Utjecaj tipa dijalize prije transplantacije na ishod transplantacije bubrega

Neretljak, Ivan

Doctoral thesis / Disertacija

2017

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:566996

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Ivan Neretljak

Utjecaj tipa dijalize prije transplantacije na ishod transplantacije bubrega

DISERTACIJA

ZAGREB, 2017.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Ivan Neretljak

Utjecaj tipa dijalize prije transplantacije na ishod transplantacije bubrega

DISERTACIJA

ZAGREB, 2017.

Disertacija je izrađena na Odjelu za urologiju i transplantaciju bubrega u Zagrebu.

Voditelj rada: prof.dr.sc. Mladen Knotek, dr.med.

Zahvaljujem svome mentoru prof.dr.sc. Mladenu Knoteku na ideji za disertaciju, pomoći i motivaciji u realizaciji projekta.

Zahvaljujem gospođi Ani Vragović na odličnoj organizaciji i sistematizaciji medicinske dokumentacije i gospođi Vesni Fotivec na pomoći pri skupljanju podataka o troškovima liječenja.

SADRŽAJ

1. Uvod

1.1 Kratka povijest transplantacije bubrega i pankreasa u svijetu

1.2 Kratka povijest transplantacije bubrega i pankreasa u Republici Hrvatskoj i Kliničkoj bolnici Merkur

1.3. Epidemiologija kronične bubrežne bolesti

1.4. Terminalna bubrežna bolest (engl. End Stage Renal Disease; ESRD)

1.4.1 Hemodijaliza

1.4.2 Peritonejska dijaliza

1.5 Transplantacija bubrega

1.5.1 Lista čekanja za transplantaciju bubrega u Republici Hrvatskoj

1.5.2 Kontraindikacije za transplantaciju bubrega

1.5.3 Darivatelji za transplantaciju bubrega

1.5.4 Kratki pregled imunologije tijekom transplantacije bubrega

1.5.5 Odbacivanje presatka

1.5.6 Imunosupresija

1.6 Kirurška tehnika transplantacije bubrega

1.7 Kirurške komplikacije transplantacije bubrega

1.7.1 Infekcije

1.7.2 Krvarenje

1.7.3 Tromboza krvnih žila grafta

1.7.4 Stenoza bubrežne arterije grafta

1.7.5 Istjecanje mokraće

1.7.6 Limfocela

1.8 Trošak nadomjesne bubrežne terapije

2. Hipoteza

3. Ciljevi

3.1 Glavni cilj istraživanja

3.2 Specifični ciljevi istraživanja

4. Ispitanici i metode

4.1 Ispitanici

4.2 Metode

4.3 Statističke metode

5. Rezultati

5.1 Deskriptivna statistika

5.2 Preživljenje bolesnika i grafta u odnosu na tip dijalize prije transplantacije

5.2.1 Povezanost značajki primatelja, darivatelja i transplantacije s preživljenjem bolesnika

5.2.2 Povezanost značajki primatelja, darivatelja i transplantacije s preživljenjem grafta

5.2.3 Povezanost značajki primatelja, darivatelja i transplantacije s gubitkom grafta cenzuriranim za smrt bolesnika

5.3 Incidencija urinarnih infekcija, infekcija rane, intraabdominalnih infekcija i sepse u prva tri mjeseca nakon transplantacije u odnosu na tip dijalize prije transplantacije

5.3.1 Povezanost značajki primatelja, darivatelja i transplantacije i učestalosti infekcija

5.3.2 Povezanost značajki primatelja, darivatelja i transplantacije s učestalošću urinarnih infekcija

5.3.3 Povezanost značajki primatelja, darivatelja i transplantacije s učestalošću infekcija rane

5.3.4 Povezanost značajki primatelja, darivatelja i transplantacije s učestalošću intraabdominalnih infekcija

5.3.5 Povezanost značajki primatelja, darivatelja i transplantacije s učestalošću sepse

5.4 Bubrežna funkcija 6 i 12 mjeseci nakon transplantacije u odnosu na tip dijalize prijetransplantacije

5.5 Cijena liječenja transplantacijom u odnosu na tip dijalize prije transplantacije

6. Rasprava

6.1 Preživljenje bolesnika i grafta u odnosu na tip dijalize prije transplantacije

6.2 Infekcije nakon transplantacije u odnosu na tip dijalize prije transplantacije

6.3 Glomerularna filtracija u odnosu na tip dijalize prije transplantacije

6.4 Cijena transplantacije u odnosu na tip dijalize prije transplantacije

7. Rasprava

8. Kratak sadržaj na hrvatskom jeziku

9. Kratak sadržaj na engleskom jeziku

10. Popis literature

11. Kratka biografija

Kratice

SPKT - Simultana transplantacija gušterače i bubrega

KBB - Kronična bubrežna bolest

GFR - Glomerularna filtracija

eGFR - Procjena glomerularne filtracije

ESRD - End Stage Renal Disease

HD - Hemodijaliza

PD - Peritonejska dijaliza

AVF - Arteriovenska fistula

PTFE - Politetrafluoroetilen

CAPD - Kontinuirana ambulantna peritonejska dijaliza

APD - Automatizirana peritonejska dijaliza

RH - Republika Hrvatska

HLA - Human Leukocyte Antigens

PRA - Panel reaktivna antitijela

ATG - Antitimocitni globulin

IL-2 - Interleukin

UZV - Ultrazvuk

CT - Kompjuterizirana tomografija

HZZO - Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje

Kn - Hrvatska kuna

MDRD - The Modification of Diet in Renal Disease

CRP - C reakitvni protein

SE - Sedimentacija eritrocita

BMI - Body mass index

1. Uvod

Transplantacija bubrega je najbolji i u konačnici najjeftiniji oblik nadomjesne bubrežne terapije koji povećava ukupno preživljenje bolesnika (1,2). Transplantacija bubrega, te bubrega i gušterače, su danas rutinske operacije. Za njihov uspjeh je potrebno imati jako dobro uhodani tim raznih specijalista, popratnog zdravstvenog i nezdravstvenog osoblja te podršku cijele bolnice i države. Na sreću, Republika Hrvatska (RH) je shvatila važnost transplantacijskog programa te je, uz entuzijazam timova za transplantaciju solidnih organa, dovela program transplantacije u sami svjetski vrh.

1.1 Kratka povijest transplantacije bubrega i pankreasa u svijetu

Prvu uspješnu transplantaciju bubrega na jednojajčanim blizancima su učinili u Bostonu 1954. kirurzi Joseph E. Murray i John H. Hartwell (3) uz pomoć nefrologa John P. Merrilla. Joseph E. Murray je za transplantaciju bubrega 1990.g. dobio Nobelovu nagradu za medicinu. Prvu transplantaciju gušterače učinili Richard Lillehei i Wiliam Kelly (4) 1968. g. Početci suvremene transplantacije su bili obilježeni velikim postotkom odbačenih organa zbog slabo razvijene imunosupresivne terapije. To se promijenilo uvođenjem kortikosteroida u terapiju 1960.g. (5) te azatioprina 1962.g. (6). Nova era imunosupresivnog liječenja počinje 1983. godine uvođenjem ciklosporina u protokole protiv odbacivanja grafta (7), nadopunjuje se uvođenjem takrolimusa (8) u terapiju 1994.g., te mikofenolat mofetila (9) 1995.g.

1.2 Kratka povijest transplantacije bubrega i pankreasa u Republici Hrvatskoj i Kliničkoj bolnici Merkur

Prva transplantacija bubrega sa živog darivatelja je učinjena u Rijeci 1971.g. (10) pod vodstvom prof. dr. Vinka Frančiškovića. Godinu dana poslije isti tim je učinio i transplantaciju bubrega s mrtvog darivatelja. Prva zasebna transplantacija bubrega u Kliničkoj bolnici Merkur je obavljena 2005.g. Simultana transplantacija gušterače i bubrega (SPKT) je prvi put izvedena 1992. g. u Rijeci te potom 2003. g. u Kliničkoj bolnici Merkur u Zagrebu. U Kliničkoj bolnici Merkur je 2005. g. prvi put učinjena multiorganska transplantacija jetre i bubrega.

1.3 Epidemiologija kronične bubrežne bolesti

Kronična bubrežna bolest (KBB) je globalna bolest koja prvenstveno zahvaća stariju populaciju. Prevalencija u općoj svjetskoj populaciji je oko 11-13% (11). U Sjedinjenim Američkim Državama kronična bubrežna bolest je 9. uzrok smrtnosti (12). U Hrvatskoj se procjene broja bubrežnih bolesnika temelje na podatcima iz Hrvatskog Registra Nadomještanja Bubrežne Funkcije. Procjenjuje se da oko 150 000 bolesnika u Hrvatskoj ima kroničnu bubrežnu bolest i nalaze se u riziku pogoršanja bolesti do faze kada će trebati dijalizu ili transplantaciju bubrega.

Kronična bubrežna bolest se definira kao strukturalno, odnosno funkcionalno, bubrežno oštećenje kroz minimalno tri mjeseca, s ili bez smanjenja glomerularne filtracije (GFR), koje može dovesti do smanjenja GFR. Može se manifestirati preko patoloških promjena na bubrezima, markerima bubrežnog oštećenja ili patoloških laboratorijskih nalaza. Prema GFR razlikujemo nekoliko stadija bolesti. Stadij 1: Bubrežno oštećenje s normalnim ili povišenim GFR (>90 mL/min/1.73 m^2). Stadij 2: blago smanjenje GFR (60-89 mL/min/1.73 m^2). Stadij 3: umjereno smanjenje GFR (30-59 mL/min/1.73 m^2). Stadij 4: ozbiljno smanjena GFR (15-29 mL/min/1.73 m^2). Stadij 5: terminalno zatajenje bubrega (GFR < 15 mL/min/1.73 m^2 ili dijaliza).

Dijabetes i hipertenzija su vodeći uzroci kroničnog bubrežnog zatajenja (13). Ostali uzroci su: glomerularne bolesti, policistična bolest bubrega, dugotrajne opstrukcije urinarnog trakta, vezikoureteralni refluks itd.

1.4 Terminalna bubrežna bolest (engl. End Stage Renal Disease; ESRD)

Terminalna bubrežna bolest je zadnji stadij kronične renalne bolesti. U ovom stadiju bolesti bubrezi više ne mogu odstraniti produkte organizma te višak tekućine iz organizma. Stoga, bolesnici s ESRD moraju početi s jednim od oblika nadomjesne bubrežne terapije. O tipu nadomjesne terapije odlučuje bolesnik u dogovoru sa svojim nefrologom. Pri donošenju odluke mogu pomoći dob, motiviranost, socioekonomski status, suradljivost, druge bolesti te eventualne prethodne operacije bolesnika. Razlikujemo dva tipa nadomjesne bubrežne terapije: dijalizu i transplantaciju (Tx) bubrega. Postoje dva oblika dijalize: hemodijaliza (HD) i peritonejska dializa (PD).

1.4.1 Hemodijaliza

Hemodijaliza podrazumijeva odvođenje krvi iz tijela i njeno filtriranje u dijalizatoru te vraćanje krvi nazad u tijelo. Prvi uspješni dijalizator je osmislio Kolff 1943.g. (14) Od tada su se uvelike promijenili materijali od kojeg su napravljeni dijalizatori te otopine koje se koriste za dijalizu. Za uspješnu HD potrebno je imati venski put: dijalizni kateter, graft ili arteriovensku fistulu (AVF). Prva AVF konstruirana je daleke 1965.g. (15) i još je uvijek zlatni standard venskog puta za HD. Razlozi su što AVF ima manji rizik razvijanja infekcije, manju šansu za razvijanje tromboze nego graft ili kateter, te što je dugotrajnija od grafta i dijaliznog katetera. AVF u Hrvatskoj obično konstruira urolog ili vaskularni kirurg u lokalnoj anesteziji putem dnevne bolnice. Arteriovenski graft (najčešće od politetrafluoroetilena - PTFE) je umjetni umetak na koji se spoje arterija i vena. Dijalizni kateter može biti privremeni ili trajni, a postavlja se u lokalnoj anesteziji najčešće od strane nefrologa.

1.4.2 Peritonejska dijaliza

Peritonejska dijaliza se bazira na metodi filtracije putem peritoneuma. Dijalizna otopina se unosi u trbušnu šupljinu pomoću peritonejskog katetera. Peritonejski kateter u KB Merkur se postavlja laparoskopski. Razlikujemo kontinuiranu ambulantnu peritonejsku dijalizu

(CAPD) te automatiziranu peritonejsku dijalizu (APD). Za uspješnu PD bolesnik mora biti motiviran i mora imati određene socioekonomske uvjete te očuvanu motoriku ruku.

