Neželjeni kardiovaskularni događaji nakon transplantacije jetre i bubrega

Sertić, Zrinka

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:742056

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-25**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Zrinka Sertić

Neželjeni kardiovaskularni događaji nakon transplantacije jetre i bubrega

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za kardiologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Merkur pod vodstvom doc. dr. sc. Tomislava Letilovića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

1. SAŽETAK

Neželjeni kardiovaskularni događaji nakon transplantacije jetre i bubrega

Zrinka Sertić

Transplantacija jetre i transplantacija bubrega terapija su zlatnog standarda u završnim stadijima jetrenih i bubrežnih bolesti. Zbog sve starijih kandidata sa sve više kardiovaskularnih rizičnih čimbenika i dugoročne imunosupresivne terapije, bolesnici s transplantiranom jetrom i bolesnici s transplantiranim bubregom pod povećanim su rizikom od neželjenih kardiovaskularnih događaja. Svrha istraživanja bila je utvrditi i usporediti rizik smrti od kardiovaskularnih događaja nakon transplantacije jetre i nakon transplantacije bubrega. Provedena je retrospektivna deskriptivna analiza na 577 bolesnika, 370 kojima je učinjena ortotopna transplantacija jetre u razdoblju od listopada 2014. do ožujka 2018. i 207 kojima je učinjena transplantacija bubrega sa živog ili preminulog davatelja u razdoblju od prosinca 2013. do prosinca 2017. u Kliničkoj bolnici Merkur. Kardiovaskularni uzroci smrti bili su srčani arest, zatajenje srca, plućna embolija ili infarkt miokarda. Vrijeme praćenja bilo je od transplantacije do smrti ili zadnje kontrole odnosno lipnja 2019. godine. Medijan praćenja bio je 36,5 mjeseci. Kaplan-Meier procjene preživljenja nakon transplantacije jetre iznosile su 93,2% (95% CI 90,7 – 95,8%) u prvom mjesecu i 87% (95% CI 83,6 – 90,6%) u prvoj godini, a nakon transplantacije bubrega 99% (95% CI 97,7 – 100%) u prvom mjesecu i 95,6% (95% CI 92,8 – 98,5%) u prvoj godini ($p = 0,008$). Najčešći uzrok smrti bila je sepsa u obje skupine. Rizik smrti od kardiovaskularnih uzroka uz smrt od ostalih uzroka kao kompetitivni rizik bio je sličan nakon transplantacije jetre i transplantacije bubrega i u prvih 30 dana i u prvoj godini nakon transplantacije (1,4% vs 1%; 1,6% vs 1,5%), globalna razlika nije bila značajna ($p = 0,364$). Međutim, u daljnjem praćenju nije zabilježena niti jedna kardiovaskularna smrt nakon transplantacije jetre, dok su kod bolesnika s transplantiranim bubregom zabilježene tri. Neprilagođena stopa kardiovaskularne smrtnosti nakon transplantacije bubrega bila je 0,94 na 100 osoba-godina. Pri univarijatnoj analizi Coxovom regresijom proporcionalnih rizika za ukupnu smrtnost nakon transplantacije jetre statistički značajni bili su dob > 60 godina i ≥ umjerena trikuspidalna regurgitacija; u multivarijatnom modelu obje varijable bile su tek granično statistički značajne. U multivarijatnom modelu za ukupnu smrtnost nakon transplantacije bubrega neovisni prediktori bili su dob, ejekcijska frakcija lijeve klijetke < 50% i dijastolička disfunkcija lijeve klijetke ≥ 2. stupnja. Zaključno, karakteristike kardiovaskularne smrtnosti razlikuju se nakon transplantacije jetre i nakon transplantacije bubrega. Individualiziran pristup potreban je za optimizaciju ishoda.

Ključne riječi: kardiovaskularna smrtnost**,** transplantacija bubrega, transplantacija jetre

2. SUMMARY

Adverse cardiovascular events after liver and kidney transplantation

Zrinka Sertić

Liver transplantation and kidney transplantation are treatments of choice for end-stage liver disease and end-stage renal disease. Transplant candidates are becoming increasingly older and have a higher burden of cardiovascular risk factors than ever before. This combined with long-term immunosuppression puts both liver and kidney transplant recipients at a higher risk for adverse cardiovascular outcomes. This retrospective descriptive study aimed to establish and compare cardiovascular mortality in liver and kidney transplant recipients. A total of 577 patients were included; 370 patients underwent orthotopic liver transplantation between October 2014 and March 2018 and 207 patients underwent live or deceased donor kidney transplantation between December 2013 and December 2017 at University Hospital “Merkur”. Cardiovascular causes of death were defined as cardiac arrest, heart failure, pulmonary embolism or myocardial infarction. Follow-up time was from the date of transplantation until date of death, last follow-up or June 2019. Median follow-up time was 36.5 months. Kaplan-Meier survival estimates following liver transplantation were 93.2% (95% CI 90.7 – 95.8%) at one month and 87% (95% CI 83.6 - 90.6%) at one year and following kidney transplantation 99% (95% CI 97.7 – 100%) at one month and 95.6% (95% CI, 92.8 – 98.5%) at one year ($p = 0.008$). The most common cause of death was sepsis in both groups. Cumulative cardiovascular mortality with all-cause mortality as the competing risk was similar in liver and kidney transplant recipients both at 30 days and at one year of follow-up (1.4% vs 1%; 1.6% vs 1.5%), the overall difference was not significant ($p = 0.364$). However, after one year of follow-up there were no new events in liver transplant recipients as opposed to three additional events in kidney transplant recipients. In kidney transplant recipients the unadjusted cardiovascular mortality rate was 0.94 per 100 person-years. In univariate Cox proportional hazards analyses age > 60 years and ≥ tricuspid regurgitation were significant predictors of all-cause mortality after liver transplantation; at an attempt at multivariate modelling both were merely marginally significant. A multivariate model was constructed for all-cause mortality following kidney transplantation with age, left ventricular ejection fraction < 50% and stage 2 or greater left ventricular diastolic dysfunction as independent risk factors. In conclusion, liver and kidney transplant recipients differ in characteristics of posttransplant cardiovascular mortality. To achieve optimal outcomes, both require an individualized approach.

Keywords: cardiovascular mortality, kidney transplantation, liver transplantation

POPIS KRATICA

CAD – bolest koronarnih arterija (eng. coronary artery disease)

IM – infarkt miokarda

ITM – indeks tjelesne mase

KBB – kronična bubrežna bolest

LVEF – ejekcijska frakcija lijeve klijetke (eng. left ventricular ejection fraction)

NASH – nealkoholni steatohepatitis

MU – moždani udar

PAB – periferna arterijska bolest

RVSP – sistolički tlak desne klijetke (eng. right ventricular systolic pressure)

TIA – tranzitorna ishemijska ataka

SADRŽAJ

1. SAŽETAK

2. SUMMARY

3. UVOD 1

3.1 Indikacije za transplantaciju jetre 1

3.2 Indikacije za transplantaciju bubrega 3

3.3 Kardiovaskularni status kandidata za transplantaciju 5

4. HIPOTEZA 8

5. CILJEVI RADA 9

6. ISPITANICI I METODE 10

6.1 Ispitanici 10

6.2 Metode 11

6.3 Statistička obrada podataka 11

7. REZULTATI 13

8. RASPRAVA 19

9. ZAKLJUČCI 23

10. LITERATURA 24

11. ZAHVALE 32

12. ŽIVOTOPIS 33

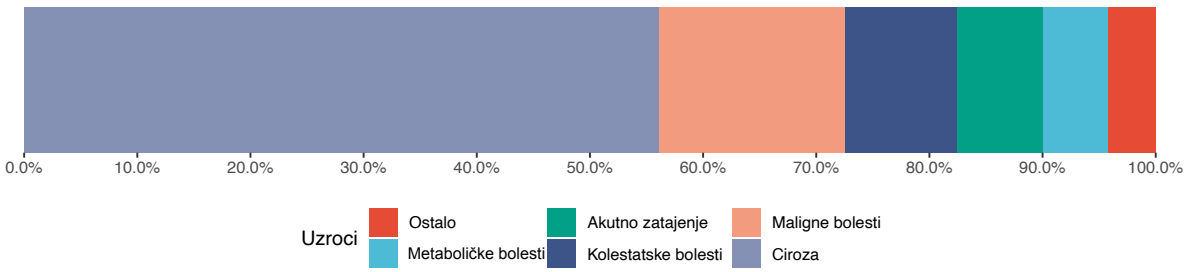
3. UVOD

Transplantacija solidnih organa zlatni je standard liječenja završnih stadija zatajenja organa. Transplantacija jetre značajno unaprjeđuje ishode i kvalitetu života kod jetrenih bolesti svih etiologija (1), što je slučaj i nakon transplantacija bubrega u završnoj fazi kronične bubrežne bolesti (2). Pojedinačna izvješća o eksperimentalnim početcima potječu s početka 20. stoljeća kada su zabilježeni prvi pokušaji transplantacije bubrega, a prva uspješna transplantacija sa živog donora učinjena je kod jednojajčanih blizanaca 1954. u Bostonu (3). Od velikog značaja za transplantacijsku medicinu bio je paralelan razvoj kemijske imunosupresije koji su započeli Gertrude Elion i George Hitchings sintezom inicijalno protuleukemijskih lijekova 6-merkaptopurina i njegovog analoga azatioprina (4), da bi Starzl i sur. 1963. godine izvijestili o reverziji odbacivanja bubrežnog presatka azatioprinom u kombinaciji s visokim dozama prednizona (5). Prvi izvještaj o uspješnoj transplantaciji jetre dolazi 1967. godine, također iz Sjedinjenih Američkih Država (6). Napredak kirurške tehnike, metoda prezervacije eksplantiranih organa i imunosupresivnih režima stvorio je kliničku transplantaciju kao disciplinu u njenom današnjem obliku (7). Problemi transplantacije u današnje doba sve su stariji kandidati sa sve više komorbiditeta, manjak dostupnih organa koji zahtijeva optimizaciju izbora primatelja i dugoročne komplikacije zbog sve boljeg preživljenja koje stvaraju nove izazove u posttransplantacijskoj skrbi.

