

# FUNKCIJA BUBREŽNOG PRESATKA I UČESTALOST REAKCIJE ODBACIVANJA U RANOM POSLIJETRANSPLANTACIJSKOM RAZDOBLJU U KLINIČKOM BOLNIČKOM CENTRU RIJEKA

---

Ljubić, Jelena

Master's thesis / Diplomski rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:133112>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-27**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Jelena Ljubić

FUNKCIJA BUBREŽNOG PRESATKA I UČESTALOST REAKCIJE ODBACIVANJA U  
RANOM POSLIJETRANSPLANTACIJSKOM RAZDOBLJU U KLINIČKOM  
BOLNIČKOM CENTRU RIJEKA

Diplomski rad

Rijeka, 2015.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Jelena Ljubić

FUNKCIJA BUBREŽNOG PRESATKA I UČESTALOST REAKCIJE ODBACIVANJA U  
RANOM POSLIJETRANSPLANTACIJSKOM RAZDOBLJU U KLINIČKOM  
BOLNIČKOM CENTRU RIJEKA

Diplomski rad

Rijeka, 2015.

Mentor rada: prof. dr. sc. Zlatko Trobonjača, dr. med.

Komentorica rada: doc. dr. sc. Stela Živčić-Ćosić, dr. med.

Diplomski rad ocijenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u sastavu:

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

Rad sadrži 30 stranica, 4 slike, 5 tablica, 27 literaturnih navoda.

Zahvaljujem svojoj komentorici doc. dr. sc. Steli Živčić-Ćosić i mentoru prof. dr. sc. Zlatku Trobonjači na vrijednim savjetima i pomoći pri odabiru teme i izradi ovog diplomskog rada. Posebnu zahvalu upućujem roditeljima i cijeloj obitelji na velikoj potpori, pomoći i podršci tijekom studiranja. Hvala i svim prijateljima i kolegama koji su sa mnom proživjeli i uljepšali mi studentske dane.

## SADRŽAJ

1.	UVOD .....	1
2.	SVRHA RADA .....	3
3.	ISPITANICI I POSTUPCI .....	4
4.	REZULTATI .....	6
4.1	Podatci o primateljima.....	6
4.2	Podatci o darivateljima .....	8
4.3	Podatci o transplantaciji .....	8
4.3.1	ABO i HLA podudarnost između primatelja i darivatelja bubrega.....	8
4.3.2	Učestalost odgođenog preuzimanja funkcije bubrežnog presatka.....	9
4.3.3	Učestalost reakcije odbacivanja u prva tri mjeseca nakon transplantacije .....	14
4.4	Funkcija bubrežnog presatka godinu dana nakon transplantacije .....	14
4.5	Jednogodišnje preživljenje presatka i bolesnika.....	16
5.	RASPRAVA.....	17
6.	ZAKLJUČCI .....	22
7.	SAŽETAK.....	23
8.	SUMMARY .....	25
9.	LITERATURA.....	26
10.	ŽIVOTOPIS .....	30

## 1. UVOD

Transplantacija je presađivanje stanica, tkiva ili organa na istom živom biću ili između različitih organizama. Upravo je transplantacija bubrega najučinkovitija metoda liječenja bolesnika u završnom stupnju kronične bubrežne bolesti. Primatelji bubrežnog presatka imaju manji morbiditet i mortalitet te bolju kvalitetu života, u usporedbi s bolesnicima na dijalizi (1).

Indikacija za liječenje transplantacijom bubrega je završni stupanj kroničnog bubrežnog zatajenja, to jest glomerularna filtracija manja od  $15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ . Nažalost, nije moguće svim bolesnicima pružiti liječenje transplantacijom jer postoje protivnosti za transplantaciju bubrega koje mogu biti apsolutne i relativne. Apsolutne protivnosti su primjerice vrućica, aktivna infekcija, neizliječena maligna bolest ili kronična bolest s očekivanim trajanjem života bolesnika manjim od godine dana. Relativne protivnosti treba otkloniti ili odvagnuti hoće li transplantacija bubrega poboljšati zdravstveno stanje bolesnika (2, 3).

Sve veća prevalencija starijih bolesnika s bubrežnim zatajenjem i značajnim komorbiditetom zahtijeva pravovremenu obradu i pripremu za nadomjesno liječenje transplantacijom ili dijalizom. Detaljna evaluacija primatelja omogućuje pravilnu procjenu koristi i rizika liječenja transplantacijom bubrega. Komorbiditet može značajno povećati perioperacijski rizik te negativno utjecati na preživljenje primatelja i presatka. Značajno su bolji rezultati liječenja presađivanjem bubrega živih darivatelja, osobito nakon preemtivne transplantacije bubrega (bez prethodnog liječenja dijalizom). Dodatne prednosti transplantacije bubrega živih darivatelja su, primjerice, kraće razdoblje čekanja i mogućnost planiranja operacijskog zahvata. K tome, bolja genetička podudarnost između primatelja i živih srodnih darivatelja omogućuje primjenu niže doze imunosupresivnih lijekova i time smanjenje njihovih negativnih učinaka (3).

Imunosupresivno liječenje treba uvesti prije transplantacije organa. Najčešće se primjenjuje kombinacija inhibitora kalcineurina, antiproliferativnih lijekova, kortikosteroida te u ranom perioperacijskom razdoblju monoklonska ili poliklonska antilimfocitna protutijela. Nakon početne intenzivnije imunosupresije postupno se smanjuje doza imunosupresivnih lijekova i prilagođava potrebama primatelja (3, 1).

Bolesti darivatelja, održavanje umrlog potencijalnog donora te postupci eksplantacije, prezervacije i implantacije organa mogu oštetiti bubrežni presadak, tako da se nakon transplantacije ne uspostavlja uvijek dobra funkcija. Često je odgođeno preuzimanje funkcije presatka posljedica akutne tubularne nekroze, ali se u ranom razdoblju nakon transplantacije mora isključiti kiruršku komplikaciju te akutnu reakciju odbacivanja. Ona je većinom asimptomatskog tijeka, a porast serumskog kreatinina je relativno kasni pokazatelj kada je oštećenje presatka već znatno. Zahvaljujući primjeni suvremenog imunosupresivnog liječenja i metoda imunosnog praćenja bolesnika, tijekom posljednja dva desetljeća smanjila se učestalost akutne reakcije odbacivanja bubrežnog presatka na oko 15 % bolesnika u prvoj godini nakon transplantacije (4, 5).

Najčešći uzroci gubitka funkcije bubrežnog presatka u prvoj godini nakon transplantacije su reakcija odbacivanja, tromboza krvih žila presatka, primarna afunkcija presatka i smrt. Nakon prve godine najčešće se funkcija presatka gubi zbog smrti bolesnika s funkcionirajućim presatkom te kroničnog oštećenja presatka multifaktorijalne geneze s posljedičnim razvojem intersticijske fibroze i tubularne atrofije. Temeljito praćenje primatelja i funkcije presatka omogućuje rano otkrivanje komplikacija i smanjenje morbiditeta te poboljšanje preživljenja bolesnika i presatka (4, 6).



## **2. SVRHA RADA**

Svrha ovog rada jest analiza podataka o učestalosti odgođenog preuzimanja funkcije bubrežnog presatka i reakcije odbacivanja nakon transplantacije bubrega u Kliničkom bolničkom centru Rijeka te utjecaja ovih čimbenika na jednogodišnje preživljenje presatka i bolesnika.