1.5 Transplantacija bubrega

Dijaliza je obično prvi korak u liječenju ESRD ali i ona ima svoje velike nedostatke. Prema američkom Nacionalnom institutu za dijabetes i bubrežne bolesti jednogodišnje preživljenje bolesnika na dijalizi iznosi oko 80%. Postotak se smanjuje prema dužini trajanja dijalize, te iznosi 64%, 33% i 10% za dvogodišnje, peterogodišnje i desetogodišnje preživljenje (16). Prema podatcima Hrvatskog registra za nadomjesnu bubrežnu funkciju iz 2012. godine preživljenje bolesnika prilagođeno za dob, spol i osnovnu bubrežnu bolest iznosi 89.3, 80.5 te 57.5% za jednogodišnje, dvogodišnje i petogodišnje preživljenje (17). Uspješna transplantacija bubrega poboljšava kvalitetu života i smanjuje mortalitet u usporedbi s dijalizom (18,19) te je najbolji oblik nadomjesne bubrežne terapije.

1.5.1 Lista čekanja za transplantaciju bubrega u Republici Hrvatskoj

Uspješnost razvoja transplantacijske medicine u RH je okrunjena prijemom Republilke Hrvatske u Eurotransplant 2007.g. Uz Hrvatsku, zemlje članice Eurotransplanta su: Austrija, Belgija, Njemačka, Luksemburg, Nizozemska, Slovenija i Mađarska. Članstvom u Eurotransplantu je omogućena razmjena darovanih organa, skraćenje čekanja na transplantaciju, te brza razmjena organa u slučaju hitnosti. Prema podatcima iz Eurotransplanta trenutno u RH na bubreg čeka 155 osoba dok na bubreg i pankreas čeka 15 osoba. Svaki bolesnik je rangiran na listi prema broju bodova na temelju slijedećih kriterija:

- stupanj urgentnosti
- podudarnost u krvnim grupama
- podudarnost u klasama antigena HLA-A, HLA-B, HLA-DR između primatelja i darivatelja (engl. *Human Leukocyte Antigens*)
- razina (%) PRA (panel reaktivna antitijela)
- vrijeme provedeno na dijalizi
- mjesto stanovanja
- pedijatrijski bonus
- nacionalni omjer bubrežne razmjene
- transplantacija bubrega nakon transplantacije jetre

Razlikujemo 5 skupina bolesnika na listi čekanja Eurotransplanta za transplantaciju bubrega:

- HU (*High Urgency*), skupina s najvećim prioritetom. Ovoj skupini pripadaju bolesnici koji nemaju mogućnost peritonejske dijalize niti odgovarajući vaskularni pristup za hemodijalizu
- T (*Transplantable*), skupina kojoj pripadaju osobe u ESRD koje zadovoljavaju kriterije za transplantaciju organa i imaju panel reaktivna antitijela (PRA) <6%

- I (*Immunized*), skupina koju čine osobe u ESRD koje zadovoljavaju kriterije za transplantaciju organa i imaju PRA od 6% do 85%.
- HI (*Highly Immunized*), skupina koju čine osobe u ESRD koje zadovoljavaju kriterije za transplantaciju organa i imaju PRA jednak ili viši od 85%.
- NT (*Not Transplantable*) skupina bolesnika koji trenutno ne zadovoljavaju kriterije za transplantaciju

1.5.2 Kontraindikacije za transplantaciju bubrega

Kontraindikacije za transplantaciju bubrega se mogu podijeliti na kontraindikacije za operativni zahvat i na kontraindikacije za imunosupresivnu terapiju.

Kontraindikacije za operativni zahvat:

- izrazita periferna vaskularna bolest
- izrazita kardiološka bolest
- trajna ovisnost o supstancijama
- ozbiljni psihosocijalni problemi
- ozbiljna i neliječena psihijatrijska bolest
- značajna mentalna retardacija

Kontraindikacije za imunosupresivnu terapiju:

- zloćudna bolest
- aktivna infekcija

1.5.3 Darivatelji za transplantaciju bubrega

Darivatelji za transplantaciju bubrega mogu biti umrli ili živi. Umrli darivatelji su osobe kojima je dokazana smrt (20), a dijele se na darivatelje s nekucajućim i kucajućim srcem . Živi (engl. *living*) darivatelj može biti biološki srodan ili nesrodan, odnosno emocionalno povezan (npr. bračni partner/ica) ili nepovezan (neusmjereno darivanje; altruizam) (21,22). U Sjedinjenim Američkim Državama je petogodišnje preživljenje transplantiranih bolesnika koji su dobili kadaverični bubreg 84% odnosno 91% za bolesnike koji su dobili bubreg od živog darivatelja (23). Iako je preživljenje grafta i bolesnika veće kada se radi o živom darivatelju, postotak transplantacije bubrega sa živog darivatelja je još uvijek u mnogim zemljama nizak. U nekim pak zemljama, kao što su SAD i Norveška, taj je postotak viši. Prema američkom Nacionalnom institutu za dijabetes i bubrežne bolesti u 2016. g. postotak živih darivatelja iznosi 33%, ali je i tamo u padu. Kako je potreba za organima sve veća, sve češće se koriste organi darivatelja prema proširenim kriterijima. Darivatelj prema „proširenim kriterijima“ je osoba starija od 50 godina uz još dva kriterija (arterijska hipertenzija, moždani udar kao uzrok smrti ili serumski kreatinin iznad 133 μmol/L) ili osoba starija od 60 godina (24,25).

1.5.4 Kratki pregled imunologije tijekom transplantacije bubrega

Transplantirani bubreg sadrži antigene na koje reagira tijelo primatelja (26). Ukoliko se to ne spriječi terapijom, doći će do odbacivanja transplantiranog bubrega. Razlikujemo dvije glavne skupine antigena. Prvu čini ABO sustav krvnih grupa. Drugu čine humani leukocitni antigeni (HLA).

1.5.5 Odbacivanje presatka

Postoje dvije podjele odbacivanja transplantiranog bubrega: prema uzroku i prema vremenu nastanka.

Podjela prema uzroku:

- Humoralno - posredovano cirkulirajućim protutijelima primatelja protiv darivatelja. Dokazuje se biopsijom grafta, odnosno detekcijom darivatelj specifičnih protutijela u serumu primatelja. Dijagnozi može pomoći i nalaz nakupljanja komponente komplementa C4d u stijenkama peritubularnih kapilara
- Stanično - posredovano T limfocitima. Dokazuje se biopsijom grafta. Za patohistološku dijagnozu uz intersticijsku upalu je potreban i nalaz tubulitisa ili arteritisa

Podjela prema vremenu odbacivanja: :

- Hiperakutno - unutar 24 sata od transplantacije
- Akutno - unutar tri mjeseca od transplantacije
- Kronično - nakon tri mjeseca od transplantacije te histološkim promjenama na biopsiji grafta

1.5.6 Imunosupresija

Početci suvremene transplantacije su bili obilježeni velikim postotkom odbačenih organa zbog slabo razvijene imunosupresivne terapije. To se promijenilo uvođenjem kortikosteroida u terapiju 1960.g. (5) te azatioprina 1962.g. Nova era imunosupresije počinje 1983. godine uvođenjem ciklosporina u protokole protiv odbacivanja grafta. Imunosupresivna terapija može se podijeliti na: indukcijsku imunoterapiju i na imunosupresivnu terapiju održavanja.

Indukcijsku imunoterapiju čine:

- kortikosteroidi
- poliklonalna protutijela - antitimocitni globulin (ATG)
- blokator receptora za interleukin IL-2 (daklizumab, baziliksimab)
- protutijelo na CD20 (rituksimab)
- protutijelo na CD52 (alemtuzumab)

Imunosupresivnu terapiju održavanja čine:

- kortikosteroidi
- kalcineurinski inhibitori: takrolimus, ciklosporin
- antimetaboliti: azatioprin, mikofenolat mofetil, mikofenolat natrij
- mTOR inhibitori : sirolimus, everolimus

1.6 Kirurška tehnika transplantacije bubrega

Transplantacija bubrega je elektivni zahvat, te potencijalni primatelj bubrega mora proći opsežnu medicinsku obradu prije stavljanja na listu za transplantaciju (27) (Tablica 1).

Tablica 1. Popis pretraga za transplantaciju u KB Merkur
PODATCI O PACIJENTU, TJELESNOJ TEŽINI I VISINI, DIJALIZI
KRVNA GRUPA I RH FAKTOR
HLA TIPIZACIJA (KBC REBRO, ZAVOD ZA TIPIZACIJU TKIVA)
CROSS MATCH (kod planirane transplantacije sa živog darivatelja)
PRA (senzibilizacija)
LABORATORIJSKE PRETRAGE: KKS, SE, K, Na, Cl, Ca, PO4, Mg, URATI, PV, APTV, FIBRINOGEN, Fe, TIBC, UIBC, FERITIN, AST, ALT, GGT, AMILAZA, ALP, UREA, KREATININ, KLIRENS KREATININA ZA BOLESNIKE KOJI NISU NA DIJALIZI + 24h PROTEINURIJA 2x, ACIDOBAZNI STATUS, GUK, HbA1c, LIPIDOGRAM, ELEKTROFOREZA SERUMSKIH BJELANČEVINA, URIN + URINOKULTURA
MARKERI VIRUSA HEPATITISA
CMV, EBV, HSV I i II, HIV
RTG SRCA I PLUĆA
KARDIOLOŠKA OBRADA:
ERGOMETRIJA
UZV SRCA
SCINTIGRAFIJA SRCA TALIJEM U OPTEREĆENJU (kod oboljelih od šećerne bolesti) KORONAROGRAFIJA (po potrebi)
UZV ABDOMENA I BUBREGA
CT ABDOMENA (po potrebi)
DOPPLER ILIJAKALNIH I KRVNIH ŽILA DONJIH EKsTREMITETA
DOPLLER KAROTIDNIH ARTERIJA
GASTROSKOPIJA
KOLONOSKOPIJA (nakon 50. godina)
BRIS ŽDRIJELA I NOSA
STOMATOLOG I ORL PREGLED
MAMOGRAFIJA i/ili UZV DOJKE (žene)
PREGLED GINEKOLOGA I PAPA TEST (žene)
PREGLED NEFROLOGA I POTPISIVANJE INFORMIRANOG PRISTANKA
PREGLED UROLOGA I CISTOSKOPIJA (muškarci PSA)
PREGLED ANESTEZIOLOGA

Prije svake transplantacije se postavlja trajni urinarni kateter u mokraćni mjehur primatelja. Nakon pranja i pokrivanja operativnog polja se učini rez 2 centimetra medijalno od spine ilijake anterior superior i nastavi se do lateralne granice rektusa (Gibsonov rez). Presjekavši kožu, potkožje te mišiće trbušne stijenke, pristupi se u retroperitoneum zdjelice. Nakon brižne limfostaze oslobodi se vena iliaka eksterna i arterija iliaka eksterna / komunis / interna. Venska anastomoza se šiva termino (graft) lateralno (primatelj) sintetskim, monofilamentnim, neresorptivnim 5.0 ili 6.0 šavom (najčešće Prolen). Arterijska anastomoza se šiva pomoću Carrel patch-a na darivateljskom dijelu arterije kojeg je 1902.g. osmislio francuski kirurg Carrel (28). Prilikom SPKTa pristup u abdomen se vrši pomoću medijalne laparotomije. Pankreas se stavlja u desnu ilijakalnu jamu dok se bubreg uvijek stavlja u lijevi retroperitoneum. Nakon odstranjenja vaskularnih klema i puštanja pankreasa u sistemsku cirkulaciju se učini latero-lateralna duodenoenterostomija. Mokraćovod grafta se anastomozira na mokraćni mjehur primatelja. Najčešća tehnika koja se koristi za ureterocistoneanastomozu prilikom transplantacije bubrega je modificirna Lich Gregoir metoda (29). Radi se o ekstravezikalnoj implantaciji uretera. Mjehur se distendira pomoću fiziološke otopine. Nakon što se ispreparira perivezikalna mast prikaže se detruzor mjehura i sluznica mjehura. Otvori se mokraćni mjehur u dužini od 2-4 cm. Mokraćovod se preparira uklanjanjem suvišne dužine i spatulirajući straga u dužini do 3 cm. Za šivanje anastomoze se koristi resorbirajući šav 4-0 radi prevencije nastanka kamenaca. Obavezno se plasira JJ proteza, te se zatvori sluznica mjehura. Detruzor se zatvori pojedinačnim šavima izvana da se stvori antirefluksni mehanizam. Svim bolesnicima se postavi dren. Ukoliko bolesnik ima peritonejski kateter, isti se izvadi u istom aktu nakon završene transplantacije.

1.7 Kirurške komplikacije transplantacije bubrega

Vrlo je bitno rano prepoznati kirurške komplikacije nakon transplantacije bubrega jer se, uglavnom, mogu uspješno liječiti s krajnjim ciljem očuvanja života te grafta transplantirane osobe.

1.7.1 Infekcije

Važnost infekcija nakon transplantacije bubrega i SPKT je vidljiva kada se u obzir uzme njihova povezanost s većom učestalošću gubitka grafta i smrti primatelja (30,31).

Incidencija postoperativnih infekcija rane i intraabdominalnih infekcija se smanjila tijekom godina. Razlog tome su bolji tehnički uvijeti u kojima se obavljaju transplantacije ali i manja uporaba kortikosteroida u fazi indukcije i fazi održavanja imunosupresije te profilaktička primjena antibiotika.