3.1 Indikacije za transplantaciju jetre

Prema smjernicama Europskog udruženja za bolesti jetre (eng. European Association for the Study of the Liver) transplantaciju jetre trebalo bi razmotriti kod bolesnika kod kojih je očekivao trajanje života bez transplantacije godinu dana ili kraće ili kod kojih je kvaliteta

života zbog jetrene bolesti neprihvatljivo narušena (8). Indikacije za transplantaciju su završni stadij kronične jetrene bolesti, akutno jetreno zatajenje i hepatocelularni karcinom. Najčešća patologija koja dovodi do transplantacije je ciroza (Slika 1) u čijoj je podlozi po učestalosti dominira alkoholna bolest jetre i virusni hepatitisi (9). Pri procjeni potrebe za transplantacijom uzima se u obzir ugroženost zbog osnovne bolesti u odnosu na rizik operacije i potrebu za doživotnom imunosupresivnom terapijom. Stoga sam nalaz ciroze ne predstavlja nužno indikaciju za transplantaciju bez pojave po život opasnih komplikacija poput ascitesa, hepatalne encefalopatije i/ili krvarenja iz varikoziteta jednjaka (8,10). Čak i tada preporučeno je odgoditi transplantaciju sve do iscrpljivanja konzervativnijih opcija liječenja (10).



Slika 1. Najčešće bolesti koje su dovele do transplantacije jetre u Europi u razdoblju od 1988. do 2015. godine, prema European Liver Transplant Registry, <http://www.eltr.org/Overall-indication-and-results.html> (11)

Model za završnu fazu bolesti jetre (eng. Model of End-Stage Liver Disease, MELD) bodovni je sustav temeljen na tri laboratorijska parametra: serumskom kreatininu, serumskom bilirubinu i internacionalnom normirajućem omjeru protrombinskog vremena (eng, international normalised ratio, INR) kojim se bolesnici sa cirozom stratificiraju prema predviđenom tromjesečnom preživljenju u rasponu od 90% do 7% (12). Kod MELD-a < 15 u većini slučajeva rizik transplantacije nadvladava potencijalnu korist (8,10,13). MELD bolesnika na listi čekanja za transplantaciju koristi se za određivanje prednosti pri alokaciji organa, no pri stanjima poput hiponatremije i plućnih komplikacija jetrene bolesti (portopulmonalne hipertenzije i hepatopulmonalnog sindroma), te kod hepatocelularnog

karcinoma nije precizan prediktor preživljenja (14). Komplikacije ciroze također povisuju rizik smrti neovisno o MELD-u (15), te broj bodova po MELD-u ne može predvidjeti težinu ascitesa i hepatalne encefalopatije (16). Nije pronađena korelacija između MELD-a i smrtnosti nakon transplantacije osim kod iznimno visokih vrijednost (17).

Indikacija za transplantaciju je i disfunkcija jetrenog presatka (8,10). Prognoza kod retransplantacije lošija je nego kod prve transplantacije (18), posebice u bolesnika u kojih je interval između prve transplantacije i retransplantacije bio manji od 30 dana (19).

3.2 Indikacije za transplantaciju bubrega

Kronična bubrežna bolest (KBB) definirana je kao smanjenje brzine glomerularne filtracije (GFR; eng. glomerular filtration rate) na < 60 mL/min/m^2, albuminurija ≥ 30 mg u 24-satnom urinu ili druge abnormalnost bubrežne strukture (policistični ili displastični bubrezi, histološke abnormalnosti) ili funkcije (patološki nalaz sedimenta urina, abnormalnosti elektrolita ili drugih laboratorijskih pokazatelja) prisutne dulje od 3 mjeseca (20).

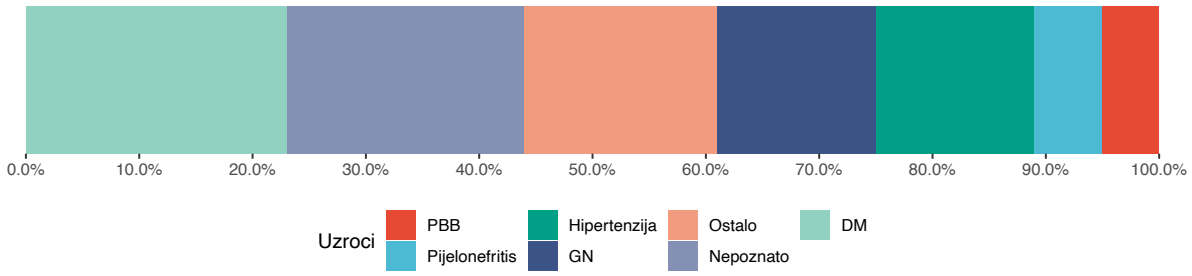
Težina bubrežne insuficijencije procjenjuje se preostalom GFR (Tablica 1), odnosno procijenjenom GFR (eGFR) po razini serumskog kreatinina prema MDRD (eng. Modification of Diet in Renal Disease Study) (21) ili novijoj CKD-EPI (eng. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) formuli (22). No izazov u skrbi za bolesnike s KBB je predviđanje progresije u završni stadij bubrežne insuficijencije, pri čemu je veći rizik kod bolesnika s obilnom albuminurijom i kod određenih uzroka KBB poput policistične bolesti bubrega i nekih oblika glomerulonefritisa (23). Stoga se KBB, osim prema 5 kategorija GFR, klasificira i s obzirom na osnovni uzrok i 3 kategorije albuminurije odnosno po CGA klasifikaciji (eng. cause, glomerular filtration rate, albuminuria) (20).

Tablica 1. Kategorije brzine glomerularne filtracije, prema KDIGO clinical practice guidelines for the evaluation and management of chronic kidney disease (20)

Kategorije GFR	GFR (mL/min/1,73m^2)	Opis
G1	≥90	Normalna do visoka
G2	60 - 89	Blago snižena
G3a	45 - 59	Blago do umjereno snižena
G3b	30 - 44	Umjereno do jako snižena
G4	15 - 29	Jako snižena
G5	< 15	Zatajenje bubrega

GFR, brzina glomerularne filtracije

S obzirom na uzrok, KBB se dijeli prema prisutnosti ili odsutnosti sistemske bolesti i anatomskoj lokaciji (glomerularna, tubulointersticijska, vaskularna i cistična odnosno kongenitalna) (23). Najčešće bubrežne bolesti koje u Europi dovode do potrebe za bubrežnim nadomjesnim liječenjem su dijabetička nefropatija kao mikrovaskularna komplikacija šećerne bolesti, glomerulonefritisi i hipertenzivna nefroskleroza (Slika 2) (24).



Slika 2. Zastupljenost primarnih uzroka bubrežnih bolesti kod bolesnika koji su započeli dijalizu u Europi u 2017. godini, prema European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Registry Annual Report 2017 (24)
DM; dijabetes melitus; *GN*, glomerulonefritis; *PBB*, policistična bubrežna bolest, adultni oblik

Prema KDIGO smjernicama za evaluacija kandidata za transplantaciju bubrega iz 2020. godine, kod svih bolesnika sa KBB i GFR < 30 mL/min/m^2 kod kojih se očekuje progresija do završnog stadija KBB trebala bi se razmotriti opcija transplantacije i započeti predtransplantacijska obrada, pri čemu se u slučaju dostupnosti živog donora preferira preemptivna transplantacija i prije započinjanja dijalize (25).

3.3 Kardiovaskularni status kandidata za transplantaciju

Transplantacija jetre operacija je visokog rizika s velikim volumnim pomacima koji nastaju pri stezanju hepatalne vene i reperfuziji presatka, a stanja karakteristična za završni stadij jetrene bolesti mogu dodatno pogoršati perioperativnu hemodinamiku. Smanjena sinusoidalna, a povećana periferna proizvodnja dušikovog oksida (NO) u cirozi jetre dovodi do portalne hipertenzije, ali splahničke vazodilatacije. Hemodinamski status takvih bolesnika odlikuje se smanjenim sistemskim vaskularnim otporom i inicijalno smanjenim centralnim volumenom cirkulirajuće krvi. Kompenzacija centralne hipovolemije događa se na račun povećanog ukupnog volumena plazme i povećanog srčanog izbačaja što rezultira karakterističnim hiperdinamskim stanjem (26). Još uvijek je nedovoljno razjašnjen pojam cirotične kardiomiopatije, stanja nepoznate epidemiologije okarakteriziranog [1] povećanim srčanim izbačajem, ali uz neodgovarajući inotropni i kronotropni odgovor klijetki na farmakološki ili fiziološki stresni podražaj, [2] dijastoličkom disfunkcijom u smislu usporene relaksacije dijelom zbog hipertrofije klijetki, subendokardijalnog edema i promijenjene strukture kolagena, te [3] elektrofizioloških abnormalnosti vidljivih kao produljen QT interval. Latentna sistolička disfunkcija može se manifestirati tijekom transplantacije (27). Ovakav kardiovaskularni status se kod bolesnika s transplantiranom jetrom smatra reverzibilnim jer funkcionalni jetreni presadak rezultira korekcijom portalne hipertenzije i reverzijom hiperdinamske cirkulacije, a srčane abnormalnosti povlače se od nekoliko dana do 6 mjeseci nakon uspješne transplantacije (28).

Zbog poremećaja ravnoteže vazodilatatora i vazokonstriktora i neoangiogeneze u plućima, u oko 5% bolesnika s portalnom hipertenzijom dolazi do razvoja umjerene do teške plućne hipertenzije (srednji tlak u plućnoj arteriji ≥ 35 mmHg) (29). Portopulmonalna hipertenzija stvara opterećenje desne klijetke što doprinosi hemodinamskoj nestabilnosti tijekom transplantacije, te su takvi bolesnici pod visokim rizikom od perioperativnih kardiopulmonalnih komplikacija zbog opasnosti od akutnog desnostranog srčanog zatajenja (29). U mnogim je centrima nalaz plućne hipertenzije pri kateterizaciji desne strane srca

kontraindikacija za transplantaciju, međutim postoje indikacije da uz dobar odgovor na primjenu vazodilatatora preživljenje takvih bolesnika ukoliko prežive zahvat može biti usporedivo s preživljenjem drugih kandidata čak i bez dugoročne primjene vazodilatatora (30,31).

