, Kuypers DRJ, Burra P, Citterio F, De Geest S, et al. Practical Recommendations for Long-term Management of Modifiable Risks in Kidney and Liver Transplant Recipients. *Transplantation [Internet]*. 2017;101:S1–56.
13. Clavien PA, Muller X, de Oliveira ML, Dutkowski P, Sanchez-Fueyo A. Can immunosuppression be stopped after liver transplantation? *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*. 2017.
14. Ojo A, Held P, Port F et al: Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med*. 2003; 349: 931–940
15. O'Riordan A, Wong V, McCormick P, Hegarty J, Watson A: Chronic kidney disease post-liver transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21: 2630-2636
16. Cabezuelo JB, Ramirez P, Rios A et al: Risk factors of acute renal failure after liver transplantation. *Kidney Int* 2006; 69: 1073–80
17. Lewandowska L, Matuszkiewicz- Rowinska J: Acute kidney injury after procedures of orthotopic liver transplantation. *Ann Transplant* 2011; 16(2): 103-108
18. Jerry McCauley DHVT, Thomas E. Starzl, Jules B. Puschett. Acute and Chronic Renal Failure in Liver Transplantation. *Nephron*. 1990;55:121–8.
19. O'Riordan A, Wong V, McQuillan R, McCormick PA, Hegarty JE, Watson AJ. Acute renal disease, as defined by the RIFLE criteria, post-liver transplantation. *Am J Transplant*. 2007;7:168-76.
20. Chen J, Singhapricha T, Hu K-Q, Hong JC, Steadman RH, Busuttil RW, et al. Postliver transplant acute renal injury and failure by the RIFLE criteria in patients with normal pretransplant serum creatinine concentrations: a matched study. *Transplantation*. 2011;91:348-53.



21. Sang BH, Bang JY, Song JG, Hwang GS. Hypoalbuminemia Within Two Postoperative Days Is an Independent Risk Factor for Acute Kidney Injury Following Living Donor Liver Transplantation: A Propensity Score Analysis of 998 Consecutive Patients. *Crit Care Med.* 2015;43:2552-61.
22. Cabezuelo JB, Ramírez P, Ríos A, Acosta F, Torres D, Sansano T, Pons JA, Bru M, Montoya M, Bueno FS, Robles R, Parrilla P. Risk factors of acute renal failure after liver transplantation. *Kidney Int* 2006; 69: 1073-1080 [PMID: 16528257 DOI: 10.1038/sj.ki.5000216]
23. 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;130:461–470.
24. Guitard J, Cointault O, Kamar N, Muscari F, Lavayssière L, Suc B, Ribes D, Esposito L, Barange K, Durand D, Rostaing L. Acute renal failure following liver transplantation with induction therapy. *Clin Nephrol* 2006; 65: 103-112 [PMID: 16509459]
25. Siniscalchi A, Gamberini L, Laici C, Bardi T, Ercolani G, Lorenzini L, Faenza S. Post reperfusion syndrome during liver transplantation: From pathophysiology to therapy and preventive strategies. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 1551-1569 [PMID: 26819522 DOI: 10.3748/wjg.v22.i4.1551]
26. Wong F, Nadim MK, Kellum JA, Salerno F, Bellomo R, Gerbes A, Angeli P, Moreau R, Davenport A, Jalan R, Ronco C, Genyk Y, Arroyo V. Working Party proposal for a revised classification system of renal dysfunction in patients with cirrhosis. *Gut* 2011; 60: 702-709 [PMID: 21325171 DOI: 10.1136/gut.2010.236133]
27. Lima EQ, Zanetta DM, Castro I, Massarollo PC, Mies S, Machado MM, Yu L. Risk factors for development of acute renal failure after liver transplantation. *Ren Fail* 2003; 25: 553-560 [PMID: 12911159]
28. Contreras G, Garces G, Quartin AA, Cely C, LaGatta MA, Barreto GA, Roth D, Gomez E. An epidemiologic study of early renal replacement therapy after orthotopic liver transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 228-233 [PMID: 11752042]
29. Tinti F, Umbro I, Meçule A, Rossi M, Merli M, Nofroni I, Corradini SG, Poli L, Pugliese F, Ruberto F, Berloco PB, Mitterhofer AP. RIFLE criteria and hepatic function in the

assessment of acute renal failure in liver transplantation. *Transplant Proc* 2010; 42: 1233-1236 [PMID: 20534269 DOI: 10.1016/j.trans proceed.2010.03.128]