### 3. ISPITANICI I POSTUPCI

U ovom radu analizirani su podatci o transplantacijama bubrega u Kliničkom bolničkom centru Rijeka u prvom petogodišnjem razdoblju nakon pristupanja Republike Hrvatske Eurotransplant International Foundationu (međunarodnoj organizaciji za razmjenu organa), to jest od 15. kolovoza 2007. godine do 15. kolovoza 2012. godine. Podatci su prikupljeni iz medicinske dokumentacije bolesnika te iz Integralnog bolničkog informacijskog sustava (IBIS) Kliničkog bolničkog centra Rijeka i računalne baze Eurotransplanta (Eurotransplant Network Information System – ENIS).

Podatci o primatelju obuhvaćali su spol, dob, osnovnu bubrežnu bolest, trajanje i metodu dijalize, ABO krvnu grupu, tipizaciju humanih leukocitnih antigena (HLA), prisustvo panel reaktivnih protutijela (PRA, prema engl. panel reactive antibodies), ranije liječenje transplantacijom te inicijalno imunosupresivno liječenje. Primijenjen je standardni imunosupresivni protokol našeg centra koji obuhvaća inhibitor kalcineurina, mikofenolat mofetil, kortikosteroid te indukcijsko liječenje blokatorima interleukin-2 receptora ili antitimocitnim globulinom.

Analizirani podatci o darivatelju bili su dob, spol, vrsta darivatelja i uzrok smrti umrlih darivatelja. Bilježeni podatci o transplantaciji obuhvaćali su podudarnost u ABO krvnoj grupi i HLA antigenima između primatelja i darivatelja, trajanje hladne ishemije, preuzimanje funkcije presatka u prva 24 sata, učestalost akutne tubularne nekroze i akutne reakcije odbacivanja presatka u prva tri mjeseca nakon transplantacije te jednogodišnje preživljenje presatka i bolesnika.

Za statističku obradu podataka korišteni su programi: Microsoft Excel i Statistica 12.0. Rezultati su izraženi kao srednja vrijednost uz standardnu devijaciju, a ako nije bila normalna distribucija podataka izraženi su kao medijan vrijednosti i raspon. Razlike srednjih vrijednosti između skupina s vjerojatnošću pogreške manjom od 0,05 ( $p < 0,05$ ), smatrane su statistički

značajnima. Razlike između pojedinih skupina analizirane su t-testom i  $\chi^2$  testom. Za prikazivanje rezultata korišteni su programi Microsoft Word i Excel. Dobiveni rezultati prikazani su tabelarno i grafički.