Zbog smanjenog sistemnog vaskularnog otpora i smanjene proizvodnje lipida, smatralo se da bolesnici sa završnim stadijem jetrene bolesti imaju manji rizik za bolest koronarnih arterija (eng. coronary artery disease, CAD). Trenutne spoznaje priznaju rizik bar jednak kao i u općoj populaciji (32). Određene etiologije jetrene bolesti povezane su s dodatnim kardiovaskularnim rizikom poput nealkoholnog steatohepatitisa (NASH) zbog pridruženih tradicionalnih kardiovaskularnih rizičnih čimbenika i direktnog aterogenog djelovanja (33) i inzulinske rezistencije kod kroničnog hepatitisa C (34). U multicentričnoj analizi oko 25% kandidata za transplantaciju jetre imalo je dokazanu opstruktivnu CAD (> 50% stenoza), iako je studija uključivala bolesnike koji su zbog indikacije podvrgnuti koronarografiji. Također, u istom istraživanju ishodi transplantacije nisu bili značajno različiti u skupini sa i u skupini bez značajne stenoze (35).

Bolesnici u završnim stadijima KBB smatraju se pod najvišim kardiovaskularnim rizikom. Dijelom je to zbog velike prevalencije tradicionalnih rizičnih faktora poput hipertenzije i hiperlipidemije koji su dio kliničke manifestacije KBB, kao i šećerne bolesti koja je kod velikog udjela bolesnika bolest u podlozi KBB (36). Međutim, sama prevalencija rizičnih faktora ne može u potpunosti objasniti učestalost kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta u toj populaciji. Bolesnici s KBB su pod oko 10 – 20 puta većim rizikom za smrt od kardiovaskularnih uzroka nego opća populacija prilagođena po dobi, spolu, rasi i prisutnosti odnosno odsutnosti šećerne bolesti (37). Velika meta-analiza studija s kohortama iz opće populacije pokazala je povećan rizik smrtnosti uz eGFR < 60 mL/min/1,73m^2 i omjer albumina i kreatinina ≥ 1,1 mg/mmol (10 mg/g) neovisno o drugim pokazateljima (38), dok je u drugoj studiji rizik rastao obrnuto proporcionalno s GFR (39).

Proširenost vaskularnih kalcifikacija neovisan je prediktor ukupne i kardiovaskularne smrtnosti kod bolesnika s KBB (40). Uzorak kalcifikacije aterosklerotskih plakova različit je kod bolesnika u završnim stadijima bubrežne bolesti: male i učestale mikrokalcifikacije intime i medije potiču makrofage na lučenje proupalnih tvari i apoptozu glatkih mišićnih stanica krvnih žila. Za razliku od morfologije stabilnih aterosklerotskih plakova, ovakav uzorak češći je u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom. Poremećena homeostaza metabolizma kalcija i fosfata dodatno pridonosi poticanju apoptoze i osteogene diferencijacije glatkih mišićnih stanica i potiče degradaciju ekstracelularnog matriksa metaloproteazama (41). Ovakvo hiperaterogeno stanje rezultira vrlo visokom prevalencijom CAD, srčanog zatajenja, cerebrovaskularnih incidenata i periferne arterijske bolesti (PAB) (36). Dodatni teret na kardiovaskularni sustav bolesnika s KBB stvaraju hipervolemija, uremija, anemija i poremećaji elektrolita poput hiperkalemije i hipernatremije. Kod bolesnika s transplantiranim bubregom klasični algoritmi procjene kardiovaskularnog rizika poput Framinghamskog bodovnog sustava podcjenjuju rizik ishemijske bolesti srca što ukazuje na nastavak utjecaja rizičnih faktora specifičnih za bubrežnu bolest i nakon transplantacije bubrega (42,43).

4. HIPOTEZA

Postoji razlika rizika smrti od kardiovaskularnih uzroka nakon transplantacije jetre i transplantacije bubrega.

5. CILJEVI RADA

Svrha je ovog istraživanja utvrditi i usporediti rizik smrti od kardiovaskularnih uzroka kod bolesnika s transplantiranom jetrom i bolesnika s transplantiranim bubregom, te eksplorativnom analizom identificirati kardiovaskularne rizične čimbenike prije transplantacije povezane s ukupnom smrtnošću poslije transplantacije.

Primarni ciljevi:

1. Utvrditi kumulativni rizik smrti od kardiovaskularnih uzroka nakon transplantacije jetre i transplantacije bubrega u pojedinim vremenskim točkama nakon transplantacije.
2. Usporediti kumulativni rizik smrti od kardiovaskularnih uzroka nakon transplantacije jetre i transplantacije bubrega.

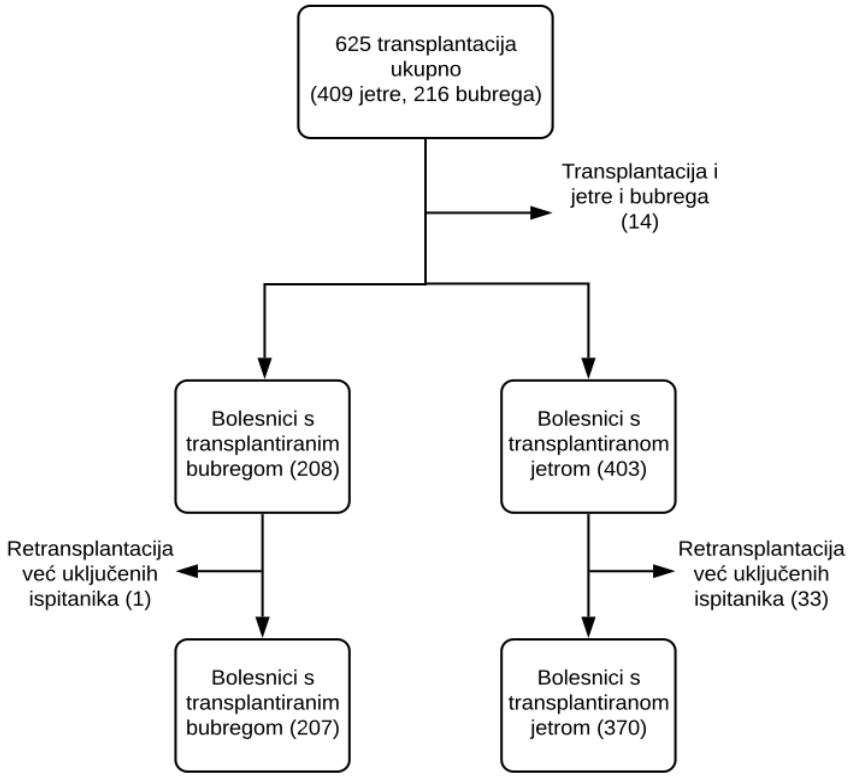
Sekundarni ciljevi:

1. Istražiti odnos između kardiovaskularnih rizičnih čimbenika prije transplantacije i ukupne smrtnosti nakon transplantacije jetre
2. Istražiti odnos između kardiovaskularnih rizičnih čimbenika prije transplantacije i ukupne smrtnosti nakon transplantacije bubrega

6. ISPITANICI I METODE

6.1 Ispitanici

Identificirani su uzastopni bolesnici kojima je učinjena ortotopna transplantacija jetre sa preminulog davatelja u razdoblju od listopada 2014. do ožujka 2018., odnosno transplantacija bubrega sa živog ili preminulog davatelja u razdoblju od prosinca 2013. do prosinca 2017. u Kliničkoj bolnici Merkur. Svi bolesnici bili su stariji od 18 godina. Transplantacija i jetre i bubrega bila je isključni kriterij (Slika 3). Podatci o pojedinom bolesniku uneseni su samo jednom, a u slučaju višestrukih transplantacija u promatranom razdoblju u obzir je uzeta prva. Ispitanici su praćeni od dana transplantacije do nastupa smrtnog ishoda ili datuma zadnje poznate kontrole, odnosno lipnja 2019. godine. Ukupno je 51 bolesnik (8,8%) izgubljen iz praćenja; 39 s transplantiranom jetrom (10,5%) i 12 s transplantiranim bubregom (5,8%).



Slika 3. Hodogram odabira ispitanika

6.2 Metode

Provedeno je retrospektivno deskriptivno istraživanje. Podatci su prikupljeni iz originalne medicinske dokumentacije pohranjene u bolničkom informatičkom sustavu. Prikupljene demografske i kliničke karakteristike ispitanika prije transplantacije uključivale su: dob pri transplantaciji, spol, indeks tjelesne mase (ITM), pušenje, prisutnost komorbiditeta poput šećerne bolesti, hipertenzije, hiperlipidemije i PAB, prethodni anamnestički podatak o infarktu miokarda (IM), moždanom udaru (MU) ili tranzitornoj ishemijskoj ataki (TIA) i trajanje dijalize. Pušenje je definirano kao anamnestički podatak o pušenju u prethodnih 6 mjeseci. Hipertenzija je definirana kao sistolički tlak viši od 140 mmHg ili dijastolički tlak viši od 90 mmHg izmjeren u više od jednog navrata ili primjena antihipertenzivne terapije. Hiperlipidemija je definirana kao laboratorijski dokaz hiperlipidemije ili primjena hipolipemika. Ehokardiografski parametri preuzeti su iz zadnje dostupnog nalaza transtorakalne 2-D Doppler ehokardiografije prije transplantacije i uključivali su ejekcijsku frakciju lijeve klijetke (eng. left ventricular ejection fraction, LVEF), prisutnost dijastoličke disfunkcije lijeve klijetke, procjenu sistoličkog tlaka u desnoj klijetki (eng. right ventricular systolic pressure, RVSP) i prisutnost valvularnih grešaka. Svi pregledi provedeni su po standardnom protokolu te ustanove.

