

# Transplantacija bubrega u bolesnika dugotrajno liječenih dijalizom

---

Šakirovski, Kristijan

Master's thesis / Diplomski rad

2016

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:105:147182>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-23**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Kristijan Šakirovski**

**Transplantacija bubrega u bolesnika  
dugotrajno liječenih dijalizom**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2016.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Kristijan Šakirovski**

**Transplantacija bubrega u bolesnika  
dugotrajno liječenih dijalizom**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2016.**

Ovaj diplomski rad je izrađen u Zavodu za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju bubrega Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof.dr.sc. Nikoline Bašić-Jukić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015/2016.

## Popis i objašnjenje kratica

ADP	Akutna disfunkcija presatka
APD	Automatizirana peritonealna dijaliza
ATN	Akutna tubularna nekroza
BMI	engl. Body mass indeks Indeks tjelesne težine
CAPD	engl. Continuous ambulatory peritoneal dialysis Kontinuirana ambulatna peritonealna dijaliza
CMV	Citomegalovirus
CRP	C reaktivni protein
ESP	engl. Eurotransplant senior program Eurotransplant program za starije
ESRD	engl. End-stage renal disease Završni stadij kronične bubrežne bolesti
HBV	Hepatitis B virus
HCV	Hepatitis C virus
HD	Hemodijaliza
HRNBF	Hrvatski registar za nadomještanje bubrežne funkcije
KBB	Kronična bubrežna bolest
KDIGO	engl. Kidney disease: Improving global outcomes Bubrežna bolest: poboljšanje globalnih ishoda
KDP	Kronična disfunkcija presatka
OFP	Odgođena funkcija presatka
PD	Peritonealna dijaliza

# Sadržaj

Sažetak .....	I
Summary .....	II
1 Uvod.....	1
1.1 Kronična bubrežna bolest.....	1
1.2 Metode nadomještanja bubrežne funkcije .....	3
1.2.1 Peritonealna dijaliza .....	3
1.2.2 Hemodijaliza.....	4
1.2.3 Transplantacija bubrega.....	5
2 Hipoteza .....	15
3 Ciljevi istraživanja .....	15
4 Ispitanici i metode.....	16
5 Rezultati .....	17
5.1 Kirurške komplikacije.....	19
5.2 Preživljenje ispitanika .....	21
5.3 Preživljenje presatka .....	25
6 Rasprava.....	28
7 Zaključak .....	32
8 Zahvale .....	33
9 Literatura .....	34
10 Životopis .....	43

# Sažetak

## Transplantacija bubrega u bolesnika dugotrajno liječenih dijalizom

**Kristijan Šakirovski**

Završni stadij kronične bubrežne bolesti zahtijeva liječenje nadomještanjem bubrežne funkcije. Dostupne metode su hemodijaliza, peritonealna dijaliza i transplantacija bubrega. Transplantacija bubrega je dokazano najbolja metoda liječenja zbog povoljnog utjecaja na preživljenje i kvalitetu života bolesnika, unatoč velikog broja mogućih komplikacija prouzročenih samim kirurškim zahvatom i imunosupresijom. U ovom retrospektivnom istraživanju, provedenom na Zavodu za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju bubrega Kliničkog bolničkog centra Zagreb, istražili smo povezanost trajanja liječenja dijalizom prije transplantacije na preživljenje ispitanika i bubrežnih presađaka, kao i učestalost kirurških komplikacija. U istraživanje su uključena 72 ispitanika (61,1% muškaraca), prosječne dobi od  $48,4 \pm 13,8$  godina, kojima je transplantiran bubreg u razdoblju od 15. kolovoza 2007. do 13. siječnja 2013. godine. Ispitanici su podijeljeni u 4 skupine s jednakim brojem ispitanika ( $n=18$ ) ovisno o trajanju dijalize prije transplantacije, a podatci su prikupljeni iz medicinske dokumentacije. Uspoređeni su ishodi među skupinama, kao i ishodi među ispitanicima liječenih dijalizom manje i više od 10 godina. Nije nađena statistički značajna razlika u preživljenju ispitanika i presađaka na temelju te dvije podijele. Učestalost kirurških komplikacija poput postoperativnog krvarenja, curenja urina i limfokela također nije bila statistički značajno različita. Jedina razlika je nađena u učestalosti cijeljenja rane *per secundam* među ispitanicima skupine I, liječenih dijalizom više od 15 godina, i skupine III, liječenih dijalizom manje od 10 i više od 5 godina ( $p=0,045$ ). Rezultati sličnih istraživanja se međusobno razlikuju, ali cjelokupna literatura ukazuje na povoljan utjecaj transplantacije bubrega na zdravstvene ishode bolesnika u usporedbi s dijalizom, bez obzira na duljinu liječenja dijalizom.

Ključne riječi: transplantacija bubrega, dijaliza, preživljenje, kirurške komplikacije

# Summary

## **Renal transplantation in patients on long-term dialysis**

**Kristijan Šakirovski**

End-stage renal disease requires therapy with one of the available methods of kidney function replacement. Methods include hemodialysis, peritoneal dialysis and renal transplantation. Renal transplantation has proved to be the best method of treatment, because of its beneficial effects on the survival and quality of life of patients, despite the large number of possible complications caused by the surgical procedure and immunosuppression. In this retrospective study, conducted at the Department of nephrology, arterial hypertension, dialysis and renal transplantation at University Hospital Centre Zagreb, we investigated the relationship of length of dialysis treatment before transplantation on the survival of patients and renal grafts, as well as the incidence of surgical complications. 72 patients were included in the study (61.1 % males), average age of  $48.4 \pm 13.8$  years, who were treated with renal transplantation between August 15. 2007. and January 13. 2013.. The patients were assigned to 4 groups with equal numbers ( $n=18$ ), depending on the length of dialysis treatment before transplantation, and the data was acquired from the medical records. Outcomes were compared between groups, as well as between those treated with dialysis less or more than 10 years. No statistically significant differences were found in the survival of patients or renal grafts on the basis of those two divisions. The frequency of surgical complications, such as postoperative bleeding, urine leaks and lymphoceles, was also not significantly different statistically. The only difference was found in the frequency of healing by second intention between the group I patients, treated with dialysis for more than 15 years, and group III, treated with dialysis for less than 10 and more than 5 years ( $p=0.045$ ). The results of similar studies are varied, but the overall literature indicates beneficial influence of renal transplantation on the health outcomes of patients compared with dialysis, irrespective of the length of dialysis treatment.

Key words: renal transplantation, dialysis, survival, surgical complications



# 1 Uvod

## 1.1 Kronična bubrežna bolest

Kronična bubrežna bolest (KBB) je obilježena oštećenjem ekskrecijske, endokrine i metaboličke funkcije bubrega (1). Oštećenje ovih funkcija, ovisno o stadiju bolesti, dovodi do brojnih nepovoljnih zdravstvenih ishoda, povišenja mortaliteta i smanjenja kvalitete života bolesnika. Prema KDIGO (eng. Kidney disease: improving global outcomes) smjernicama za liječenje kronične bubrežne bolesti, definira se kao abnormalnost bubrežne građe ili funkcije, prisutne duže od 3 mjeseca, s nepovoljnim utjecajem na zdravlje. Prema klasifikaciji na osnovi glomerularne filtracije i albuminurije razlikujemo 5 stupnjeva bolesti (2). Klinički manifestna bolest kod većine bolesnika se očituje tek od 3. stupnja (3). Završni stadij kronične bubrežne bolesti (ESRD, od engl. *end stage renal disease*), odgovara vrijednosti glomerularne filtracije  $<15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ . U tom slučaju, potrebno je pripremiti bolesnika za liječenje nadomještanjem bubrežne funkcije, dijalizom ili transplantacijom.

Etiologija KBB ovisi o geografskom podrijetlu, razvijenosti zemlje i dobi (1). U Sjedinjenim Američkim Državama, više od 70% slučajeva u 5. stadiju su povezani sa šećernom bolesti i arterijskom hipertenzijom (4). Slično vrijedi u Republici Hrvatskoj, pa je tako dijabetička nefropatija zastupljena sa 29% u novih bolesnika na nadomještanju bubrežne funkcije u 2012. godini, vaskularna bolest bubrega sa 21% (od čega prevladava hipertenzivna nefroangioskleroza). Na trećem i četvrtom mjestu su pijelonefritisi i glomerulonefritisi (15%; 11%). Ostali uzroci su policistična bolest bubrega (8%), intersticijski nefritis (2%), endemska nefropatija (1%) i ostalo. Petogodišnje preživljenje bolesnika koji su liječeni dijalizom i transplantacijom u razdoblju od 2000. do 2012. godine je bilo 57,4%, dok je gruba stopa mortaliteta u 2012. godini iznosila 13,2 (na 100 osoba-godina) (5).

Patofiziologija razvoja KBB se u osnovi sastoji od mehanizama koji oštećuju nefron (nasljedne bolesti, odlaganje imunih kompleksa, toksičnog učinka tvari itd.) i procesa hiperfiltracije i hipertrofije preostalih nefrona koji su posljedica oštećenja. Navedeni kompenzacijski mehanizmi su nepovoljni jer dugoročno dovode do daljnjeg oštećenja preostalih nefrona koje se manifestira glomerularnom i intersticijskom sklerozom. Hiperfiltracija preostalih nefrona može dugo održavati koncentraciju serumskog kreatinina u granicama normale. Kod nepovratnog oštećenja kritične razine nefrona, bolest se manifestira uremijom. Smanjenje ekskretorne funkcije, supresija metaboličke i endokrine uloge bubrega i promjena koncentracija u plazmi mnogih hormona su glavna obilježja uremije (3,4).

Simptomi uremije nastaju zbog gomilanja razgradnih produkata metabolizma bjelančevina, elektrolitnih poremećaja, narušavanja acidobazne ravnoteže i retencije tekućine. Bolesnici se često javljaju kasno, pri već uznapredovaloj bolesti što negativno utječe na ishod liječenja i prognozu bolesti (6). Posebno treba naglasiti važnost istovremene kardiovaskularne patologije, jer je to glavni čimbenik morbiditeta i mortaliteta u bolesnika s KBB, što vrijedi i kod ranijih stadija bolesti (7). Tako je u istraživanju Tonellia i sur. rizik za infarkt miokarda među bolesnicima u 3. i 4. stadiju bio značajno viši nego u dijabetičara, kod kojih je kardiovaskularni rizik značajno povišen (8). Tradicionalni čimbenici rizika - šećerna bolest, arterijska hipertenzija, pušenje i hiperlipidemija, visoko su prevalentni u bolesnika s KBB (9). Među netradicionalnim čimbenicima rizika, usko povezanih s bubrežnom bolešću i smanjenjem ekskrecijske funkcije, možemo izdvojiti albuminuriju, anemiju, hiperfosfatemiju i hiperparatireoidizam (10). Kardiovaskularni rizik je u ovih bolesnika povezan i sa konceptom „ubrzane aterogeneze“, povezan sa stanjem kronične upale. Uz prije navedene tradicionalne čimbenike rizika, prepoznata je velika važnost C reaktivnog proteina (CRP), važnog reaktanta akutne faze, kao prediktivnog faktora kardiovaskularnog i ukupnog mortaliteta u ovoj populaciji, bez obzira na modalitet liječenja (11,12). Utjecaj određenih uremijskih toksina je povezan sa endotelijalnom disfunkcijom, što ima važnu ulogu u patogenezi kardiovaskularnih bolesti (13).

Bubrežna anemija, koja prvenstveno nastaje zbog nedostatne proizvodnje eritropoetina, redovito se pojavljuje u uznapredovalim stadijima bolesti. Ostali manje važni uzroci su skraćeni vijek eritrocita zbog utjecaja uremijskih toksina i gubitak krvi tijekom dijalize (14). Anemija može biti i prvi znak bubrežne bolesti. Anemija kod bolesnika s KBB je, uz tipične simptome poput malaksalosti i dispneje, vezana i uz razvoj hipertrofije lijeve klijetke, koja je nezavisni čimbenik rizika kardiovaskularnog morbiditeta u toj populaciji (15). Progresijom bolesti dolazi i do promjena u koncentraciji kalcija, fosfata i metabolita vitamina D. Hiperfosfatemija i hipokalcijemija uzrokuju sekundarni hiperparatireoidizam, koji je glavni uzrok bubrežne osteodistrofije, koja se pogoršava tijekom trajanja bolesti. Očituje se povećanim rizikom prijeloma i kalcifikacijama mekih tkiva (2).

## 1.2 Metode nadomještanja bubrežne funkcije

Autori KDIGO smjernica preporučuju započinjanje liječenja dijalizom ako kod bolesnika s KBB postoje simptomi i znakovi poput poremećaja acidobazne i elektrolitne ravnoteže, pruritusa, nemogućnosti kontrole arterijskog tlaka i statusa hidracije, progresivnog poremećaja statusa uhranjenosti i kognitivnih poremećaja. To najčešće odgovara vrijednosti glomerularne filtracije između 5 do 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (2).

Prema izvještaju za 2012. HRNBF-a (hrvatski registar za nadomještanje bubrežne funkcije), kojim su obuhvaćeni svi bolesnici liječeni hemodijalizom, peritonealnom dijalizom i transplantacijom zbog konačnog zatajenja bubrega, na kraju te godine je u Hrvatskoj bilo 4406 osoba na nadomještanju bubrežne funkcije, što je 1.3% više nego prethodne godine. Prevalencija je bila 1028/milijun stanovnika. Od tog broja, 2586 (58,7%) osoba je liječeno hemodijalizom, 179 (4,1%) peritonealnom dijalizom, dok je 1641 (37,2%) osoba imalo funkcionirajući presadak bubrega. Porast broja liječenih bolesnika pripisuje se rastu broja transplantiranih, dok je broj prevalentnih bolesnika na hemodijalizi i peritonealnoj dijalizi pao (5). U 2015. se nastavlja povećanje broja transplantiranih bubrega, pa je u odnosu na 2014. godinu ono iznosilo 8% (16).