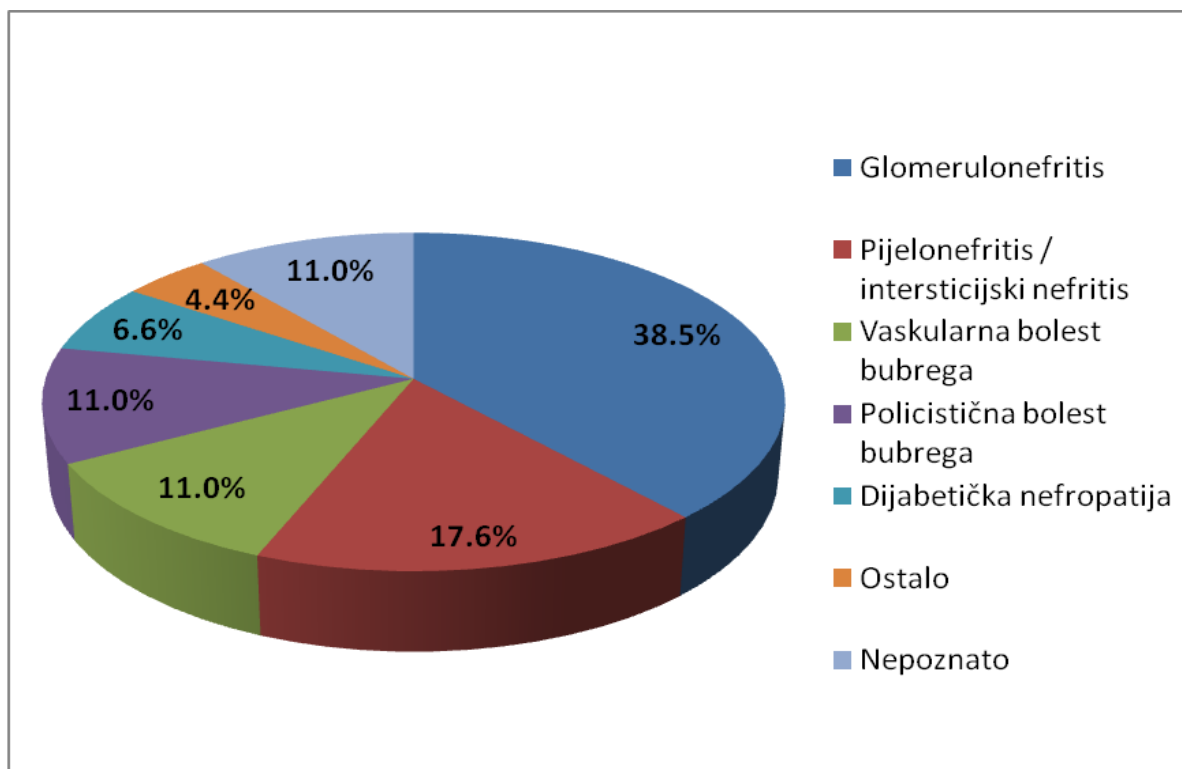
## **4. REZULTATI**

### **4.1 Podatci o primateljima**

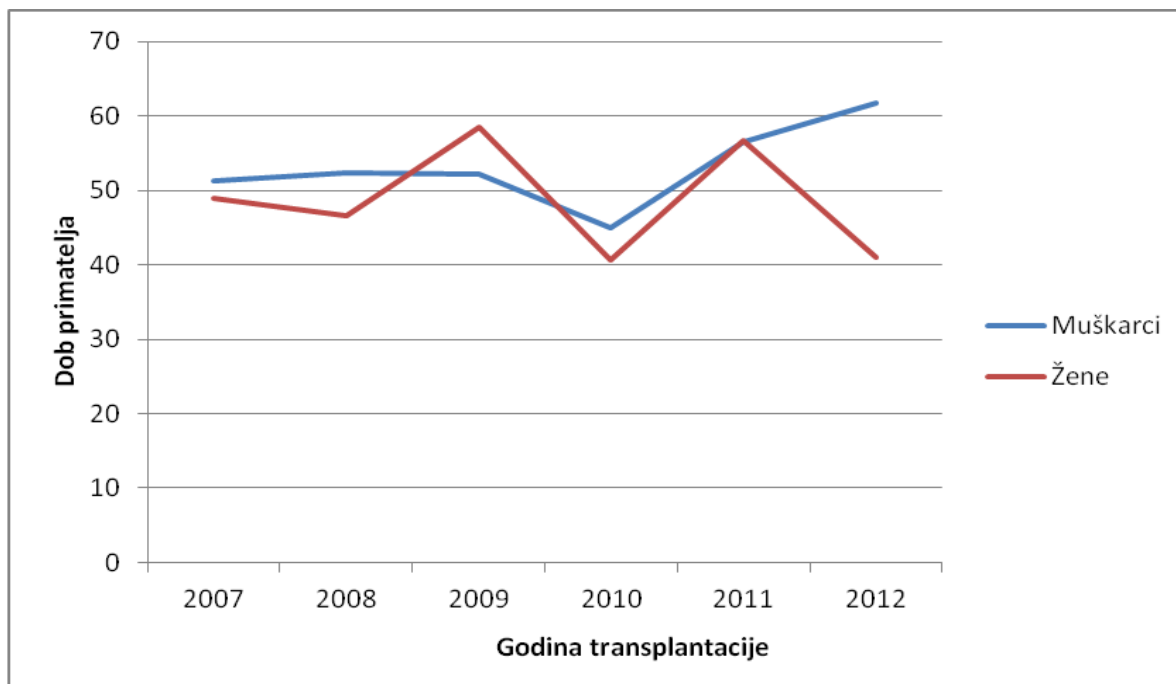
U analiziranom petogodišnjem razdoblju u našem centru 90 (98,9 %) bolesnika primilo je bubreg (98,9 %) umrlih darivatelja, a jednom (1,1 %) primatelju bubreg je presađen od oca. Prvoj transplantaciji podvrgnuto je 84 (92,3 %) bolesnika, dok je u preostalih bolesnika učinjena druga transplantacija bubrega. Najčešće osnovne bubrežne bolesti bile su glomerulonefritis u 35 (38,5 %) bolesnika, pijelonefritis / intersticijski nefritis u 16 (17,6 %) bolesnika, nefroskleroza i hipertenzivno oštećenje bubrega (vaskularna bolest bubrega) u 10 (11,0 %) bolesnika, policistična bolest bubrega u 10 (11,0 %) bolesnika i dijabetička nefropatija u 6 (6,6 %) bolesnika (slika 1). Druge osnovne bubrežne bolesti bile su tuberozna skleroza, hemolitičko uremijski sindrom, karcinom bubrega i prirođena malformacija bubrega, dok je u 10 (11,0 %) bolesnika uzrok kroničnog bubrežnog zatajenja bio nejasan. Od sveukupno 91 bolesnika, 51 (56,0 %) primatelj bio je muškog spola. Medijan dobi svih primatelja bio je 55 (15-78) godina, u muškaraca 53 (15-78) i u žena 56 (27-77) godina. Tijekom analiziranog petogodišnjeg razdoblja bilježen je stalni porast prosječne dobi muških primatelja (slika 2). Svi su bolesnici prije transplantacije bubrega liječeni dijalizom: 74 (81,3 %) bolesnika hemodijalizom, 11 (12,1 %) peritonejskom dijalizom, a 6 (6,6 %) bolesnika je liječeno s obje metode. Medijan trajanja liječenja dijalizom prije transplantacije bubrega bio je 5,0 (0,5-30,5) godina.

Na posljednjem prijetransplantacijskom testu limfocitotoksičnosti ovisne o komplementu na panelu limfocita naše populacije darivatelja krvi, u 14 (15,4%) primatelja utvrđena je senzibilizacija na HLA antigene: u bolesnika s 1-5% panela i u 12 bolesnika, od kojih su polovina bili kandidati za drugu transplantaciju bubrega, sa 6-80 % panela.

Uz kombinaciju inhibitora kalcineurina, mikofenolata i kortikosteroida koja je primijenjena u svih primatelja bubrežnog presatka, 83 (91,2 %) bolesnika je u indukciji primilo antagonist interleukin-2 receptora, a preostali antitimocitni globulin. Od sveukupno sedam bolesnika koji su podvrgnuti drugoj transplantaciji bubrega, svega je jedna bolesnica u indukciji primila antitimocitni globulin, dok je u ostalih bolesnika primijenjen antagonist interleukin-2 receptora.



Slika 1. Osnovna bubrežna bolest u primatelja bubrežnog presatka u razdoblju od 15. kolovoza 2007. godine do 15. kolovoza 2012. godine u KBC-u Rijeka



Slika 2. Prosječna dob primatelja bubrežnog presatka u razdoblju od 15. kolovoza 2007. godine do 15. kolovoza 2012.godine u KBC-u Rijeka

## 4.2 Podatci o darivateljima

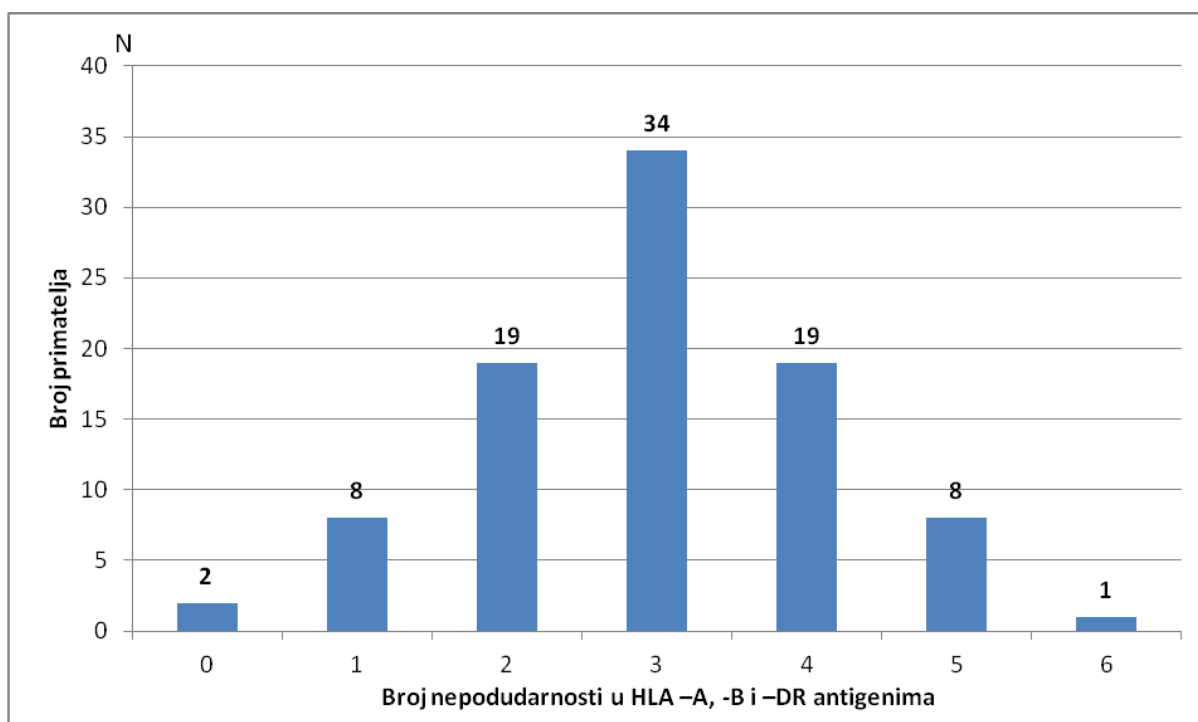
Od sveukupno 90 umrlih darivatelja, 43 (47,3 %) je bilo muškog spola. Medijan dobi darivatelja bubrega bio je 52 (11-79) godine, u muških darivatelja 54 (11-74) i u ženskih 51 (27-79) godina. Uzrok smrti bio je cerebrovaskularni u 65 (72,2 %) darivatelja, trauma u 22 (24,4 %) darivatelja, zastoj srca u 2 (2,2 %) i anoksija u jednog darivatelja. Nije bilo donora s nekucajućim srcem (DCD, prema engl. donation after cardiac death) jer to prema „Zakonu o presađivanju ljudskih organa u svrhu liječenja Republike Hrvatske“ nije dopušteno (7).