6.3 Statistička obrada podataka

Prikupljeni podatci sažeti su deskriptivnim metodama (broj i frekvencija za kategorijske varijable, medijan i interkvartilni raspon za kontinuirane varijable). Razlike među skupinama testirane su χ^2 testom, Fisherovim egzaktnim testom ili Mann-Whitneyevim U-testom. Primarna krajnja točka istraživanja bila je smrt od kardiovaskularnih uzroka (srčani arest, zatajenje srca, plućna embolija i IM) , a sekundarna smrt od bilo kojeg uzroka. Vjerojatnosti

ukupnog preživljenja nakon transplantacije jetre i bubrega procijenjene su Kaplan-Meierovom metodom i uspoređene log-rang testom. Krivulje rizika za smrt od kardiovaskularnih uzroka nakon transplantacije izračunate su uz smrtnost od ostalih uzroka kao kompetitivni rizik, a razlika između skupina procijenjena je modificiranim χ^2 testom.

Potencijalni predtransplantacijski prediktori za ukupno preživljenje nakon transplantacije bili su dob (kontinuirana), dob > 60 godina, spol, ITM ≥ 30, pušenje, šećerna bolest, hipertenzija, hiperlipidemija, PAB, prethodni kardiovaskularni incident (IM ili MU, odnosno TIA), > 1 godina dijalize, LVEF ispod 50%, RVSP > 35 mmHg, dijastolička disfunkcija lijeve klijetke (≥ 2. stupanj), aortna stenoza (≥ blaga), mitralna regurgitacija (≥ umjerena) i trikuspidalna regurgitacija (≥ umjerena). Provedene su univarijatne analize Coxovom regresijom proporcionalnih rizika. Pretpostavka proporcionalne ugroženosti provjerena je za svaku varijablu Schoenfeldovim reziduama pri čemu nije bilo značajnih odstupanja. Varijable sa $p < 0,1$ pri univarijatnoj analizi uvrštene su u multivarijatni model. Konačni model složen je metodom retrogradne eliminacije. Statistička značajnost utvrđena je na α razini od 0,05 tijekom cijele analize. Sve p-vrijednosti temeljene su na dvostranim testovima. Za analizu korišten je RStudio za OS X verzija 1.2.1335 (RStudio Inc.).

7. REZULTATI

U istraživanje je uključeno ukupno 577 bolesnika; 370 sa transplantiranom jetrom i 207 sa transplantiranim bubregom. U obje skupine većinu su činili muškarci. Kandidati za transplantaciju jetre bili su značajno stariji dok su kandidati za transplantaciju bubrega imali značajno veću prevalenciju hipertenzije, hiperlipidemije i periferne arterijske bolesti. Ostale karakteristike sažete su u Tablici 2.

Tablica 2. Demografske, kliničke i ehokardiografske karakteristike ispitanika u predtransplantacijskom razdoblju

	Svi ispitanici (N = 577)	Kandidati za transplantaciju jetre, (N = 370)	Kandidati za transplantaciju bubrega (N = 207)
Demografske karakteristike			
Dob, medijan (IKR)	57,6 (48,5-63,5)	59,3 (52,6-64,4)	51,7 (40,3-60,9)*
Dob > 60 godina	238/577 (41,2%)	176/370 (47,5%)	62/207 (30,0%)*
Muški spol, N (%)	402/577 (69,7)	259/370 (70,0)	143/207 (69,1)
Kliničke karakteristike			
ITM, medijan (IKR)	25,7 (22,8-29,1)	26,0 (23,1-29,3)	25,4 (22,4-28,8)*
ITM ≥ 30, N (%)	111/564 (19,7%)	70/361 (19,4%)	41/203 (20,2%)
Pušenje, N (%)	144/544 (26,5)	97/352 (27,6)	47/192 (24,5)
Šećerna bolest, N (%)	174/574 (30,3)	108/368 (29,3)	66/206 (32,0)
Hipertenzija, N (%)	358/572 (62,5)	161/366 (44,0)	197/206 (95,6)*
Hiperlipidemija, N (%)	288/555 (51,9)	148/357 (41,5)	140/198 (70,7)*
Dijaliza > 1 godine, N (%)	170/573 (29,7)	0	170/203 (83,7)
PAB u anamnezi, N (%)	58/575 (10,1)	15/368 (4,1)	43/207 (20,8)*
IM u anamnezi, N, (%)	25/577 (4.3)	12/370 (3.2)	13/207 (6,3)
MU ili TIA u anamnezi, N (%)	21/577 (3,6)	13/370 (3,5)	8/207 (3,0)
Ehokardiografske karakteristike			
LVEF < 50%, N (%)	8/561 (1,4)	4/360 (1,1)	4/201 (2,0)
RVSP > 35mmHg, N (%)	96/560 (26,7)	64/359 (17,8)	32/201 (15,9)
Dijastolička disfunkcija ≥ 2. stupanj, N (%)	99/559 (17,7)	68/357 (19,0)	31/202 (15,3)
Aortna stenoza, ≥ blaga, N (%)	37/561 (6,6)	29/360 (8,1)	8/201 (4,0)
Mitralna regurgitacija, ≥ umjerena, N (%)	59/561 (10,5)	39/360 (10,8)	20/201 (10,0)
Trikuspidalna regurgitacija, ≥ umjerena, N (%)	82/561 (14,6)	58/360 (16,1)	24/201 (11,9)

IKR, interkvartilni raspon; *IM*, infarkt miokarda; *ITM*, indeks tjelesne mase; *LVEF,* ejekcijska frakcija lijeve klijetke (eng. left ventricular ejection fraction); *MU,* moždani udar; *PAB,* periferna arterijska bolest; *RVSP,* sistolički tlak desne klijetke (eng. right ventricular systolic pressure); *TIA*, tranzitorna ishemijska ataka

* $p < 0,05$ za razliku između skupina

Ciroza je bila najčešći uzrok potrebe za transplantacijom jetre (Tablica 3). Alkoholna bolest jetre bila je prisutna u 43,2% slučajeva, u 11,4% kriptogena ciroza, a kod 34,6% ispitanika razlog za transplantaciju bio je hepatocelularni karcinom. Kod bolesnika s hepatocelularnim karcinomom u 41,4% slučajeva u podlozi je bila alkoholna bolest jetre, virus hepatitisa C u 26,6%, a virus hepatitisa B u 10,9% slučajeva.

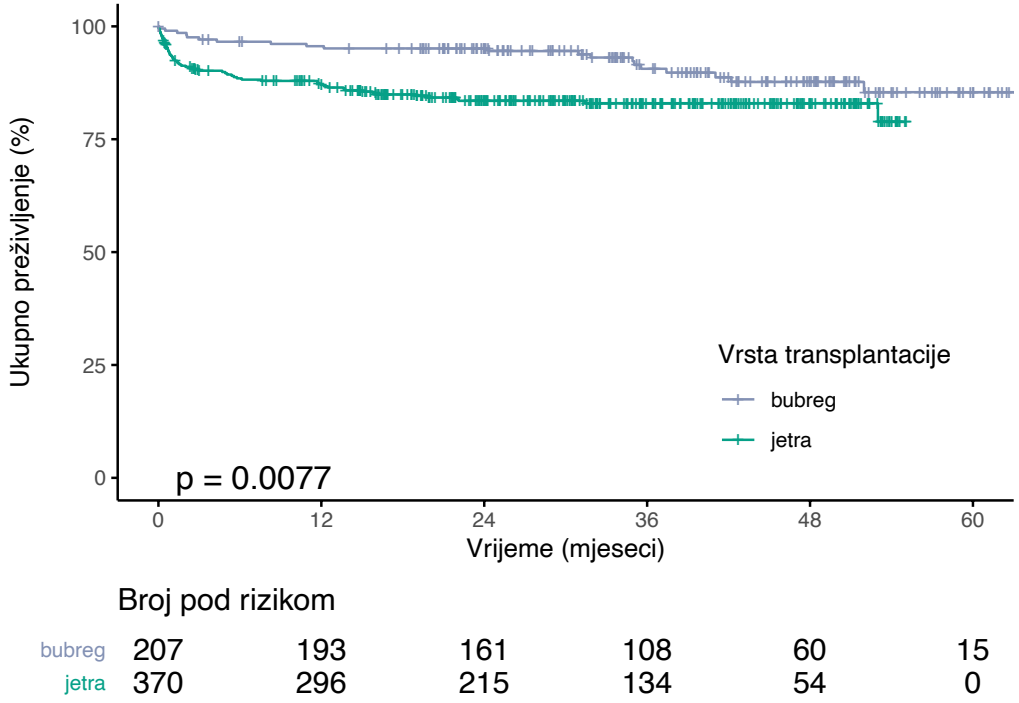
Kod kandidata za transplantaciju bubrega najčešći uzrok bubrežne bolesti bila je šećerna bolest (25,1%), zatim glomerulonefritis (26,1%) i na trećem mjestu policistična bolest bubrega (14,4%) (Tablica 3). Etiologija primarne bolesti bubrega nije bila poznata u 23,7% kandidata.

