Akutna bubrežna ozljeda nakon transplantacije jetre

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2019.
POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

AKI – akutna bubrežna ozljeda (eng. acute kidney injury)
AKI-R – rizik za razvoj akutne bubrežne ozljede (eng. acute kidney injury- risk)
AKI-I - bubrežno oštećenje u sklopu akutne bubrežne ozljede (eng. acute kidney injury- injury)
AKI-F - bubrežno zatajenje u sklopu akutne bubrežne ozljede (eng. acute kidney injury- failure)
ABZ – akutno bubrežno zatajenje
TJ – transplantacija jetre
KBB – kronična bubrežna bolest
ADQI – Inicijativa za kvalitetu akutne dijalize (eng. Acute Dialysis Quality Initiative)
L- gubitak bubrežne funkcije (eng. Loss of kidney function), E – terminalno bubrežno
zatajenje (eng. End stage kidney disease)
AKIN- eng. Acute Kidney Injury Network
KDIGO – eng. Kidney Disease Improving Global Outcomes
ATN – akutna tubularna nekroza
LDLT – transplantacija jetre živog darivatelja (eng. living-donor liver transplantations)
ERBP – eng. European Renal Best Practice
MDRD – eng. Modification of Diet in Renal Disease
GF – glomerularna filtracija (eng. glomerular filtration)
eGFR – procijenjena glomerularna filtracija (eng. estimated glomerular filtration rate)
MELD – zbroj za procjenu terminalnog jetrenog zatajenja (eng. Model For End- Stage Liver Disease)
MELD-Na – zbroj za procjenu terminalnog zatajenja jetre koji uključuje vrijednost
serumskog natrija (eng. Model For End- Stage Liver disease- Sodium Score)
ESLD - terminalno bubrežno zatajenje (eng. End stage kidney disease)
DCD - darivatelji umrli od cirkulatorne smrti (eng. donors deceased after circulatory death)
PRS – post-reperfuzijski sindrom
BMI – indeks tjelesne mase (eng. body mass index)
HCV – virus hepatitisa C
HBV- virus hepatitisa B
ABJ – alkoholna bolest jetre
AIB – autoimuna bolest jetre
DBJ – druge bolesti jetre
HCC – hepatocelularni karcinom
NET – neuroendokirini tumor
INR – internacionalni normalizirani omjer (eng. international normalized ratio)
AST – aspartat-aminotransferaza
NA - noradrenalin
DM – diabetes melitus, šećerna bolest
AH – arterijska hipertenzija
Na - natrij
JIL - jedinica intezivnog liječenja
SSP – svježe smrznuta plazma
ANBL – akutno nadomjesno bubrežno liječenje
CNI – kalcineurinski inhibitori (eng. calcineurin inhibitors)
pTJ – prije transplantacije jetre
postTJ- nakon transplantacije jetre
**SADRŽAJ**

1. **UVOD** ................................................................................................................. 1
   1.1 Akutna bubrežna ozljeda .................................................................................. 1
   1.2 Transplantacija jetre ......................................................................................... 1
   1.3 Bubrežno oštećenje nakon transplantacije ...................................................... 3
   1.4 Akutna bubrežna ozljeda nakon transplantacije jetre ........................................ 4
   1.5 Definiranje i kriteriji AKI-ja ........................................................................... 5

2. **HIPOTEZA** ............................................................................................................. 8

3. **CILJEVI RADA** ........................................................................................................ 9

4. **MATERIJAL I METODE** ....................................................................................... 10
   4.1 Ispitanici .......................................................................................................... 10
   4.2 Protokol studije ................................................................................................. 10
   4.3 Biokemijski parametri ...................................................................................... 13
   4.4 Određivanje bubrežne funkcije ........................................................................ 13
   4.5 Definicija AKI-a ............................................................................................... 13