30. Fabrizi F, Dixit V, Martin P, Messa P. Chronic kidney disease after liver transplantation: Recent evidence. *Int J Artif Organs* 2010; 33: 803-811 [PMID: 21140356]

31. Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med* 2014; 371: 58-66 [PMID: 24988558 DOI: 10.1056/NEJMra1214243]

32. Barri YM, Sanchez EQ, Jennings LW, Melton LB, Hays S, Levy MF, et al. Acute kidney injury following liver transplantation: definition and outcome. *Liver Transpl.* 2009;15:475-83.

33. Hilmi IA, Damian D, Al-Khafaji A, Planinsic R, Boucek C, Sakai T, et al. Acute kidney injury following orthotopic liver transplantation: incidence, risk factors, and effects on patient and graft outcomes. *Br J Anaesth.* 2015;114:919-26.

34. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *The New England journal of medicine.* 2003;349:931-40.

35. Allen AM, Kim WR, Therneau TM, Larson JJ, Heimbach JK, Rule AD. Chronic kidney disease and associated mortality after liver transplantation - A time-dependent analysis using measured glomerular filtration rate. *J Hepatol.* 2014;61:286-92.

36. Hobson C, Ozrazgat-Baslanti T, Kuxhausen A, Thottakkara P, Efron PA, Moore FA, et al. Cost and Mortality Associated With Postoperative Acute Kidney Injury. *Annals of surgery.* 2014.

37. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA et al (2004). Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*, 8(4):R204-12

38. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury [Internet]. Available from: URL: <http://kdigo.org/home/guidelines/acute-kidney-injury>

39. Rin Shin, Su & Kim, Won & Kim, Dong Joon & Shin, Il-Woo & Sohn, Ju-Tae. (2016). Prediction and Prevention of Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery. *BioMed Research International*. 2016. 1-10. 10.1155/2016/2985148.
40. Palevsky PM, Liu KD, Brophy PD, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Am J Kidney Dis* 2013; 61:649.
41. Cruz DN, Bolgan I, Perazella MA, et al. North East Italian Prospective Hospital Renal Outcome Survey on Acute Kidney Injury (NEiPHROS-AKI): targeting the problem with the RIFLE Criteria. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:418.
42. Edwards E, Harper A. Application of a continuous disease severity score to the OPTN liver waiting list. *Clin Transpl*. 2001;:19-24.
43. Barber K, Blackwell J, Collett D, Neuberger J, Advisory Group UK Transplant L. Life expectancy of adult liver allograft recipients in the UK. *Gut*. 2007;56:279-282.
44. Gonwa TA, Jennings L, Mai ML, Stark PC, Levey AS, Klintmalm GB. Estimation of glomerular filtration rates before and after orthotopic liver transplantation: Evaluation of current equations. *Liver Transpl*. 2004;10:301–309.
45. Lebron Gallardo M, Herrera Gutierrez ME, Seller Perez G, Curiel Balsera E, Fernandez Ortega JF, Quesada Garcia G. Risk factors for renal dysfunction in the postoperative course of liver transplant. *Liver Transpl*. 2004;10:1379-85.
46. Pöge U, Gerhardt T, Stoffel-Wagner B, Klehr H, Sauerbruch T, Woitas R. Calculation of glomerular filtration rate based on cystatin C in cirrhotic patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:660-664.
47. 53. Kundakci a, Pirat a, Komurcu O, Torgay a, Karakayalı H, Arslan G, et al. RIFLE criteria for acute kidney dysfunction following liver transplantation: incidence and risk factors. *Transplantation proceedings*. 2010;42:4171-4.
48. Wong F, O'Leary JG, Reddy KR, Patton H, Kamath PS, Fallon MB, et al. New consensus definition of acute kidney injury accurately predicts 30-day mortality in patients with cirrhosis and infection. *Gastroenterology*. 2013;145:1280-8 e1.
49. Leithead JA, Armstrong MJ, Corbett C, Andrew M, Kothari C, Gunson BK, et al. Hepatic ischemia reperfusion injury is associated with acute kidney injury following donation after

brain death liver transplantation. *Transplant international* : official journal of the European Society for Organ Transplantation. 2013;26:1116-25.