Tablica 3. Primarne bolesti koje su dovele do potrebe za transplantacijom jetre odnosno bubrega

Uzrok[a]	Kandidati za transplantaciju jetre (N = 370)[b]	Uzrok	Kandidati za transplantaciju bubrega (N = 207)
Alkoholna bolest jetre	160 (43,2%)	Šećerna bolest	52 (25,1%)
Kriptogena ciroza	42 (11,4%)	Hipertenzija	15 (7,2%)
HCV	56 (15,1%)	PBB	30 (14,5%)
HBV	19 (5,1%)	Glomerulonefritis	54 (26,1%)
Bilijarna ciroza	47 (12,7%)	Nepoznato	49 (23,7%)
HCC	128 (34,6%)	Pijelonefritis	3 (1,4%)
Kolangiokarcinom	13 (3,5%)	Ostalo[d]	7 (3,4%)
NASH	3 (0,8%)		
AIH	5 (1,4%)		
NET	6 (1,6%)		
Akutno zatajenje	6 (1,6%)		
Ostalo[c]	12 (3,2%)		

[a]u nekim slučajevima dokumentirano je više od jednog uzroka
[b]1 podatak nedostaje
[c]Wilsonova bolest, epiteloidni hemangiom, deficijencija α1 antitripsina, Budd-Chiarijev sindrom, adenom, Carolijeva bolest
[d]amiloidoza, endemska nefropatija, multipli mijelom, nefrolitijaza, refluksna nefropatija, Wegenerova granulomatoza, sindrom Michealis Castillo
AIH, autoimuni hepatitis; *HCC*, hepatocelularni karcinom; *HCV* virus hepatitisa C; *HBV*, virus hepatitisa B; *NASH*, nealkoholni steatohepatitis; *NET*, neuroendokrini tumor; *PBB*, policistična bolest bubrega, adultni tip

Medijan praćenja bio je 35,5 mjeseci za obje skupine zajedno (32,3 mjeseci nakon transplantacije jetre i 40 mjeseci nakon transplantacije bubrega). Procjene preživljenja nakon transplantacije jetre bile su 93,2% (95% CI 90,7 – 95,8%) nakon jednog mjeseca, 87% (95% CI 83,6 – 90,6%) nakon jedne godine i 83% (95% CI 79,1 – 87,1%) nakon 3 godine. Mjesec dana nakon transplantacije bubrega procijenjeno preživljenje bilo je 99% (95% CI 97,7 – 100%), nakon godine dana 95,6% (95% CI 92,8 – 98,5%), a nakon 3 godine 90,6% (95% CI 86,2 – 95,2%). Razlika u preživljenju bila je statistički značajna (p = 0,008; Slika 4).



Slika 4. Kaplan-Meier krivulje preživljenja nakon transplantacije jetre i transplantacije bubrega

U razdoblju praćenja ukupno je zabilježeno 80 smrti, od čega je 60 bilo u skupini s transplantiranom jetrom (16,2%), a 20 u skupini s transplantiranim bubregom (9,7%) (Tablice 4 i 5). Iako je od kardiovaskularnih uzroka (srčani arest, zatajenje srca, plućna embolija i IM) umrlo po 6 ispitanika iz svake skupine, s obzirom na ostale uzroke bili su drugi po učestalosti nakon transplantacije bubrega, a tek četvrti nakon transplantacije jetre. U obje

skupine najčešći uzrok smrti bila je sepsa i ukupno gledano i nakon razdiobe na razdoblje unutar prve godine dana i nakon prve godine od transplantacije.

Rizik smrti od kardiovaskularnih uzroka izračunat je uz smrt od ostalih uzroka kao kompetitivni rizik (Slika 5). Nakon transplantacije bubrega kumulativni rizik smrti od kardiovaskularnih uzroka bio je 1% u prvom mjesecu i 1,5% u prvoj godini, dok je kod bolesnika s transplantiranom jetrom iznosio 1,4% u prvom mjesecu i 1,6% u prvoj godini; globalna razlika nije bila značajna (p = 0,364). Unatoč sličnoj kardiovaskularnoj smrtnosti u ranijem posttransplantacijskom razdoblju, nakon godine dana praćenja nije bilo niti jedne kardiovaskularne smrti u skupini s transplantiranom jetrom, dok su u skupini sa transplantiranim bubregom zabilježene tri, te je kumulativni marginalni rizik nakon 5 godina procijenjen na 3,8%. Neprilagođena stopa kardiovaskularne smrtnosti nakon transplantacije bubrega bila je 0,94 na 100 osoba-godina.

Tablica 4. Uzroci smrti nakon transplantacije jetre

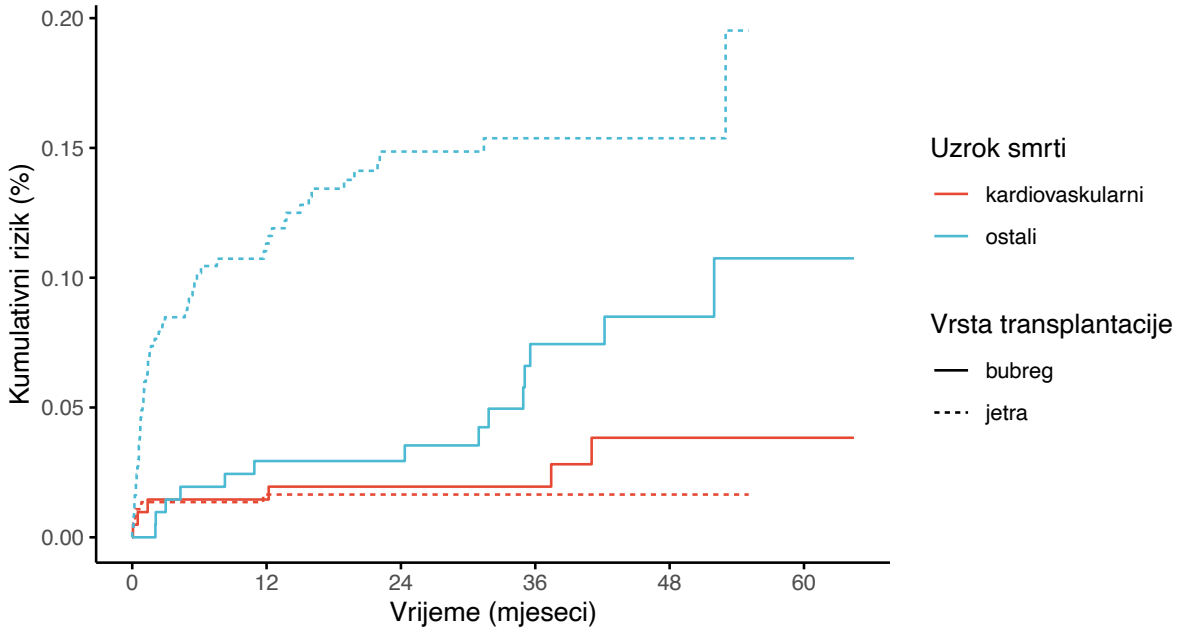
Uzrok smrti	Svi ispitanici (N = 370)	Unutar 1 godine od transplantacije	Više od 1 godine nakon transplantacije
Ukupno[a]	60	47	13
Kardiovaskularni uzroci[b]	6 (10,0%)	6 (12,7%)	0
Srčani arest	4 (6,7%)	4 (8,5%)	0
Zatajenje srca	0	0	0
Plućna embolija	2 (3,3%)	2 (4,3%)	0
Infarkt miokarda	0	0	0
Disfunkcija presatka	9 (15,0%)	5 (10,6%)	4 (30,8%)
Sepsa	33 (55,0%)	24 (51,1%)	9 (69,2%)
Pneumonija	0	0	0
DIK	2 (3,3%)	1 (2,1%)	1 (2,1%)
Krvarenje	8 (13,3%)	7 (14,9%)	1 (2,1%)
Maligna bolest	4 (6,7%)	4 (8,5%)	0
Nepoznato	4 (6,7%)	3 (6,4%)	1 (2,1%)

[a]u nekim slučajevima dokumentirano je više od jednog uzroka smrti
[b]srčani arest, zatajenje srca, plućna embolija i infarkt miokarda
DIK, diseminirana intravaskularna koagulacija

Tablica 5. Uzroci smrti nakon transplantacije bubrega

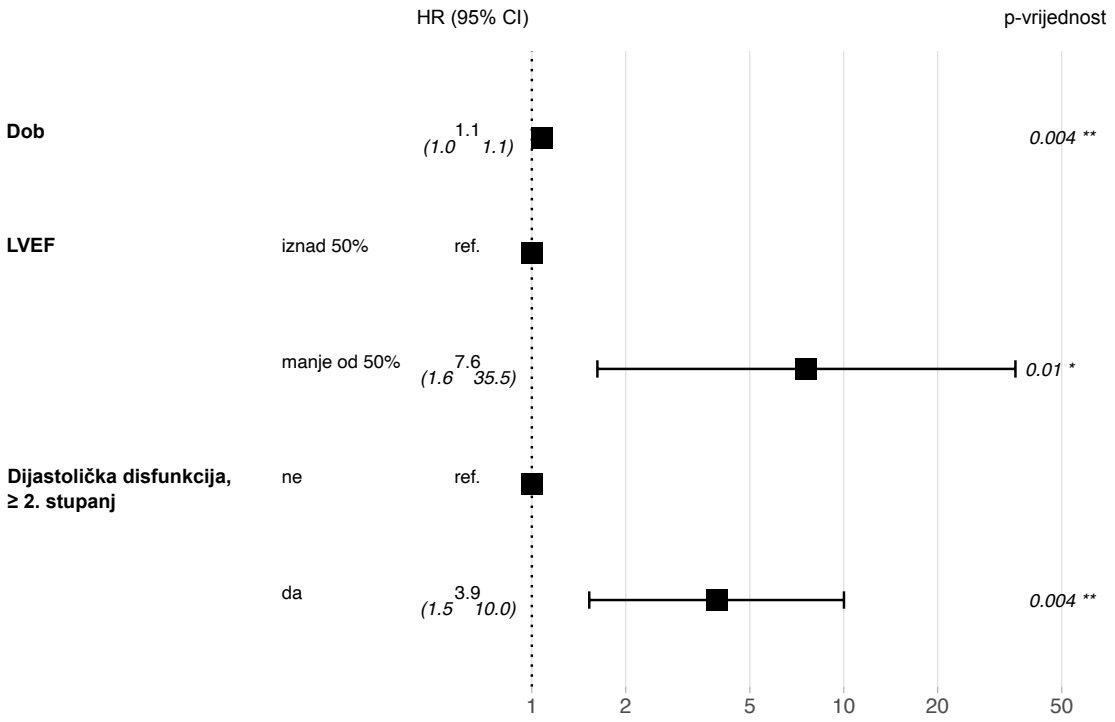
Uzrok smrti	Svi ispitanici (N = 207)	Unutar 1 godine od transplantacije	Više od 1 godine nakon transplantacije
Ukupno	20	9	11
Kardiovaskularni uzroci[a]	6 (30,0%)	3 (33,3%)	3 (27,3%)
Srčani arest	2 (10,0%)	1 (11,1%)	1 (9,1%)
Zatajenje srca	1 (5,0%)	0	1 (9,1%)
Plućna embolija	2 (10,0%)	1 (11,1%)	1 (9,1%)
Infarkt miokarda	1 (5,0%)	1 (11,1%)	0
Disfunkcija presatka	0	0	0
Sepsa	9 (45,0%)	5 (55,5%)	4 (36,4%)
Pneumonija	1 (5,0%)	0	1 (9,1%)
DIK	0	0	0
Krvarenje	0	0	0
Maligna bolest	2 (10,0%)	0	2 (18,2%)
Nepoznato	2 (10,0%)	1 (11,1%)	1 (9,1%)