1.7.2 Krvarenje

Krvarenje se manifestira kao akutna komplikacija jer se najčešće javlja u ranom postoperativnim oporavku. Uzrok krvarenja je najčešće posljedica loše kirurške tehnike (nepodvezivanje malih krvnih žila u hilusu bubrega, neadekvatna venska anastomoza).

Klinički se manifestira pojavom veće količine krvi na dren ili krvarenjem iz operativne rane. Laboratorijski nalazi pokazuju pad vrijednosti eritrocita i hemoglobina. U konačnoj dijagnozi je nezamjenjiva upotreba slikovnih metoda (UZV i CT). Manja krvarenja se mogu liječiti konzervativno, dok je kod većih potrebna kirurška revizija.

1.7.3 Tromboza krvnih žila grafta

Tromboza renalnih žila grafta može biti posljedica loše kirurške tehnike, kompresije na ilijačne vene, hiperkoagulabilnog stanja ili hipovolemije (32,33). Učestalost gubitka grafta zbog tromboze se kreće od 2%-7% (34). Tromboza renalne arterije grafta se očituje naglim prestankom mokrenja i porastom serumskog kreatinina. Tromboza renalne vene grafta se manifestira smanjenjem diureze, makrohematurijom, oticanjem grafta i bolovima. Dijagnoza se postavlja pomoću kliničke slike i ultrazvuka s kolor doplerom (35,36). Prognoza je uglavnom loša jer se u većini slučajeva izgubi graft (37).

1.7.4 Stenoza bubrežne arterije grafta

Stenoza bubrežne arterije grafta je najčešća vaskularna komplikacija transplantacije bubrega s incidencijom od 1% do 25% (38,39,40,41). Javlja se u kasnijem postoperacijskom oporavku. Najčešći su uzroci loša kirurška tehnika i ateroskleroza krvnih žila. Klinička slika se očituje refraktornom hipertenzijom uz retenciju urina i pogoršanje funkcije grafta bez znakova odbacivanja (42). Dijagnoza se postavlja pomoću ultrazvuka s doplerom ili angiografijom. Liječenje se može provoditi transluminalnom angioplastikom s postavljanjem intraarterijskih stentova ili operativnim putem.

1.7.5 Istjecanje mokraće

Istjecanje mokraće rezultira stvaranjem kolekcije urina izvan mokraćnog mjehura. Incidencija je oko 3% (43). Najčešći uzrok je nekroza uretera grafta. Manje čest je uzrok istjecanje urina na mjestu ureterocisto anastomoze. Klinički pokazatelji su smanjenje diureze, porast ili prestanak pada serumskog kreatinina, bolovi i oticanje u području rane, odnosno povećana količina sekrecije na dren. Dijagnosticira se pomoću ultrazvuka te aspiracije sadržaja kolekcije u kojem se dokaže izrazito viša vrijednost ureje i kreatinina nego u serumu. Liječenje zahtijeva kirurišku intervenciju.

1.7.6. Limfocela

Limfocela je nakupina limfe oko grafta uzrokovane istjecanjem tekućine iz limfatičnih vodova. Učestalost je do 20%. Zbog pritiska na okolno tkivo, limfocela može uzrokovati hidronefrozu, trombozu duboke vene ili oticanje noge. Dijagnoza se postavlja ultrazvukom. S obzirom na veličinu, položaj i kliničko očitovanje limfocele se mogu pratiti, aspirirati ili kirurški liječiti (44).

1.8. Trošak nadomjesne bubrežne terapije

Nadomjesna bubrežna terapija je veliki ekonomski problem za svaku zemlju te se sa svakom godinom povećava (45,46). Pretpostavlja se da u mnogim razvijenim zemljama svijeta trošak nadomjesne bubrežne terapije iznosi 2-3% proračuna zemlje za zdravstvo (47). Prema podatcima iz američkog federalog zdravstvenog sustava (Medicare) prosječna cijena dijalize na godinu iznosi 89000 dolara. Cijena transplantacije bubrega iznosi 32000 dolara. Tome se iznosu mora pridodati i godišnja cijena lijekova i praćenja transplantiranog bolesnika koja iznosi 25000 dolara (48). Stoga je jasno kako je, osim što je bolja za kvalitetu života i preživljenje, transplantacija bubrega ujedno i najjeftiniji oblik nadomjesnog bubrežnog liječenja.

Cijena jedne HD u Hrvatskoj iznosi oko 950 kn. Cijene PD variraju i iznose od 310 do 500 kn dnevno za automatiziranu peritonejsku dijalizu te oko 310 kn za kontinuiranu ambulatornu peritonealnu dijalizu. Sve se cijene odnose na jednu dijalizu. Cijena transplantacije prema Hrvatskom zavodu za zdravstveno osiguranje (HZZO) iznosi 63900 kn za transplantaciju bubrega bez komplikacija, odnosno 106 650 kn za transplantaciju bubrega s komplikacijama. Cijena za SPKT iznosi 106 650 kn.

Utjecaj tipa dijalize prije transplantacije na ishod transplantacije bubrega istražen je u nekoliko studija. Zaključci studija nisu konzistentni. Dok u pojedinim studijama tip dijalize utječe na ishod transplantacije bubrega (49,50,51) (rjeđa odgođena funkcija grafta i gubitak grafta u bolesnika koji su prije transplantacije bili na PD) u drugim studijama to nije primjećeno (52,53,54).

Premda se, s obzirom na moguće razlike u kratkoročnom ishodu transplantacije u ovisnosti o tipu prijetransplantacijske dijalize, može pretpostaviti da i cijena postupka transplantacije varira u ovisnosti o prijetransplantacijskoj dijalizi, objavljenih studija koje bi to istraživale nema.

Temeljem brojnih istraživanja ishoda liječenja dijalizom, PD se nastoji promovirati kao metoda odabira. Stoga bi istraživanje moguće farmakoekonomske razlike u hospitalizaciji transplantiranih bolesnika liječenih prije transplantacije PD u odnosu na HD, doprinijelo boljem pozicioniranju PD u liječenju ESRD, posebice u refundiranju troškova transplantacije od strane HZZO-a.

2. Hipoteza

Peritonejska dijaliza s ranim odstranjivanjem peritonejskog katetera i hemodijaliza rezultiraju istovjetnim ishodom transplantacije, uz manje troškove liječenja transplantacijom u bolesnika koji su bili prethodno na peritonejskoj dijalizi.

3. Ciljevi

3.1 Glavni cilj istraživanja

Procijeniti ishod transplantacije nakon godine dana, u odnosu na tip dijalize prije transplantacije.

3.2 Specifični ciljevi istraživanja

- Preživljenje bolesnika i grafta u odnosu na tip dijalize prije transplantacije
- Incidencija urinarnih infekcija, infekcija rane i intraabdominalnih infekcija i sepse u prva tri mjeseca nakon transplantacije u odnosu na tip dijalize prije transplantacije
- Bubrežna funkcija 6 i 12 mjeseci nakon transplantacije u odnosu na tip dijalize prije transplantacije
- Cijena liječenja transplantacijom u odnosu na tip dijalize prije transplantacije

4. Ispitanici i metode

4.1 Ispitanici

U ovu retrospektivnu studiju su uključeni svi primatelji bubrega, odnosno pankreasa i bubrega, u razdoblju od 2007. do 2013. godine u KB Merkur, Zagreb. Isključni kriterij je bila simultana transplantacija bubrega i jetre te istodobna transplantacija oba bubrega jednom primatelju zbog malog broja takvih bolesnika. U studiju je uključeno ukupno 280 bolesnika. Studija je odobrena od strane Etičkog povjerenstva KB Merkur i Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta u Zagrebu. Svi bolesnici su prije zahvata transplantacije potpisali informirani pristanak za korištenje njihovih medicinskih podataka u znanstveno-istraživačke svrhe.

Za darivatelje bubrega u navedenom razdoblju su prikupljene i praćene sljedeće varijable:

- dob (godine)
- spol (m/ž)
- tjelesna visina (cm)
- tjelesna težina (kg)
- tip darivatelja (umrli/živi)
- vrijeme hladne ishemije (minute)
- vrijeme tople ishemije (minute)
- zadnja koncentracija kreatinina (µmol/L) prije eksplantacije
- procijenjeni klirens kreatinina (ml/min) prema The Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formuli

Za primatelje bubrega su prikupljene i praćene sljedeće varijable:

- dob (godine)
- spol (m/ž)
- tjelesna visina (cm)
- tjelesna težina (kg)
- indeks tjelesne mase (BMI)
- broj arterija na graftu
- broj vena na graftu
- duljina dijalize (mjeseci)
- tip dijalize (hemodijaliza/peritonejska dijaliza)
- prethodna transplantacija
- tip transplantacije (bubreg/SPKT)
- tkivna nepodudarnost u HLA-A
- tkivna nepodudarnost u HLA-B
- tkivna nepodudarnost u HLA-DR

- ukupna tkivna nepodudarnost u sustavu HLA između darivatelja i primatelja
- odgođena funkcija grafta
- smrt bolesnika
- gubitak bubrega
- cenzorirani gubitak grafta
- vrsta imunosupresije
- primjena steroida nakon transplantacije
- dani boravka u bolnici
- koncentracija kreatinina u serumu nakon 6 mjeseci (µmol/L)
- koncentracija kreatinina u serumu nakon 12 mjeseci (µmol/L)
- GFR nakon 6 mjesci (MDRD formula) (ml/min)
- GFR nakon 12 mjeseci (MDRD formula) (ml/min)
- broj i vrsta infekcija kroz tri mjeseca nakon transplantacije
- broj dana do prve infekcije

4.2 Metode

Pojavnost infekcija je praćena unutar tri mjeseca nakon transplantacije. Svim bolesnicima prije operacije je postavljen trajni urinarni kateter. U pacijenata koji su bili na peritonejskoj dijalizi, peritonejski kateter je izvađen za vrijeme transplantacije. Svi bolesnici su dobili trojnu ili četverostruku imunosupresivnu terapiju. U terapiji indukcije su korišteni daklizumab, baziliksimab ili anti-timocitni globulin uz kortikosteroid. U terapiji održavanja su korišteni kalcineurinski inhibitor, mikofenolat mofetil s ili bez trajne primjene kortikosteroida. Nakon transplantacije svi su bolesnici bili na profilaktičnoj terapiji sulfametoksazolom i trimetoprimom 960 mg dnevno (uz prilagodbu bubrežnoj funkciji) tijekom godine dana, flukonazolom 4x50mg tijekom godine dana i valganciklovir hidrokloridom 900 mg dnevno (prilagođeno bubrežnoj funkciji) tijekom tri do šest mjeseci nakon transplantacije.

Urinarna infekcija je definirana prema kliničkim simptomima (dizurija, urgencija, povišena tjelesna temperatura), prema laboratorijskim nalazima (povišeni CRP, SE, L) i prema pozitivnom nalazu urinokulture. Sepsa je definirana prema Surviving Sepsis Campaign smjernicama iz 2012 (55). Infekcija kirurške rane je definirana prema kliničkim simptomima, laboratorijskim nalazima (povišeni CRP, SE, L) i pozitivnom mikrobiološkom nalazu brisa rane. Intraabdominalna infekcija je definirana prema kliničkim simptomima, laboratorijskim nalazima (povišeni CRP, SE, L), prema pozitivnom mikrobiološkom nalazu brisa ili prema slikovnim radiološkim metodama (UZV-om ili CT-om dokazana kolekcija). Cijena transplantacije je izračunata prema stvarnim troškovima utrošenog materijala i lijekova.

4.3 Statističke metode

U statističkoj analizi se koristila programska podrška Statistica 9. Primjenom Kolmogorov-Smirnov testa se utvrdilo imaju li podatci normalnu distribuciju. Razlike u distribuciji utvrdile

su se χ2 testom i McNemar testom. Za razlike kvantitativnih varijabli, s obzirom na distribuciju, se koristio parametrijski t-test za nezavisne uzorke i t-test za zavisne uzorke, te neparametrijski Mann-Whitneyev test za nezavisne uzorke i Wilcoxonov test za zavisne uzorke. Za ispitivanje korelacije je korištena Spearmanova korelacija. Bivarijatnom i multivarijatnom logističkom regresijom odnosno Coxovom regresijom, odnosno multiplom linearnom regresijom je utvrđeno koja od obilježja darivatelja i primatelja značajno utječu na održanje presatka ili njegovu funkciju godinu dana nakon transplantacije. P vrijednosti manje od 0,05 su se smatrale statistički značajnima.

5. Rezultati

5.1 Deskriptivna statistika

U razdoblju od 2007.-2013.g. u KB Merkuru je izvršeno 319 transplantacija bubrega. Iz studije su isključene kombinirane transplantacije jetre i bubrega te istodobne transplantacije oba bubrega jednom primatelju. Za 18 bolesnika nije bila dostupna kompletna medicinska dokumentacija te su, osim u analizi preživljenja bolesnika i presatka, isključeni iz studije. U istraživanje je uključeno 280 bolesnika (106 muškaraca i 174 žene) koji su u navedenom razdoblju primili bubreg odnosno pankreas i bubreg. Prije transplantacije većina je bolesnika bila na HD (207) dok ih je 63 bilo na PD. U samo 10 bolesnika je učinjena preemptivna transplantacija (Tablica 2). Prosječno vrijeme provedeno na dijalizi prije transplantacije iznosilo je 44.90±46.61 mjeseci odnosno 32.18±25.86 mjeseci za bolesnike koji su prije transplantacije bili na PD te 49.44±45.10 za bolesnike koji su prije transplantacije bili na HD ($p< 0.01$).