50. Wadei HM, Lee DD, Croome KP, Mai ML, Golan E, Brotman R, et al. Early Allograft Dysfunction After Liver Transplantation Is Associated With Short- and Long-Term Kidney Function Impairment. *Am J Transplant*. 2016;16:850-9.

51. Goren O, Matot I. Update on perioperative acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care*. 2016;22:370-8.

52. Neuberger JM, Mamelok RD, Neuhaus P, Pirenne J, Samuel D, Isoniemi H, et al. Delayed introduction of reduced-dose tacrolimus, and renal function in liver transplantation: the 'ReSpECT' study. *Am J Transplant*. 2009;9:327-36.

53. Yoshida EM, Marotta PJ, Greig PD, Kneteman NM, Marleau D, Cantarovich M, et al. Evaluation of renal function in liver transplant recipients receiving daclizumab (Zenapax), mycophenolate mofetil, and a delayed, low-dose tacrolimus regimen vs. a standard-dose tacrolimus and mycophenolate mofetil regimen: a multicenter randomized clinical trial. *Liver Transpl*. 2005;11:1064- 72.

54. Edwards E, Harper A. Application of a continuous disease severity score to the OPTN liver waiting list. *Clin Transpl*. 2001;19-24.

55. Cabezuelo J, Ramírez P, Ríos A, et al. Risk factors of acute renal failure after liver transplantation. *Kidney Int*. 2006;69:1073-1080.

56. Sanchez E, Gonwa T, Levy M, et al. Preoperative and perioperative predictors of the need for renal replacement therapy after orthotopic liver transplantation. *Transplantation*. 2004;78:1048- 1054.

57. Alessandria C, Ozdogan O, Guevara M, et al. MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: relevance to liver transplantation. *Hepatology*. 2005;41:1282-1289.

58. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Hepatology*. 2002;35:1179–1185.

59. Gonwa T, Mai M, Melton L, et al. End-stage renal disease (ESRD) after orthotopic liver transplantation (OLT) using calcineurin-based immunotherapy: risk of development and treatment. *Transplantation*. 2001;72:1934-1939.

60. Trinh E, Alam A, Tchervenkov J, Cantarovich M. Impact of acute kidney injury following liver transplantation on long-term outcomes. *Clin Transplant*. 2016.
61. Narciso RC, Ferraz LR, Mies S, Monte JCM, dos Santos OFP, Neto MC, et al. Impact of acute kidney injury exposure period among liver transplantation patients. *BMC nephrology*. 2013;14:43.
62. Kalisvaart M, de Haan JE, Hesselink DA, Polak WG, Hansen BE, JN IJ, et al. The postreperfusion syndrome is associated with acute kidney injury following donation after brain death liver transplantation. *Transplant Int*. Epub ahead of print; 2016.

## 10. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 23. ožujka 1995. u Zagrebu gdje sam završila osnovnu školu i X. opću gimnaziju. Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci upisala sam 2013. godine te sam se prebacila na Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu 2016 godine. Za vrijeme studija osnovala sam Studentsku sekciju za ginekologiju i opstetriciju uz kolegicu Vlatku Jozanović pod mentorstvom doc. dr. sc. Joška Zekana te sam sudjelovala i organizirala studentske radionice. Aktivno sam sudjelovala na 10. Internističkom kongresu u Opatiji u rujnu 2018. godine s radom „Ajurvedska herbalna medicina i akutna ozljeda jetre“, kao i na studentskom kongresu CROSS15 u travnju 2019. godine pri čemu je moj rad pod nazivom „Neuroendocrine tumor - recipient or donor derived? “ nagrađen nagradom za najbolji poster. U okviru katedre za internu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu radila sam kao demonstratorica na predmetu Klinička propedeutika pod vodstvom prof. dr. sc. Roberta Likića, prof. dr. sc. Nadana Rustemovića i doc. dr. sc. Boška Skorića u Kliničkom bolničkom centru Rebro na odjelima kliničke farmakologije, gastroenterologije i kardiologije.