[a]srčani arest, zatajenje srca, plućna embolija i infarkt miokarda
DIK, diseminirana intravaskularna koagulacija



Slika 5. Kumulativni rizik smrti od kardiovaskularnih uzroka nakon transplantacije jetre i bubrega uz smrt od ostalih uzroka kao kompetitivni rizik

Pri univarijatnoj analizi potencijalnih prediktora za ukupnu smrtnost nakon transplantacije bubrega statistički značajnima pokazali su se dob (HR 1,1; 95% CI 1,0 – 1,1; p = 0,003), dob > 60 godina (HR 2,7; 95% CI 1,1 – 6,6; p = 0,026) PAB (HR 2,8; 95% CI 1,1 – 6,8; p = 0,025), LVEF manje od 50% (HR 10; 95% CI 2,3 – 44; p = 0,002), dijastolička disfunkcija ≥ 2. stupnja (HR 4,6; 95% CI 1,8 – 11; p = 0,001) i ≥ umjerena mitralna regurgitacija (HR 3,7; 95% CI 1,3 – 10; p = 0,012). U multivarijatnom modelu (Slika 6) neovisni prediktori bili su dob, LVEF manja od 50% i dijastolička disfunkcija ≥ 2. stupnja.



Slika 6. Grafikon raspona pouzdanosti multivarijatnog Coxovog regresijskog modela proporcionalnih rizika za ukupnu smrtnost nakon transplantacije bubrega
LVEF, ejekcijska frakcija lijeve klijetke (eng. left ventricular ejection fraction)

U skupini bolesnika s transplantiranom jetrom pri univarijatnoj analizi statistički značajne bile su dob > 60 godina (HR 1,8; 95% CI 1,1 – 3,1; p = 0,024) i ≥ umjerena trikuspidalna regurgitacija (HR 1,9; 95% CI 1 – 3,4; p = 0,045). U multivarijatnom modelu obje varijable bile su tek granično statistički značajne (za dob HR 1,6; 95% CI 0,95 – 2,7; p = 0,077, a za ≥ umjerenu trikuspidalnu regurgitaciju HR 1,7; 95% CI 0,95 – 3,2; p = 0,071).

8. RASPRAVA

Zbog otprije poznatog povećanog tereta kardiovaskularnih rizičnih čimbenika i faktora vezanih uz smanjenu bubrežnu funkciju bolesnici s transplantiranim bubregom smatraju se populacijom pod najvišim rizikom za kardiovaskularni morbiditet i mortalitet (44,45). Stoga iznenađuje nalaz da rizik smrti od kardiovaskularnih uzroka nakon transplantacije bubrega u prvoj godini nakon transplantacije nije bio značajno različit od onog u bolesnika s transplantiranom jetrom. Međutim, incidencija fatalnih kardiovaskularnih događaja kod bolesnika s transplantiranim bubregom nastavila se i u kasnom posttransplantacijskom razdoblju, te su svi ovdje definirani uzroci bili podjednako zastupljeni, dok kod bolesnika s transplantiranom jetrom nakon prve godine praćenja nije zabilježena niti jedna kardiovaskularna smrt. Štoviše, većina zabilježenih dogodila se u prvih 30 dana nakon transplantacije, a najčešći uzrok bio je srčani arest. Stoga je izgledno da je kod bolesnika s transplantiranim bubregom smrt od kardiovaskularnih uzroka uz inicijalno povećan perioperativni rizik uvjetovana kontinuiranim i dugoročnim djelovanjem različitih tradicionalnih i netradicionalnih rizičnih čimbenika, dok je u skupini bolesnika s transplantiranom jetrom bila najvećim dijelom potaknuta perioperativnim hemodinamskim stresom, te bi eventualna pojava u kasnijem praćenju predstavljala različit entitet.

Iako je u ovom istraživanju izračunata marginalna vjerojatnost kardiovaskularne smrti uz smrt od ostalih uzroka kao kompetitivni rizik, kardiovaskularna smrtnost od 1,4% u prvom mjesecu nakon transplantacije jetre usporediva je s rezultatima multicentričnih analiza gdje su također dominirali ne-koronarni uzroci rane kardiovaskularne smrti (46,47). Kasna kardiovaskularna smrtnost u toj populaciji bolesnika i dalje je nedovoljno istražena. Johnston i sur. pronašli su relativan rizik od 2.56 za kardiovaskularnu smrt nakon trećeg mjeseca od transplantacije jetre u odnosu na populaciju odgovarajuće dobi bez transplantacije (48). Uzroci potpunog izostanka kasne smrti od kardiovaskularnih događaja u ovom istraživanju nije jednostavno objašnjiva. U ovoj kohorti NASH koji se smatra neovisnim čimbenikom rizika za koronarnu bolest (33), bio je gotovo zanemarivo zastupljen. S druge strane,

moguće da je značajan udio bolesnika s kriptogenom cirozom u podlozi imao nedokazani NASH. Aterogeno i dijabetogeno djelovanje imunosupresivne terapije kalcineurinskim i mTOR (eng. mammalian target of rapamycin) inhibitorima (49–51) vjerojatno kumulativno povećava rizik nakon duljeg vremena primjene, te je moguće da je vrijeme praćenja u ovom istraživanju bilo prekratko da bi obuhvatilo kasne događaje. U nedavnoj multicentričnoj studiji Koshy i sur., medijan do kasne smrti od kardiovaskularnih uzroka bio je 8,8 godina što je bilo značajno kasnije od medijana do kasne smrti od ostalih uzroka (46).

Kardiovaskularna smrtnost unutar godinu dana i nakon prve godine među bolesnicima s transplantiranim bubregom slična je kao u američkom, španjolskom i novozelandskom registru (52–54) Međutim, većina bolesnika s transplantiranim bubregom umrla je od infektivnih komplikacija što nije u skladu s prethodnom spoznajom da su kardiovaskularni uzroci vodeći uzroci smrti u svim vremenskim točkama nakon transplantacije bubrega (52,54,55). Na činjenicu da bi smrtnost od infekcije mogla biti podcijenjena ukazuju podatci iz španjolskog registra gdje su infekcije bile najčešći uzrok rane smrti nakon transplantacije i post hoc analiza uzroka smrti u kohorti iz FAVORIT studije gdje su infekcije bile vodeći uzrok smrti u bolesnika sa stabilnom funkcijom bubrežnog presatka u kasnom posttransplantacijskom razdoblju (53,56). Na mogućnost reverzije vodećih uzroka smrti nakon transplantacije bubrega ukazuju i analize temporalnih trendova smrtnosti koje demonstriraju smanjenje kardiovaskularne smrtnosti nakon transplantacije bubrega od osamdesetih i devedesetih godina do danas i u ranom i u kasnom posttransplantacijskom razdoblju (52–54).

S obzirom na infekcije i stanja povezana s osnovnom jetrenom bolesti kao predominantne uzroke smrti nakon transplantacije jetre, ne iznenađuje da tradicionalni kardiovaskularni rizični čimbenici nisu bili značajni prediktori ukupne smrtnosti. Ehokardiografski parametri desne strane srca poput RVSP i nalaza trikuspidalne regurgitacije uglavnom služe za probir pulmonalne patologije u završnom stadiju jetrene bolesti (57). Subklinička portopulmonalna hipertenzija nije povezana s lošijim ishodima nakon transplantacije, pa ne iznenađuje da ovdje odabrana granica od 35 mmHg nije bila značajno povezana s preživljenjem. Vjerojatno

je da su kandidati sa sumnjom na portopulmonalnu hipertenziju zbog viših vrijednosti RVSP bili su podvrgnuti kateterizaciji desne strane srca tijekom predtransplantacijske obrade, pri čemu je nalaz povišenog tlaka u plućnoj arteriji bio kontraindikacija za transplantaciju, pa stoga nisu ni uključeni u analizu. Valvularne greške u ovom istraživanju nisu detaljno okarakterizirane, ali za očekivati je da je nalaz trikuspidalne regurgitacije funkcionalna greška na račun hiperdinamične cirkulacije u cirozi, a ne primarno valvularna patologija. Iako je moguće da trikuspidalna regurgitacija, koja je u ovom istraživanju bila značajna pri univarijatnoj analizi, oslikava smanjenu srčanu rezervu pri čemu sepsa, krvarenje ili pogoršanje kardiovaskularnog statusa iz bilo kojeg drugog razloga dovode do nagle dekompenzacije, s obzirom da iz ove analize ne možemo tvrditi da je neovisan prediktor lošijeg preživljenja, te zbog suprotstavljenih spoznaja iz retrospektivnih analiza (58–61) i nedostatka prospektivnih studija, ovakav nalaz prije transplantacije ipak bi trebalo tumačiti u kontekstu drugih plućnih i kardijalnih pokazatelja.