Tablica 2. Deskriptivna statistika primatelja

	Srednja vrijednost	Standardna devijacija	Medijan
Dob (godine)	48.05	12.13	48.00
BMI primatelja (kg/m2)	25.36	4.51	25.00
Vrijeme provedeno na dijalizi (mjeseci)	44.90	46.61	32.00
Tip dijalize prije Tx (HD/PD/preemptivno) %	74/ 22.5/ 3.5		
Spol (muško/žensko) %	62/38		

Prosječna dob primatelja je bila 48.05± 12.13 godina dok je prosječna dob darivatelja bila 45.89± 14.38 godina. Većina organa je dobivena od moždano mrtvih darivatelja (230) dok je živih darivatelja bilo 50 (Tablica 3).

Tablica 3. Deskriptivna statistika darivatelja

	Srednja vrijednost	Standardna devijacija	Medijan
Dob darivatelja (godine)	45.90	14.38	48.50
BMI darivatelja (kg/m2)	25.71	4.21	24.95
GFR darivatelja (ml/min)	93.55	30.18	93.50
Ulazni kreatinin darivatelja (µmol/L)	85.15	36.30	79.00
Tip darivatelja (umrli/živi) %	82/28		

Od ukupnog broja transplantacija je učinjeno 229 transplantacija bubrega te 51 simultana transplantacija bubrega i gušterače. Prosječno vrijeme hladne ishemije je iznosilo 576.24±366.17 minuta dok je prosječno vrijeme tople ishemije iznosilo 39.89±11.09 minuta (Tablica 4).

Tablica 4. Deskriptivna statistika transplantacije

	Srednja vrijednost	Standardna devijacija	Medijan
Vrijeme hladne ishemije (min)	576.24	366.17	596.00
Vrijeme tople ishemije (min)	39.89	11.09	38.00
Dužina hospitalizacije (dani)	20.44	15.45	16.00
Cijena hospitalizacije (tisuće kuna)	90.62	54.33	82.00
Tip transplantacije (Bubreg/SPKT) %	82/18		

U tablici 5a je prikazana deskriptivna statistika u odnosu na tip dijalize prije transplantacije. U tablici nisu prikazani podatci za bolesnike koji prije dijalize nisu bili na nadomjesnoj bubrežnoj terapiji. Osim dužine dijalize (p=.005) i tipa darivatelja (p=.03) nije bilo značajne statističke razlike između PD i HD.

Tablica 5a. Usporedba značajki primatelja, darivatelja i transplantacije s obzirom na tip dijalize prije transplantacije

	PD n=63	HD n=207	P vrijednost
Dob primatelja (godine)	48.21±11.92	48.29±12.08	.96
Spol primatelja (m/ž) (%)	60/40	63/37	.76
Vrijeme na dijalizi (mjeseci)	32.18±25.86	49.44±45.01	.01
Primateljev BMI (kg/m2)	25.31±4.36	25.31±4.56	.95
Dob darivatelja (godine)	42.79±15.75	46.42±14.05	.08
Umrli/živi darivatelj	59/4	171/36	.03
Darivateljev BMI (kg/m2)	24.81±3.55	25.99±4.36	.06
Bubreg/SPKT (%)	94/6	83/17	.14
Trajanje hospitalizacije (dani)	19.40±16.44	20.86±15.44	.48

U tablici 5b je prikazana desktiptivna statistika podskupine bolesnika koja je prije transplantacije bila na dijalizi u usporedbi s podskupinom kojoj je učinjena preemptivna transplantacija. Sve preemptivne transplantacije su obavljene sa živog darivatelja. Dob darivatelja je bila statistički granično veća, a dob primatelja granično niža u preemptivnih transplantacija (kod preemptivnih transplantacija darivatelj je obično bio roditelj).

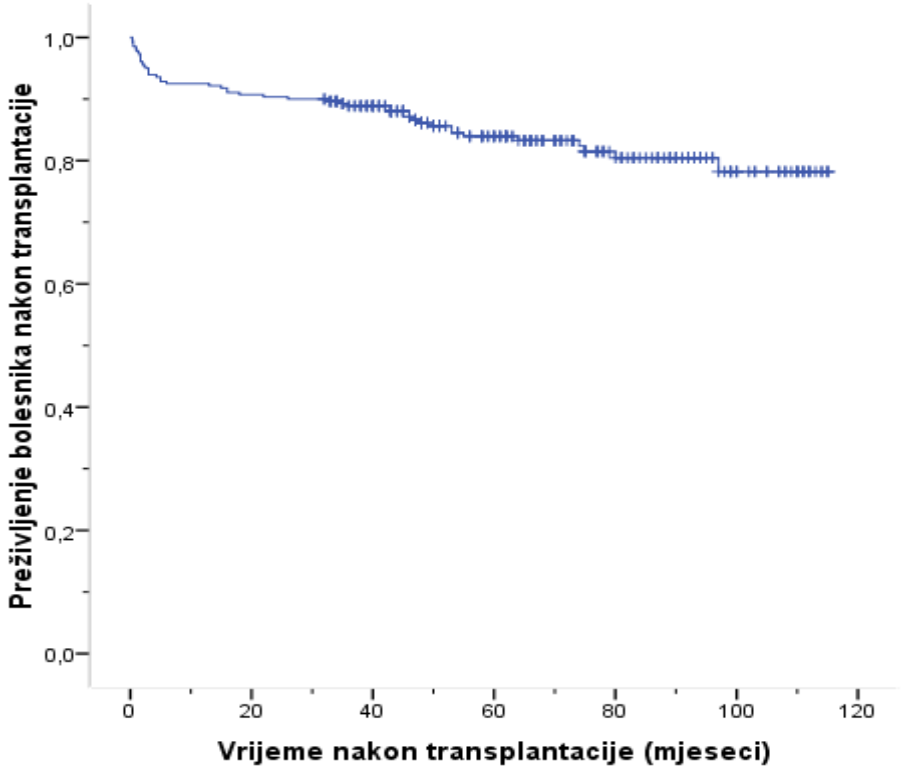
Tablica 5b. Značajke primatelja, darivatelja i transplantacije u podskupini liječenoj dijalizom prije transplantacije u usporedbi s preemptivnom podskupinom

	Dijaliza prije transplantacije N=270	Preemptivna n=10	P vrijednost
Dob primatelja (godine)	48.31±11.99	41.20±14.35	.06
Spol primatelja (m/ž) (%)	62/38	60/40	.43
Primateljev BMI (kg/m2)	25.34±4.55	25.90±3.60	.725
Dob darivatelja (godine)	45.57±14.47	54.50+.7.95	.06
Umrli/živi darivatelj (%)	85/15	0/100	.00
Darivateljev BMI (kg/m2)	25.66±4.22	27.05±3.70	.32
Bubreg/SPKT (%)	81/19	100/0	.00
Trajanje hospitalizacije (dani)	20.64±15.68	15.20±4.80	.27

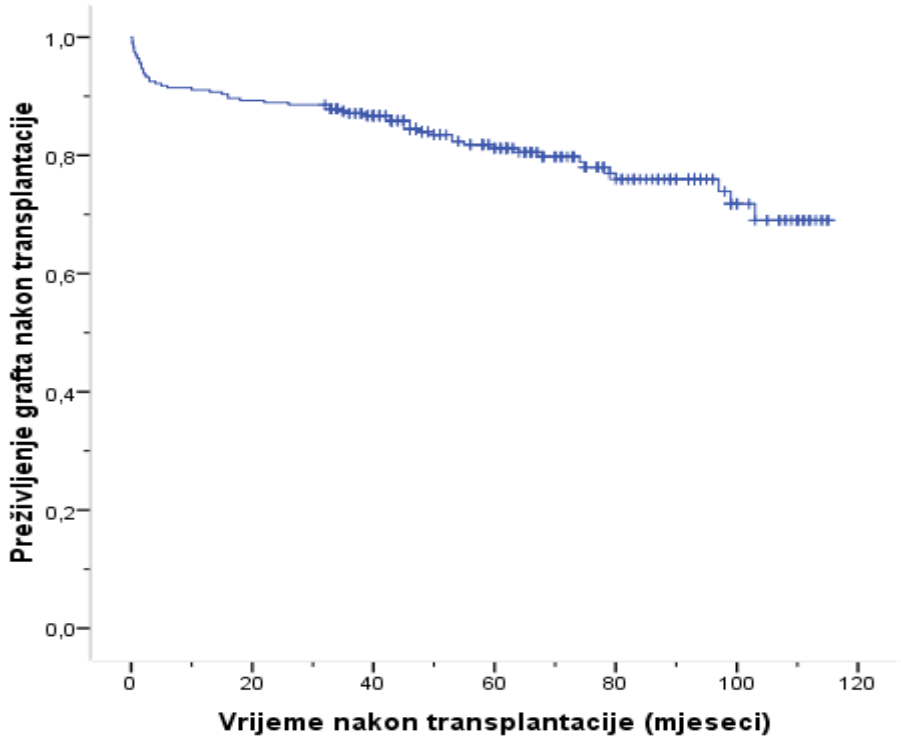
5.2 Preživljenje bolesnika i grafta u odnosu na tip dijalize prije transplantacije

U praćenom razdoblju od 01.01.2007. do 01.08.2016.g. je preminuo 51 bolesnik dok su 64 bolesnika izgubila bubreg. U analizu preživljenja je uključeno i 18 bolesnika koji su zbog nepotpune medicinske dokumentacije bili isključeni iz studije. Prema Kaplan Meier krivulji preživljenja petogodišnje preživljenje bolesnika iznosi 82.9 % (Slika 1) dok preživljenje grafta iznosi 78.5% (Slika 2). Petogodišnje preživljenje grafta cenzurirano za smrt bolesnika iznosi 93.3% (Slika 3). Ako se iz analize isključe bolesnici s nepotpunom medicinskom dokumentacijom (5 smrtnih ishoda, dva gubitka grafta te 11 osoba bez smrtnog ishoda ili gubitka grafta) rezultati za petogodišnje preživljenje bolesnika, petogodišnje preživljenje grafta te petogodišnje preživljenje grafta cenzurirano za smrt bolesnika iznose 83.6, 79.6 te 93.9%.

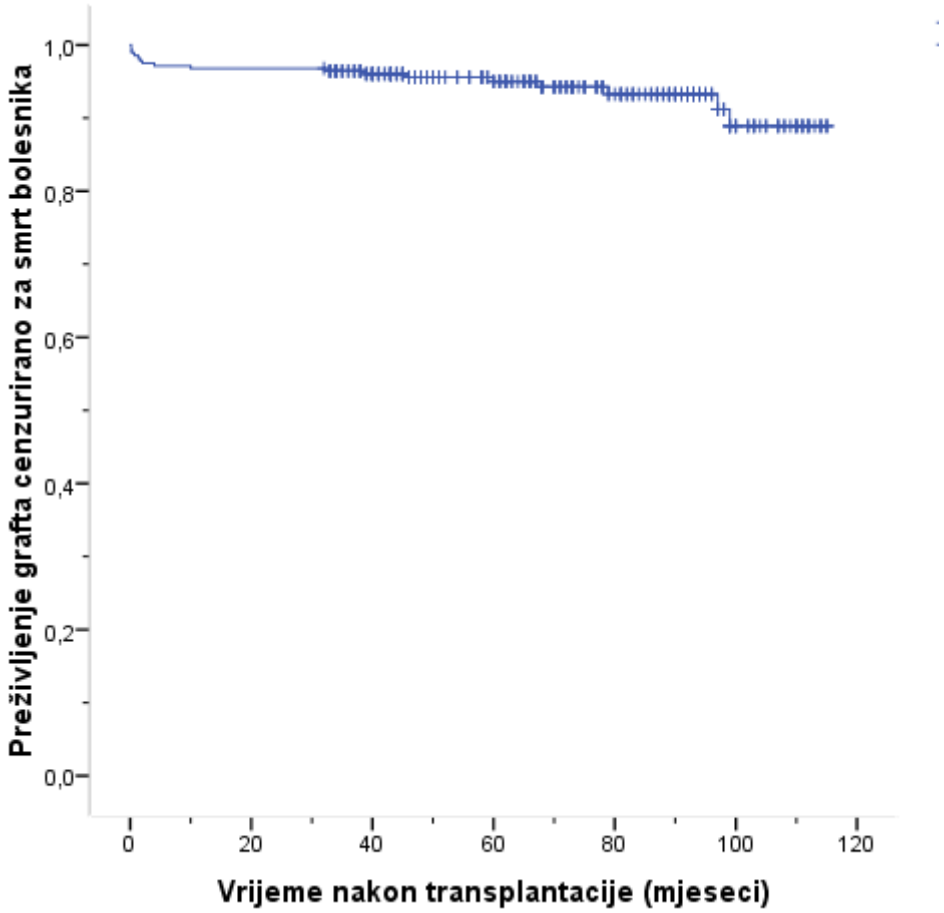
Slika 1. Preživljenje bolesnika nakon transplantacije