## 4.3 Podatci o transplantaciji

### 4.3.1 AB0 i HLA podudarnost između primatelja i darivatelja bubrega

Analizom odnosa AB0 krvnih grupa između darivatelja i primatelja, ustanovljena je identičnost kod 89 (97,8 %) transplantacija i podudarnost u 2 (2,2 %) slučajeva. Primatelji su u 72 (79,1 %) slučajeva imali 2 do 4 HLA nepodudarnosti u HLA-A, -B i -DR antigenima s

darivateljem, dok su 2 (2,2 %) bolesnika imala šest podudarnosti i jedan bolesnik šest nepodudarnosti s HLA antigenima darivatelja (slika 3).



Slika 3. Broj nepodudarnosti u HLA -A, -B i -DR antigenima između primatelja i darivatelja bubrega u razdoblju od 15. kolovoza 2007. godine do 15. kolovoza 2012. godine u KBC-u Rijeka

#### 4.3.2 Učestalost odgođenog preuzimanja funkcije bubrežnog presatka

Kod presađivanja bubrega živog darivatelja nije bilo hladne ishemije jer su postupci eksplantacije i implantacije rađeni paralelno i presadak je odmah preuzeo funkciju. Medijan trajanja hladne ishemije presadaka umrlih darivatelja bio je 16 sati (0,5 - 36 sati). U 5 (5,6 %) primatelja već je u ranom poslijetransplantacijskom tijeku došlo do gubitka funkcije presatka uslijed kirurških komplikacija (tromboze krvnih žila presatka u dva bolesnika i krvarenja u operativnom području u tri bolesnika). Analizirajući preostalih 85 primatelja bubrežnog presatka umrle osobe, u 59 (69,4 %) uspostavila se funkcija bubrežnog presatka u prva 24 sata. U 60 (69,8 %) od sveukupno 86 primatelja javili su se klinički pokazatelji akutne

tubularne nekroze te je u 27 (45,0 %) bolesnika bilo potrebno potpuno liječenje dijalizom. Na tablici 1. prikazane su karakteristike primatelja s preuzimanjem funkcije presatka u prva 24 sata (tablica 1), a tablica 2 prikazuje karakteristike primatelja presatka s akutnom tubularnom nekrozom. Uzroci smrti darivatelja bubrega u bolesnika s funkcijom u prva 24 sata prikazani su u tablici 3, a u onih s akutnom tubularnom nekrozom u tablici 4.



Tablica 1. Karakteristike bolesnika s funkcijom presatka u prva 24 sata nakon transplantacije bubrega u razdoblju od 15. kolovoza 2007. godine do 15. kolovoza 2012. godine u KBC-u Rijeka

	Funkcija u prva 24 sata				p vrijednost
	DA N=60		NE N=26		
	N	%	N	%	
<b>Redni broj transplantacije</b>					
Prva transplantacija	58	96,7	23	88,5	p = 0.4060
Druga transplantacija	2	3,3	3	11,5	p = 0.1691
<b>Dob primatelja (godine)</b>					
Medijan i raspon	56 (26 - 78)		53 (15 - 77)		
<b>Spol primatelja</b>					
Muškarci	34	56,7	15	57,7	p = 0.8046
Žene	26	43,3	11	42,3	p = 0.7586
<b>Osnovna bubrežna bolest</b>					
Glomerulonefritis	24	40,0	10	38,5	p = 0.7823
Vaskularna bolest bubrega	9	15,0	1	3,9	p = 0.2309
Pijelonefritis / intersticijski nefritis	9	15,0	5	19,2	p = 0.5761
Policistična bolest bubrega	7	11,7	3	11,5	p = 0.2701
Dijabetička nefropatija	3	5,0	2	7,7	p = 0.0630
Ostalo	8	13,3	5	19,2	p = 0.6175
<b>Dijaliza</b>					
Hemodijaliza	49	81,7	21	80,7	p = 0.8155
Peritonejska dijaliza	8	13,3	2	7,7	p = 0.3222
Hemodijaliza i peritonejska dijaliza	3	5,0	3	11,5	p = 0.2172
<b>Trajanje dijalize (godine)</b>					
Transplantacija bubrega umrlog darivatelja (medijan i raspon)	4,5 (0,5 - 30,5)		5,2 (0,6 - 20,5)		
Transplantacija bubrega živog darivatelja	1,1		-		
<b>Darivatelj</b>					
Umrli	59	98,3	26	100,0	p = 0.7797
Živi	1	1,7	-	-	
<b>Dob darivatelja (godine)</b>					
Dob umrlih darivatelja	52 (11 - 79)		55 (28 - 79)		
Dob živog darivatelja	56		-		
<b>Spol darivatelja</b>					
Muškarci	24	40,0	16	61,5	p = 0.3275
Žene	36	60,0	10	38,5	p = 0.3798
<b>Trajanje hladne ishemije (sati)</b>					
Medijan trajanja kod umrlih darivatelja	15 (0,5 - 36)		17 (6 - 26)		
<b>AB0</b>					
Identičnost krvne grupe primatelja i darivatelja	60	100,0	25	96,2	p = 0.6494
Podudarnost krvne grupe primatelja i darivatelja	-	-	1	3,8	
<b>HLA -A, -B i -DR nepodudarnost</b>					
0-1	9	15,0	1	3,8	p = 0.2309
2-4	44	73,3	23	88,5	p = 0.2716
5-6	7	11,7	2	7,7	p = 0.2443
<b>Panel reaktivna protutijela (%)</b>					
Senzibilizirani	7	11,7	4	15,4	p = 0.4498
Nesenzibilizirani	53	88,3	22	84,6	p = 0.9272

Tablica 2. Karakteristike bolesnika s kliničkim pokazateljima akutne tubularne nekroze nakon transplantacije bubrega u razdoblju od 15. kolovoza 2007. godine do 15. kolovoza 2012. godine u KBC-u Rijeka