Bolesnici s LVEF < 50% nisu često kandidati za transplantaciju. Iako u nekih bolesnika s KBB i kongestivnim srčanim zatajenjem nakon transplantacije bubrega dolazi do oporavka sistoličke funkcije lijeve klijetke i funkcionalnog statusa (62), poznato je da je reducirana LVEF prije transplantacije povezana s lošijim preživljenjem nakon transplantacije (63). Nasuprot tome, dijastolička disfunkcija u kandidata za transplantaciju bubrega obično se ne spominje kao neovisan pokazatelj dugoročnog rizika smrti nakon transplantacije. Većina ispitanika sa zabilježenom dijastoličkom disfunkcijom u ovoj analizi imala je dijastoličku disfunkciju po tipu pseudonormalizacije (njih 87%), te je moguće da je ona ovdje bila odraz hipertrofije lijeve klijetke. Nastanku hipertrofije u završnom stadiju KBB uz tlačno opterećenje kod kojeg posebnu korelaciju pokazuje visina sistoličkog tlaka, pridonose i volumno opterećenje, hemodinamska kompenzacija anemije i poremećaj koštanog metabolizma (64), te je neovisno povezana s ukupnim preživljenjem nakon transplantacije čak i bez simptomatske kardiološke bolesti (63,65,66). Kako masa lijeve klijetke u ovom istraživanju nije procjenjivana niti jednom metodom, detaljnije analize potrebne su da bi se objasnio ovaj nalaz.

Iako su bolesnici sa šećernom bolesti imali lošije preživljenje i nakon transplantacije jetre i nakon transplantacije bubrega (analiza nije prikazana), prisutnost šećerne bolesti prije transplantacije nije bila značajan prediktor ni u jednoj skupini, što je neobično jer ju se može povezati i s infektivnim i s kardiovaskularnih komplikacijama. Prethodne spoznaje o povezanosti šećerne bolesti prije transplantacije i smrtnosti nakon transplantacije variraju i kod transplantacije jetre (67–70) kod transplantacije bubrega (71–73). Potencijalno objašnjenje i opasnost koja je prepoznata i u drugim sličnim istraživanjima je da rizični čimbenici prije transplantacije ne daju potpunu sliku o rizičnom profilu nakon transplantacije zbog visoke incidencije posttransplantacijskog metaboličkog sindroma (74) i njegovih pojedinačnih komponenti. Moguće je da bi odabir vremenske točke poslije transplantacije bolje odražavao stvarni rizik. Također, ovdje odabrana definicija šećerne bolesti, hipertenzije i hiperlipidemije ne daje uvid u kontrolu glikemije, tlaka niti razine lipida.

U analizu su uključeni uzastopni bolesnici, ali činjenica da se radi o iskustvu jednog centra ograničava širu primjenu ovih spoznaja na sve transplantirane bolesnike. Vrijeme praćenja u ovoj analizi bilo je relativno kratko; duže vrijeme praćenja bi dalo potpuniju sliku o dugoročnim ishodima, a relativno malen uzorak utjecao je na snagu analiza. Postoji potencijalna opasnost otklona rezultata zbog gubitka ispitanika iz praćenja, iako se radi o relativno malom udjelu u svakoj skupini. Odluka o necenzuriranju bolesnika s disfunkcijom bubrežnog presatka nije utjecala na rezultate jer su oba bolesnika s disfunkcijom presatka doživjela kraj praćenja ovog istraživanja. Bolesnici s retransplantacijom jetre također nisu cenzurirani pri analizi, što je moglo utjecati na rezultate za smrt od svih uzroka, ali nema opasnosti da su kasne kardiovaskularne smrti bile uzrokovane perioperativnim komplikacijama nakon retransplantacije s obzirom da nije zabilježena niti jedna. Naposljetku, ova analiza podliježe svim inherentnim nedostacima vezanim uz retrospektivna i deskriptivna istraživanja poput podataka koji nedostaju i brojnih potencijalnih čimbenika zabune vezanih uz odabrane ishode, a koji ovdje nisu obuhvaćeni.

9. ZAKLJUČCI

Unatoč sličnom riziku smrti od kardiovaskularnih događaja unutar jedne godine od transplantacije, karakteristike kardiovaskularne smrti razlikuju se u bolesnika s transplantiranom jetrom i transplantiranim bubregom. Pojedinačne analize za te dvije skupine tijekom duljeg vremena praćenja mogle bi pružiti bolji uvid u trenutne nedostatke u definiciji skupina povećanog rizika i znanju o specifičnim uzrocima smrti. Iako postoje retrospektivna istraživanja na temu kardiovaskularnih ishoda, različite definicije ishoda i vremenskog razgraničenja ranih i kasnih ishoda rezultiraju generalno neuspješnim pokušajima meta-analiza. Transplantirani bolesnici nisu dovoljno ili nisu uopće zastupljeni u velikim randomiziranim studijama, te postoji potreba za kvalitetnim prospektivnim istraživanjima.

10. LITERATURA

1. Duffy JP, Kao K, Ko CY, Farmer DG, McDiarmid S V., Hong JC, et al. Long-term patient outcome and quality of life after liver transplantation: Analysis of 20-year survivors. Ann Surg. 2010;252(4):652–9.
2. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LYC, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. N Engl J Med. 1999 Dec 2;341(23):1725–30.
3. Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, Guild WR. Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. J Am Med Assoc. 1956 Jan 28;160(4):277–82.
4. Hitchings GH, Elion GB. The chemistry and biochemistry of purine analogs. Ann N Y Acad Sci. 1954;60(2):195–9.
5. Starzl TE, Marchioro TL, Waddell WR. The reversal of rejection in human renal homografts with subsequent development of homograft tolerance. Surg Gynecol Obstet. 1963 Oct;117:385–95.
6. Starzl TE, Marchioro TL, Porter KA, Brettschneider L. Homotransplantation of the liver. Transplantation. 1967;5(4):790–803.
7. Starzl TE. History of clinical transplantation. World J Surg. 2000;24(7):759.
8. Burra P, Burroughs A, Graziadei I, Pirenne J, Valdecasas JC, Muiesan P, et al. EASL clinical practice guidelines: Liver transplantation. J Hepatol. 2016;64(2):433–85.
9. Adam R, Karam V, Cailliez V, O Grady JG, Mirza D, Cherqui D, et al. 2018 Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) – 50-year evolution of liver transplantation. Transpl Int. 2018;31(12):1293–317.
10. Martin P, DiMartini A, Feng S, Brown R, Fallon M. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. Hepatology. 2014 Mar;59(3):1144–65.

11. Overall indication and results - European Liver Transplant Registry - ELTR [Internet]. [pristupljeno 13.6.2020.]. Dostupno na: http://www.eltr.org/Overall-indication-and-results.html
12. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. Hepatology. 2001 Feb;33(2):464–70.
13. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. The survival benefit of liver transplantation. Am J Transplant. 2005 Feb 1;5(2):307–13.
14. Bernardi M, Gitto S, Biselli M. The MELD score in patients awaiting liver transplant: Strengths and weaknesses. J Hepatol. 2011;54(6):1297–306.
15. Huo T-I, Lin H-C, Wu J-C, Hou M-C, Lee F-Y, Lee P-C, et al. Limitation of the model for end-stage liver disease for outcome prediction in patients with cirrhosis-related complications. Clin Transplant. 2006 Mar 1;20(2):188–94.
16. Yoo HY, Edwin D, Thuluvath PJ. Relationship of the model for end-stage liver disease (MELD) scale to hepatic encephalopathy, as defined by electroencephalography and neuropsychometric testing, and ascites. Am J Gastroenterol. 2003 Jun;98(6):1395–9.
17. Habib S, Berk B, Chang CCH, Demetris AJ, Fontes P, Dvorchik I, et al. MELD and prediction of post-liver transplantation survival. Liver Transplant. 2006 Mar;12(3):440–7.
18. Yoo PS, Umman V, Rodriguez-Davalos MI, Emre SH. Retransplantation of the liver: Review of current literature for decision making and technical considerations. Transplant Proc. 2013 Apr 1;45(3):854–9.
19. Chen GH, Fu BS, Cai CJ, Lu MQ, Yang Y, Yi SH, et al. A single-center experience of retransplantation for liver transplant recipients with a failing graft. Transplant Proc. 2008 Jun 1;40(5):1485–7.
20. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guidelines for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int. 2013;3(Suppl.):1–150.

21. 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. Ann Intern Med. 1999 Mar 16;130(6):461–70.
22. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 2009 May 5;150(9):604–12.
23. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic kidney disease diagnosis and management. JAMA. 2019 Oct 1;322(13):1294.
24. ERA-EDTA Registry. ERA-EDTA Registry Annual Report 2017. Department of Medical Informatics, Amsterdam, the Netherlands. 2019.
25. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Kidney Transplant Candidate Work Group. KDIGO clinical practice guideline on the evaluation and management of candidates for kidney transplantation. Transplantation. 2020 Apr;104(4S1 Suppl 1):S11–103.
26. Garg A, Armstrong WF. Echocardiography in liver transplant candidates. JACC Cardiovasc Imaging. 2013;6(1):105–19.
27. Møller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy. J Hepatol. 2010 Jul;53(1):179–90.
28. Zardi EM, Zardi DM, Chin D, Sonnino C, Dobrina A, Abbate A. Cirrhotic cardiomyopathy in the pre- and post-liver transplantation phase. J Cardiol. 2016;67(2):125–30.
29. Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY, Rosen CB, Wiesner RH, Krom RAF. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. Liver Transplant. 2000;6(4):443–50.
30. Hollatz TJ, Musat A, Westphal S, Decker C, D'Alessandro AM, Keevil J, et al. Treatment with sildenafil and treprostinil allows successful liver transplantation of patients with moderate to severe portopulmonary hypertension. Liver Transpl. 2012 Jun;18(6):686–95.

31. Ashfaq M, Chinnakotla S, Rogers L, Ausloos K, Saadeh S, Klintmalm GB, et al. The impact of treatment of portopulmonary hypertension on survival following liver transplantation. Am J Transplant. 2007 May 1;7(5):1258–64.

32. Keeffe BG, Valantine H, Keeffe EB. Detection and treatment of coronary artery disease in liver transplant candidates. Liver Transpl. 2001 Sep;7(9):755–61.