Slika 2. Preživljenje grafta nakon transplantacije



Slika 3. Preživljenje grafta cenzurirano za smrt bolesnika

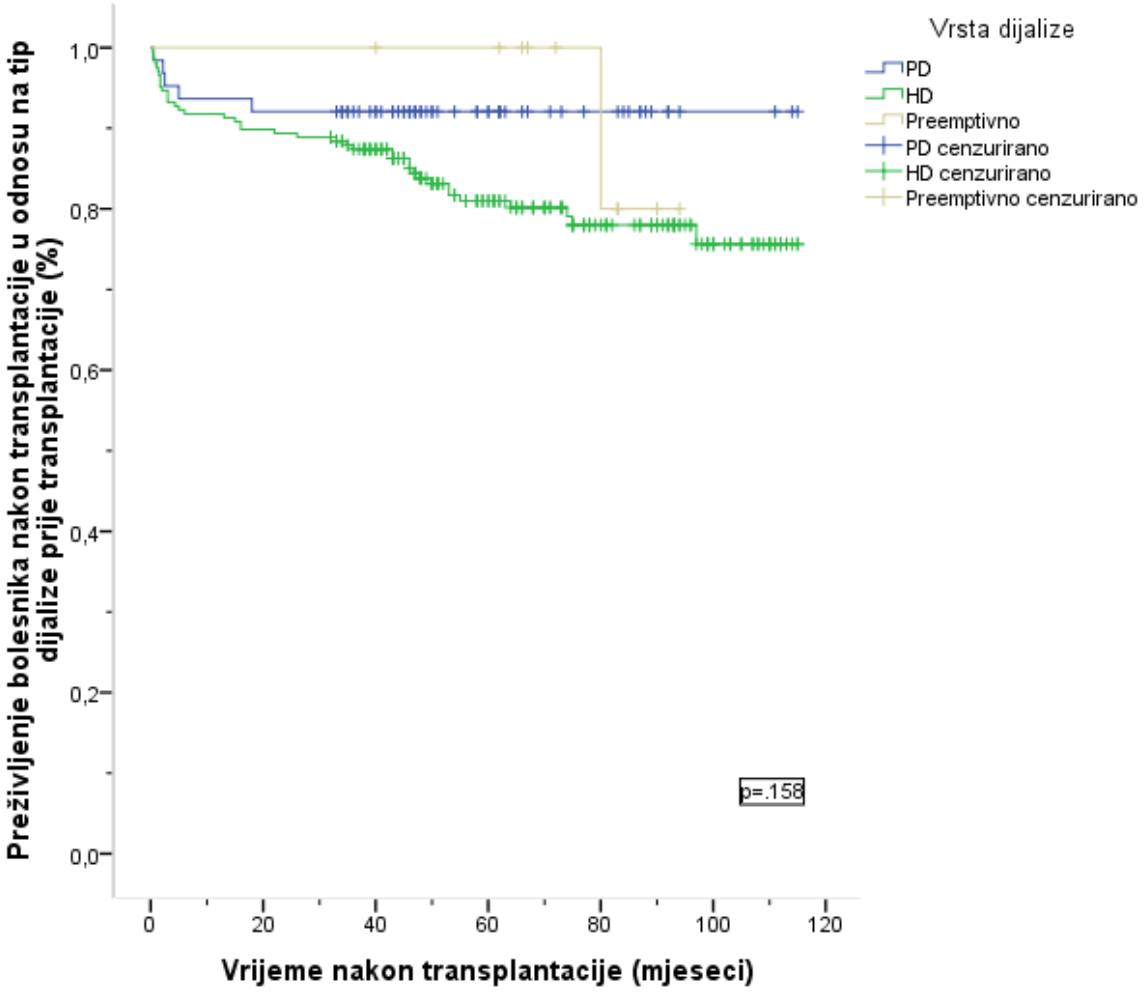


U odnosu na tip dijalize prije transplantacije nije bilo statistički značajne razlike u preživljenju bolesnika (p=.09), preživljenju bubrega (p=.19) te u preživljenju grafta cenzuriranom za smrt bolesnika (p=.16), iako postoji tendencija boljih ishoda u bolesnika koji su imali preemptivnu transplantaciju ili su bili prethodno liječeni PD u usporedbi s HD. Prema Kaplan Meier krivulji preživljenja petogodišnje preživljenje za bolesnike koji su prije transplantacije bili na PD iznosi 92.1 %. Za bolesnike koji su prije transplantacije bili na HD petogodišnje preživljenje iznosi 80.6% (p=0.09 vs.HD). Petogodišnje preživljenje za bolesnike koji nisu bili na nadomjesnom bubrežnom liječenju prije transplantacije iznosi 100% (Slika 4). Petogodišnje preživljenje grafta u odnosu na tip dijalize prije transplantacije iznosi 86.5%, 77.1% te 100% za bolesnike koji su prije transplantacije bili na peritonejskoj dijalizi, hemodijalizi te za bolesnike koji nisu bili na nadomjesnom bubrežnom liječenju prije transplantacije (Slika 5). Petogodišnje preživljenje grafta cenzurirano za smrt bolesnika iznosi 95.2%, 93.4% te 100% za bolesnike koji su prije transplantacije bili na peritonejskoj dijalizi, hemodijalizi te za bolesnike koji nisu bili na nadomjesnom bubrežnom liječenju prije transplantacije (Slika 6).

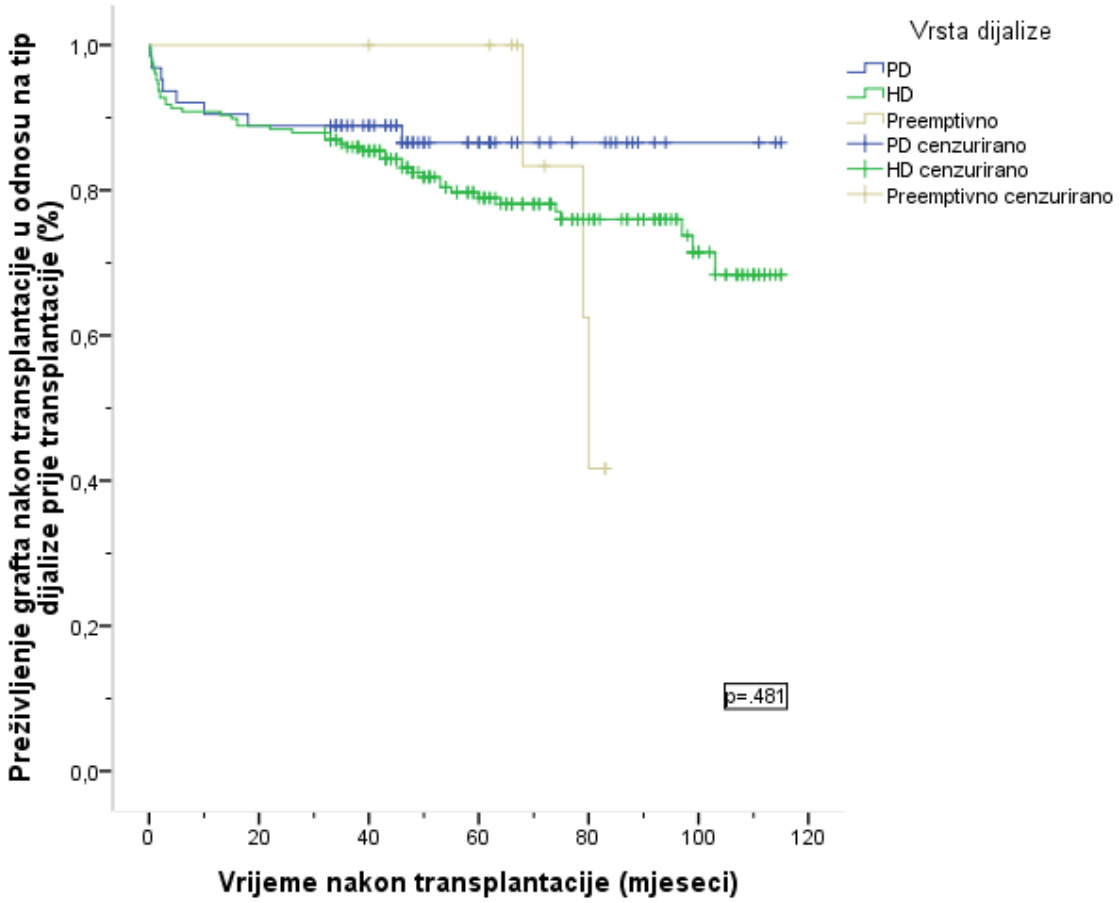
Ako se iz analize isključe bolesnici s nepotpunom medicinskom dokumentacijom (5 smrtnih ishoda, dva gubitka grafta te 11 osoba bez smrtnog ishoda ili gubitka grafta) rezultati za petogodišnje preživljenje bolesnika koji su prije transplantacije bili na PD, HD i bez dijalize iznosi 92, 80 te 100%. Petogodišnje preživljenje grafta kod bolesnika koji su prije transplantacije bili na PD, HD i bez dijalize iznosi 87.3, 77.8 te 100%. Petogodišnje preživljenje grafta cenzurirano za smrt bolesnika kod bolesnika koji su prije transplantacije bili na PD, HD i bez dijalize iznosi 95.2, 94.2 te 100%.

Kako nije bilo statistički značajnih razlika u preživljenju bolesnika, grafta te preživljenju grafta cenzuriranom za smrt bolesnika s obzirom na tip dijalize između cjelokupne kohorte i dijela s kompletnom medicinskom dokumentacijom, u daljnjoj obradi rezultata su uključeni samo bolesnici koji su imali kompletnu medicinsku dokumentaciju.

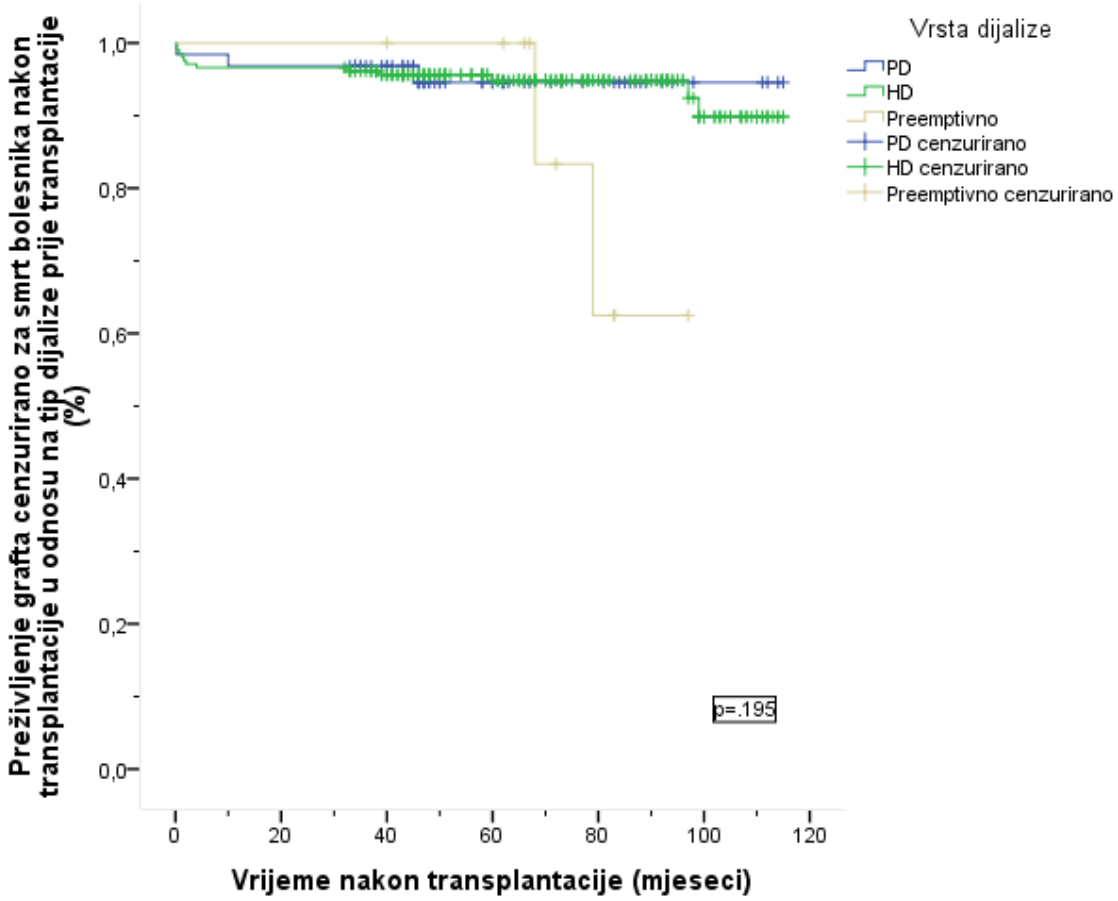
Slika 4. Preživljenje bolesnika nakon transplantacije u odnosu na tip dijalize prije transplantacije



Slika 5. Preživljenje grafta nakon transplantacije u odnosu na tip dijalize prije transplantacije



Slika 6. Preživljenje grafta cenzurirano za smrt bolesnika nakon transplantacije u odnosu na tip dijalize prije transplantacije



5.2.1 Povezanost značajki primatelja, darivatelja i transplantacije s preživljenjem bolesnika

Statistička razlika povezanosti značajki primatelja, darivatelja i transplantacije s preživljenjem bolesnika je testirana t testom i hi-kvadrat testom. Na tablici 6 su prikazane samo one značajke čija je analiza dosegla razinu statističke značajnosti. Varijable čija je vrijednost iznosila $p \leq 0.10$ uključene su u multivarijatnu analizu.