### 1.2.1 Peritonealna dijaliza

Peritonealna dijaliza (PD) se zasniva na svojstvu polupropusnosti peritonealne membrane. Otopina, koja sadržava elektrolite i glukozu ili ikodekstrin, se aplicira u peritonealnu šupljinu, gdje uremički toksini na principu difuzije niz koncentracijski gradijent prelaze iz krvi u dijalizat, dok osmolalnost dijalizata facilitira prelazak vode (1). Najčešće korištena vrsta PD, kontinuirana ambulantna peritonealna dijaliza (CAPD, od engl. continuous ambulatory peritoneal dialysis), vrši se manualnom izmjenom dijalizata u trbušnoj šupljini (3-5 puta dnevno). Automatizirana peritonealna dijaliza temelji se na automatskoj izmjeni dijalizata tijekom noći (1,3). Pravilno indicirana, PD ima vrlo slične stope preživljenja u usporedbi s hemodijalizom (17). Najozbiljnija komplikacija PD je peritonitis. Prezentira se abdominalnom boli, vrućicom, povraćanjem, moguć je i proljev i opstipacija. Dijalizat, koji je normalno bistar, postaje замуćen (4). Empirijska antimikrobna terapija mora pokrivati Gram-negativne i Gram pozitivne organizme (5). Primjenjuje se intraperitonealno (18).

## 1.2.2 Hemodijaliza

Hemodijaliza (HD) je i dalje najčešće korištena metoda nadomjesnog bubrežnog liječenja u Republici Hrvatskoj (5) i svijetu (19). Temelji se na principu difuzije otopljenih tvari preko polupropusne membrane koja odvaja dvije otopine različitih koncentracija tih tvari. Na stopu difuzije utječe već spomenuta razlika koncentracija (koncentracijski gradijent), ali i površina membrane dijalizatora, debljina membrane i broj pora. Uvjeti protoka, to jest brzina protoka krvi i dijalizata, također utječu na učinkovitost difuzije. Molekule vode se izmjenjuju ultrafiltracijom, koja ovisi o hidrostatskom i osmotskom tlaku (1,3).

Za HD su potrebni aparat za hemodijalizu, dijalizator, krvne linije, igle za dijalizu, koncentri za dijalizu i voda. Krvožilni pristup se može osigurati centralnim venskim kateterom ili direktnom ili indirektnom arteriovenskom fistulom. Direktna arteriovenska fistula je najsigurniji oblik arteriovenskog pristupa i prvi je izbor za krvožilni pristup (20). U slučaju nemogućnosti izvedbe direktne arteriovenske fistule, napraviti će se indirektna arteriovenska fistula s pomoću umjetnog krvožilnog umetka, što je manje poželjan pristup jer je trogodišnje preživljenje indirektnih fistula oko 30%, dok je kod direktne fistule ono 75% (6).

Dugotrajna HD uzrokuje kronične komplikacije u kombinaciji s osnovnom bolesti. Hipertenzija je česta kod pacijenata na dugotrajnoj HD, tako je u istraživanju Agarwala i sur. nađena prevalencija od 86% (n=2535) (21). Hipertenzija je i važan uzrok kardiovaskularnog morbiditeta u toj populaciji (22). Kontrola arterijskog tlaka se postiže dobrom procjenom „suhe“ tjelesne težine, primjenom produženih ili učestalih HD, sniženjem koncentracije natrija u dijalizatu i terapijom antihipertenzivima (6).

### 1.2.3 Transplantacija bubrega

Metoda izbora u terapiji KBB bez obzira na etiologiju je transplantacija bubrega. Osnovna prednost transplantacije nad drugim metodama nadomještanja bubrežne funkcije je u smanjenju mortaliteta, koje iznosi do 82% (23,24). Sukladno svjetskim trendovima, u Hrvatskoj bilježimo porast udjela bolesnika liječenih transplantacijom u populaciji bolesnika koji trebaju nadomještanje bubrežne funkcije (5). Tijekom 2015. godine u Hrvatskoj je presađeno 213 bubrega (25). Hrvatska je trenutno vodeća zemlja svijeta prema broju darovatelja i broju transplantacija bubrega na milijun stanovnika.

#### 1.2.3.1 Živi darovatelj bubrega

Živi darovatelj jest osoba koja za života daruje jedan parni ili dio neparnog organa u svrhu presađivanja (10). U Hrvatskoj je unatoč vrlo razvijenom programu transplantacije bubrega, broj živih darovatelja malen. Tijekom 2013. godine izvedene su 3 transplantacije bubrega sa živog darovatelja od ukupno 205 transplantacija bubrega, što predstavlja 1.5% (10). Stopa transplantacija bubrega sa mrtvog darovatelja u 2014. izražena na milijun stanovnika je iznosila 43.3, dok je stopa transplantacija sa živog darovatelja u istom razdoblju iznosila samo 2.6. Najviše stope u Europi za taj tip transplantacije imaju Nizozemska (31,8), Danska (19,6) i Ujedinjeno Kraljevstvo (17,3) (26). Očita prednost nad transplantacijom s mrtvog darovatelja je duže petogodišnje preživljenje presatka, tako je ono za živog darovatelja 82,5%, a za mrtvog darovatelja 70% prema iskustvu iz Sjedinjenih Američkih Država iz 2012. godine (27). Razlika u preživljenju presatka ne mora biti značajna u prvoj godini nakon transplantacije, ali značajna razlika u dugoročnom preživljenju ostaje prisutna (28). Živi darovatelji, u usporedbi s mrtvima, su dobrog zdravlja, pa je i kvaliteta presatka u pravilu bolja. Prostorna i vremenska usklađenost eksplantacije i implantacije i kraće vrijeme trajanja ishemije također pridonose boljem preživljenju i funkciji presatka (10). Etička pitanja i problematika vezana uz prava darovatelja su vrlo važan dio procesa. Potencijalni živi darovatelji moraju biti upoznati s mogućim rizicima i moraju se podvrgnuti obradi u skladu s Pravilnikom o načinu i uvjetima odabira, procjene i praćenja zdravstvenog stanja živog darovatelja (NN 54/13). Nacionalnim smjernicama za obradu i procjenu darivatelja i primatelja bubrega (29) definirani su rizični čimbenici za darivanje (hipertenzija, pretilost, proteinurija, oštećena tolerancija glukoze, hematurija) i sugerira se odustajanje od darivanja u slučaju prisutnosti više od jednog od navedenih čimbenika. Hipertenzija koja uzrokuje oštećenje ciljnih organa (hipertrofija lijeve klijetke, hipertenzivna retinopatija,

mikroalbuminurija itd.) je kontraindikacija. Indeks tjelesne mase (BMI, engl. body mass indeks) veći od 35 kg/m<sup>2</sup> je također kontraindikacija i u tom slučaju je potrebno savjetovati potencijalnog darovatelja o smanjenju tjelesne težine. Proteinurija veća od 300 mg/24-satnom urinu ili omjer albumin/kreatinin veći od 300mg/g i hematurija glomerularnog podrijetla koja nije uzrokovana histološki dokazanim sindromom tanke bazalne membrane također su kontraindikacija. Procjena bubrežne funkcije mjerenjem veličine glomerularne filtracije moguća je i sofisticiranijim radioizotopskim metodama uzimajući u obzir fiziološko smanjenje glomerularne filtracije starenjem (29).

### **1.2.3.2 Mrtvi darovatelj**

Prema prije prikazanim podacima (26) u Hrvatskoj se uglavnom transplantiraju bubrezi preminulih osoba. To su osobe kojima je utvrđena moždana smrt, dok su osobe s nekucajućim srcem (engl. non-heart-beating donor) puno manje zastupljene. Podjela na optimalne i suboptimalne darovatelje temelji se na okolnostima smrti (smrt u zdravstvenoj ustanovi ili izvan nje), prisutnosti kroničnih bubrežnih bolesti ili infekcije gornjeg mokraćnog sustava i podacima o prisutnosti zloćudnih bolesti. Obrada darovatelja obuhvaća temeljito prikupljanje informacija iz medicinske dokumentacije i ostalih izvora, pregled darovatelja, provjeru prisutnosti bolesti koje bi se mogle prenijeti na primatelja ili oštetiti bubrege (zarazne, zloćudne i druge bolesti) i analizu morfologije i funkcije bubrega. Morfologija bubrega se najčešće prikazuje ultrazvukom, kojim je moguće ocijeniti veličinu bubrega i prisutne patološke promjene (10). Potreba za bubrežnim presadcima zbog povećanja broja potencijalnih primatelja je dovela do razvoja koncepta darovatelja po proširenim kriterijima (engl. expanded criteria donors). Tako je u okviru Eurotransplanta formiran Eurotransplant Senior Program (ESP), čiji je cilj alociranje presadaka s mrtvih davatelja starijih od 65 godina primateljima iste dobne skupine (30). Tako se bubrezi darovatelja visoke životne dobi, s hemodinamskom nestabilnosti, povišenog serumskog kreatinina i produljenog razdoblja hladne ishemije mogu iskoristiti u slučajevima u kojima prije ne bi bili prihvaćeni. Preživljenje primatelja takvih presadaka (N=7454) je u istraživanju Ojoo i suradnika (31) bilo u prosjeku 5 godina dulje od pacijenata na dijalizi, dok su primatelji idealnih presadaka (N=34438) imali 13 godina dulje preživljenje. Kriteriji marginalnog presatka su bili: dob darovatelja >55 godina, hipertenzija ili šećerna bolest u trajanju više od 10 godina, darovatelj s nekucajućim srcem i vrijeme hladne ishemije dulje od 36 sati. Ipak, funkcija takvog bubrega i preživljenje primatelja je značajno lošije od ostalih opcija, prvenstveno presađivanja s mlađeg živog darovatelja (mlađi od 55 godina), što su pokazali Gill i sur. (32). Korisna metoda je i

preimplantacijska histološka evaluacija, uz pomoć koje je moguće produžiti preživljenje presadka darovatelja starijih od 60 godina (33).

### 1.2.3.3 Kirurške komplikacije nakon transplantacije

Vaskularne komplikacije nakon transplantacije bubrega su: krvarenje i hematoma, tromboza renalne arterije i vene, stenoza renalne arterije, limfokela, arterijsko-venska fistula i pseudoaneurizma. Urološke komplikacije uključuju hidronefrozu i curenje urina (10). Hematomi su česti u ranom postoperativnom razdoblju kao posljedica krvarenja iz anastomoze ili retroperitoneja, ali i kao posljedica traume i biopsije (34).

Hematomi su uglavnom malih dimenzija i takvi ne stvaraju simptome. U slučaju povećanja mogu vršiti pritisak na okolne strukture i uzrokovati trombotske komplikacije (35). U slučaju kompresije transplantiranog bubrega ili većeg krvarenja koje ugrožava bolesnika u obzir dolazi eksploracija i hemostaza (10).

Tromboza renalne arterije i vene su unatoč rijetkom pojavljivanju, važan uzrok gubitka presatka u ranom postoperativnom razdoblju. Kao mogući uzroci se navode kirurška tehnika, hematoma koji pritišće renalnu arteriju, stanje povećane koagulabilnosti krvi i toksičnost sirolimusa i ciklosporina (35). Ovo stanje je indikacija za hitni kirurški zahvat koji najčešće završava graftektomijom (10).

Češća komplikacija od prije navedenih je stenoza renalne arterije u posttransplantacijskom razdoblju, koja je i među važnijim uzrocima smanjenja funkcije presatka. Hemodinamski značajna stenoza renalne arterije razvija se kod smanjenja promjera za više od 50%, što će uzrokovati hipertenziju koja slabo odgovara na farmakološku terapiju i u konačnosti eventualno dovodi do gubitka presatka (35). Metoda izbora u terapiji značajne stenozе je perkutana transluminalna angioplastika, čija je primjena vrlo uspješna u otklanjanju suženja i normalizaciji arterijskog tlaka i razine serumskog kreatinina (36).

Limfokela je nakupina limfe oko presađenog bubrega koja se najčešće pojavljuje nekoliko tjedana ili mjeseci nakon transplantacije. Nastaje zbog skupljanja limfe koja potječe iz ilijačnih limfnih žila (37). Pažljiva disekcija i podvezivanje limfnih žila može uz drenažu smanjiti vjerojatnost njena nastanka (38). Velike limfokele, veće od 10 cm, vrše pritisak na ureter i time uzrokuju hidronefrozu presađenog bubrega. Mogu narasti do masivnih proporcija i pritiskati bubrežne i zdjelične krvne žile i uzrokovati duboku vensku trombozu (39). Terapija može uključivati aspiraciju pod kontrolom ultrazvuka, perkutanu drenažu s instilacijom sklerozirajućeg sredstva i kirurški pristup s drenažom i marsupijalizacijom (10).



Opstrukcija uretera se pojavljuje u 2-10% slučajeva, najčešće na mjestu anastomoze uretera i mokraćnog mjehura (10). Ishemija uretera zbog ograničene vaskularne opskrbe uzrokuje fibrozu uretera, te ima važnu ulogu u nastanku opstrukcije. Ostali uzroci su pritisak hematoma, limfokela i promjene u stijenci uretera. Rana opstrukcija (unutar prvog mjeseca) je rjeđa od kasne, i češće uzrokovana hematomom i limfokelom, tako da je u istraživanju Fontanea i sur. prosječno vrijeme do razvoja stenozе iznosilo 4.9 mjeseci (N=1419) i utvrđena je statistička značajna povezanost triju čimbenika s distalnom opstrukcijom zbog strikture, a to su dob bolesnika (stariji od 65 godina), bubrezi s većim brojem arterija i odgođena funkcija presatka (40). Uspješna metoda liječenja strikture u području ureterocistoneoanastomoze, koja je i najčešća vrsta anastomoze, je perkutana anterogradna nefrostomografija s postavljanjem „JJ“ proteze ili dilatacija balonom (41). Kao alternativa perkutanoj metodi liječenja mogu se izvesti različiti otvoreni kirurški zahvati (10).

Curenje urina se najčešće pojavljuje u području ureterocistoneoanastomoze i u slučaju nakupljanja dovodi do formacije urinoma. Učestalost iznosi između 1,8% do 5,4% (42). Može biti povezana sa ishemijom uretera, osobito ako nastaje 5 do 7 dana postoperativno (37). Perkutana metoda liječenja pokazuje dobre rezultate, isto kao kod opstrukcije (10).

#### 1.2.3.4 Akutna disfunkcija presatka

Akutna disfunkcija presatka (ADP) se definira kao „akutno oštećenje presatka koje se u neposrednom poslijetransplantacijskom razdoblju očituje odgođenom funkcijom presatka, a kada se funkcija uspostavi, porastom serumskog kreatinina od 25% iznad uobičajene vrijednosti“ (10). ADP je najčešća komplikacija nakon transplantacije bubrega.