5. **REZULTATI** ........................................................................................................... 14
   5.1 Dijagnostičke skupine bolesnika ...................................................................... 14
   5.2 Pridružene bolesti i malignomi prije transplantacije ....................................... 15
   5.3 Laboratorijski parametri prije transplantacije jetre ......................................... 16
   5.4 Perioperativni parametri .................................................................................. 16
   5.5 AKI .................................................................................................................... 17
   5.6 Preživljenje bolesnika ....................................................................................... 20

6. **RASPRAVA** .......................................................................................................... 25

7. **ZAKLJUČCI** ......................................................................................................... 28

8. **ZAHVALE** ............................................................................................................ 29

9. **LITERATURA** ....................................................................................................... 30

10. **ŽIVOTOPIS** ......................................................................................................... 37
SAŽETAK

Akutna bubrežna ozljeda nakon transplantacije jetre, Lucija Franušić

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

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

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

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

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

Acute Kidney Injury After Liver Transplantation, Lucija Franušić

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

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

Results: Majority of recipients (51.4%) were transplanted due to alcoholic liver cirrhosis. Cumulative incidence of newly developed AKI was 56.7%. Overall risk of AKI development was associated with higher BMI of recipients, higher doses of autologous transfusion and frozen fresh plasma administered during operation, higher creatinine and sodium levels and MELD/MELD-Na scores before the transplantation. Cumulative incidence of 30-day mortality was 8.6% with higher incidence in patients with arterial hypertension. No correlation was established between 30-day mortality and development of AKI.

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

Keywords: acute kidney injury, liver transplantation, complications.
1. UVOD

1.1 Akutna bubrežna ozljeda

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

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

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

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

1.2 Transplantacija jetre

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

Bolesti koje dovode do terminalne faze jetrenog zatajenja uključuju kronične virusne hepatitise (hepatitis B virus, hepatitis C virus), alkoholnu bolest jetre, ne-alkoholnu masnu
bolest jetre, autoimuni hepatitis, metaboličke poremećaje poput Wilsonove bolesti i hemokromatoze te kolestatske jetrene bolesti - primarni bilijarni kolangitis i primarni sklerozantni kolangitis (8,9).

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

Nadalje, akutno zatajenje jetre indikacija je za hitnu transplantaciju jetre. Akutno jetreno zatajenje mogu uzrokovati lijekovi ili se mogu razviti u sklopu fulminantnog autoimunog hepatitisa, fulminantnog hepatitisa B, akutnog Budd-Chiarijevog sindroma ili Wilsonove bolesti. Apsolutne kontraindikacije za transplantacijsko liječenje jasno su definirane i uključuju: moždanu smrt, ekstrehepatalnu malignu bolest, aktivnu nekontroliranu infekciju, teško kardiopulmonalno oboljenje i nemogućnost pridržavanja imunosupresivnom režimu.

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

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

Uobičajeni imunosupresivni režim uključuje kombinaciju kortikosteroida, kalcineurinskog inhibitora (ciklosporin ili takrolimus) i antimetabolita (azatioprin ili mofetil mikofenolat) (11). U trenu transplantacije indukcija se postiže visokim dozama glukokortikoida ili/i antitimocitnog globulina ili monoklonskih protutijela, nakon čega se nastavlja trojna imunosupresivna terapija kombinacijom glukokortikoida, mofetil
mikofenolata i kalcineurina, čiji omjeri su podložni doživotnim promjenama ovisno o potrebama bolesnika (11).

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

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

1.3 Bubrežno oštećenje nakon transplantacije

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

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

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

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

Mnogi faktori mogu doprinijeti razvitku KBB-i, no najvažnijima se smatraju kalcineurinski inhibitori (CNI) koji danas čine osnovu imunosupresijskih protokola nakon TJ.
Oštećenje bubrežne funkcije, ukoliko se rano prepozna, može biti reverzibilno, stoga je važno pravodobno prepoznati bolesnike s povišenim rizikom za razvoj bubrežnog oštećenja, identificirati etiološke faktore i na vrijeme primijeniti renoprotektivno liječenje.