33. Gaudio E, Nobili V, Franchitto A, Onori P, Carpino G. Nonalcoholic fatty liver disease and atherosclerosis. Intern Emerg Med. 2012;7(SUPPL. 3):297–305.

34. Zein CO, Levy C, Basu A, Zein NN. Chronic hepatitis C and type II diabetes mellitus: a prospective cross-sectional study. Am J Gastroenterol. 2005 Jan;100(1):48–55.

35. Wray C, Scovotti JC, Tobis J, Niemann CU, Planinsic R, Walia A, et al. Liver transplantation outcome in patients with angiographically proven coronary artery disease: a multi-institutional study. Am J Transplant. 2013 Jan;13(1):184–91.

36. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JFE. Chronic kidney disease effects on the cardiovascular system. Circulation. 2007 Jul 3;116(1):85–97.

37. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. J Am Soc Nephrol. 1998 Dec;9(12 Suppl):S16-23.

38. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. Lancet. 2010 Jun 12;375(9731):2073–81.

39. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med. 2004;351(13):1296–305.

40. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. Hypertension. 2001 Oct;38(4):938–42.

41. Briasoulis A, Bakri GL. Chronic kidney disease as a coronary artery disease risk equivalent. Curr Cardiol Rep. 2013 Mar;15(3):340.

42. Kasiske BL, Chakkera HA, Roel J. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. 2000.

43. Ducloux D, Kazory A, Chalopin JM. Predicting coronary heart disease in renal transplant recipients: A prospective study. Kidney Int. 2004;66(1):441–7.

44. Ojo AO. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. Transplantation. 2006 Sep 15;82(5):603–11.

45. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. Am J Transplant. 2009 Nov;9(Suppl 3):S1–157.

46. Koshy AN, Gow PJ, Han H-C, Teh AW, Jones R, Testro A, et al. Cardiovascular mortality following liver transplantation: predictors and temporal trends over 30 years. Eur Hear J - Qual Care Clin Outcomes. 2020 Feb 26;1–36.

47. VanWagner LB, Lapin B, Levitsky J, Wilkins JT, Abecassis MM, Skaro AI, et al. High early cardiovascular mortality after liver transplantation. Liver Transplant. 2014 Nov;20(11):1306–16.

48. Johnston SD, Morris JK, Cramb R, Gunson BK, Neuberger J. Cardiovascular morbidity and mortality after orthotopic liver transplantation. Transplantation. 2002 Mar 27;73(6):901–6.

49. Hakeam HA, Al-Jedai AH, Raza SM, Hamawi K. Sirolimus induced dyslipidemia in tacrolimus based vs. tacrolimus free immunosuppressive regimens in renal transplant recipients. Ann Transplant. 2008;13(2):46–53.

50. Trotter JF, Wachs ME, Trouillot TE, Bak T, Kugelmas M, Kam I, et al. Dyslipidemia during sirolimus therapy in liver transplant recipients occurs with concomitant cyclosporine but not tacrolimus. Liver Transplant. 2001;7(5):401–8.

51. Heisel O, Heisel R, Balshaw R, Keown P. New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: A systematic review and meta-analysis. Am J Transplant. 2004 Apr;4(4):583–95.

52. Awan AA, Niu J, Pan JS, Erickson KF, Mandayam S, Winkelmayer WC, et al. Trends

in the causes of death among kidney transplant recipients in the United States (1996-2014). Am J Nephrol. 2018;48(6):472–81.

53. Mazuecos A, Muñoz Terol JM, García Alvárez T, Sola E, Rodríguez Benot A, Dsuna A, et al. Increase in malignancies as cause of death in renal transplant patients. Transplant Proc. 2009 Jul;41(6):2159–62.

54. Pilmore H, Dent H, Chang S, McDonald SP, Chadban SJ. Reduction in cardiovascular death after kidney transplantation. Transplantation. 2010 Apr;89(7):851–7.

55. Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA, Leichtman AB, Agodoa LY, Port FK. Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. Kidney Int. 2000 Jan;57(1):307–13.

56. Weinrauch LA, D'Elia JA, Weir MR, Bunnapradist S, Finn P V., Liu J, et al. Infection and malignancy outweigh cardiovascular mortality in kidney transplant recipients: Post hoc analysis of the FAVORIT trial. Am J Med. 2018 Feb;131(2):165–72.

57. VanWagner LB, Harinstein ME, Runo JR, Darling C, Serper M, Hall S, et al. Multidisciplinary approach to cardiac and pulmonary vascular disease risk assessment in liver transplantation: An evaluation of the evidence and consensus recommendations. Am J Transplant. 2018 Jan;18(1):30–42.

58. Alper I, Ulukaya S, Demir F, Kilic M. Effects of cardiac valve dysfunction on perioperative management of liver transplantation. Transplant Proc. 2009 Jun 1;41(5):1722–6.

59. Kia L, Shah SJ, Wang E, Sharma D, Selvaraj S, Medina C, et al. Role of pretransplant echocardiographic evaluation in predicting outcomes following liver transplantation. Am J Transplant. 2013 Sep 1;13(9):2395–401.

60. Bushyhead D, Kirkpatrick JN, Goldberg D. Pretransplant echocardiographic parameters as markers of posttransplant outcomes in liver transplant recipients. Liver Transplant. 2016 Mar 1;22(3):316–23.

61. Leithead JA, Kandiah K, Steed H, Gunson BK, Steeds RP, Ferguson JW. Tricuspid regurgitation on echocardiography may not be a predictor of patient survival after liver

transplantation. Am J Transplant. 2014;14(9):2192–3.

62. Wali RK, Wang GS, Gottlieb SS, Bellumkonda L, Hansalia R, Ramos E, et al. Effect of kidney transplantation on left ventricular systolic dysfunction and congestive heart failure in patients with end-stage renal disease. J Am Coll Cardiol. 2005 Apr;45(7):1051–60.

63. McGregor E, Jardine AG, Murray LS, Dargie HJ, Rodger RS, Junor BJ, et al. Pre-operative echocardiographic abnormalities and adverse outcome following renal transplantation. Nephrol Dial Transplant. 1998 Jun 1;13(6):1499–505.

64. McCullough PA, Chan CT, Weinhandl ED, Burkart JM, Bakris GL. Intensive hemodialysis, left ventricular hypertrophy, and cardiovascular disease. Am J Kidney Dis. 2016 Nov;68(5):S5–14.

65. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Martin CJ, Murray DC, et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. Kidney Int. 1995 Jan;47(1):186–92.

66. Patel RK, Pennington C, Stevens KK, Taylor A, Gillis K, Rutherford E, et al. Effect of left atrial and ventricular abnormalities on renal transplant recipient outcome-a single-center study. Transplant Res. 2014;3(1):1–10.

67. Watt KDS, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK, Charlton MR. Evolution of causes and risk factors for mortality post-liver transplant: Results of the NIDDK long-term follow-up study. Am J Transplant. 2010 May 10;10(6):1420–7.

68. Tovikkai C, Charman SC, Praseedom RK, Gimson AE, van der Meulen J. Time-varying impact of comorbidities on mortality after liver transplantation: a national cohort study using linked clinical and administrative data. BMJ Open. 2015 May 14;5(5):e006971.

69. Samuelson AL, Lee M, Kamal A, Keeffe EB, Ahmed A. Diabetes mellitus increases the risk of mortality following liver transplantation independent of MELD score. Dig Dis Sci. 2010 Jul 14;55(7):2089–94.

70. Yoo HY, Thuluvath PJ. The effect of insulin-dependent diabetes mellitus on outcome

of liver transplantation. Transplantation. 2002 Oct 15;74(7):1007–12.

71. Lufft V, Dannenberg B, Schlitt HJ, Pichlmayr R, Brunkhorst R. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes mellitus type I after kidney transplantation: a case-control study. Clin Nephrol. 2004 Apr;61(4):238–45.

72. Lim WH, Wong G, Pilmore HL, McDonald SP, Chadban SJ. Long-term outcomes of kidney transplantation in people with type 2 diabetes: a population cohort study. lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(1):26–33.

73. Kervinen MH, Lehto S, Helve J, Grönhagen-Riska C, Finne P. Type 2 diabetic patients on renal replacement therapy: Probability to receive renal transplantation and survival after transplantation. PLoS One. 2018;13(8):e0201478.

74. Pagadala M, Dasarathy S, Eghtesad B, McCullough AJ. Posttransplant metabolic syndrome: an epidemic waiting to happen. Liver Transpl. 2009 Dec;15(12):1662–70.

11. ZAHVALE

mentoru doc. dr. sc. Tomislavu Letiloviću na prilici za pisanje ovog rada, kao i dr. sc. Heleni Jerkić na predloženoj temi,

kolegici Ingi Starovečki na pomoći pri prikupljanju podataka

i mojoj obitelji na ljubavi i podršci koju mi oduvijek pružaju, a posebno mami, na svemu.

12. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 22. ožujka 1996. godine u Zagrebu. Osnovnu školu završila sam u Velikoj Gorici, a srednju u zagrebačkoj I. gimnaziji. Maturirala sam s odličnim uspjehom 2014. godine kada i upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Za uspjeh na prvoj godini studija dobila sam Dekanovu nagradu. Tijekom pete i šeste godine bila sam demonstrator iz Kliničke propedeutike u Kliničkom bolničkom centru Zagreb.

Autor sam i koautor nekoliko kongresnih sažetaka. Na Zagreb International Medical Summit (ZIMS) u organizaciji studentske udruge EMSA-e 2019. osvojila sam nagradu za najbolji prikaz slučaja. Iste godine sudjelovala sam u Ljetnoj školi hitne medicine u Zadru, u sklopu koje sam položila tečaj neposrednog održavanja života (ILS) Europskog vijeća za reanimatologiju. Govorim engleski (IELTS ispit položila sam 2018. godine s ukupnom ocjenom 8.5 od 9 - CEFR razina C2), njemački (B1) i poznajem osnove talijanskog.