Povezani pojam je i odgođena funkcija presatka (OFP) koja se najčešće definira kao potreba za dijalizom duže od tjedan dana nakon transplantacije. Ta definicija isključuje bolesnike s dugotrajnom neoliguričnom akutnom tubularnom nekrozom (ATN), koja je i najčešći supstrat OFP, a uključuje i bolesnike koji trebaju dijalizu zbog drugih indikacija osim oligurije. Poboljšanja u cjelokupnoj skrbi i darovatelja i primatelja nisu smanjila učestalost OFP u mjeri u kojoj bi to bilo očekivano, vjerojatno zbog sve većeg proširenja kriterija za darovatelje (marginalni i stariji darovatelji) (43). ATN, do koje dolazi zbog ishemijsko-reperfuzijske ozljede, je dvostruko češća u presatcima sa darovatelja s nekucajućim srcem, kako je pokazano na životinjskom modelu (44). Ostali čimbenici rizika vezani uz darovatelja su hladna ishemija duža od 24 sata, starija dob, potreba za inotropnom potporom, hipertenzija i dijabetes (43). Hipotenzija i hipovolemija je najčešći prerrenalni uzrok OFP-a. Ostali čimbenici rizika, renalni i postrenalni, su tromboza renalne arterije ili vene, hiperakutno odbacivanje bubrega, curenje urina, hematomi i seromi (10). Yarlagadda i sur. su u metaanalizi provedenoj 2008. godine ustanovili da su primatelji s OFP imali 41% veći rizik za gubitak funkcije presatka u usporedbi s onima bez OFP (prosječno vrijeme praćenja = 3,2 godine) (45).

Najčešći uzroci disfunkcije u razdoblju od 7 dana do 12 tjedana nakon transplantacije jesu prerrenalni i postrenalni. Hipovolemija je najčešći uzrok prerrenalne ADP. Postrenalni uzroci uključuju hipertrofiju prostate i kolekciju tekućine uz presadak (hematom, urinom, limfokela).

Intrarenalni uzroci ADP, dakle zbog promjena u samom presatku, su akutno odbacivanje, nefropatija uzrokovana kalcineurinskim inhibitorima, uroinfekcije, infekcije citomegalovirusom (CMV), infekcije BK virusom i povrat osnovne bolesti (10).

Akutno odbacivanje može biti posredovano protutijelima ili T limfocitima. Faktori rizika povezani s povišenom učestalosti akutnog odbacivanja identificirani u KDIGO *Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients* su mlađa dob primatelja, stariji darovatelji, smrt zbog cerebrovaskularne bolesti, broj HLA nepodudarnosti, OFP, vrijeme hladne ishemije duže od 24 sata, infekcija CMV-om, BMI primatelja  $>35 \text{ kg/m}^2$  (46).

Akutno odbacivanje posredovano protutijelima može se manifestirati kako hiperakutno, akutno ili kronično odbacivanje. Može biti posredovano prethodno stvorenim protutijelima nastalim nakon procedura poput transfuzija krvi, što je rano prepoznato (47), ili naknadno formiranim protutijelima. Uporaba ABO kompatibilnih darovatelja i testa križne reakcije gotovo su eliminirali hiperakutno odbacivanje, koje nastaje kod visokih titrova, osobito anti-HLA protutijela, koja u velikoj mjeri aktiviraju komplement (48). Osnovni mehanizam akutnog odbacivanja svodi se na interakciju protutijela i endotela darovateljeva bubrega, koja može biti ovisna o komplementu, kao prije navedeno, ili neovisno o njemu (49). Prepoznata važnost komponente komplementa C4d kao histološkog markera koji razlikuje humoralno od stanično posredovanog odbacivanja dovela je do boljeg razumijevanja ovog procesa (50). Među glavne terapijske modalitete spada primjena imunoglobulina, plazmafereza, imunoadsorpcija, rituksimab i splenektomija (49). U sistematskom pregledu literature koje su proveli Roberts i sur., zaključeno je da na temelju dostupne literature nije moguće donositi zaključke o optimalnoj metodi liječenja (51).

Akutno odbacivanje posredovano T limfocitima je najčešći tip odbacivanja i nastaje u ranom posttransplantacijskom razdoblju od 1 do 6 tjedana nakon zahvata. Nagli porast serumskog kreatinina i ureje, retencija tekućine, febrilitet i bolnost presatka su tipični simptomi i znakovi akutnog odbacivanja. Incidencija se kreće od 5% do 10% u prvoj godini nakon transplantacije (u nesenzibiliziranih primatelja) (52). Zlatni standard za dijagnostiku je biopsija bubrega i histološka analiza i bodovanje prema klasifikaciji iz Banffa. Klasifikacija iz Banffa je nastala 1993. godine kako bi se standardizirala nomenklatura i klasifikacija patohistoloških nalaza biopsija presađakububrega. Zadnja revizija je objavljena 2007. godine (53). Nakon bodovanja prema semikvantitativnom principu, nalaz se svrstava u sljedeće kategorije: 1) normalno, 2) promjene posredovane protutijelima, 3) granične promjene, 4) akutno odbacivanje posredovano limfocitima T, 5) intersticijska fibroza i tubularna atrofija, 6) druge promjene. Otkrivanje subkliničke patologije presatka moguće je protokolarnim biopsijama, koje se izvode u predodređeno vrijeme, bez obzira na funkciju

presatka. Supklinički slučajevi, dokazani protokolarnom biopsijom, trebali bi se liječiti (54). Osnovni lijekovi u terapiji su kortikosteroidi, koji se najčešće primjenjuju u dozi od 250-500 mg intravenskog metilprednizolona dnevno. Preporuča se uvođenje prednisona u protokol liječenja kod bolesnika koji ga nisu uzimali ili su prekinuli (46). Ako ne dođe do poboljšanja, druga linija terapije su antilimfocitna protutijela jer pokazuju bolji učinak u zaustavljanju odbacivanja i prevenciji gubitka funkcije presatka (55). Mikofenolat mofetil se može uvesti u imunosupresivnu terapiju bolesnicima koji ga ne primaju, ili se može uvesti umjesto azatioprina, jer je pokazano da ima prednost u smanjenju učestalosti budućih epizoda odbacivanja u usporedbi s azatioprinom (56).

Kronična nefrotoksičnost inhibitora kalcineurina, ciklosporina i takrolimusa, ograničava njihovo dugoročno korištenje. Kronična progresivna bubrežna bolest, hemolitičko-uremijski sindrom i disfunkcija tubula glavne su manifestacije njihove toksičnosti. Već davno je predložena povezanost primjene ciklosporina i razvoja kronične progresivne nefropatije (57), ali ona još nije definitivno potvrđena, unatoč dobro poznatoj nefrotoksičnosti, zbog nespecifičnosti patoloških promjena (58).

Infekcija BK virusom, koji je uz manje značajan JC virus uzrok poliomavirusne nefropatije, je važna infektivna komplikacija kod transplantacije bubrega i čest uzrok gubitka presatka. Patogenost i klinička značajnost infekcije BK virusom najčešće dolazi do izražaja upravo u području transplantacije bubrega, gdje se kod imunosuprimiranih pacijenata očituje BK nefropatijom. BK virus ima najveći značaj u transplantaciji bubrega, dok je kod transplantacije drugih solidnih organa manje značajan čimbenik (59). Primarna infekcija, koja nastaje u bilo kojem razdoblju života, je bezazlena i široko je raspostranjena u općoj populaciji kao latentna infekcija sa tropizmom za genitourinarni epitel (70% do 90% u odrasloj populaciji), a značaj dobiva tek reaktivacijom virusa tijekom imunosupresivnog liječenja (60). Prevalencija među primateljima iznosi između 1% do 10%, a gubitak presatka će uslijediti u do 80% bolesnika (61). I vrsta imunosupresije ima utjecaj na učestalost razvoja BK nefropatije, pa se tako kombinacija takrolimusa i mikofenolat mofetila pokazala osobito rizičnom (62), premda je prejaka imunosupresija ipak glavni uzrok. Tipično se dijagnosticira u prvoj godini nakon transplantacije. U primatelja se može manifestirati kao asimptomatska viremija i virurija, ali može izazvati i tubulointersticijski nefritis, stenozu uretera i hemoragični cistitis, sve do disfunkcije presatka. Dijagnoza se temelji na praćenju replikacije virusa i prisutnost viremije u serumu i urinu, što je korisno i u praćenju uspjeha terapije. Prisutnost virusa u urinu prethodi viremiji, određeno QPCR metodom (63). Druge pretrage za potvrđivanje bolesti su citološka analiza urina i biopsija bubrega. Liječenje se sastoji od smanjenja imunosupresije, i primjene cidofovira, kinolona i imunoglobulina. U istraživanju

Kuypersa i sur., adjuvantni cidofovir se pokazao učinkovitim u očuvanju funkcije presatka u usporedbi s klasičnom redukcijom imunosupresije (64).

CMV pripada u obitelj humanih herpes virusa. Kao i u slučaju infekcije BK virusom, komplikacije u primatelja nastaju kao posljedica imunosupresije. CMV je najčešći uzrok infekcije nakon transplantacije bubrega. Mogući oblici CMV infekcije su primarna infekcija, sekundarna infekcija, superinfekcija i reinfekcija. Najveći rizik za tešku infekciju CMV nastaje u slučaju seropozitivnosti darovatelja i seronegativnosti primatelja, dok je u slučaju seronegativnosti oboje manja od 5% (65). Bolest se očituje febrilnošću, leukopenijom i trombocitopenijom ali i kao invazivna bolest s pneumonijom, hepatitisom i enteritisom (46). U slučaju pojave febriliteta u posttransplantacijskom razdoblju, treba isključiti CMV infekciju. Infekcija se najčešće očituje između 1. i 5. mjeseca nakon presađivanja (66). Važna značajka CMV je njegova sposobnost izazivanja indirektnih učinaka, u kojem slučaju ne postoji visoka viremija, a objašnjava se njegovim imunomodulatornim utjecajem. Među indirektnim učincima, u koje spada povećana pojavnost drugih oportunističkih infekcija, proonkogeno djelovanje i razvoj dijabetesa, treba posebno naglasiti povećanu vjerojatnost akutnog odbacivanja, pa se tako CMV bolest u istraživanju Reischiga i sur. pokazala kao nezavisni čimbenik rizika za tu komplikaciju (67). Prisutnost CMV infekcija se pokazala i kao značajan čimbenik u povećanju kardiovaskularnog mortaliteta u primatelja (68). Prema KDIGO smjernicama, profilaksa ganciklovirom ili valganciklovirom je preporučena barem 3 mjeseca nakon transplantacije (osim u slučaju seronegativnosti i primatelja i darovatelja). U slučaju ozbiljne bolesti, terapija bi trebala uključivati intravenski ganciklovir (46).

### 1.2.3.5 Kronična disfunkcija presatka

Najvažniji uzroci gubitka presatka su smrt primatelja zbog kardiovaskularnih, zloćudnih i zaraznih bolesti i gubitak presatka zbog kronične disfunkcije presatka (KDP) (69). Gubitak presatka zbog smrti primatelja je prisutan u do 50% slučajeva (46). Akutno odbacivanje je posljednjih desetljeća dobila manju važnost zbog razvoja vrlo učinkovitih imunosupresivnih lijekova, ali napredak u poboljšanju dugoročnog preživljenja nije pratio taj trend (70). KDP se dijagnosticira kada se u slučaju klinički značajnog smanjenja funkcije presatka, uz porast serumskog kreatinina, smanjenje glomerularne filtracije i povećanje proteinurije, isključi ostala patologija, poput povratka osnovne bolesti, opstrukcija, nefrotoksičnost inhibitora kalcineurina i hipoperfuzija presatka (46). Tako je KDP ustvari klinički sindrom s brojnim uzrocima (imunološkim i neimunološkim). Preporučeno je napraviti biopsiju presatka u slučaju smanjenja njegove funkcije, a uzorak biopsije analizirati prema klasifikaciji iz Banffa. Prema toj klasifikaciji KDP je klasificiran u 3 stadija : I.-blaga, 6%-25% korteksa; II:-umjerena, 26%-50% korteksa;-teška, više od 50% korteksa (53). U većini uzoraka se nalazi tubularna atrofija i kronična intersticijska fibroza, kao značajke nespecifične kronične nefropatije. Faktori rizika prisutni u darovatelja koji su povezani s razvojem KDP-a su dob, kardiovaskularne bolesti, ženski spol, masa nefrona, vrijeme hladne ishemije i OFP. Tako će funkcija manje kvalitetnog presatka, sa manjom masom nefrona, uz isti godišnji pad glomerularne filtracije prije doseći kritičnu vrijednost nego kvalitetniji presadak mlađeg i zdravijeg darovatelja. Faktori rizika primatelja su dob, ženski spol, šećerna bolest, hipertenzija, nesuradljivost u terapiji (69). U prospektivnom istraživanju Nankivella i sur. (71), ispitanici (N=120) su praćeni 10 godina, i na temelju analize protokolarnih biopsija je zaključeno da KDP posljedica kumulativnog oštećenja nastalog zbog mehanizama poput ishemijsko reperfuzijske ozljede, epizoda akutnog odbacivanja i subkliničkog odbacivanja. Učestalost kroničnog odbacivanja je bila mala, pa je toksičnost inhibitora kalcineurina bila najznačajniji faktor u kasnijoj fazi ADP-a. Uzrok KDP može biti i povrat osnovne bolesti, dakle biopsijom potvrđena istovjetnost bolesti vlastitih bubrega i presatka, tako je rekurentni glomerulonefritis bio uzrok gubitka presatka u 8,4% ispitanika u istraživanju Brigantija i sur. (72). Najviša incidencija gubitka presatka je zabilježena kod bolesnika s fokalnom segmentalnom glomerulosklerozom. U slučaju patohistološki dokazanog oštećenja inhibitorima kalcineurina, preporučuje se smanjenje doze, ukidanje iz terapije ili zamjena s mTOR inhibitorima (sirolimus) (46).

## 2 Hipoteza

Hipoteza ovog istraživanja je bila da bolesnici dulje liječeni dijalizom prije transplantacije bubrega imaju lošije preživljenje, veću pojavnost kirurških komplikacija i lošije preživljenje presatka u odnosu na bolesnike kojima je bubrežna funkcija bila kraće nadomještana dijalizom prije transplantacije.

## 3 Ciljevi istraživanja

Opći cilj ovog istraživanja bio je ispitati povezanost duljine liječenja dijalizom prije transplantacije bubrega i preživljenja bolesnika i presatka.