1.4 Akutna bubrežna ozljeda nakon transplantacije jetre

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

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

a) U rizične faktore prije transplantacije ubrajaju se visok MELD (zbroj za procjenu terminalnog jetrenog zatajenja, eng. Model For End-Stage Liver Disease), preegzistentna bubrežna ozljeda, hepatorenalni sindrom i lijekovi.

b) Tijekom operacije može nastati ishemijsko-reperfuzijska ozljeda uz razvoj post-reperfuzijskog sindroma (PRS) koja također povećava rizik za nastanak AKI-ja. PRS je povezan sa intraoperativnim zbivanjima kao što su pad srednjeg arterijskog tlaka, hemodinamske aritmije i potreba za inotropnim lijekovima tijekom transplantacije (25). PRS pogođuje nastanku multiorganskog oštećenja, naročito direktnog oštećenja bubrega te smrti stanica tubula.

c) Osim toga, bubrežno oštećenje može biti povezano sa stanjima nakon transplantacije kao što su: disfunkcija grafta, reoperacija, bakterijska infekcija, sepsa i akutna toksičnost uzrovana lijekovima npr. antibioticima, kalcineurinskim inhibitorima (26-30).
Sve veći broj dokaza povezuje AKI nakon TJ s lošijim kratkoročnim i dugoročnim preživljenjem presatka kao i primatelja (19, 32, 33). AKI je prepoznat kao značajan rizični faktor za de novo razvoj kronične bubrežne bolesti (KBB), te se povezuje s produženjem trajanja hospitalizacije, povećnom potrošnjom zdravstvenih resursa i troškova hospitalizacije (31-36).

1.5 Definiranje i kriteriji AKI-ja

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


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

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

**Tablica 1.** Definiranje AKI ovisno o promjeni serumskog kreatinina prema RIFLE, AKIN i KDIGO smjernicama (modificirano prema radu autora Rin Shin et al.. naziva Prediction and Prevention of Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery) (39).
<table>
<thead>
<tr>
<th>Kriteriji</th>
<th>RIFLE</th>
<th>AKIN</th>
<th>KDIGO</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Datum objave</td>
<td>2004</td>
<td>2007</td>
<td>2012</td>
</tr>
<tr>
<td>Vremenski interval</td>
<td>Dijagnoza i stupnjevanje (staging) unutar 1-7 dana</td>
<td>Dijagnoza unutar 48h, stupnjevanje unutar 7 dana</td>
<td>Dijagnoza: 50% povišenje unutar 7 dana ili ≥ 0.3 mg/dL (26.5 µmol/L) unutar 48 h</td>
</tr>
<tr>
<td>1. stupanj (R-rizik)</td>
<td>Povišenje serumskog kreatinina 1.5-1.9x iznad bazalne vrijednosti</td>
<td>Povišenje serumskog kreatinina 1.5-1.9x iznad bazalne vrijednosti ili povišenje ≥ 0.3 mg/dL (≥ 26.5 µmol/L)</td>
<td>Povišenje serumskog kreatinina 1.5-1.9x iznad bazalne vrijednosti (unutar 7d) ili povišenje ≥ 0.3 mg/dL (≥ 26.5 µmol/L) (unutar 48 h)</td>
</tr>
<tr>
<td>2. stupanj (I-injury/ ozljeda)</td>
<td>Povišenje serumskog kreatinina 2-2.9x iznad bazalne vrijednosti</td>
<td>Povišenje serumskog kreatinina 2-2.9x iznad bazalne vrijednosti</td>
<td>Povišenje serumskog kreatinina 2-2.9x iznad bazalne vrijednosti</td>
</tr>
<tr>
<td>3. stupanj (F-failure /zatajenje)</td>
<td>Povišenje serumskog kreatinina 3x iznad bazalne vrijednosti ili povišenje serumskog kreatinina ≥ 4.0 mg/dL (350 µmol/L) sa aktunim porastom od ≥ 0.5 mg/dL (44 µmol/L)</td>
<td>Povišenje serumskog kreatinina 3x iznad bazalne vrijednosti ili povišenje serumskog kreatinina ≥ 4.0 mg/dL (350 µmol/L) sa aktunim porastom od ≥ 0.5 mg/dL (44 µmol/L)</td>
<td>Povišenje serumskog kreatinina 3x iznad bazalne vrijednosti ili povišenje serumskog kreatinina ≥ 4.0 mg/dL (350 µmol/L)</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Ipak postoje brojna ograničenja KDIGO smjernica za AKI koja se također mogu primijeniti na starije kriterije kao što je RIFLE. Značajno ograničenje prestavlja nedostatak razlikovanja etiologije AKI-ja.