	Akutna tubularna nekroza				P vrijednost
	DA N=60		NE N=26		
	N	%	N	%	
<b>Redni broj transplantacije</b>					
Prva transplantacija	56	93,3	25	96,2	p = 0.9851
Druga transplantacija	4	6,7	1	3,8	p = 0.1085
<b>Dob primatelja (godine)</b>					
Medijan i raspon	55 (15 - 78)		56 (27 - 70)		
<b>Spol primatelja</b>					
Muškarci	36	60,0	13	50,0	p = 0.7659
Žene	24	40,0	13	50,0	p = 0.8116
<b>Osnovna bubrežna bolest</b>					
Glomerulonefritis	26	43,3	8	30,7	p = 0.8074
Vaskularna bolest bubrega	9	15,0	1	3,8	p = 0.2309
Pijelonefritis / intersticijski nefritis	10	16,7	4	15,3	p = 0.4435
Policistična bolest bubrega	4	6,7	6	23,2	p = 0.8720
Dijabetička nefropatija	2	3,3	3	11,6	p = 0.1691
Ostalo	9	15,0	4	15,4	p = 0.4001
<b>Dijaliza</b>					
Hemodijaliza	46	76,7	24	92,3	p = 0.1896
Peritonejska dijaliza	8	13,3	2	7,7	p = 0.3222
Hemodijaliza i peritonejska dijaliza	6	10,0	-	-	
<b>Trajanje dijalize (godine)</b>					
Transplantacija bubrega umrlog darivatelja (medijan i raspon)	5 (0,5 - 20,5)		4,5 (0,5 - 30,5)		
Transplantacija bubrega živog darivatelja	-		1,1		
<b>Darivatelj</b>					
Umrli	60	100,0	25	96,2	p = 0.6494
Živi	-		1	3,8	
<b>Dob darivatelja (godine)</b>					
Dob umrlih darivatelja	54 (19 - 79)		49 (11 - 70)		
Dob živog darivatelja	-		56		
<b>Spol darivatelja</b>					
Muškarci	27	45,0	13	50,0	p = 0.9669
Žene	33	55,0	13	50,0	p = 0.9823
<b>Trajanje hladne ishemije (sati)</b>					
Medijan trajanja kod umrlih darivatelja	16 (0,6 - 36)		18 (0,5 - 28)		
<b>ABO</b>					
Identičnost krvne grupe primatelja i darivatelja	59	98,3	26	100,0	p = 0.7797
Podudarnost krvne grupe primatelja i darivatelja	1	1,7	-	-	
<b>HLA -A, -B i -DR nepodudarnost</b>					
0-1	5	8,3	5	19,2	p = 0.6771
2-4	49	81,7	18	69,3	p = 0.4741
5-6	6	10,0	3	11,5	
<b>Panel reaktivna protutijela (%)</b>					
Senzibilizirani	5	8,3	6	23,1	p = 0.8812
Nesenzibilizirani	55	91,7	20	76,9	p = 0.1869

Tablica 3. Uzroci smrti darivatelja bubrega u bolesnika s funkcijom presatka u prva 24 sata u razdoblju od 15. kolovoza 2007. godine do 15. kolovoza 2012. godine u KBC-u Rijeka

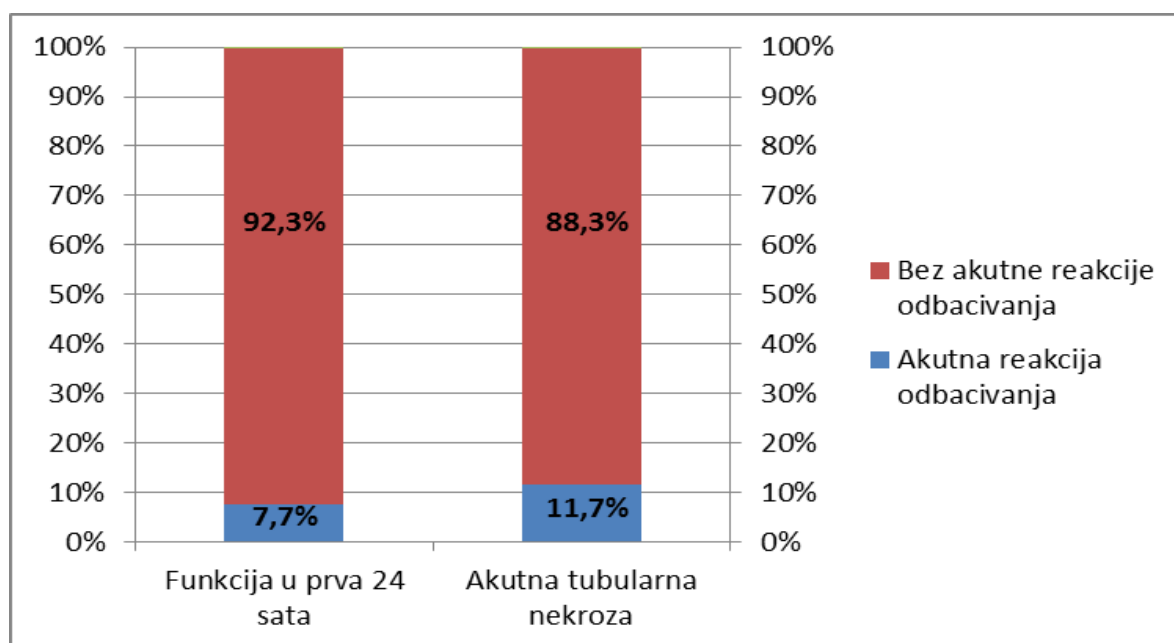
Uzrok smrti	Funkcija u prva 24 sata				p vrijednost
	Da N=59		Ne N=26		
	N	%	N	%	
<b>Cerebrovaskularni</b>	45	76,3	23	88,4	p = 0.3948
<b>Trauma</b>	13	22,0	3	11,6	p = 0.7101
<b>Ostalo</b>	1	1,7	-	-	

Tablica 4. Uzroci smrti darivatelja bubrega u bolesnika s kliničkim pokazateljima akutne tubularne nekroze nakon transplantacije bubrega u razdoblju od 15. kolovoza 2007. godine do 15. kolovoza 2012. godine u KBC-u Rijeka

Uzrok smrti	Akutna tubularna nekroza				p vrijednost
	Da N=60		Ne N=25		
	N	%	N	%	
<b>Cerebrovaskularni</b>	44	73,3	17	68,0	p = 0.9429
<b>Trauma</b>	13	21,7	8	32,0	p = 0.9630
<b>Ostalo</b>	3	5,0	-	-	

### 4.3.3 Učestalost reakcije odbacivanja u prva tri mjeseca nakon transplantacije

Od sveukupno 90 primatelja bubrega umrlih darivatelja, 13 (14,4 %) bolesnika liječeno je zbog akutne reakcije odbacivanja bubrežnog presatka u prva tri mjeseca nakon transplantacije bubrega, od kojih je 6 (46,2 %) bolesnika bilo muškog spola. Učestalost akutne reakcije odbacivanja u primatelja s akutnom tubularnom nekrozom bubrežnog presatka prikazana je na slici 4. U šest slučajeva reakcija odbacivanja potvrđena je biopsijom presatka. Prema patohistološkom nalazu u dva primatelja potvrđena je reakcija odbacivanja tipa IIA prema Banffovoj klasifikaciji te u po jednom slučaju tip IA, tip II, tip II+IIA i tip IIA+ IIB.



Slika 4. Učestalost reakcije akutnog odbacivanja presatka u primatelja s preuzimanjem funkcije presatka u prva 24 sata i u primatelja s razvojem akutne tubularne nekroze u razdoblju od 15. kolovoza 2007. godine do 15. kolovoza 2012. godine u KBC-u Rijeka

### 4.4 Funkcija bubrežnog presatka godinu dana nakon transplantacije

Medijan vrijednosti koncentracija serumskog kreatinina u primatelja bubrežnog presatka godinu dana nakon transplantacije iznosio je 125 (62-450)  $\mu\text{mol/L}$ . U laboratoriju KBC-a Rijeka, lokalitet Sušak, do 2010. godine za dobivanje vrijednosti serumskog kreatinina

koristila se kontinuirana nekompenzirana Jaffe metoda, a nakon 2010. godine kompenzirana Jaffe metoda. Od ukupno 48 muških primatelja, 18 (37,5 %) je imalo vrijednosti koncentracija serumskog kreatinina ispod 130  $\mu\text{mol/L}$ , a od 37 ženskih primatelja kod 31 (83,8 %) vrijednosti serumskog kreatinina bile su do 130  $\mu\text{mol/L}$ . Prosječna vrijednost procijenjene glomerularne filtracije godinu dana nakon transplantacije prema jednadžbi CKD-EPI (prema engl. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) u bolesnika s i bez akutne tubularne nekroze prikazana je u tablici 5. U primatelja s razvojem akutne tubularne nekroze presatka procijenjena glomerularna filtracija godinu dana nakon transplantacije bila je značajno lošija u odnosu na primatelje u kojih se nije razvila akutna tubularna nekroza ( $p = 0.0381$ ) (8).