Specifični ciljevi uključuju:

1. Prikazati karakteristike ispitanika kojima je transplantiran bubreg (raspodjela na osnovi dobi, spola, prosječnog vremena liječenja dijalizom i prisutnosti infekcije hepatitis B i hepatitis C virusom)
2. Utvrditi učestalost kirurških komplikacija nakon transplantacije bubrega
3. Ispitati povezanost duljine liječenja dijalizom s pojedinim komplikacijama nakon transplantacije bubrega

## 4 Ispitanici i metode

Ova je retrospektivna studija provedena na Zavodu za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju bubrega Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

U istraživanje su uključena 72 bolesnika liječenih transplantacijom bubrega u razdoblju od 15. kolovoza 2007. do 13. siječnja 2013. u istoj ustanovi. Podatci su prikupljeni iz povijesti bolesti pacijenata i uključivali su: ime bolesnika, spol, godinu rođenja, godinu početka liječenja dijalizom, dužinu liječenja dijalizom, primarnu bubrežnu bolest, prisutnost hepatitisa B i C, datum transplantacije, postoperativne komplikacije, funkciju presadka, datum ponovnog započinjanja dijalize nakon gubitka funkcije presadka i graftektomije, status preživljenja i datum smrti.

Ispitanici su podijeljeni u 4 skupine, ovisno o duljini trajanja liječenja dijalizom prije transplantacije bubrega. U skupinu I su uključeni ispitanici liječeni dijalizom 15 i više godina, u skupinu II ispitanici liječeni od 10 do 15 godina, u skupinu III ispitanici liječeni od 6 do 9 godina, dok su u skupinu IV uključeni ispitanici liječeni dijalizom manje od 5 godina.

Usporedili smo skupine na temelju ishoda transplantacije, među njima preživljenje ispitanika, preživljenje presatka i pojavnost kirurških komplikacija poput limfokela, urinoma, tromboza vena, poslijeoperacijskih krvarenja i cijeljenja rana *per secundam*.

Za statističku obradu podataka korišteni su programi Microsoft Excel 2013, IBM SPSS Statistics 23 i mrežni program GraphPad QuicCalcs. Fisherov egzaktni test je korišten za usporedbu proporcija kategoričkih varijabli između skupina ispitanika. Kaplan-Meierova analiza preživljenja je korištena za prikaz kumulativnog preživljenja svih ispitanika i za usporedbu preživljenja ispitanika i presadaka među skupinama od datuma transplantacije do ishoda, gubitka iz praćenja ili završetka istraživanja. Korištena je i Coxova regresijska analiza za ispitivanje utjecaja karakteristika ispitanika na ukupno preživljenje ispitanika i presadaka. Rezultat se smatrao statistički značajnim kod  $p < 0,05$ .



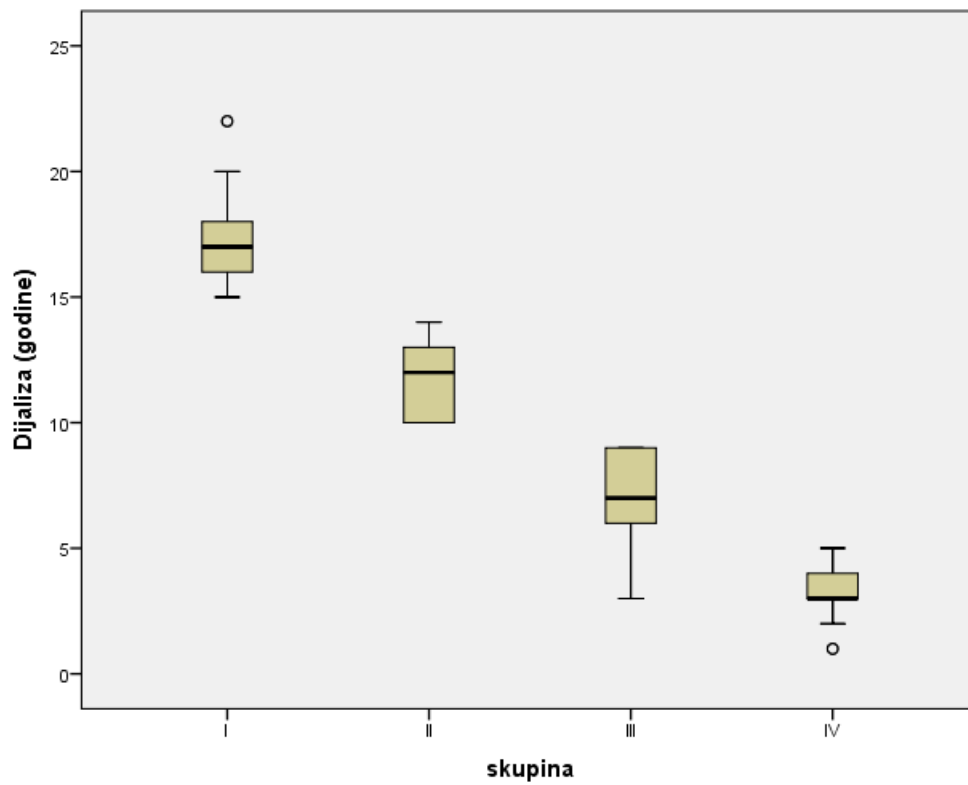
## 5 Rezultati

Prosječna dob svih 72 ispitanika je bila  $48,4 \pm 13,8$  godina (raspon 13-71). Među ispitanicima, omjer osoba muškog spola u odnosu na ženski spol je iznosio 61,1% (n=44) prema 38,9% (n=28). Prosječno vrijeme liječenja dijalizom je bilo  $9,9 \pm 5,5$  godina (raspon, 1-22). Najčešća primarna bubrežna bolest među svim ispitanicima je bio kronični glomerulonefritis (n=28). Druge češće bolesti su pijelonefritis (n=7), policistoza (n=7), hipertenzivna nefropatija (n=4), vezikoureteralni refluks (n=4). Ostali uzroci su Alportov sindrom, analgetska nefropatija, nefroangioskleroza, dijabetička nefropatija, fokalna segmentalna glomeruloskleroza, hemolitičko uremijski sindrom, IgA nefropatija, membranoproliferativni glomerulonefritis, nefronoftiza, lupus nefritis, Goodpastureov sindrom i vaskularna bolest bubrega. Prosječno vrijeme praćenja, od datuma transplantacije do zaključno 15. veljače 2016. ili do smrtnog ishoda, je iznosilo  $88,6 \pm 22,4$  mjeseci

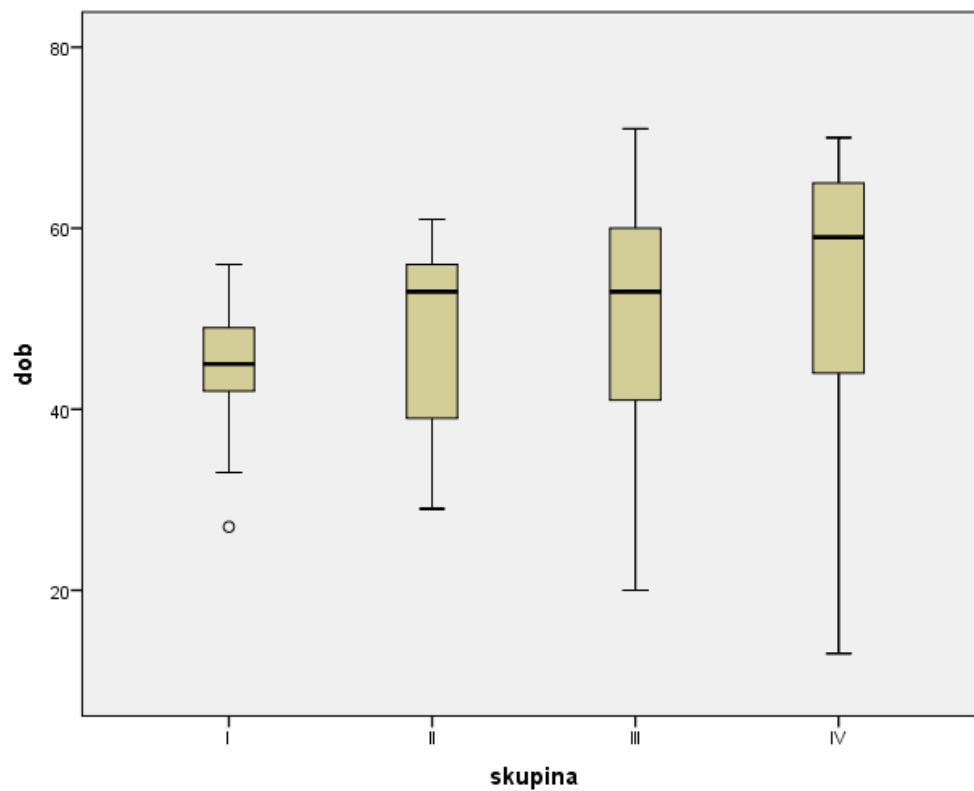
Sve skupine su imale 18 ispitanika. U skupini I je bilo 11 muškaraca i 7 žena, u skupini II 12 muškaraca i 6 žena, u skupini III 8 muškaraca i 10 žena, dok je u skupini IV bilo 13 muškaraca i 5 žena. Prosječna dob u skupini I, dakle kod ispitanika koji su liječeni dijalizom 15 i više godina, je bila  $44,7 \pm 7,6$  godina. Najstariji ispitanik je imao 56 godina. U skupini II, prosječna dob je bila  $49 \pm 10,4$  godina. U skupini III je prosječna dob bila  $49,7 \pm 14,2$  godine (raspon, 21-71), dok je u skupini IV prosječna dob iznosila  $50,2 \pm 20,4$  godine. U skupinu IV su spadali i dvoje najmlađih pacijenata u dobi od 13 godina. Podatci su prikazani u tablici 1, uz broj ispitanika sa hepatitis B (HBV) i hepatitis C (HCV) infekcijom. *Box-plot* prikaz trajanja dijalize prije transplantacije i dobne raspodjele ispitanika je prikazan na slici 1 i 2.

Tablica 1: Karakteristike ispitanika

	Skupina I (n=18)	Skupina II (n=18)	Skupina III (n=18)	Skupina IV (n=18)	Ukupno
Dob ispitanika	$44,7 \pm 7,6$	$49 \pm 10,4$	$49,6 \pm 14,2$	$50,2 \pm 20,36$	$48,4 \pm 13,8$
Spol (M/Ž)	11/7	12/6	8/10	13/5	44/28
Dijaliza (godine)	$17,3 \pm 2,2$	$12 \pm 1,6$	$7,1 \pm 1,6$	$3,3 \pm 1,2$	$9,9 \pm 5,5$
HBV	1 (5,5%)	0	1 (5,5%)	0	2 (2,8%)
HCV	4 (22,2%)	4 (22,2%)	3 (16,6%)	0	11 (15,2%)



Slika 1. *Box-plot* prikaz trajanja dijalize po skupinama



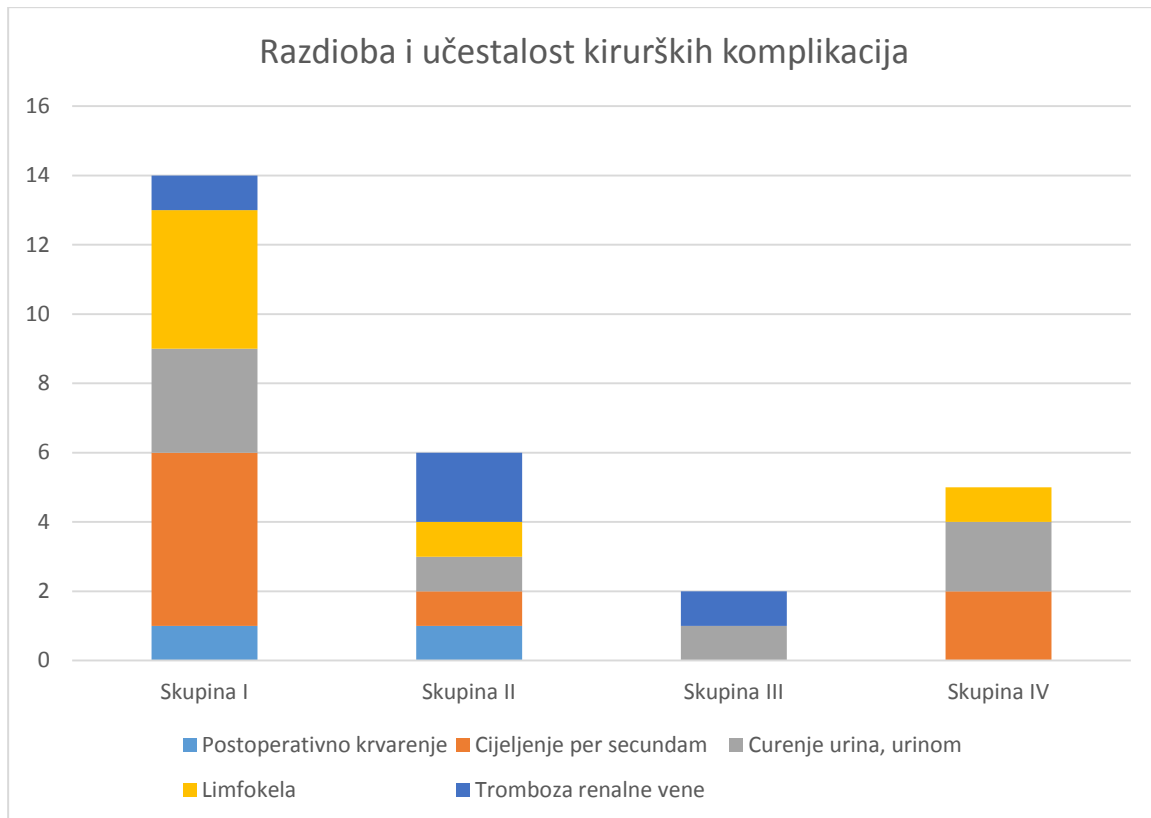
Slika 2. *Box-plot* prikaz dobne raspodjele ispitanika po skupinama

## 5.1 Kirurške komplikacije

Postoperativno krvarenje je bilo prisutno kod samo jednog ispitanika iz skupine I (5,5%), i jednog ispitanika iz skupine II (5,5%), zbog čega je bila potrebna reoperacija sa hemostazom. Cijeljenje rane *per secundam* je u skupini I bilo prisutno u 5 bolesnika (27,8%), u skupini II u 1 ispitanika (5,5%), u skupini IV u dvoje ispitanika (11,1%) dok u skupini III nije bilo prisutno u niti jednog ispitanika. Curenje urina i urinom su zabilježeni u 3 ispitanika iz skupine I (16,7%), kod jednog u skupini II i III (5,5%) i kod dvoje u skupini IV (11,1%). U skupini I su zabilježene 4 limfokela (22,2%), u skupinama II i IV po jedna (5,5%). Sve epizode tromboze renalne vene su završile grafektomijom. U skupini I se tromboza renalne vene pojavila u jednog ispitanika (5,5%), u skupini II u 2 (11,1%), dok se u skupini III pojavila u jednog ispitanika (5,5%), kojemu je to bila druga transplantacija bubrega. Podatci su prikazani u tablici 2 i slici 3.