Tablica 6. Izdvojene značajke primatelja, darivatelja i transplantacije u odnosu na preživljenje bolesnika

		Umrli N=46	Živi N=234	P vrijednost
Dob primatelja (godine)		54,35±12,10	46,82±11,77	.01
Steroidi nakon transplantacije (%)	Da	80	65	.05
	Ne	20	35	
Odgođena funkcija grafta (%)	Da	65	36	.00
	Ne	35	64	
Intraabdominalna infekcija (%)	Da	17	6	.01
	Ne	83	94	
Sepsa (%)	Da	26	9	.00
	Ne	74	91	

Vrsta darivatelja, dob darivatelja, BMI darivatelja, BMI primatelja, spol primatelja, duljina boravka na dijalizi, vrijeme hladne i tople ishemije te vrsta transplantacije nisu bili povezani s preživljenjem bolesnika (rezultati nisu prikazani u tablici). Također, mokraćna infekcija i infekcija rane nisu bile povezane s preživljenjem bolesnika.

U multivarijatnoj analizi značajki primatelja, darivatelja i transplantacije u odnosu na preživljenje bolesnika je vidljivo da su dob primatelja i odgođena funkcija grafta (granično) neovisni čimbenici rizika za smrt bolesnika (Tablica 7a). U tablici 7a vrsta dijalize prije transplantacije je namjerno uvrštena iako u univarijatnoj analizi nije bila statistički značajna u odnosu na preživljenje jer je vrsta dijalize prije transplantacije jedan od specifičnih ciljeva studije.

Tablica7a. Multivarijatna logistička regresija povezanosti značajki primatelja, darivatelja i transplantacije s preživljenjem bolesnika

Model	Exp B	95% C.I.za EXP(B)		P vrijednost
		Najniža	Najviša	
Dob primatelja	1.052	1.020	1.086	.001
Vrsta dijalize prije transplantacije	1.053	.836	1.326	.663
Steroidi nakon transplantacije	.825	.332	2.049	.678
Odgođena funkcija grafta	.456	.207	1.003	.051
Intraabdominalna infekcija	.384	.137	1.074	.068
Sepsa	.473	.196	1.143	.096
Konstanta	.044			.054

U tablici 7b vrsta dijalize prije transplantacije izostavljena je iz multivarijatne analize. Nije došlo do značajnih promjena u rezultatima.

Tablica 7b. Multivarijatna logistička regresija značajki primatelja, darivatelja i transplantacije u odnosu na preživljenje bolesnika				
Model	Exp B	95% C.I.za EXP(B)		P vrijednost
		Najniža	Najviša	
Dob primatelja (godine)	1.052	1.019	1.086	.002
Steroidi nakon transplantacije	.826	.333	2.052	.681
Odgođena funkcija grafta	.463	.211	1.015	.055
Intraabdominalna infekcija	.381	.137	1.064	.066
Sepsa	.465	.193	1.121	.088
Konstanta	.073			.008

5.2.2 Povezanost značajki primatelja, darivatelja i transplantacije s preživljenjem grafta

Statistička razlika utjecaja značajki primatelja, darivatelja i transplantacije na preživljenje grafta je testirana Mann-Whitneyevim testom odnosno χ^2-testom (Tablica 8). Varijable čija je vrijednost iznosila $p \leq 0.10$ uključene su u multivarijatnu analizu.

Tablica 8. Izdvojene značajke primatelja, darivatelja i transplantacije u odnosu na preživljenje grafta

		Gubitak presatka	Funkcionirajući presadak	P vrijednost
Dob primatelja (godine)		52.63±12.464	46.88±11.78	.01
Dob darivatelja (godine)		49.13±14.69	45.08±14.216	.06
Odgođena funkcija grafta (%)	Da	61	36	.00
	Ne	39	64	
Steroidi nakon transplantacije (%)	Da	84	64	.00
	Ne	16	36	
Intraabdominalna infekcija (%)	Da	16	6	.02
	Ne	84	94	
Sepsa (%)	Da	26	8	.00
	Ne	74	92	

Vrsta darivatelja, BMI darivatelja, BMI primatelja, spol primatelja, duljina boravka na dijalizi, vrijeme hladne i tople ishemije te vrsta transplantacije nisu bili povezani s preživljenjem grafta (rezultati nisu prikazani u tablici). Također, mokraćna infekcija i infekcija rane nakon transplantacije nisu bile povezane s preživljenjem grafta.

U multivarijatnoj analizi značajki primatelja, darivatelja i transplantacije u odnosu na preživljenje grafta je vidljivo da je dob primatelja neovisni čimbenik rizika za gubitak grafta (Tablica 9a). Odgođena funkcija grafta, intraabdominalna infekcija i sepsa nakon transplantacije su granično statistički značajne (<.10). U tablici 9a vrsta dijalize prije transplantacije je namjerno uvrštena iako u univarijatnoj analizi nije bila statistički značajna jer je vrsta dijalize prije transplantacije jedan od specifičnih ciljeva studije.

Tablica 9a. Multivarijatna logistička regresija značajki primatelja, darivatelja i transplantacije u odnosu na preživljenje grafta

Model	Exp B	95% C.I.za EXP(B)		P vrijednost
		Najniža	Najviša	
Dob primatelja (godine)	1.050	1.014	1.087	.006
Dob darivatelja (godine)	1.005	.977	1.034	.709
Odgođena funkcija grafta (%)	.489	.221	1.079	.077
Steroidi nakon transplantacije	.815	.324	2.048	.663
Intraabdominalna infekcija	.362	.128	1.024	.055
Sepsa	.454	.187	1.099	.080
Vrsta dijalize prije transplantacije	.236	.040	1.388	.110
Konstanta	.476			.534

U tablici 9b, u kojoj je vrsta dijalize prije transplantacije izostavljena kao neovisna varijabla, dob primatelja i sepsa nakon transplantacije statistički su značajno povezane s preživljenjem grafta nakon transplantacije.

Tablica 9b. Multivarijatna logistička regresija značajki primatelja, darivatelja i transplantacije u odnosu na preživljenje grafta				
Model	Exp B	95% C.I.za EXP(B)		P vrijednost
		Najniža	Najaviša	
Dob primatelja (godine)	1.035	1.007	1.064	.015
Dob darivatelja (godine)	.469	.200	1.098	.081
Odgođena funkcija grafta (%)	.631	.316	1.260	.192
Steroidi nakon transplantacije	.487	.182	1.304	.152
Intraabdominalna infekcija	.354	.154	.811	.014
Sepsa	1.035	1.007	1.064	.015
Konstanta	.193			.076

5.2.3 Povezanost značajki primatelja, darivatelja i transplantacije s gubitkom grafta cenzuriranim za smrt bolesnika

Slično kao i za preživljenje bolesnika te grafta statistički značajne varijable primatelja, darivatelja i transplantacije na gubitak grafta cenzurirano za smrt bolesnika su prikazane u tablici 10.

Tablica 10. Izdvojene značajke primatelja, darivatelja i transplantacije u odnosu na gubitak grafta cenzurirano za smrt bolesnika

		DA	NE	P vrijednost
Steroidi nakon transplantacije (%)	Da	94	66	.02
	Ne	6	34	
Odgođena funkcija grafta (%)	Da	65	40	.04
	Ne	35	60	
Intraabdominalna infekcija (%)	Da	29	7	.01
	Ne	71	93	
Sepsa (%)	Da	41	10	.00
	Ne	59	90	

Vrsta darivatelja, dob darivatelja, BMI darivatelja, dob primatelja, BMI primatelja, spol primatelja, duljina boravka na dijalizi, vrijeme hladne i tople ishemije te vrsta transplantacije nisu bili povezani s preživljenjem bolesnika (rezultati nisu prikazani u tablici). Također, mokraćna infekcija i infekcija rane nisu bili povezani s preživljenjem bolesnika.

U multivarijatnoj analizi značajki primatelja, darivatelja i transplantacije u odnosu na gubitak grafta cenzurirano za smrt bolesnika vidljivo je da je samo sepsa nakon transplantacije bila neovisni čimbenik rizika za gubitak grafta cenzurirano za smrt bolesnika. Intraabdominalna infekcija nakon transplantacije je bila granično statistički značajna (p<.10). U tablici 11a vrsta dijalize prije transplantacije je namjerno uvrštena iako nije bila statistički značajna u univarijatnoj analizi jer je vrsta dijalize prije transplantacije jedan od specifičnih ciljeva studije.

Tablica 11a. Multivarijatna logistička regresija značajki primatelja, darivatelja i transplantacije u odnosu na gubitak grafta cenzurirano za smrt bolesnika

Model	Exp B	95% C.I.za EXP(B)		P vrijednost
		Najniža	Najviša	
Odgođena funkcija grafta	.557	.157	1.981	.366
Steroidi nakon transplantacije	.131	.014	1.212	.073
Intraabdominalna infekcija	.343	.093	1.259	.107
Sepsa	.239	.074	.770	.017
Vrsta dijalize prije transplantacije	.115	.011	1.195	.070
Konstanta	7.663			.111.

U tablici 11b vrsta dijalize prije transplantacije je izostavljena iz multivarijatne analize što nije značajno promijenilo rezultate iako je uočljiva tendencija boljeg preživljenja bubrega cenzuriranog za smrt u bolesnika koji su predhodno liječeni peritonejskom dijalizom.

Tablica 11b. Multivarijatna logistička regresija analiza značajki primatelja, darivatelja i transplantacije u odnosu na gubitak grafta cenzurirano za smrt bolesnika				
Model	Exp B	95% C.I.zaEXP(B)		P vrijednost
		Najniža	Najviša	
Odgođena funkcija grafta	.786	.254	2.437	.677
Steroidi nakon transplantacije	.171	.021	1.416	.101
Intraabdominalna infekcija	.316	.091	1.103	.071
Sepsa	.219	.070	.688	.009
Konstanta	.832			.767

5.3 Incidencija urinarnih infekcija, infekcija rane, intraabdominalnih infekcija i sepse u prva tri mjeseca nakon transplantacije u odnosu na tip dijalize prije transplantacije

Incidencija svih infekcija u prva tri mjeseca nakon transplantacije je iznosila 58.9%. Ukupna učestalost infekcija kod bolesnika koji su prije transplantacije bili na PD je iznosila 65.1%, dok je u bolesnika koji su prije transplantacije bili na HD iznosila 57% (p=n.s.). Učestalost infekcija kod bolesnika koji nisu bili na nadomjesnom bubrežnom liječenju prije transplantacije je iznosila 60%.

Očekivano, kada se infekcije podijele prema mjestu infekcije (infekcija rane, intraabdominalna infekcija, sepsa, urinarna infekcija i asimptomatska infekcija) urinarna infekcija je najčešća te iznosi 48.9%. Sve infekcije prema mjestu nastanka su prikazane u tablici 12.

Tablica 12. Učestalost infekcija prema mjestu infekcije

	Postotak (%)
Infekcija rane	8.3
Intraabdominalna infekcija	7.7
Sepsa	11.1
Urinarna infekcija	46.2
Asimptomatska infekcija	26.8

U tablici 13 su prikazane učestalosti infekcija prema mjestu nastanka s obzirom na tip dijalize prije transplantacije.

Tablica 13. Povezanost infekcija prema mjestu infekcije prema tipu dijalize prije transplantacije			
	Postotak (%)		P vrijednost
	PD	HD	
Infekcija rane	13	8	.32
Intraabdominalna infekcija	10	8	.61
Sepsa	10	12	.66
Urinarna infekcija	52	48	.57
Asimptomatska infekcija	33	27	.34

5.3.1 Povezanost značajki primatelja, darivatelja i transplantacije i učestalosti infekcija

U tablici 14 su izdvojene univarijatno statistički značajne značajke primatelja, darivatelja i transplantacije s obzirom na učestalost infekcija.