Tablica 5. Procijenjena glomerularna filtracija (CKD – EPI)\* godinu dana nakon transplantacije bubrega u bolesnika sa i bez razvoja atn u razdoblju od 15. kolovoza 2007. godine do 15. kolovoza 2012. godine u KBC-u Rijeka

Procjena GFR godinu dana nakon transplantacije ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Akutna tubularna nekroza				p vrijednost
	DA (N= 59)		NE (N=26)		
	N	%	N	%	
≥ 60	11	18,6	11	42,3	p = 0.0381
30-59	38	64,5	15	57,7	p = 0.7115
≤ 30	10	16,9	-	-	

\* prema engl. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

#### **4.5 Jednogodišnje preživljenje presatka i bolesnika**

U ranom poslijetransplantacijskom razdoblju dva presatka su izgubljena zbog tromboze krvnih žila, a tri presatka zbog krvarenja u operativnom području. Jedan bubrežni presadak izgubljen je 2007. godine zbog smrti bolesnika uslijed sepse. U petogodišnjem analiziranom razdoblju jednogodišnje preživljenje presadaka bilo je 93,4 %, a jednogodišnje preživljenje bolesnika 98,9 %.

## 5. RASPRAVA

U svijetu bilježimo sve veći nedostatak bubrega, ali i drugih organa za transplantaciju. Upravo zbog tog razloga, prihvaća se sve veći broj umrlih darivatelja prema proširenim kriterijima, ali se uočava i porast živih darivatelja bubrega. Transplantacijom bubrega sa živog darivatelja izgledi za uspostavljanje rane funkcije presatka te preživljenje presatka i bolesnika su znatno bolji (9).

Gotovo svim (98,9 %) primateljima bubrega u našem centru transplantiran je bubreg umrlog darivatelja u analiziranom petogodišnjem razdoblju, a samo jedna transplantacija bubrega učinjena je sa živog darivatelja. Posljednjih godina Republika Hrvatska je među vodećim zemljama u svijetu prema stopi umrlih darivatelja organa na milijun stanovnika, ali se pri tome broj živih darivatelja jako smanjio. U svijetu i drugim zemljama članicama Eurotransplanta uočava se stalni porast udjela živih darivatelja organa (10, 11).

Najčešće osnovne bubrežne bolesti u Republici Hrvatskoj koje dovode do završnog stupnja kronične bubrežne bolesti i potrebe za nadomjesnim liječenjem dijalizom ili transplantacijom, su dijabetička nefropatija, vaskularna bolest bubrega, glomerulonefritis, pijelonefritis, policistična bolest bubrega i intersticijski nefritis (6). U našoj analiziranoj skupini primatelja bubrežnog presatka najčešće osnovne bubrežne bolesti bile su glomerulonefritis, vaskularna bolest bubrega, policistična bolest bubrega, pijelonefritis i intersticijski nefritis te dijabetička nefropatija. Ovakva razlika u raspodjeli osnovnih bubrežnih bolesti posljedica je velikog udjela bolesnika s komorbiditetom uslijed komplikacija dugogodišnje šećerne bolesti te arterijske hipertenzije, ali i visoke dobi bolesnika u kojih se započinje nadomjesno liječenje bubrežnog zatajenja, tako da se mnogi bolesnici ne mogu prihvatiti kao kandidati za transplantaciju bubrega (6).

Medijan dobi primatelja bubrega je u stalnom porastu i prema podacima Eurotransplanta 2012. godine bio je 55 godina. U našoj analiziranoj skupini primatelja medijan dobi bio je 55 (15-78) godina. U našem centru također bilježimo stalni porast dobi primatelja, tako je u petogodišnjem razdoblju od 2004. godine do 2009. godine prosječna dob primatelja bubrega bila 46 godina (10, 12, 13).

Nakon pristupa Republike Hrvatske Eurotransplantu, prvi bolesnik kojemu je transplantiran bubreg liječio se hemodijalizom 30,5 godina. Zahvaljujući izuzetnom porastu stope umrlih darivatelja organa, u Republici Hrvatskoj iz godine u godinu se trajanje liječenja dijalizom prije transplantacije bubrega skraćuje. Prema bilježenim podacima našeg centra, godine 2007. medijan trajanja liječenja dijalizom prije transplantacije bio je 12,5 (2,5- 30,5) godina, a 2012. godine 5,1 (2 – 6,9) godina (10).

Veći udio darivatelja bubrega je muškog spola, što se objašnjava većom učestalošću nesreća u toj populaciji. Prema podacima našeg centra, tijekom analiziranih pet godina darivatelji bubrega u većem postotku bili su ženskog spola (10, 13).

Dob darivatelja bubrega je značajan čimbenik rizika za pojavu odgođene funkcije bubrežnog presatka te je dvostruko je veći rizik za odgođenu funkciju presatka u darivatelja koji su stariji od 55 godina (14). U našem centru, tijekom ovog petogodišnjeg razdoblja medijan dobi umrlih darivatelja bubrega bio je 52 godine, a najčešći uzrok smrti bila je cerebrovaskularna bolest, što se podudara s podacima o umrlim darivateljima bubrega u zemaljama članicama Eurotransplanta (10,14).

Duže trajanje hladne ishemije presatka je značajan čimbenik rizika za razvoj odgođenog preuzimanja funkcije bubrežnog presatka, stoga trajanje hladne ishemije bubrega treba biti što kraće (15). Medijan trajanja hladne ishemije bubrega u našem centru iznosio je 16 sati, a najduža hladna ishemija bila je 36 sati.



Učestalost odgođenog preuzimanja funkcije bubrežnog presatka i potreba za liječenjem bolesnika dijalizom javlja se u oko 30% bolesnika nakon transplantacije bubrega (18, 19, 20). Slični su bili i rezultati za bolesnike u našem centru. U literaturi se navodi starija dob darivatelja kao čimbenik koji negativno utječe na preuzimanje funkcije presatka, ali i na njegovo preživljenje. Uspoređujući medijan dobi darivatelja, u primatelja s odgođenim preuzimanjem funkcije presatka darivatelji su bili pet godina stariji. Razlika nije statistički značajna. Kao čimbenik koji ima značajan utjecaj na odgođeno preuzimanje presatka, navodi se i vrijeme trajanja hladne ishemije. Prema našim rezultatima, značajne razlike u trajanju hladne ishemije između skupina s preuzimanjem funkcije presatka u prva 24 sata i skupine s akutnom tubularnom nekrozom nije bilo.

Transplantacija bubrežnog presatka genski neidentičnom primatelju potiče razvoj transplantacijske reakcije koja je usmjerena na odbacivanje presatka. Dominantnu ulogu na preživljavanje presatka imaju AB0 i HLA podudarnost između primatelja i darivatelja (1, 16). Prema podacima Collaborative transplant study, manji broj ukupnih nepodudarnosti HLA (HLA A + HLA B + HLA DR) preduvjet je za bolje preživljenje bubrežnog presatka (17). Prema podacima Eurotransplanta najveći broj primatelja i darivatelja ima tri nepodudarnosti u HLA antigenima, što je bio slučaj i u naših primatelja (slika 3, 10).