Tablica 2. Kirurške komplikacije

	Skupina I (n=18)	Skupina II (n=18)	Skupina III (n=18)	Skupina IV (n=18)
Postoperativno krvarenje	1 (5,5%)	1 (5,5%)	0	0
Cijeljenje per secundam	5 (27,8%)	1 (5,5%)	0	2 (11,1%)
Curenje urina, urinom	3 (16,7%)	1 (5,5%)	1 (5,5%)	2 (11,1%)
Limfokela	4 (22,2%)	1 (5,5%)	0	1 (5,5%)
Tromboza renalne vene	1 (5,5%)	2 (11,1%)	1 (5,5%)	0



Slika 3. Razdioba u učestalost kirurških komplikacija

Rezultati su prikazani na slici 3. Vidljivo je da su kirurške komplikacije bile najčešće među bolesnicima u skupini I, a najniža incidencija je bila u skupini III. Razlike u pojavnosti postoperativnog krvarenja, curenja urina i urinoma, limfokela i tromboze renalne vene nije bilo značajno među skupinama na temelju rezultata Fisherovog egzaktnog testa, koji je korišten zbog malog broja ispitanika i niskih očekivanih frekvencija u tablici kontingencije. Jedina statistička značajna razlika je nađena u pojavnosti cijeljenja rane *per secundam* između skupina I i III ( $p=0,045$ ).

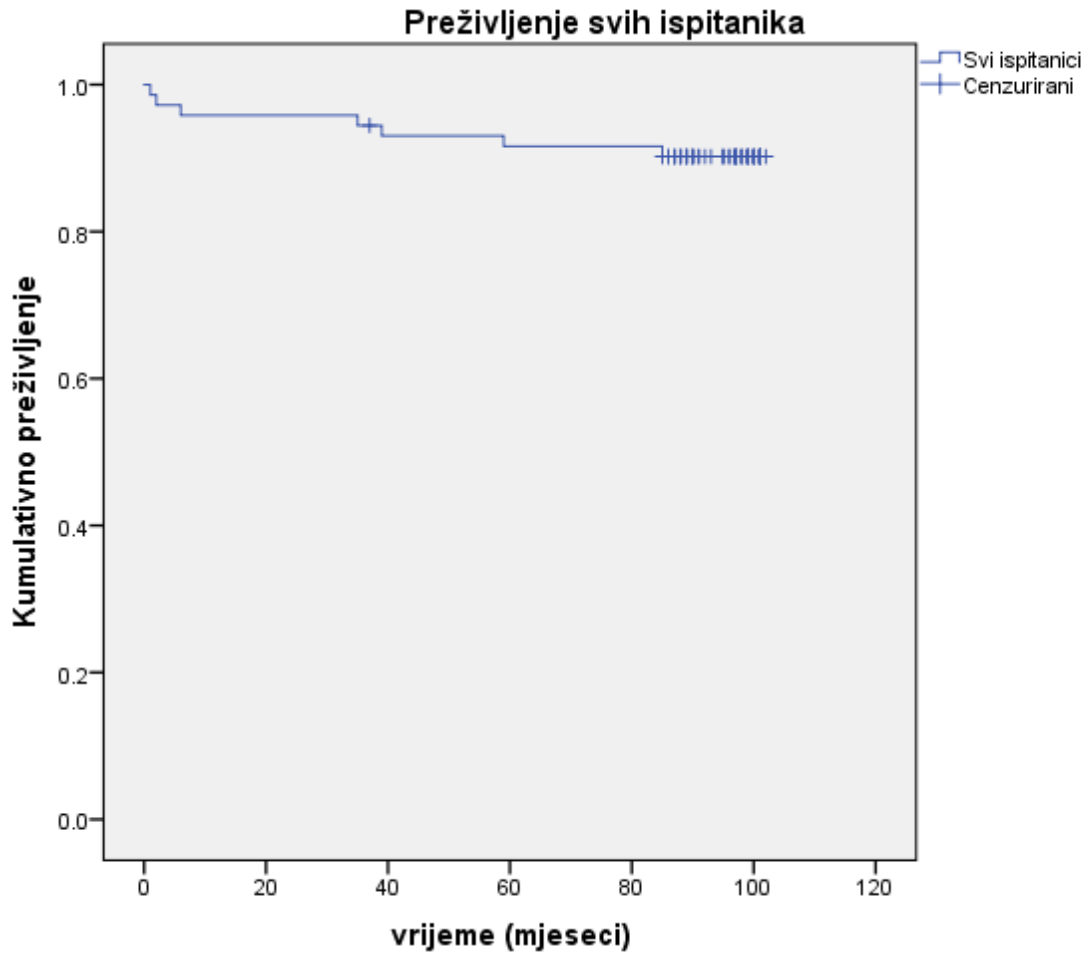
Ako ispitanike podijelimo na one liječene dijalizom više od 10 i manje od 10 godina, ne nalazimo statistički značajnu razliku u učestalosti pojedinih kirurških komplikacija među te dvije skupine.

## 5.2 Preživljenje ispitanika

U skupini I, dakle u bolesnika liječenih dijalizom više od 15 godina, nije zabilježen niti jedan smrtni slučaj. U skupini II je jedna bolesnica, koja je bila zaražena HCV-om i imala aspergilozu, preminula 32 dana nakon transplantacije. U istoj skupini je zabilježen još jedan smrtni slučaj od infarkta miokarda 59 mjeseci nakon transplantacije. Kod tog ispitanika je bilo prisutno i postoperativno krvarenje, zbog kojeg je bila potrebna reoperacija. U oba slučaja, ispitanici su preminuli s funkcionirajućim presatkom. U skupini III je dvoje ispitanika preminulo, jedan zbog kardijalne dekompenzacije, 6 mjeseci nakon transplantacije, druga bolesnica 35 mjeseci nakon transplantacije, i opet je u oboje funkcija presatka bila očuvana do smrti. U skupini IV su zabilježena tri smrtna ishoda. U jednog ispitanika, koji je preminuo 85 mjeseci nakon transplantacije, postojala je dijagnoza adenokarcinoma kolona. Kod njega je bila prisutna i CMV infekcija te bronhiolitis obliterans organizirajuća pneumonija. Također je doživio cerebrovaskularni inzult. Drugi smrtni slučaj iz skupine IV je bio povezan s urosepsom, tako da je ispitanik preminuo 2 mjeseca nakon transplantacije. Bolesnik je preminuo s funkcionirajućim presatkom, kao i treći bolesnik iz skupine IV. Podatci su prikazani u tablici 3.

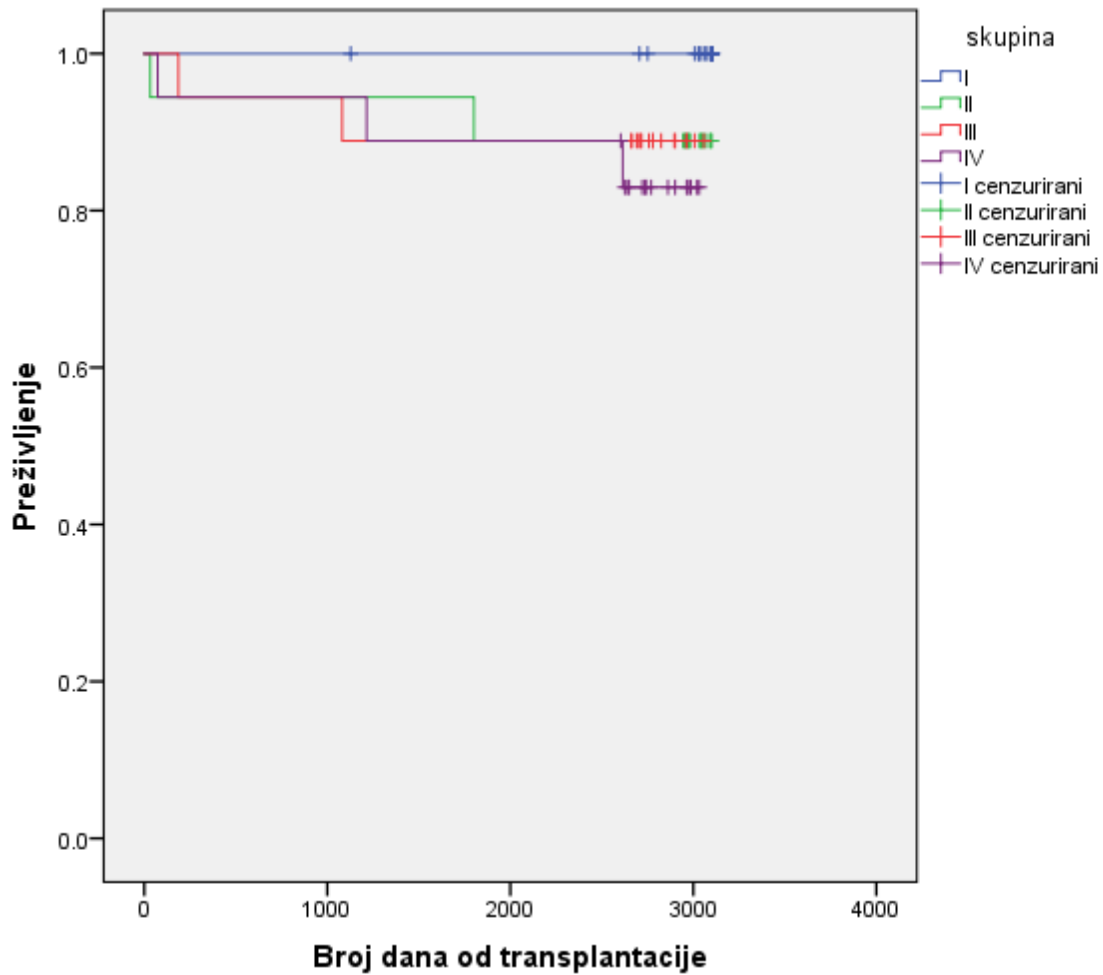
Tablica 3. Broj smrtnih ishoda po skupinama

Skupina	Broj ispitanika	Smrtni ishod
I	18	0
II	18	2 (11,1%)
III	18	2 (11,1%)
IV	18	3 (16,6%)
Ukupno	72	7 (9,7%)



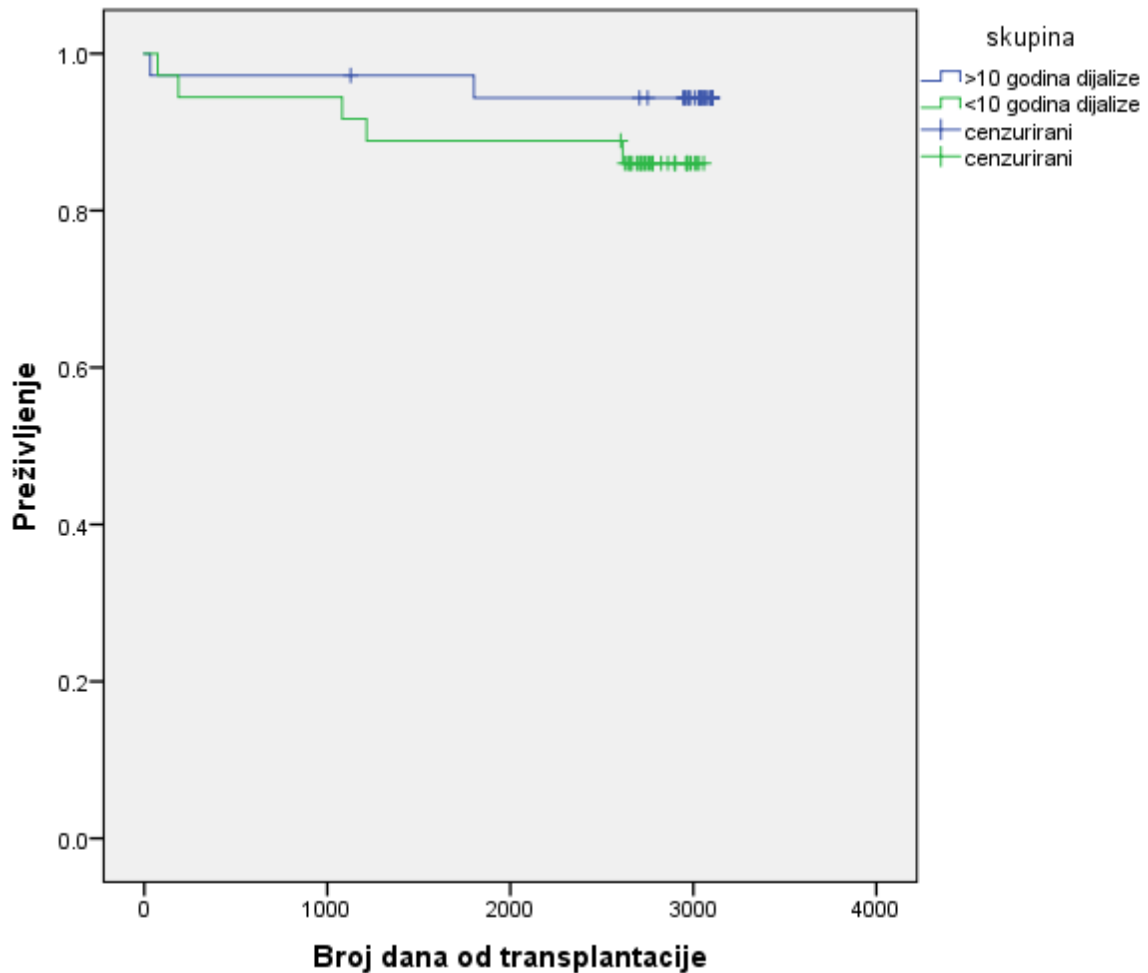
Slika 4. Preživljenje svih ispitanika od transplantacije izraženo u mjesecima: Kaplan-Meier

Prosječno vrijeme preživljenja svih ispitanika od transplatacije iznosi 95,21 mjesec (SE=2,67, 95% interval pouzdanosti 89,98-100,44). Medijan preživljenja nije bilo moguće prikazati zbog preživljenja višeg od 50% na kraju praćenja. Kaplan-Meier procjena vjerojatnosti preživljenja 85 mjeseci nakon transplantacije iznosi 90,22%. Rezultati Coxove regresijske analize u koju su uključeni faktori poput spola ( $p=0,628$ ), dobi (0,77) i trajanja dijalize prije transplantacije ( $p=0,835$ ) nisu bili statistički značajni. Rezultati su prikazani na slici 4.