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

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

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

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

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

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

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

4.1 Ispitanici

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

4.2 Protokol studije

Uključni kriteriji

- Bolesnici stariji od 18 godina

- Bolesnici u kojih je izvedena prva transplantacija jetre.

Izključni kriteriji

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

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

Podaci prije transplantacije obuhvaćali su:
1. dob i spol primatelja
2. težina, visina i BMI primatelja
3. etiologiju bolesti jetre primatelja
4. predtransplantacijske konkomitantne bolesti (šećeru bolest, arterijsku hipertenziju, kronično bubrežno zatajenje)
5. virusni status (virus hepatitisa B, virus hepatitisa C)
6. prisutnost maligne bolesti i njezin tip (npr. hepatocelularni karcinom, kolagiocelularni karcinom, neuroendokirni tumor i dr.)

7. vrijednosti kreatinina u serumu (μmol/L)

8. vrijednosti bilirubina u serumu (μmol/L)

9. vrijednosti internacionalnog normaliziranog omjera (eng. international normalized ratio - INR)

10. vrijednosti natrija u serumu (μmol/L)

11. MELD

12. MELD-Na

13. vrijednosti glomerularne funkcije bubrega (eGFR)

14. potrebu za hemodializom prije transplantacije

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

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

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

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

\[ MELD-Na = MELD - Na^* - [0.025 \times MELD \times (140 - Na)] + 140 \]
*Vrijednost natrija u serumu upisuje se u vrijednosti 125-140 μmol/L (npr. ukoliko je vrijednost natrija <125 μmol/L u formulu se uvrštava vrijednost od 125 μmol/L)

Intraoperativno praćeni su sljedeći parametri nadoknade volumena:

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

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

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

1. vrijednosti aspartat aminotransferaze (AST) u serumu (μmol/L)
2. vrijednost kreatinina u serumu (μmol/L)
3. potreba za hemodijalizom
4. duljina trajanja hemodijalize

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

Dugoročno su praćeni sljedeći podatci:
1. letalni ishod unutar prvih 30 dana
2. preživljenje bolesnika
4.3 Biokemijski parametri

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

4.4 Određivanje bubrežne funkcije

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

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

4.5 Definicija AKI-a

Za potrebe ovog rada AKI je definirana kao porast kreatinina veći od 27 umol/l tijekom prvih 7 dana nakon transplantacije u odnosu na vrijednosti kreatinina prije transplantacije.
5. REZULTATI

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

Tablica 2. Demografski podatci svih transplantiranih bolesnika u studiji

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>Dob (g.)</th>
<th>Težina (kg)</th>
<th>Visina (cm)</th>
<th>BMI (kg/m²)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Srednja vrijednost</td>
<td>56,6</td>
<td>80,3</td>
<td>174</td>
<td>26,4</td>
</tr>
<tr>
<td>Standardna devijacija</td>
<td>10,3</td>
<td>17,7</td>
<td>9,7</td>
<td>4,5</td>
</tr>
</tbody>
</table>

5.1 Dijagnostičke skupine bolesnika

Bolesnici (n=208) su prema indikacijama za transplantaciju temeljem bolesti jetre podijeljeni u 4 etiološke skupine (Slika 1):
1. alkoholna bolest jetre (ABJ; 51,4 %)
2. virusne bolesti jetre uzrokovane virusom hepatitisa C (HCV; 15,4 %) ili hepatitisa B (HBV; 8,2 %)
3. autoimune bolesti jetre (AIB; 8,7%) koje su uključivale autoimuni hepatitis, primarni sklerozantni kolangitis, primarnu bilijarnu cirozu
4. druge bolesti jetre (DBJ; 16,3%)