Značajna razlika u broju HLA nepodudarnosti u naših ispitanika između rane i odgođene funkcije presatka nije utvrđena (10, 17).

Odgođeno preuzimanje funkcije bubrežnog presatka može biti posljedica akutne reakcije odbacivanja koja je u većini slučajeva, uz suvremeno imunosupresivno liječenje, potpuno asimptomatska i javlja se u oko 15% primatelja (21, 22, 23, 24). U našem centru, 14,4% bolesnika je liječeno zbog akutne reakcije odbacivanja bubrežnog presatka u prva tri mjeseca, što se podudara sa podacima iz literature.

Učestalost pojave akutnog odbacivanja presatka bila je veća u bolesnika koji su nakon transplantacije razvili akutnu tubularnu nekrozu, ali ta razlika u pojavnosti nije bila statistički značajna. Prema literaturi, druge europske države imaju slične podatke našem centru (19).

U literaturi je opisano bolje preživljenje presatka, ako je uzrok smrti darivatelja bila trauma glave. U naših ispitanika, lošiji ishodi transplantacije bubrega i češće odgođeno preuzimanje funkcije presatka zabilježeni su u primatelja bubrega od darivatelja koji su umrli zbog traume. Razlika u ishodu nakon transplantacije bubrega od darivatelja koji je umro uslijed traume može ovisiti o postupcima održavanja darivatelja te eksplantacije i prezervacije bubrega. Naime, kod smrti od trauma često se rade multiorganske eksplantacije, a budući da se bubrezi eksplantiraju posljednji često dolazi do njihovog oštećenja (10, 21, 25).

Usporedba funkcije presatka godinu dana nakon transplantacije, određivanjem koncentracija serumskog kreatinina u muškaraca i žena, pokazala je veći udio žena u vrijednostima serumskog kreatinina manjim od 130  $\mu\text{mol/L}$ . Najvjerojatniji razlog tome je manja tjelesna i mišićna masa u žena u usporedbi s muškarcima. Procjenom glomerularne filtracije prema CKD-EPI, dobili smo značajnu statističku razliku između bolesnika s urednom funkcijom presatka i onih u kojih je došlo do razvoja akutne tubularne nekroze. Naime, udio bolesnika s  $\text{GFR} \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  bio je značajno manji u onih bolesnika s pokazateljima akutne tubularne nekroze nakon transplantacije bubrega. Prema podacima iz literature, akutna tubularna nekroza nepovoljno utječe na funkciju presatka u ranom poslijetransplantacijskom razdoblju, ali njen razvoj ima i kasnije posljedice na glomerularnu filtraciju i time na stupanj bubrežnog zatajenja (8, 14, 19, 27).

Jednogodišnje preživljenje presatka bilo je 93,1%, a bolesnika 98,9%, što također odgovara podacima iz literature (26).

Akutna tubularna nekroza bila je relativno česta u naših bolesnika, ali sa sličnom učestalošću kao i u drugim centrima. Iako odgođeno uspostavljanje funkcije bubrežnog presatka može imati nepovoljan utjecaj na poslijetransplantacijski tijek, u naših ispitanika nismo zabilježili statistički značajan utjecaj na preživljenje presatka i bolesnika.

## 6. ZAKLJUČCI

- Značajno je veći udio transplantacija bubrega sa umrlih nego sa živih darivatelja u KBC-u Rijeka tijekom analiziranog petogodišnjeg razdoblja.
- Vodeća osnovna bubrežna bolest u primatelja bubrežnog presatka bila je glomerulonefritis.
- Trajanje liječenja dijalizom prije transplantacije skraćuje se posljednjih godina u KBC-u Rijeka
- Bubrežni presadci od darivatelja koji su umrli uslijed traume češće nisu preuzeli funkciju u prvih 24 sata nakon transplantacije.
- Učestalost odgođenog preuzimanja funkcije bubrežnog presatka i akutnog odbacivanja u prva tri mjeseca nije se značajno razlikovala od drugih europskih zemalja.
- Akutno odbacivanje presatka bilo je češće u bolesnika s kliničkim pokazateljima akutne tubularne nekroze, ali razlika nije bila statistički značajna.
- U primatelja s akutnom tubularnom nekrozom procijenjena glomerularna filtracija godinu dana nakon transplantacije bila je statistički značajno manja u odnosu na primatelje u kojih je bubrežni presadak preuzeo funkciju u prva 24 sata.

## 7. SAŽETAK

**Uvod:** Transplantacija bubrega je najučinkovitija metoda liječenja bolesnika u završnom stupnju kronične bubrežne bolesti. Odgođeno preuzimanje funkcije presatka najčešće je posljedica akutne tubularne nekroze, ali se u ranom razdoblju nakon transplantacije moraju isključiti kirurške komplikacije i akutna reakcija odbacivanja.

**Svrha rada:** Utvrđivanje učestalosti odgođenog preuzimanja funkcije bubrežnog presatka i reakcije odbacivanja nakon transplantacije bubrega u KBC-u Rijeka te utjecaj ovih čimbenika na jednogodišnje preživljenje presatka i bolesnika.

**Ispitanici i metode:** Analiza podataka o 91 transplantaciji bubrega u KBC-u Rijeka u razdoblju od 15. kolovoza 2007. godine do 15. kolovoza 2012. godine.

**Rezultati:** Medijan dobi svih primatelja bio je 55 (15-78) godina, a medijan dobi darivatelja bubrega 52 (11-79) godine. Najčešći uzrok smrti darivatelja bila je cerebrovaskularna bolest (72,2%). Odgođeno preuzimanje funkcije presatka bilo je u 26 od ukupno 86 bolesnika (30,2%). Od ukupno 91 primatelja bubrega, 13 (14,3%) bolesnika liječeno je zbog akutne reakcije odbacivanja bubrežnog presatka u prva tri mjeseca nakon transplantacije bubrega. Jednogodišnje preživljenje presatka bilo je 93,4%, a bolesnika 98,9%. U primatelja s akutnom tubularnom nekrozom učestalost akutnog odbacivanja presatka bila je veća. Statistički značajna razlika zabilježena je procjenom glomerularne filtracije godinu dana nakon transplantacije između bolesnika s dobrim preuzimanjem funkcije presatka i bolesnika s akutnom tubularnom nekrozom.

**Zaključak:** Učestalost akutnog odbacivanja bubrega bila je veća u primatelja kod kojih je došlo do razvoja akutne tubularne nekroze.

**Ključne riječi:** transplantacija bubrega, odgođeno preuzimanje funkcije presatka, akutna tubularna nekroza, akutna reakcija odbacivanje, jednogodišnje preživljenje presatka i bolesnika

## 8. SUMMARY

**Introduction:** Renal transplantation is the best replacement therapy for patients with end-stage renal disease. Delayed graft function mostly is a consequence of acute tubular necrosis, but in the early posttransplant period surgical complications and acute allograft rejection must be excluded.

**Objective:** Determination of the incidence of delayed allograft function and acute allograft rejection after renal transplantation in UHC Rijeka and influence of these factors on one year graft and patient survival.