Slika 5. Preživljenje ispitanika po skupinama od transplantacije izraženo u danima : Kaplan-Meier

Preživljenje ispitanika iz sve 4 skupine je prikazano Kaplan-Meierovom krivuljom na slici 5. Nije nađena statistički značajna razlika u preživljenju bolesnika među skupinama (log-rank (Mantel-Cox) test,  $p=0,420$ ). Cenzurirani podatci su posljedica različitog vremena praćenja. Rezultati su prikazani na slici 5.



Slika 6. Preživljenje ispitanika liječenih dijalizom više ili manje od 10 godina : Kaplan-Meier

Ako preživljenje ispitanika prikazemo na temelju podjele na one liječene dijalizom više ili manje od 10 godina, opet nije nađena statistički značajna razlika u preživljenju te dvije skupine (log-rank (Mantel-Cox) test,  $p=0,245$ ). Prosječno vrijeme preživljenja ispitanika liječenih dijalizom više od 10 godina iznosi 2983,29 dana (SE=90,91, 95% interval pouzdanosti 2805,11-3161,48). Prosječno vrijeme preživljenja ispitanika na dijalizi manje od 10 godina prije transplantacije iznosi 2776,46 dana (SE=80,89, 95% interval pouzdanosti 2522,14-3030,78). Kaplan-Meier krivulja je prikazana na slici 6.

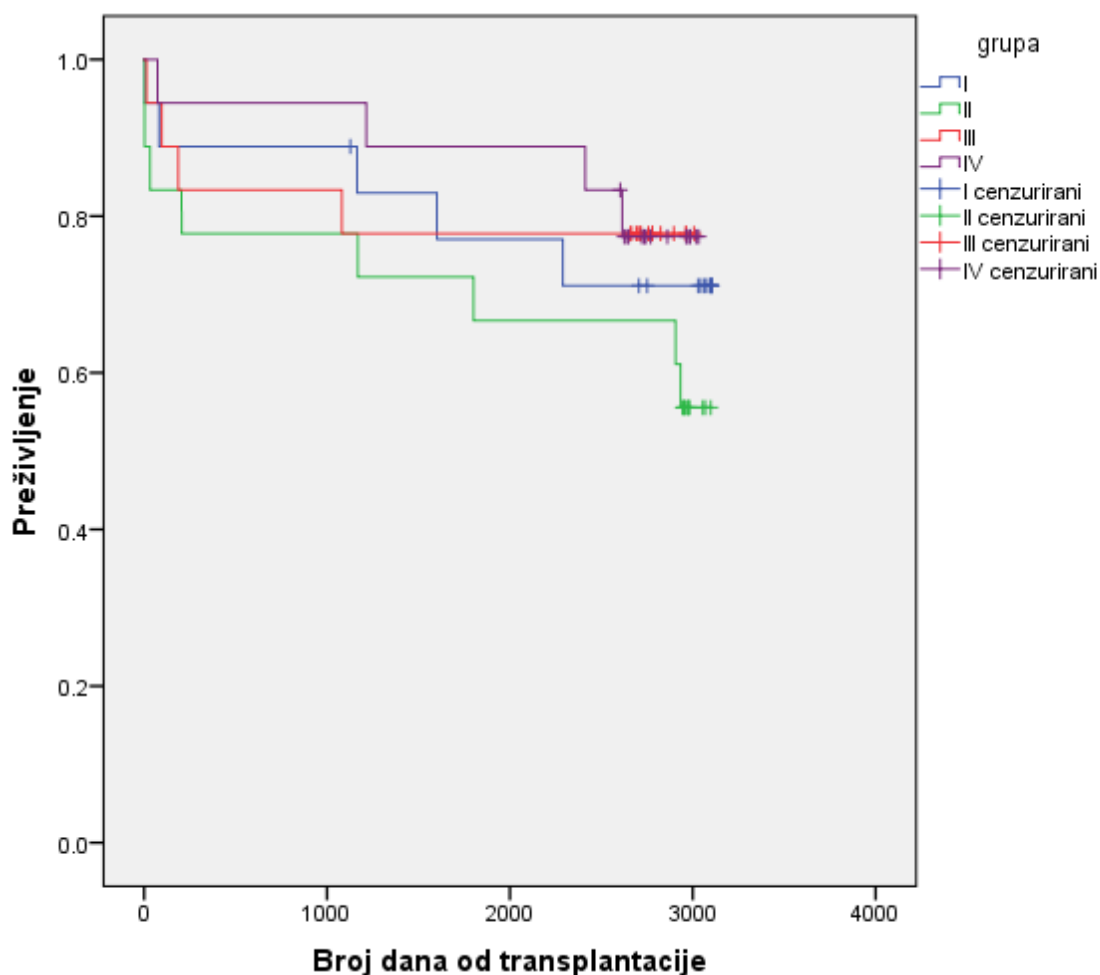


### 5.3 Preživljenje presatka

U skupini I, kao što je već napomenuto, nije bilo smrtnih ishoda, ali je u 5 (27,7%) ispitanika bilo potrebno ponovno započeti liječenje dijalizom zbog disfunkcije presatka. U jednog se u posttransplantacijskom razdoblju razvila tromboza renalne vene, zbog čega je bila potrebna graftektomija, pa je je dijaliza započela već nakon 4 dana. Graftektomija je bila potrebna i u ispitanika u čijem se presatku dogodio povrat fokalne segmentalne glomeruloskleroze, a presadak je funkcionirao 82 dana. Dijaliza je bila potrebna i u jednog bolesnika kojemu je to bila druga transplantacija bubrega. U toj skupini je još dvoje ispitanika izgubilo funkciju presatka. U skupini II je dvoje bolesnika preminulo sa očuvanom funkcijom presatka. To su ujedno bili i jedini smrtni slučajevi u toj skupini. Jedan ispitanik iz te skupine je izgubio funkciju presatka zbog BK nefropatije, jedan zbog odbacivanja, a dvoje zbog tromboze renalne vene. U istoj skupini je bilo još dvoje ispitanika koji su morali započeti liječenje dijalizom, pa je u skupini II bilo ukupno 8 (44,4%) takvih slučajeva, uključujući i prije spomenuto dvoje koji su preminuli s funkcionirajućim presatkom. U skupini III je zabilježeno 4 (22,2%) slučajeva gubitka presatka, uključujući smrtno ishode s funkcionirajućim presatkom, kojih je bilo 2. U ostala dva slučaja izvedena je graftektomija zbog kirurških komplikacija. U skupini IV su zabilježena 2 smrtna ishoda sa funkcionirajućim presatkom, i još dva gubitka funkcije presatka, dakle ukupno 4 (22,2%). Podatci su prikazani u tablici 4.

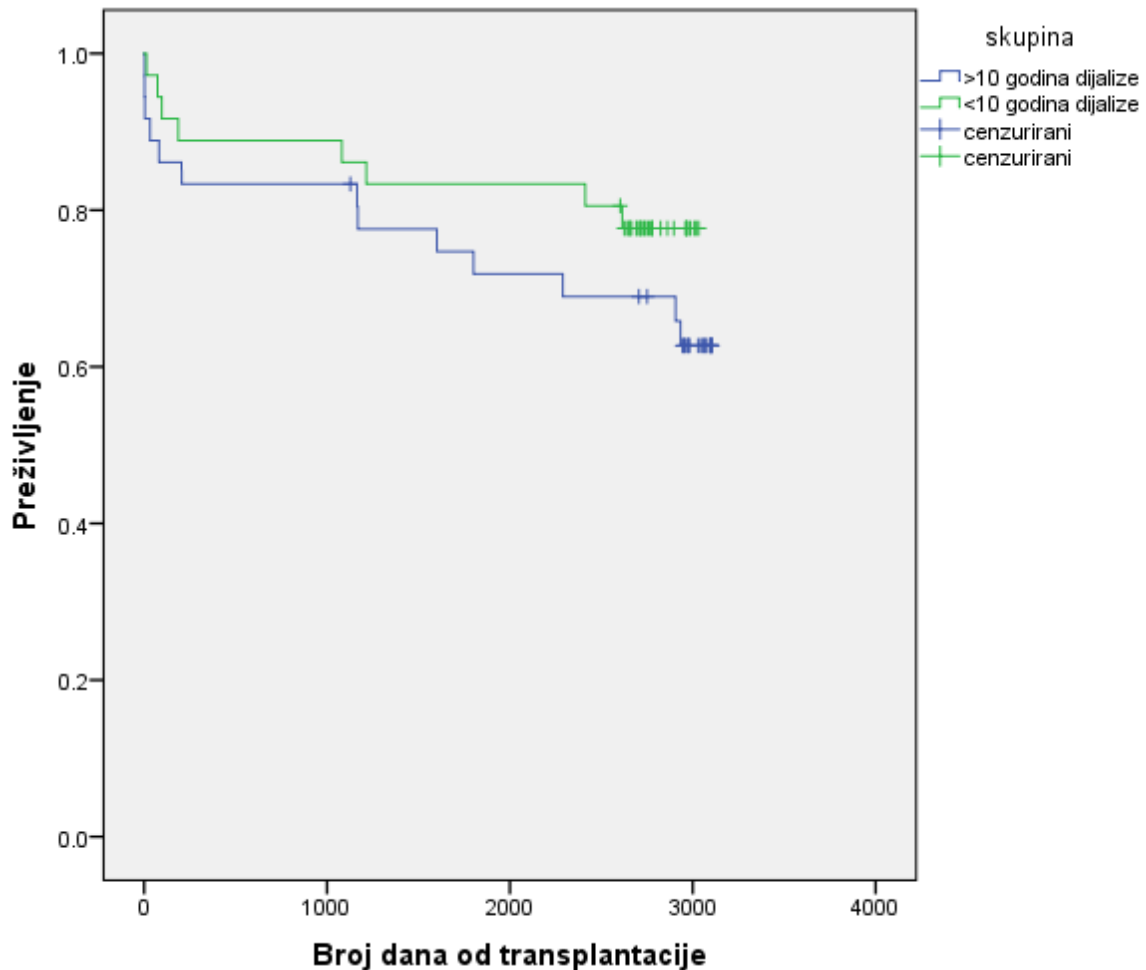
Tablica 4. Gubitak funkcije presatka

	Skupina I (n=18)	Skupina II (n=18)	Skupina III (n=18)	Skupina IV (n=18)
Gubitak presatka	5	6	2	2
Smrt s funkcionirajućim presatkom	0	2	2	2
Ukupno	5 (27,7%)	8 (44,4%)	4 (22,2%)	4 (22,2%)



Slika 7. Preživljenje presatka od datuma transplantacije (uključujući smirtni ishod s funkcionirajućim presatkom): Kaplan-Meier

Preživljenje presatka po skupinama je prikazano na slici 7. Prosječno vrijeme preživljenja presadaka u skupini I je iznosilo 2513,04 dana (SE=248,29, 95% interval pouzdanosti 2026,38-2999,70). Prosječno vrijeme preživljenja presadaka u skupini II je iznosilo 2223,89 dana (SE=297,36, 95% interval pouzdanosti 1641,03-2806,74). Prosječno vrijeme preživljenja presadaka u skupini III je iznosilo 2415,22 (SE=265,29, 95% interval pouzdanosti 1895,26 – 2935,18). Prosječno vrijeme preživljenja presadaka u skupini IV je iznosilo 2708,12 (SE=182,18, 95% interval pouzdanosti 2351,05 – 3065,18). Razlika u preživljenju presadaka među skupinama nije statistički značajna (log-rank (Mantel-Cox) test,  $p=0,530$ ). Rezultati Coxove regresijske analize u koju su uključeni faktori poput spola ( $p=0,233$ ), dobi (0,765) i trajanja dijalize prije transplantacije ( $p=0,370$ ) nisu bili statistički značajni za ukupno preživljenje presatka.



Slika 8. Preživljenje presatka u ispitanika liječenih dijalizom više ili manje od 10 godina: Kaplan-Meier

Preživljenje presatka ispitanika liječenih dijalizom više ili manje od 10 godina je prikazano na slici 8. Prosječno vrijeme preživljenja presadaka u skupini ispitanika na dijalizi više od 10 godina iznosi 2370,06 dana (SE=195,28, 95% interval pouzdanosti 1987,32 – 2752,80), dok u skupini liječenih dijalizom više od 10 godina ono iznosi 2572,19 (SE=163,53, 95% interval pouzdanosti 2251,67 – 2892,71). Razlika u preživljenju nije statistički značajna (log-rank (Mantel-Cox) test,  $p=0,274$ ).

## 6 Rasprava

Transplantacija bubrega je metoda izbora za liječenje bolesnika u završnoj fazi bubrežne bolesti. Republika Hrvatska ima dobro razvijen program transplantacije bubrega, što je posljedica razvijenosti transplantacijske medicine u našoj državi i članstva u Eurotransplantu. Tako je prva transplantacija bubrega na području Hrvatske obavljena 1971. godine u Rijeci. Međunarodna koordinacija radi povećanja broja dostupnih darovatelja je cilj Eurotransplanta, u kojem je sastavu i Republika Hrvatska od 26. svibnja 2007. godine kao punopravna članica. Članstvom u Eurotransplantu broj darovatelja i transplantacija raste, a Hrvatska prednjači u tom pogledu među članicama tog programa.