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

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

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

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

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>AH</th>
<th>DM</th>
<th>KBB</th>
<th>Tumor jetre</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Učestalost (%)</strong></td>
<td>27,9</td>
<td>28,4</td>
<td>10,6</td>
<td>35,6</td>
</tr>
</tbody>
</table>
5.3 Laboratorijski parametri prije transplantacije jetre

Prije transplantacije prosječna vrijednost eGFR iznosila je 89,7±59,3 (mL/min/1.73m²). Prilikom transplantacije prosječan MELD iznosio je 17,1±7,9, a prosječan MELD-Na 19,6±8. Laboratorijski parametri bolesnika prije transplantacije jetre prikazani su u Tablici 4.

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

<table>
<thead>
<tr>
<th>Parametar</th>
<th>Srednja vrijednost (± SD)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Bilirubin (µmol/L)</td>
<td>105,7±149</td>
</tr>
<tr>
<td>Kreatinin (µmol/L)</td>
<td>100,6±78,3</td>
</tr>
<tr>
<td>INR</td>
<td>1,6±0,6</td>
</tr>
<tr>
<td>Na (mmol/L)</td>
<td>135, 3±4,9</td>
</tr>
<tr>
<td>eGFR (mL/min/1.73m²)</td>
<td>89,7±47,5</td>
</tr>
<tr>
<td>MELD</td>
<td>17,2±7,86</td>
</tr>
<tr>
<td>MELD-Na</td>
<td>19,5±8</td>
</tr>
</tbody>
</table>

5.4 Perioperativni parametri

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

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

5.5 AKI

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

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

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>AKI (sr±SD)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Dob (g.)</td>
<td>56,2±10,5</td>
</tr>
<tr>
<td>BMI</td>
<td>26,9±4,9</td>
</tr>
<tr>
<td>Bilirubin pTJ (µmol/L)</td>
<td>121,4±168,8</td>
</tr>
<tr>
<td>Kreatinin p TJ (µmol/L)</td>
<td>114,1±91,4</td>
</tr>
<tr>
<td>eGFR pTJ (mL/min/1.73m²)</td>
<td>82,6±51,3</td>
</tr>
<tr>
<td>Na pTJ (mmol/L)</td>
<td>134,5±5,5</td>
</tr>
<tr>
<td>INR pTJ</td>
<td>1,7±0,6</td>
</tr>
<tr>
<td>MELD</td>
<td>18,3±8,1</td>
</tr>
<tr>
<td>MELD-Na</td>
<td>21,4±8,2</td>
</tr>
<tr>
<td>Intraoperativni gubitak krvi (mL)</td>
<td>7923,3±12906,7</td>
</tr>
<tr>
<td>Transfuzija-autologna krv (mL)</td>
<td>1268,3±1144,4</td>
</tr>
<tr>
<td>Transfuzija-homologna krv (mL)</td>
<td>1215,6±1015,3</td>
</tr>
<tr>
<td>Tranfuzija-</td>
<td>2473,1±1564,8</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Bolesnici s AKI-om imali su statističko značajno više srednje vrijednosti kreatinina u svih prvih sedam dana u odnosu na pacijente bez AKI-a (Tablica 6). Kretanja kreatinina i AST prvih 7 dana nakon transplantacije prikazana su u tablici 7.