**Participants and methods:** Data analysis on 91 renal transplantations in UHC Rijeka from 15<sup>th</sup> August 2007 to 15<sup>th</sup> August 2012.

**Results:** Median age of all recipients was 55 (15-78) years and median age of kidney donors 52 (11-79) years. The most common cause of donor death was cerebrovascular disease (72,2%). Delayed allograft function was found in 26 out of 86 patients (30,2%). Among 91 kidney recipients, 13 of them (14,3 %) were treated due to acute allograft rejection during the first three posttransplant months. One year graft survival was 93,4 % and one year patient survival was 98,9%. In recipients with acute tubular necrosis, the incidence of acute rejection was higher. One year after renal transplantation, the difference in estimated glomerular filtration rate, was statistically significant between patients with immediate recovery of graft function and those with acute tubular necrosis.

**Conclusion:** The incidence of acute allograft rejection was higher in recipients with acute tubular necrosis.

**Key words:** renal transplantation, delayed graft function, acute tubular necrosis, acute allograft rejection, one year graft and patient survival

## 9. LITERATURA

1. Endorsement of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) guidelines on kidney transplantation: a European Renal Best Practice (ERBP) position statement. *Nephrol Dial Transplant* (2011) 26: 2099–2106
2. Dudley Chris, Bright Richard, Harden Paul. Assessment of the Potential Kidney Transplant Recipient, British Society for Histocompatibility and Immunogenetics / British Transplantation Society document for guidelines. Dostupno na: <http://www.renal.org/guidelines/modules/assessment-of-the-potential-kidney-transplant-recipient#sthash.Grdw7fkj.V8toQCd4.dpuf>. Pristupljeno 30.5.2015.
3. ERBP Guideline on the management and evaluation of the kidney donor and recipient, *Nephrol. Dial. Transplant.* (2013) 28 (suppl 2): ii1-ii71.
4. Živčić-Ćosić Stela, Trobonjača Zlatko, Sladoje-Martinović Branka, Orlić Lidija. Komplikacije nakon presađivanja bubrega. *Medicina fluminensis* 2010, Vol. 46, No. 4, p. 434-447
5. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Kaplan B. Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. *Am J Transplant* 2004;4:378-83
6. Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju. Hrvatski registar nadomještanja bubrežne funkcije, izvještaj za 2012. Dostupno na: <http://www.hdndt.org/registar/hrn12.html>. Pristupljeno: 1.6.2015.
7. Zakon o presađivanju ljudskih organa u svrhu liječenja. *Narodne novine RH* 2012, 144. Dostupno na [http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2012\\_12\\_144\\_3071.html](http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2012_12_144_3071.html). Pristupljeno: 1.6.2015.
8. Levey AS, Stevens LA, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med.* 2009; 150:604-612.



9. Rački Sanjin. Evaluacija organa za transplantaciju. Dostupno na: <http://www.hdm.hr/tecaj/HTML/EKSPLANT.htm>. Pristupljeno: 3.6.2015.
10. Eurotransplant International Foundation. Annual Report 2012. Dostupno na: <https://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=AR2012.pdf>. Pristupljeno: 2.5.2015.
11. Global Observatory on Donation and Transplantation. Dostupno na: <http://www.transplant-observatory.org/Pages/home.aspx>. Pristupljeno: 2.6.2015.
12. Živčić - Čosić Stela. Kliničko i imunološko praćenje bolesnika nakon presađivanja bubrega. Doktorska disertacija. Rijeka, 2009.
13. United Network for Organ Sharing. Dostupno na: [www.unos.org](http://www.unos.org). Pristupljeno: 2.6.2015.
14. Quiroga I, Mcshane F, Dicken D i sur. Major effects of delayed graft function and cold ischaemia time on renal allograft survival. *Nephrol dial transplant* 2006;21:1689-96.
15. Ministarstvo zdravlja Republike Hrvatske. Nacionalne smjernice za obradu i procjenu primatelja i darivatelja bubrega. Godina 2014., 2.izdanje. Dostupno na: <http://bib.irb.hr/datoteka/759281.NacionalneSmjernice2014.pdf>. Pristupljeno: 3.6.2015.
16. Trobonjača Zlatko, Živčić-Čosić Stela, Lisjak Jasna. Imunobiologija presađivanja bubrega. *Medicina Fluminensis* 2010, Vol. 46, No. 4, p. 424-433
17. Süsal C, Opelz G. Kidney graft failure and presensitization against HLA class I and class II antigens. *Transplantation* 2002;73:1269-73.
18. Moreso F, Serón D, Gil-Vernet S, Riera L, Fulladosa X, Ramos R, Alsina J and Grinyó J M. Donor age and delayed graft function as predictors of renal allograft survival in rejection-free patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* (1999)14 (4): 930-935.
19. Miranda B, Canón J, Naya M T, Cuende N, Garrido G, Fernández-Zincke E. Kidney donor profile in Spain: risks factors and characteristics of the organs rejected for transplantation. *Ann Transplant* 2003; 8(2): 9-16

20. McLaren A, Jassem W, Gray D, Fuggle S, Welsh K and Morris P. Delayed graft function: risk factors and the relative effects of early function and acute rejection on long-term survival in cadaveric renal transplantation, *Clinical Transplantation*, March 1999 Volume 13, Issue 3
21. Saidi R F, Elias N, Kawai T, Hertl M, Farrell M-L, Goes N, Wong W, Hartono C, Fishman J A, Kotton C N, Tolkoff-Rubin N, Delmonico F J, Cosimi A B and Ko D S C. Outcome of kidney transplantation using expanded criteria donors and donation after cardiac death kidneys: realities and costs. *American Journal of Transplantation* Volume 7, Issue 12, pages 2769–2774
22. Solez i sur. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. *Am J Transplant*. 2008 Apr;8(4):753-60
23. Mengel i sur. Banff 2011 Meeting report: new concepts in antibody-mediated rejection. *Am J Transplant*. 2012 Mar;12(3):563-70.
24. Haas i sur. Banff 2013 meeting report: inclusion of c4d-negative antibody-mediated rejection and antibody-associated arterial lesions. *Am J Transplant*. 2014 Feb;14(2):272-83
25. Marconi L, Moreira P, Parada B, Bastos C, Roseiro A, Mota A. Donor cause of brain death in renal transplantation: A predictive factor for graft function? *Transplant Proc*. 2011 Jan-Feb;43 (1) :74-6
26. ERA – EDTA Annual Report 2012. Dostupno na: <http://www.era-edta-reg.org/files/annualreports/pdf/AnnRep2012.pdf>. Pristupljeno: 1.6.2015.

27. Hariharan S, McBride M, Cherikh W, Tolleris C, Bresnahan B and Johnson C. Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival  
Kidney International (2002) 62, 311–318

## **10. ŽIVOTOPIS**

Jelena Ljubić rođena je 24.11.1990. u Čakovcu. Prvi razred osnovne škole upisuje 1997. godine u Osnovnoj školi Nedelišće, a svoje osnovnoškolsko obrazovanje završava 2005. godine s odličnim uspjehom. Iste godine upisuje prvi razred opće gimnazije u Gimnaziji Čakovec. Sve godine u gimnaziji završava s odličnim uspjehom. Nakon završetka srednjoškolskog obrazovanja 2009. godine upisuje Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci. U akademskoj godini 2014/2015 upisuje 6. godinu studija.