Tablica 14. Povezanost izdvojenih značajki primatelja, darivatelja i transplantacije s učestalošću infekcija

		S infekcijom	Bez infekcije	P vrijednost
Dob darivatelja (godine)		44.64±14.63	47.68±13.88	.08
BMI primatelja (kg/m^2)		25.00±4.31	25.88±4.76	.10
Spol primatelja (%)	m	55	73	.00
	ž	45	27	
Vrsta transplantacije (%)	Bubreg	76	90	.00
	SPKT	24	10	
Tip darivatelja (%)	Umrli	86	77	.04
	Živi	14	23	
Odgođena funkcija grafta (%)	Da	46	34	.04
	Ne	54	66	
Tip dijalize prije transplantacije	PD	65	35	.51
	HD	57	43	
	Bez dijalize	60	40	

Nakon uvrštenja statistički značajnih varijabli u multivarijatnu statističku regresiju samo su spol primatelja, odgođena funkcija grafta te vrsta transplantacije ostali statistički značajni. Kao i za preživljenje bolesnika, grafta te gubitak grafta cenzuriran za smrt bolesnika u tablici 15a smo namjerno stavili tip dijalize prije transplantacije iako to nije bila statistički značajna varijabla u univarijatnoj analizi, jer je utjecaj tipa dijalize prije transplantacije jedan od specifičnih ciljeva ove studije.

Tablica 15a. Multivarijatna logistička regresija povezanosti značajki primatelja, darivatelja i transplantacije s pojavom infekcije nakon transplantacije

Model	Exp B	95% C.I.za EXP(B)		P vrijednost
		Najniža	Najviša	
Dob darivatelja (godine)	1.006	.982	1.032	.614
BMI primatelja (kg/m^2)	.960	.902	1.021	.193
Spol primatelja (m/ž)	.459	.267	.789	.005
Vrsta transplantacije	.345	.155	.768	.009
Tip darivatelja	1.326	.596	2.950	.489
Odgođena funkcija grafta	.456	.257	.809	.007
Vrsta dijalize prije transplantacije	.639	.134	3.049	.574
Konstanta	32.376			.002

U tablici 15b vrsta dijalize prije transplantacije je izbačena iz multivarijatne dijalize. Nije došlo do značajnih promjena u rezultatima.

Tablica 15b. Multivarijatna logistička regresija povezanosti značajki primatelja, darivatelja i transplantacije s pojavom infekcije nakon transplantacije				
Model	Exp B	95% C.I.za EXP(B)		P vrijednost
		Najniža	Najviša	
Dob darivatelja (godine)	1.006	.982	1.031	.623
BMI primatelja (kg/m^2)	.963	.906	1.024	.229
Spol primatelja (m/ž)	.459	.268	.786	.005
Vrsta transplantacije	.340	.153	.756	.008
Tip darivatelja	1.237	.598	2.561	.566
Odgođena funkcija grafta	.503	.290	.873	.015
Konstanta	14.584			.003

5.3.2 Povezanost značajki primatelja, darivatelja i transplantacije s učestalošću urinarnih infekcija

Urinarne infekcije su bile najčešće infekcije u prva tri mjeseca nakon transplantacije. Dijagnosticirane su u 46% bolesnika. Nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti urinarnih infekcija s obzirom na tip dijalize prije transplantacije p=0.57. U tablici 16 su izdvojene značajke primatelja, darivatelja i transplantacije na učestalost urinarnih infekcija.

Tablica 16. Povezanost izdvojenih značajki primatelja, darivatelja i transplantacije s učestalošću urinarnih infekcija

		infekcija DA	infekcija NE	P vrijednost
BMI primatelja (kg/m2)		24.86±4.26	25.84±4.70	.07
Spol primatelja (%)	M	52	72	.00
	Ž	48	28	
Vrsta transplantacije (%)	Bubreg	77	87	.03
	SPKT	23	13	
Tip dijalize prije transplantacije (%)	PD	52	48	.61
	HD	47	53	
	Bez dijalize	60	40	

Nakon uvrštenja statistički značajnih varijabli u multivarijatnu statističku regresiju samo je spol primatelja ostao statistički značajan (Tablica 17a). U tablici 17a vrsta dijalize prije transplantacije je namjerno stavljena zbog specifičnih ciljeva studije.

Tablica 17a. Multivarijatna logistička regresija povezanosti značajki primatelja,darivatelja i transplantacije s pojavom urinarnih infekcija nakon transplantacije

Model	Exp B	95% C.I.za EXP(B)		P vrijednost
		Najniža	Najviša	
BMI primatelja (kg/m2)	.971	.919	1.027	.301
Spol primatelja (m/ž)	.456	.275	.757	.002
Vrsta transplantacije	.569	.297	1.090	.089
Vrsta dijalize prije transplantacije	.622	.154	2.508	.504
Konstanta	9.180			.027

U tablici 17b vrsta dijalize prije transplantacije je izostavljena iz multivarijatne dijalize. Nije došlo do značajnih promjena u rezultatima.

Tablica 17b. Multivarijatna logistička regresija povezanosti značajki primatelja, darivatelja i transplantacije s pojavom urinarnih infekcija nakon transplantacije				
Model	Exp B	95% C.I.za EXP(B)		P vrijednost
		Najniža	Najviša	
BMI primatelja (kg/m2)	.972	.919	1.027	.310
Spol primatelja (m/ž)	.455	.275	.754	.002
Vrsta transplantacije	.575	.302	1.097	.093
Konstanta	5.152			.025

5.3.3 Povezanost značajki primatelja, darivatelja i transplantacije s učestalošću infekcija rane

Infekciju rane je imalo oko 8 % bolesnika u prva tri mjeseca nakon transplantacije. Nije bilo značajne statističke razlike u učestalosti infekcija rane s obzirom na tip dijalize prije transplantacije p=0.32. U tablici 18 su izdvojene značajke primatelja, darivatelja i transplantacije s obzirom na učestalost infekcije rane.

Tablica 18. Povezanost izdvojenih značajki primatelja, darivatelja i transplantacije s učestalošću infekcija rane

		infekcija DA	infekcija NE	P vrijednost
Dob darivatelja (godine)		40.54±17.30	46.40±14.01	.06
Steroidi (%)	Da	96	65	.00
	Ne	4	35	
Vrsta transplantacije (%)	Bubreg	52	82	.00
	SPKT	48	18	
Tip darivatelja (%)	Umrli	96	78	.02
	Živi	4	22	
Odgođena funkcija grafta (%)	Da	60	4	.04
	Ne	40	96	
Tip dijalize prije transplantacije	PD	13	87	.33
	HD	8	92	
	Bez dijalize	0	100	

Nakon uvrštenja statistički značajnih varijabli u multivarijatnu statističku regresiju samo je tip transplantacije ostao statistički značajan u odnosu na pojavu infekcije rane (Tablica 19a). U tablici 19a vrsta dijalize prije transplantacije je namjerno ubačena zbog specifičnih ciljeva studije.

Tablica 19a. Multivarijatna logistička regresija povezanosti značajki primatelja, darivatelja i transplantacije s pojavom infekcija rane nakon transplantacije

Model	Exp B	95% C.I.for EXP(B)		P vrijednost
		Lower	Upper	
Steroidi	.132	.016	1.068	.058
Vrsta transplantacije	.221	.085	.579	.002
Tip darivatelja	1.490	.174	12.783	.716
Odgođena funkcija grafta	.460	.162	1.303	.144
Vrsta dijalize prije transplantacije	1.506	.000	.	1.000
Konstanta	.000			.999

U tablici 19b vrsta dijalize prije transplantacije je izbačena iz multivarijatne dijalize. Nije došlo do značajnih promjena u rezultatima.

Tablica 19b. Multivarijatna logistička regresija povezanosti značajki primatelja, darivatelja i transplantacije s pojavom infekcija rane nakon transplantacije				
Model	Exp B	95% C.I.for EXP(B)		P vrijednost
		Lower	Upper	
Steroidi	.138	.017	1.103	.062
Vrsta transplantacije	.225	.087	.581	.002
Tip darivatelja	2.128	.253	17.885	.487
Odgođena funkcija grafta	.564	.213	1.493	.249
Konstanta	.000			.997

5.3.4 Povezanost značajki primatelja, darivatelja i transplantacije s učestalošću intraabdominalnih infekcija

Intraabdominalnu infekciju je imalo oko 8 % bolesnika u prva tri mjeseca nakon transplantacije. Nije bilo značajne statističke razlike u učestalosti intraabdominalnih infekcija s obzirom na tip dijalize prije transplantacije (p=0.61). U tablici 20 su izdvojene značajke primatelja, darivatelja i transplantacije povezane s učestalošću infekcije rane.

Tablica 20. Povezanost izdvojenih značajki primatelja, darivatelja i transplantacije s učestalošću intraabdominalnih infekcija

		infekcija DA	infekcija NE	P vrijednost
Dob darivatelja (godine)		39.91±14.80	46.44±14.25	.03
Steroidi (%)	Da	87	66	.04
	Ne	13	34	
Spol primatelja (%)	m	35	65	.01
	ž	65	35	
Vrsta transplantacije (%)	Bubreg	48	84	.03
	SPKT	52	16	
Odgođena funkcija grafta (%)	Da	61	39	.04
	Ne	39	61	
Tip dijalize prije transplantacije	PD	10	90	.88
	HD	8	92	
	Bez dijalize	10	90	

Nakon uvrštenja statistički značajnih varijabli u multivarijatnu statističku regresiju statistički značajne varijable koje su ostale su spol primatelja, vrsta transplantacije i odgođena funkcija grafta (Tablica 21a). U tablici 21a vrsta dijalize prije transplantacije je namjerno stavljena zbog specifičnih ciljeva studije.

Tablica 21a. Multivarijatna logistička regresija povezanosti značajki primatelja, darivatelja i transplantacije s pojavom intraabdominalnih infekcija nakon transplantacije

Model	Exp B	95% C.I.za EXP(B)		P vrijednost
		Najniža	Najviša	
Dob darivatelja (godine)	1.023	.975	1.073	.361
Steroidi	.388	.088	1.712	.211
Spol primatelja (m/ž)	.224	.082	.610	.003
Vrsta transplantacije	.094	.028	.314	.000
Odgođena funkcija grafta	.230	.074	.716	.011
Vrsta dijalize prije transplantacije	.193	.015	2.459	.205
Konstanta	6.012			.275

U tablici 21b vrsta dijalize prije transplantacije je izostavljena iz multivarijatne dijalize. Nije došlo do značajnih promjena u rezultatima.

Tablica 21b. Multivarijatna logistička regresija povezanosti značajki primatelja, darivatelja i transplantacije s pojavom intraabdominalnih infekcija nakon transplantacije				
Model	Exp B	95% C.I.za EXP(B)		P vrijednost
		Naniža	Najviša	
Dob darivatelja (godine)	1.020	.972	1.069	.421
Steroidi	.506	.125	2.041	.338
Spol primatelja (m/ž)	.249	.095	.658	.005
Vrsta transplantacije	.110	.035	.347	.000
Odgođena funkcija grafta	.299	.103	.863	.026
Konstanta	.647			.701

5.3.5 Povezanost značajki primatelja, darivatelja i transplantacije s učestalošću sepse

Sepsu je imalo oko 11 % bolesnika u prva tri mjeseca nakon transplantacije. Nije bilo značajne statističke razlike u učestalosti sepse s obzirom na tip dijalize prije transplantacije p=0.66. U tablici 22 su prikazane izdvojene značajke primatelja, darivatelja i transplantacije u odnosu na učestalost sepse.

Tablica 22. Povezanost izdvojenih značajki primatelja, darivatelja i transplantacije s učestalošću sepse

		infekcija DA	infekcija NE	P vrijednost
Dob primatelja (godine)		52.09±12.35	47.51±12.02	.04
BMI primatelja (kg/m2)		27.27±4.67	25.10±4.44	.01
Odgođena funkcija grafta (%)	Da	70	37	.00
	Ne	30	63	
Tip dijalize prije transplantacije	PD	10	90	.61
	HD	12	88	
	Bez dijalize	20	80	

Nakon uvrštenja statistički značajnih varijabli u multivarijatnu statističku regresiju samo je odgođena funkcija grafta ostala statistički značajna varijabla za rizik od sepse nakon transplantacije (Tablica 23a). U tablici 23a vrsta dijalize prije transplantacije je namjerno uključena zbog specifičnih ciljeva studije.

Tablica 23a. Multivarijatna logistička regresija povezanosti značajki primatelja, darivatelja i transplantacije s pojavom sepse nakon transplantacije

Model	Exp B	95% C.I.za EXP(B)		P vrijednost
		Najniža	Najviša	
Dob darivatelja (godine)	1.016	.981	1.052	.365
BMI primatelja (kg/m2)	1.078	.988	1.176	.093
Odgođena funkcija grafta	.263	.111	.620	.002
Vrsta dijalize prije transplantacije	.279	.044	1.783	.177
Konstanta	.119			.221

U tablici 23b vrsta dijalize prije transplantacije je izostavljena iz multivarijatne dijalize. Nije došlo do značajnih promjena u rezultatima.