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

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

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

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>AKI n (%)</th>
<th>bez AKI n (%)</th>
<th>p-vrijednost</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>spol (M/F)</strong></td>
<td>89/29 (57,79/53.7%)</td>
<td>65/25 (42,21/46,3%)</td>
<td>0.60</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>AH</strong></td>
<td>33 (56,90%)</td>
<td>25 (43.1%)</td>
<td>0.98</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>DM</strong></td>
<td>30 (50,85%)</td>
<td>29 (40,15%)</td>
<td>0.28</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>KBB</strong></td>
<td>13 (59,1%)</td>
<td>9 (40,9%)</td>
<td>0.81</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>ABJ</strong></td>
<td>62 (57,94%)</td>
<td>45 (42,06%)</td>
<td>0.72</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>HCV</strong></td>
<td>18 (56,25%)</td>
<td>14 (43,75%)</td>
<td>0.95</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Tumor jetre</strong></td>
<td>36 (48,65%)</td>
<td>38 (51,35%)</td>
<td>0.08</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>NA (mg/mL)</strong></td>
<td>70 (63,64%)</td>
<td>40 (36,36%)</td>
<td>0.13</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**5.6 Preživljenje bolesnika**

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

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

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>umrli (sr±SD)</th>
<th>preživjeli (sr±SD)</th>
<th>p- vrijednost</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Dob (g.)</td>
<td>58,9±10,6</td>
<td>56,4±10,3</td>
<td>0,33</td>
</tr>
<tr>
<td>BMI</td>
<td>25,6±4,7</td>
<td>26,4±4,5</td>
<td>0,46</td>
</tr>
<tr>
<td>Bilirubin pTJ (umol/L)</td>
<td>153,4±143,2</td>
<td>101,2±140,1</td>
<td>0,15</td>
</tr>
<tr>
<td>Kreatinin pTJ (umol/L)</td>
<td>105,5±69,7</td>
<td>100,1±79,2</td>
<td>0,78</td>
</tr>
<tr>
<td>eGFR pTJ (ml/min/1.73m²)</td>
<td>82,3±48,6</td>
<td>90,5±47,5</td>
<td>0,49</td>
</tr>
<tr>
<td>Na pTJ (mmol/L)</td>
<td>138±5,8</td>
<td>135,1±4,7</td>
<td>0,004</td>
</tr>
<tr>
<td>INR pTJ</td>
<td>1,8±0,6</td>
<td>1,6±0,6</td>
<td>0,17</td>
</tr>
<tr>
<td>MELD</td>
<td>18,9±7,3</td>
<td>16,97±7,9</td>
<td>0,31</td>
</tr>
<tr>
<td>MELD-Na</td>
<td>21,5±8,8</td>
<td>19,4±7,9</td>
<td>0,34</td>
</tr>
<tr>
<td>Intraoperativni gubitak krvi (ml)</td>
<td>7370,7±5278,9</td>
<td>7180,7±10697,7</td>
<td>0,94</td>
</tr>
<tr>
<td>Transfuzija-autologna krv (ml)</td>
<td>1499,1±1472,8</td>
<td>1029,8±1084,5</td>
<td>0,1</td>
</tr>
<tr>
<td>Transfuzija-homologna krv (ml)</td>
<td>1514,7±1124</td>
<td>1138,4±1030,4</td>
<td>0,15</td>
</tr>
<tr>
<td>Transfuzija-</td>
<td>3013,8±2058,2</td>
<td>2155,5±1473,5</td>
<td>0,03</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>umrli</td>
<td>preživjeli</td>
<td>p- vrijednost</td>
</tr>
<tr>
<td>----------------</td>
<td>----------------</td>
<td>----------------</td>
<td>--------------</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>spol (M/F)</strong></td>
<td>12/6 (7,8/11,1%)</td>
<td>142/48 (92,2/88,9%)</td>
<td>0,45</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>AH</strong></td>
<td>1 (1,7%)</td>
<td>57 (98,3%)</td>
<td>0,03</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>DM</strong></td>
<td>5 (8,5%)</td>
<td>54 (91,5%)</td>
<td>0,95</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>KBB</strong></td>
<td>2 (9,1%)</td>
<td>20 (90,9%)</td>
<td>0,94</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>ABNL pTJ</strong></td>
<td>1 (3,3%)</td>
<td>2 (66,7%)</td>
<td>0,13</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>AKI</strong></td>
<td>13 (11%)</td>
<td>105 (89%)</td>
<td>0,16</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>ABNL postTJ</strong></td>
<td>1 (14,3%)</td>
<td>6 (85,7%)</td>
<td>0,6</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>---------</td>
<td>--------</td>
<td>----------------</td>
<td>--------</td>
</tr>
<tr>
<td>ABJ</td>
<td>7 (6,5%)</td>
<td>100 (93,5%)</td>
<td>0,26</td>
</tr>
<tr>
<td>HCV</td>
<td>4 (12,5%)</td>
<td>28 (87,5%)</td>
<td>0,4</td>
</tr>
<tr>
<td>Tumor jetre</td>
<td>7 (9,5%)</td>
<td>67 (90,5%)</td>
<td>0,76</td>
</tr>
<tr>
<td>Na (mg/mL)</td>
<td>10 (9,1%)</td>
<td>100 (90,9%)</td>
<td>0,79</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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