U ovom istraživanju istražili smo utjecaj dužine trajanja liječenja dijalizom na preživljenje ispitanika i bubrežnih presadaka nakon transplantacije. Istražili smo i učestalost kirurških komplikacija ovisno o dužini trajanja dijalizom. Iako su ispitanici skupine IV imali najlošije preživljenje, dakle najveći broj smrtnih ishoda ( $n=3$ ), u usporedbi sa skupinom I, u kojoj nije bilo smrtnih ishoda, dok su u skupinama II i III zabilježene po dvije smrti, razlika nije statistički značajna izračunato log-rank testom ( $p=0,420$ ). U obzir treba uzeti i malenu veličinu uzorka i desno cenzuriranje pri Kaplan-Meier analizi zbog različitog vremena praćenja i velikog broja ispitanika koji nisu doživjeli promatrani ishod (smrt). Kada ispitanike podijelimo u dvije skupine, one liječene dijalizom duže ili kraće od 10 godina, također ne nalazimo statistički značajnu razliku na temelju log-rank testa ( $p=0,245$ ), makar su ispitanici liječeni dijalizom duže od 10 godina imali bolje preživljenje na kraju ispitivanja. Treba spomenuti da su ispitanici liječeni dijalizom više od 10 godina bili u prosjeku mlađi ( $46,89 \pm 9,24$ ) od drugih ispitanika ( $49 \pm 17,29$ ), ali ta razlika nije statistički značajna na temelju izvedenog t-testa ( $p=0,354$ ), uzimajući u obzir statistički značajnu razliku u varijanci izračunato Leveneovim testom ( $p=0,002$ ). I na temelju podjele ispitanika na 4 skupine, oni najduže na dijalizi ( $>15$  godina), su ujedno bili u prosjeku i najmlađi, dok su bolesnici skupine IV, dakle liječeni dijalizom 5 i manje godina, bili najstariji. Jedno objašnjenje te razlike može biti ranija transplantacija u bolesnika kod kojih to prije ne bi bilo moguće, zbog uznapredovale dobi i težine zdravstvenog stanja ili drugih razloga, zbog drugačijeg protokola odabira primatelja i nedostatka presadaka. Preživljenje presatka se nije statistički značajno razlikovalo među 4 ispitivane skupine na temelju log-rank testa ( $p=0,530$ ). Statistički značajna razlika nije prisutna ni kod podjele na dvije grupe ( $p=0,274$ ). Pri interpretaciji ovih rezultata treba uzeti u obzir prije navedene nedostatke. U istraživanju Kishikawe i sur. (73), u kojemu je također ispitivan utjecaj dužine liječenja dijalizom prije transplantacije na preživljenje ispitanika i presadaka, ispitanici liječeni dijalizom više od 10 godina ( $n=44$ ) su

imali slične ishode preživljenja sa onima liječenim dijalizom manje od 10 godina (prosječno 2,8 godina, n=233). U istraživanju je također ispitan utjecaj drugih faktora na preživljenje, od kojih se samo dob ispitanika pokazala statistički značajnim ( $p=0,0019$ ), za razliku od našeg istraživanja. U drugoj japanskoj studiji Ushigomea i sur. (74), sa većim brojem ispitanika (n=436), rezultati su ipak pokazali da preživljenje poslije transplantacije ovisi o dužini liječenja dijalizom, pa je uz statistički značajnu razliku u preživljenju ( $p=0.0034$ ) nađena i razlika u preživljenju presatka ( $p=0.0026$ ). Tako je preživljenje ispitanika nakon 10 godina praćenja iznosilo 58,4% u dugotrajno dijaliziranoj skupini (>10 godina) nasuprot 93,1% u kontrolnoj skupini. Kod transplantacija sa živog darovatelja, Kohei i sur. su u svom istraživanju zaključili da dužina dijalize nema značajan utjecaj na preživljenje ispitanika i presadaka (n=1098). U istom istraživanju, autori su našli i značajnu razliku u učestalosti hipertenzije i šećerne bolesti među skupinama, tako je duže trajanje dijalize bilo korelirano sa manjom učestalosti tih komorbiditeta., a poznato je da je preživljenje bolesnika s dijabetesom značajno niže u japanskoj populaciji (75). Iskustvo iz Nizozemske, u istraživanju Arenda i sur. (76), pokazuje da niti vrsta dijalize, niti trajanje HD nema značajan utjecaj na preživljenje ispitanika. Radilo se o relativno velikoj studiji (n=1002), u kojoj je također nađena povezanost prisutnosti šećerne bolesti i hipertenzije na preživljenje, uz druge čimbenike poput muškog spola, pušenja i dobi višoj od 40 godina u trenutku transplantacije. U istraživanju Meier-Krieschea i sur. (77), preživljenje ispitanika je bilo statistički značajno ( $p<0.001$ ) smanjeno čak i kod trajanja dijalize kraće od 6 mjeseci. U tom istraživanju je ispitivano i preživljenje presatka, pa se tako preemtivna transplantacija pokazala boljom u usporedbi s transplantacijom nakon određenog vremena na dijalizi, a učinak je bio značajan i kod usporedbe s dijalizom kraćom od 6 mjeseci, dok je rizik smrti kod trajanja dijalize od 6 do 12 mjeseci bio 21% veći. Autori zaključuju da je trajanje dijalize nezavisan čimbenik rizika za negativan ishod, jer su rezultati slični kod ispitanika sa sistemskim bolestima (šećerna bolest) i ispitanika sa primarno bubrežnim bolestima. Preemtivna transplantacija je transplantacija prije nego je započeto liječenje dijalizom. U prije navedenom istraživanju, kao i u mnogim drugim (78,79), se pokazala kao privlačna opcija, osobito kod transplantacije sa živog darovatelja (80). Prednost transplantacije u poboljšanju preživljenja bolesnika s ESRD su konkluzivno pokazali Wolfe i sur. (24), pa je tako dugoročno stopa mortaliteta transplantiranih bolesnika bila 48%-82% niža od bolesnika na listi čekanja, a najveći učinak je nađen među mlađima (20-39 godina) i mlađim bolesnicima s dijabetesom. Povoljan utjecaj transplantacije se očituje i u poboljšanju kvalitete života bolesnika, sposobnosti funkcioniranja u društvu i zaposlenja, a taj utjecaj je vidljiv i više godina nakon transplantacije (81). I istraživanja dugoročnih troškova raznih metoda liječenja pokazuju superiornost transplantacije nad dijalizom (82–84).

Razlika učestalosti pojedinih kirurških komplikacija nakon transplantacije je bila značajna samo kod usporedbe skupine I i III, i to za učestalost cijeljenja *per secundam* ( $p=0,045$ ). U istraživanju Mokosa i sur. (85), provedenom u istom centru kao i ovo istraživanje uspoređena je učestalost kirurških komplikacija u dvije skupine ispitanika, onih liječenih dijalizom manje od 5 ( $n=36$ ) i više od 15 godina ( $n=24$ ). Uspoređena je učestalost postoperativnog krvarenja, infekcije rane, curenja urina i limfokela. Jedina statistički značajna razlika ( $p=0,01$ ) je bila prisutna u učestalosti formiranja limfokela. Autori su zaključili da dužina liječenja dijalizom nema značajan utjecaj na postoperativne komplikacije, osim na učestalost limfokela. Postoperativne komplikacije kod dijaliziranih bolesnika su učestalije i kod ostalih operativnih zahvata, isključujući transplantaciju, osobito u starijih bolesnika (86). Komplikacije poput postoperativnog krvarenja i ostalih vaskularnih komplikacija su povezane sa aterosklerotskim promjenama (87), koje su naravno učestalije sa uznapređovalom dobi, osobito u dijaliziranih bolesnika, što je spomenuto u uvodu. Vaskularne kalcifikacije su češće kod bolesnika liječenih dijalizom duže od dvije godine, i to je izravno povezano sa vremenom provedenim na dijalizi prije transplantacije (88). Kako je prije spomenuto, nismo našli statistički značajnu razliku pojavnosti postoperativnog krvarenja među skupinama, ali valja istaknuti zanimljivu dobnu raspodjelu ispitanika, pa je tako skupina I, najduže liječena dijalizom, ujedno i prosječno najmlađa skupina. Utjecaj mnogih faktora na postoperativne komplikacije je ispitan u istraživanju De Jesús-Gómez i sur. (89), a rezultati su pokazali da je preoperativna tjelesna težina ( $p=0,024$ ) i BMI ( $p=0,047$ ) povezana sa učestalosti infekcija rane. Nažalost, u našem istraživanju zbog korištenja sekundarnih izvora podataka te informacije nisu bile dostupne. U istom istraživanju je nađen značajan utjecaj trajanja dijalize duže od dvije godine na učestalost komplikacija ( $p<0,0001$ ). Primatelji bubrega u usporedbi s primateljima drugih solidnih organa, moraju primati intenzivniju imunosupresivnu terapiju (90). Imunosupresija, a osobito primjena sirolimusa ima negativan utjecaj na sposobnost cijeljenja. U istraživanju Valentea i sur. (53) primjena sirolimusa u protokolu je bila statistički značajno povezana sa kirurškim komplikacijama ( $p<0,001$ ), i nađena je korelacija sa formiranjem limfokela, što je prepoznato i u ranijim studijama (91). Komorbiditeti koji utječu na sposobnost cijeljenja su periferna vaskularna bolest i šećerna bolest. Utjecaj uremije na sposobnost cijeljenja je davno prepoznata na životinjskim modelima (92). Kronični utjecaj uremijskih toksina mogao bi imati utjecaj na učestalost kirurških komplikacija. Koža bolesnika na dugotrajnoj HD je osjetljiva na ozljede i formaciju hematoma, što se povezuje sa mikroangiopatijom. Specifične promjene uzrokovane kroničnom HD su izraženije pri njenom dužem trajanju (93), što bi moglo utjecati na učestalost kirurških komplikacija.



## 7 Zaključak

Transplantacija bubrega je metoda izbora nadomještanja bubrežne funkcije. Napredak u području transplantacije bubrega i zdravstvene skrbi bolesnika ima važnu ulogu u poboljšanju preživljenja i ostalih zdravstvenih ishoda. Rezultati ovog istraživanja pokazuju da dužina liječenja dijalizom bolesnika s KBB prije transplantacije nema značajnog utjecaja na preživljenje bolesnika i presađaka, niti na učestalost kirurških komplikacija. Ovo istraživanje prikazuje podatke iz jednog centra i ukupni broj ispitanika je bio malen. Rezultati sličnih istraživanja su proturječni, ali podatci u literaturi pokazuju da je transplantacija bubrega najpoželjnija metoda liječenja bolesnika s KBB, osobito prije započinjanja liječenja dijalizom u obliku preemtivne transplantacije.



## 8 Zahvale

Zahvaljujem svojoj mentorici prof.dr.sc Nikolini Bašić-Jukić na stručnoj pomoći i uloženom vremenu u osmišljavanju ovog rada i pomoći u konačnom uređenju. Svojom nesebičnošću mi je pomogla pri obradi i interpretaciji podataka.

Zahvaljujem i svojim roditeljima koji su mi omogućili završetak studija svojim razumijevanjem i potporom.

## 9 Literatura

1. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B, ur. Interna medicina. 4. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2013; 3: 1-150.
3. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J, ur. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18. izd. New York, NY: McGraw-Hill; 2012.
4. Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW, ur. *Current medical diagnosis & treatment* 2016. New York: McGraw Hill Medical; 2016.
5. Čala S. Hrvatski registar za nadomještanje bubrežne funkcije: Izvještaj za 2012. godinu [Internet]. Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju Hrvatskog liječničkog zbora [pristupljeno 9.05.2016.] Dostupno na: <http://www.hdndt.org/doc/HRNBF-2012.pdf>
6. Kes P. Hemodijaliza: prošlost i sadašnjost. *MEDICUS*. 2001 Nov 15;10(2\_Malignni tumori):269–82.
7. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004 Sep 23;351(13):1296–305.
8. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns BJ, Klarenbach S, Pannu N, et al. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet*. 2012 Sep 1;380(9844):807–14.
9. Ortiz A, Covic A, Fliser D, Fouque D, Goldsmith D, Kanbay M, et al. Epidemiology, contributors to, and clinical trials of mortality risk in chronic kidney failure. *Lancet*. 2014 May 24;383(9931):1831–43.
10. Bašić Jukić N, Kaštelan Ž, ur. *Transplantacija bubrega*. Medicinska naklada; 2016.

11. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1999 Feb;55(2):648–58.
12. Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA. C-Reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2000 Mar;35(3):469–76.
13. Dou L, Bertrand E, Cerini C, Faure V, Sampol J, Vanholder R, et al. The uremic solutes p-cresol and indoxyl sulfate inhibit endothelial proliferation and wound repair. *Kidney Int.* 2004 Feb;65(2):442–51.
14. Eckardt KU. Pathophysiology of renal anemia. *Clin Nephrol.* 2000 Feb;53(1 Suppl):S2–8.
15. Levin A, Thompson CR, Ethier J, Carlisle EJ, Tobe S, Mendelssohn D, et al. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis.* 1999 Jul;34(1):125–34.
16. Preliminarni prikaz rezultata nacionalnog transplantacijskog programa 2015 [Internet]. Ministarstvo zdravlja [pristupljeno 9.05.2016]. Dostupno na: <https://zdravlje.gov.hr/UserDocsImages//Programi%20i%20projekti%20-%20Ostali%20programi/Preliminarni%20podaci.docx>
17. Bargman JM. Advances in peritoneal dialysis: a review. *Semin Dial.* 2012 Oct;25(5):545–9.
18. Li PK-T, Szeto CC, Piraino B, Bernardini J, Figueiredo AE, Gupta A, et al. Peritoneal Dialysis-Related Infections Recommendations: 2010 Update. *Perit Dial Int.* 2010 Jul 1;30(4):393–423.
19. United States Renal Data System. 2015 USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States [Internet]. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases [pristupljeno 10.06.2016]. Dostupno na: <http://www.usrds.org/2015/view/Default.aspx>
20. Pantelias K, Grapsa E. Vascular access today. *World J Nephrol.* 2012 Jun 6;1(3):69–78.
21. Agarwal R, Nissenson AR, Battle D, Coyne DW, Trout JR, Warnock DG. Prevalence, treatment, and control of hypertension in chronic hemodialysis patients in the United States. *Am J Med.* 2003 Sep;115(4):291–7.

22. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 1996 May;49(5):1379–85.
23. McDonald SP, Russ GR. Survival of recipients of cadaveric kidney transplants compared with those receiving dialysis treatment in Australia and New Zealand, 1991-2001. *Nephrol Dial Transplant.* 2002 Dec;17(12):2212–9.
24. 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. *New England Journal of Medicine.* 1999 Dec 2;341(23):1725–30.
25. Novi život na dar [Internet]. [zdravlje.gov.hr](http://zdravlje.gov.hr). [pristupljeno 8.06.2016.]. Dostupno na: <https://zdravlje.gov.hr/novi-zivot-na-dar/1528>
26. Newsletter Transplant: International figures on donation and transplantation 2014 [Internet]. European directorate for the quality of medicines & healthcare of the Council of Europe [pristupljeno 12.06.2016.]. Dostupno na: [https://www.edqm.eu/sites/default/files/newsletter\\_transplant\\_2015\\_2.pdf](https://www.edqm.eu/sites/default/files/newsletter_transplant_2015_2.pdf)
27. Organ Procurement and Transplantation Network and Scientific Registry of Transplant Recipients 2010 Data Report. *American Journal of Transplantation.* 2012;12:1–156.
28. Nemati E, Einollahi B, Lesan Pezeshki M, Porfarziani V, Fattahi MR. Does Kidney Transplantation With Deceased or Living Donor Affect Graft Survival? *Nephrourol Mon* [Internet]. 2014 Jul 5 [pristupljeno 8.05.2016.];6(4). Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4317718/>
29. NACIONALNE SMJERNICE ZA OBRADU I PROCJENU PRIMATELJA I DARIVATELJA BUBREGA usklađene sa smjernicama 2013. European Renal Best Practice (ERBP) GUIDELINE ON THE MANAGEMENT AND EVALUATION OF THE KIDNEY DONOR AND RECIPIENT. 2. izd. Ministarstvo zdravlja Republike Hrvatske; 2014.
30. Eurotransplant manual [Internet]. Eurotransplant foundation; 2014 [pristupljeno 13.05.2016.]. Dostupno na: <https://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=H4+ETKAS+February+26%2C+20161.pdf>

31. Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriesche H, Okechukwu CN, Wolfe RA, Leichtman AB, et al. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *J Am Soc Nephrol*. 2001 Mar;12(3):589–97.
32. Gill J, Bunnapradist S, Danovitch GM, Gjertson D, Gill JS, Cecka M. Outcomes of kidney transplantation from older living donors to older recipients. *Am J Kidney Dis*. 2008 Sep;52(3):541–52.
33. Remuzzi G, Cravedi P, Perna A, Dimitrov BD, Turturro M, Locatelli G, et al. Long-term outcome of renal transplantation from older donors. *N Engl J Med*. 2006 Jan 26;354(4):343–52.
34. Akbar SA, Jafri SZH, Amendola MA, Madrazo BL, Salem R, Bis KG. Complications of renal transplantation. *Radiographics*. 2005 Oct;25(5):1335–56.
35. Dimitroulis D, Bokos J, Zavos G, Nikiteas N, Karidis NP, Katsaronis P, et al. Vascular complications in renal transplantation: a single-center experience in 1367 renal transplantations and review of the literature. *Transplant Proc*. 2009 Jun;41(5):1609–14.
36. Beecroft JR, Rajan DK, Clark TWI, Robinette M, Stavropoulos SW. Transplant renal artery stenosis: outcome after percutaneous intervention. *J Vasc Interv Radiol*. 2004 Dec;15(12):1407–13.
37. Di Carlo HN, Darras FS. Urologic considerations and complications in kidney transplant recipients. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2015 Jul;22(4):306–11.
38. Dubeaux VT, Oliveira RM, Moura VJ, Pereira JMS, Henriques FP. Assessment of lymphocele incidence following 450 renal transplantations. *Int Braz J Urol*. 2004 Feb;30(1):18–21.
39. Hobeika MJ, Meyer LA. Massive lymphocele causing anorexia and deep-vein thrombosis after pelvic surgery. *Surgery*. 2015 Mar;157(3):601–2.
40. Fontana I, Bertocchi M, Rossi AM, Gasloli G, Santori G, Barabani C, et al. Late ureteral stenosis after kidney transplantation: a single-center experience. *Transplant Proc*. 2010 May;42(4):1174–5.
41. AYTEKIN C, BOYVAT F, HARMAN A, OZYER U, COLAK T, HABERAL M. Percutaneous therapy of ureteral obstructions and leak after renal transplantation: long-term results. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2007 Dec;30(6):1178–84.

42. Berli JU, Montgomery JR, Segev DL, Ratner LE, Maley WR, Cooper M, et al. Surgical management of early and late ureteral complications after renal transplantation: techniques and outcomes. *Clin Transplant*. 2015 Jan;29(1):26–33.
43. Perico N, Cattaneo D, Sayegh MH, Remuzzi G. Delayed graft function in kidney transplantation. *Lancet*. 2004 Nov 13;364(9447):1814–27.
44. Hernandez A, Light JA, Barhyte DY, Mabudian M, Gage F. Ablating the ischemia-reperfusion injury in non-heart-beating donor kidneys. *Transplantation*. 1999 Jan 27;67(2):200–6.
45. Yarlagadda SG, Coca SG, Formica RN, Poggio ED, Parikh CR. Association between delayed graft function and allograft and patient survival: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Mar;24(3):1039–47.
46. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation* 2009; 9 (Suppl 3): S1–S157.
47. Fuller TC, Delmonico FL, Cosimi B, Huggins CE, King M, Russell PS. Impact of blood transfusion on renal transplantation. *Ann Surg*. 1978 Feb;187(2):211–8.
48. Cascalho M, Platt JL. Basic mechanisms of humoral rejection. *Pediatr Transplant*. 2005 Feb;9(1):9–16.
49. Gloor J, Cosio F, Lager DJ, Stegall MD. The spectrum of antibody-mediated renal allograft injury: implications for treatment. *Am J Transplant*. 2008 Jul;8(7):1367–73.
50. Collins AB, Schneeberger EE, Pascual MA, Saidman SL, Williams WW, Tolloff-Rubin N, et al. Complement activation in acute humoral renal allograft rejection: diagnostic significance of C4d deposits in peritubular capillaries. *J Am Soc Nephrol*. 1999 Oct;10(10):2208–14.
51. Roberts DM, Jiang SH, Chadban SJ. The treatment of acute antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients-a systematic review. *Transplantation*. 2012 Oct 27;94(8):775–83.
52. Cornell LD, Smith RN, Colvin RB. Kidney transplantation: mechanisms of rejection and acceptance. *Annu Rev Pathol*. 2008;3:189–220.

53. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Haas M, Sis B, Mengel M, et al. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. *Am J Transplant*. 2008 Apr;8(4):753–60.
54. Rush D, Nickerson P, Gough J, McKenna R, Grimm P, Cheang M, et al. Beneficial effects of treatment of early subclinical rejection: a randomized study. *J Am Soc Nephrol*. 1998 Nov;9(11):2129–34.
55. Webster AC, Pankhurst T, Rinaldi F, Chapman JR, Craig JC. Monoclonal and polyclonal antibody therapy for treating acute rejection in kidney transplant recipients: a systematic review of randomized trial data. *Transplantation*. 2006 Apr 15;81(7):953–65.
56. Mycophenolate Mofetil Acute Renal Rejection Study Group. Mycophenolate mofetil for the treatment of a first acute renal allograft rejection: three-year follow-up. The Mycophenolate Mofetil Acute Renal Rejection Study Group. *Transplantation*. 2001 Apr 27;71(8):1091–7.
57. Myers BD, Ross J, Newton L, Luetscher J, Perlroth M. Cyclosporine-associated chronic nephropathy. *N Engl J Med*. 1984 Sep 13;311(11):699–705.
58. Issa N, Kukla A, Ibrahim HN. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: a review and perspective of the evidence. *Am J Nephrol*. 2013;37(6):602–12.
59. Hirsch HH, Randhawa P, AST Infectious Diseases Community of Practice. BK polyomavirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013 Mar;13 Suppl 4:179–88.
60. Costa C, Cavallo R. Polyomavirus-associated nephropathy. *World J Transplant*. 2012 Dec 24;2(6):84–94.
61. Hirsch HH, Drachenberg CB, Steiger J, Ramos E. Polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation: critical issues of screening and management. *Adv Exp Med Biol*. 2006;577:160–73.
62. Mengel M, Marwedel M, Radermacher J, Eden G, Schwarz A, Haller H, et al. Incidence of polyomavirus-nephropathy in renal allografts: influence of modern immunosuppressive drugs. *Nephrol Dial Transplant*. 2003 Jun;18(6):1190–6.
63. Mischitelli M, Fioriti D, Anzivino E, Bellizzi A, Ferretti G, Gussman N, et al. BKV QPCR detection and infection monitoring in renal transplant recipients. *New Microbiol*. 2007 Jul;30(3):271–4.

64. Kuypers DRJ, Vandooren A-K, Lerut E, Evenepoel P, Claes K, Snoeck R, et al. Adjuvant low-dose cidofovir therapy for BK polyomavirus interstitial nephritis in renal transplant recipients. *Am J Transplant*. 2005 Aug;5(8):1997–2004.
65. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med*. 1998 Jun 11;338(24):1741–51.
66. Basić-Jukić N, Racki S, Kes P, Mustapić Z. [Cytomegalovirus infection in renal transplant recipients]. *Acta Med Croatica*. 2008;62 Suppl 1:69–75.
67. Reischig T, Jindra P, Svecová M, Kormunda S, Opatrný K, Treska V. The impact of cytomegalovirus disease and asymptomatic infection on acute renal allograft rejection. *J Clin Virol*. 2006 Jun;36(2):146–51.
68. Kalil RSN, Hudson SL, Gaston RS. Determinants of cardiovascular mortality after renal transplantation: a role for cytomegalovirus? *Am J Transplant*. 2003 Jan;3(1):79–81.
69. Chapman JR, O'Connell PJ, Nankivell BJ. Chronic renal allograft dysfunction. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Oct;16(10):3015–26.
70. Meier-Kriesche H-U, Schold JD, Kaplan B. Long-term renal allograft survival: have we made significant progress or is it time to rethink our analytic and therapeutic strategies? *Am J Transplant*. 2004 Aug;4(8):1289–95.
71. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL-S, O'Connell PJ, Allen RDM, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med*. 2003 Dec 11;349(24):2326–33.
72. Briganti EM, Russ GR, McNeil JJ, Atkins RC, Chadban SJ. Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. *N Engl J Med*. 2002 Jul 11;347(2):103–9.
73. Kishikawa H, Ichikawa Y, Arichi N, Tokugawa S, Yoshioka I, Nishimura K, et al. Kidney transplantation in patients receiving dialysis treatment for more than 10 years. *Transplant Proc*. 2006 Dec;38(10):3445–7.
74. Ushigome H, Sakai K, Suzuki T, Nobori S, Yoshizawa A, Akioka K, et al. Kidney transplantation for patients on long-term hemodialysis. *Transplant Proc*. 2008 Sep;40(7):2297–8.
75. Iseki K, Tozawa M, Iseki C, Takishita S, Ogawa Y. Demographic trends in the Okinawa Dialysis Study (OKIDS) registry (1971-2000). *Kidney Int*. 2002 Feb;61(2):668–75.



76. Arend SM, Mallat MJ, Westendorp RJ, van der Woude FJ, van Es LA. Patient survival after renal transplantation; more than 25 years follow-up. *Nephrol Dial Transplant*. 1997 Aug;12(8):1672–9.
77. Meier-Kriesche H, Port FK, Ojo AO, Leichtman AB, Rudich SM, Arndorfer JA, et al. Deleterious effect of waiting time on renal transplant outcome. *Transplant Proc*. 2001 Mar;33(1-2):1204–6.
78. Asderakis A, Augustine T, Dyer P, Short C, Campbell B, Parrott NR, et al. Pre-emptive kidney transplantation: the attractive alternative. *Nephrol Dial Transplant*. 1998 Jul;13(7):1799–803.
79. Kasiske BL, Snyder JJ, Matas AJ, Ellison MD, Gill JS, Kausz AT. Preemptive kidney transplantation: the advantage and the advantaged. *J Am Soc Nephrol*. 2002 May;13(5):1358–64.
80. Huang Y, Samaniego M. Preemptive kidney transplantation: has it come of age? *Nephrol Ther*. 2012 Nov;8(6):428–32.
81. Laupacis A, Keown P, Pus N, Krueger H, Ferguson B, Wong C, et al. A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. *Kidney Int*. 1996 Jul;50(1):235–42.
82. Jensen CE, Sørensen P, Petersen KD. In Denmark kidney transplantation is more cost-effective than dialysis. *Dan Med J*. 2014 Mar;61(3):A4796.
83. Perović S, Janković S. Renal transplantation vs hemodialysis: cost-effectiveness analysis. *Vojnosanit Pregl*. 2009 Aug;66(8):639–44.
84. Haller M, Gutjahr G, Kramar R, Harnoncourt F, Oberbauer R. Cost-effectiveness analysis of renal replacement therapy in Austria. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Sep;26(9):2988–95.
85. Mokos I, Basic-Jukic N, Kastelan Z, Kes P, Pasini J. Influence of long-term dialysis treatment on operative complications after renal transplantation. *Transplant Proc*. 2010 Sep;42(7):2531–3.
86. Gajdos C, Hawn MT, Kile D, Robinson TN, Henderson WG. Risk of major nonemergent inpatient general surgical procedures in patients on long-term dialysis. *JAMA Surg*. 2013 Feb;148(2):137–43.
87. Hernández D, Rufino M, Armas S, González A, Gutiérrez P, Barbero P, et al. Retrospective analysis of surgical complications following cadaveric kidney

- transplantation in the modern transplant era. *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Oct;21(10):2908–15.
88. Vipattawat K, Kitiyakara C, Phakdeekitcharoen B, Kantachuvesiri S, Sumethkul V, Jirasiritham S, et al. Vascular calcification in long-term kidney transplantation. *Nephrology (Carlton)*. 2014 Apr;19(4):251–6.
  89. De Jesús-Gómez G, Santiago-Delpín EA, González-Caraballo Z, Morales-Otero L. Study of factors that affect complications after renal transplantation. *Transplant Proc*. 2006 Apr;38(3):911–3.
  90. Maroz N, Simman R. Wound Healing in Patients With Impaired Kidney Function. *J Am Coll Clin Wound Spec*. 2013 Apr;5(1):2–7.
  91. Langer RM, Kahan BD. Incidence, therapy, and consequences of lymphocele after sirolimus-cyclosporine-prednisone immunosuppression in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2002 Sep 27;74(6):804–8.
  92. Colin JF, Elliot P, Ellis H. The effect of uraemia upon wound healing: an experimental study. *Br J Surg*. 1979 Nov;66(11):793–7.
  93. Lundin AP, Fani K, Berlyne GM, Friedman EA. Dermal angiopathy in hemodialysis patients: the effect of time. *Kidney Int*. 1995 Jun;47(6):1775–80.

## 10 Životopis

Ime i prezime: Kristijan Šakirovski

E-mail adresa: [kristijan.sakirovski1@gmail.com](mailto:kristijan.sakirovski1@gmail.com)

Mobitel: 098 977 4668

Rođen sam 16. travnja 1991. u Zagrebu. Pohađao sam osnovnu školu Ksaver Šandor Gjalski i II. Gimnaziju u Zagrebu.

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisao sam 2010. godine.

Imam aktivno znanje engleskog jezika.