30-dnevno preživljenje svih bolesnika iznosilo je 92,3 % i prikazano je na slici 2. 30-dnevno preživljenje bolesnika koji su razvili AKI iznosilo je 90,7 %, a onih bez AKI-a iznosilo je 92,5 % pri čemu nije nađeno statistički značajne razlike između skupina. (log-rank test, p=0,162). (Slika 3.)

Slika 2. Preživljenje svih bolesnika
Slika 3. Preživljenje unutar 30 dana s obzirom na AKI
6. RASPRAVA

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

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

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

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

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

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

Naši podaci pokazuju da je akutna bubrežna bolest česta komplikacija nakon transplantacije jetre te da se javlja u više od polovice bolesnika (56.7%), što je uklapa u raspon AKI-a od 11-68% koji se susreće u prethodnim radovima (19,21,45). Ovakvo širok raspon posljedica je višestrukih čimbenika koje se između ostalog odnose na različite definicije akutne bubrežne ozljede, različite dužine praćenja, drugačije standardne kliničke prakse u pojedinim transplantacijskim centrima, kao i na metodologiju određivanja.
Ranije studije koje su se bavile problemom akutne bubrežne ozljede nakon transplantacije jetre pokazale su da se incidencija AKI-ja povećava s težinom jetrene ozljede, visokim MELD zbojem, povišenjem bazalne razine kreatinina, težina ishemijsko-reperfuzijske ozljede i velikim gubitkom krvi tijekom operacije te primjenom calcineurinskih inhibitora u sklopu dugoročne imunosupresivne terapije (19, 29, 47-53). Ovo istraživanje se načelno slaže s time.

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


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

U našem istraživanju, primjena akutnog nadomjesnog bubrežnog liječenja prije transplantacije nije igrala ulogu u razvoju AKI, što govori može govoriti u prilog reverzibilnosti bubrežnog oštećenja u terminalnoj bolesti jetre, koje se nakon uspješne transplantacije jetre oporavlj.
Također u našoj studiji pokazali smo da volumeni krvnih derivata (ukupne transfuzije i svježe smrznute plazme) primjenjene tijekom operativnog zahvata kao i perioperativna razina serumskog natrija utječe na razvitak akutne bubrežne ozljede nakon trasnplantacije, što govori u prilog tvrđnji da je temeljni proces oštećenja bubrega ishemijsko-reperfuzijska ozljeda jetre tijekom operativnog zahvata (3).

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

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

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


Posebno zahvaljujem svojim roditeljima i prijateljici Karli na beskrajnoj podršci.
9. LITERATURA


29. Tinti F, Umbro I, Meçule A, Rossi M, Merli M, Nofroni I, Corradini SG, Poli L, Pugliese F, Ruberto F, Berloco PB, Mitterhofer AP. RIFLE criteria and hepatic function in the
assessment of acute renal failure in liver transplantation. Transplant Proc 2010; 42: 1233-1236
[PMID: 20534269 DOI: 10.1016/j.transproceed.2010.03.128]


10. ŽIVOTOPIS