Tablica 23b. Multivarijatna logistička regresija povezanosti značajki primatelja, darivatelja i transplantacije s pojavom sepse nakon transplantacije				
Model	Exp B	95% C.I.za EXP(B)		P vrijednost
		Najniža	Najviša	
Dob darivatelja (godine)	1.013	.978	1.049	.462
BMI primatelja (kg/m2)	1.081	.991	1.178	.079
Odgođena funkcija grafta	.296	.132	.663	.003
Konstanta	.076			.057

5.4 Bubrežna funkcija 6 i 12 mjeseci nakon transplantacije u odnosu na tip dijalize prije transplantacije

Bubrežna funkcija je izračunata prema vrijednosti serumskog kreatinina 6 i 12 mjeseci nakon transplantacije, odnosno preko procjene glomerularne filtracije pomoću MDRD formule (eGFR). Srednja vrijednost kreatinina nakon 6 mjeseci je iznosila 135.82±45.42 µmol/L s medijanom 128 µmol/L. Srednja vrijednost eGFR nakon 6 mjeseci je iznosila 58.85±20.88 ml/min s medijanom 57 ml/min.

Srednja vrijednost kreatinina nakon 12 mjeseci je iznosila 134.60±51.75 µmol/L s medijanom 123 µmol/L. Srednja vrijednost eGFR nakon 12 mjeseci je iznosila 60.53±20.88 ml/min s medijanom 58 ml/min.

Tip dijalize prije transplantacije je bio statistički značajna varijabla s obzirom na vrijednost eGFR 6 i 12 mjeseci nakon transplantacije, pri čemu su bolesnici koji su prije transplantacije bili na peritonejskoj dijalizi imali bolju bubrežnu funkciju u odnosu na bolesnike na hemodijalizi (Tablica 24a).

Tablica 24a. Povezanost tipa dijalize prije transplantacije s vrijednošću eGFR 6 i 12 mjeseci nakon transplantacije

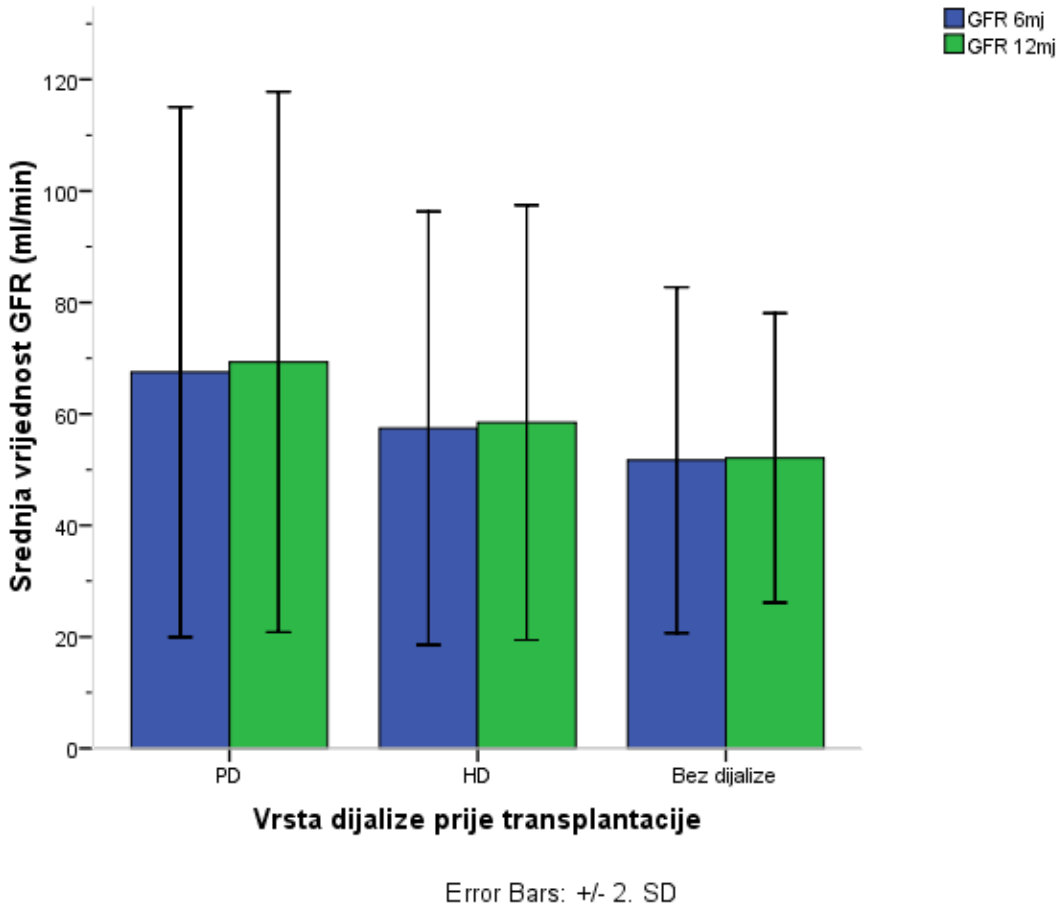
	PD	HD	p vrijednost
eGFR 6 mj. (ml/min)	65.75±24.35	57.14±19.57	.01
eGFR 12 mj. (ml/min)	69.31±24.24	58.44±19.50	.03

U tablici 24b su prikazane vrijednosti eGFR 6 i 12 mjeseci nakon transplantacije u odnosu jesu li ili nisu bolesnici bili na dijalizi prije transplantacije (bolesnici na HD ili PD u odnosu na preemptivno transplantirane). Iako su vrijednosti eGFR 6 i 12 mjeseci nakon transplantacije nešto niže kod bolesnika kojima je učinjena preemptivna transplantacija statistički nije bilo značajne razlike. Podatci iz tablica 24a i 24b su grafički prikazani na slici 7.

Tablica 24b. Usporedba eGFR 6 i 12 mjeseci nakon transplantacije u podskupini s preemptivnom transplantacijom i podskupini liječenoj dijalizom prije transplantacije

	Dijaliza	Bez dijalize	p vrijednost
GFR 6 mj. (ml/min)	59.18±21.09	51.70±15.51	.27
GFR 12 mj. (ml/min)	61.11±20.91	52.10±12.98	.18

Slika 7. Povezanost tipa dijalize s eGFR 6 i 12 mjeseci nakon transplantacije



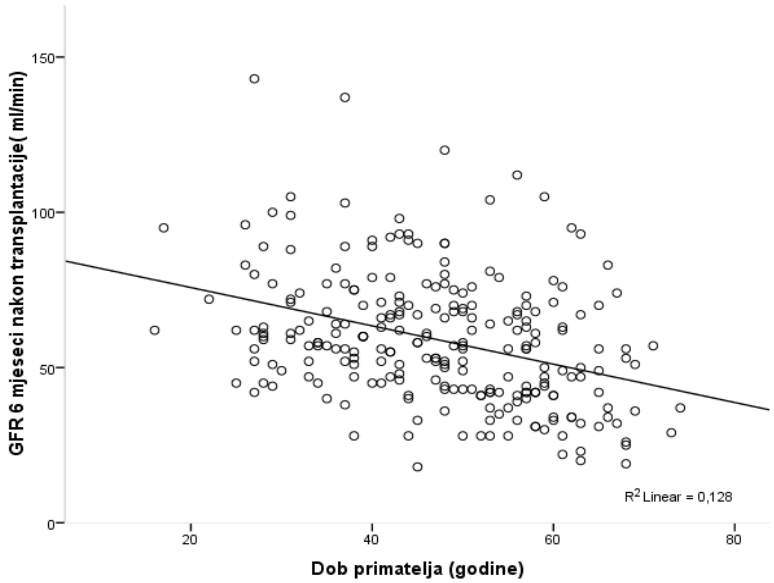
U tablicama 25, 26 i 27 su navedene ostale značajke primatelja, darivatelja i transplantacije koje su bile statistički značajno povezane s eGFR 6 i 12 mjeseci nakon transplantacije.

Tablica 25. Povezanost izdvojenih značajki primatelja s vrijednosti eGFR 6 i 12 mjeseci nakon transplantacije

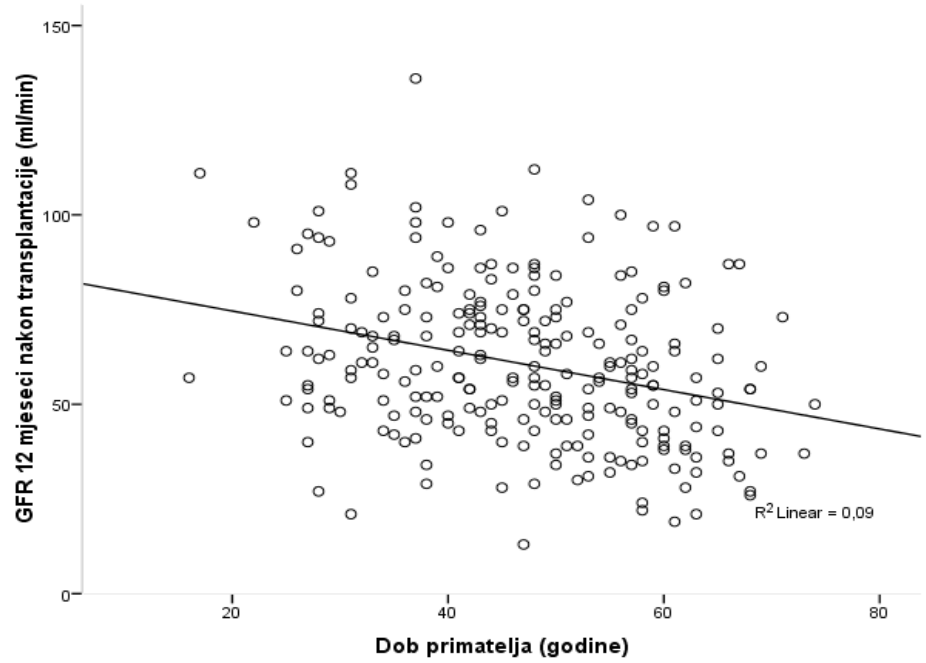
		GFR 6 mj	GFR 12 mj
Dob (godine)	p vrijednost	.00	.03
	Koeficijent korelacije	-.358	-.143
Spol (m/ž)	p vrijednost	.44	.20
	m	58.03±19.17	59.14±19.55
	ž	60.14±23.45	62.70±22.40
Duljina dijalize prije tx (mjeseci)	p vrijednost	.45	.33
	Koeficijent korelacije	-.049	.064

Prema podatcima iz tablice 25 je vidljivo da je starija dob primatelja povezana s lošijom bubrežnom funkcijom. Isto je grafički prikazano na slikama 8 i 9.

Slika 8. Ovisnost GFR 6 mjeseci nakon transplantacije o dobi bolesnika



Slika 9. Ovisnost GFR 12 mjeseci nakon transplantacije o dobi bolesnika



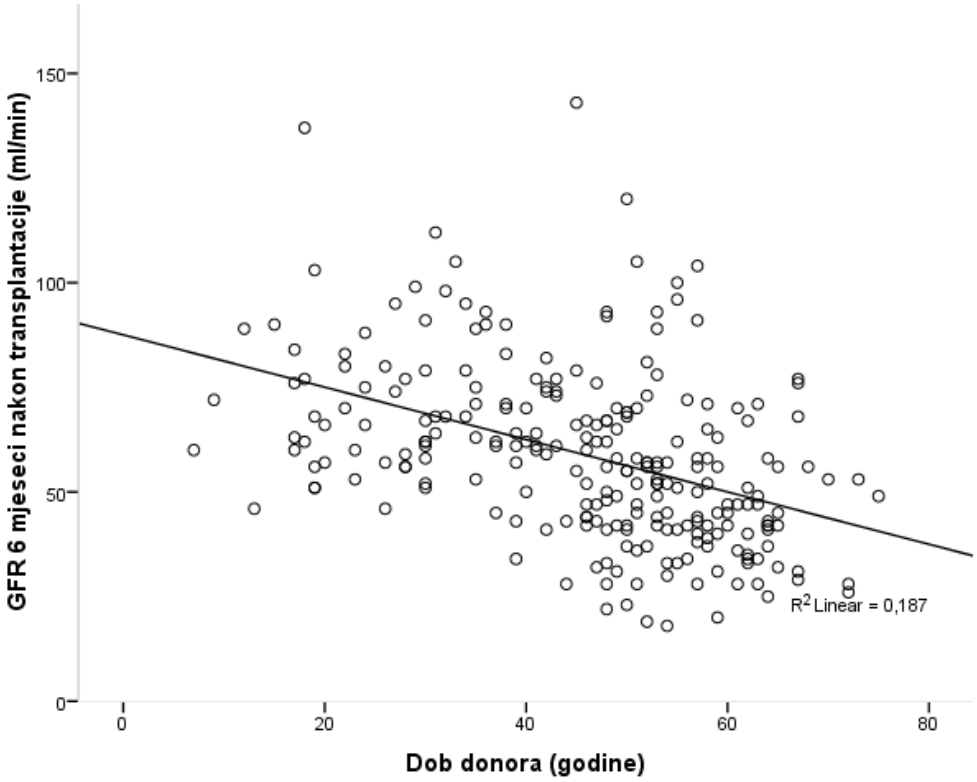
U tablici 26 su prikazane izdvojene značajke darivatelja povezane s vrijednošću eGFR 6 i 12 mjeseci nakon transplantacije.

Tablica 26. Izdvojene značajke darivatelja na vrijednosti GFR 6 i 12 mjeseci nakon transplantacije

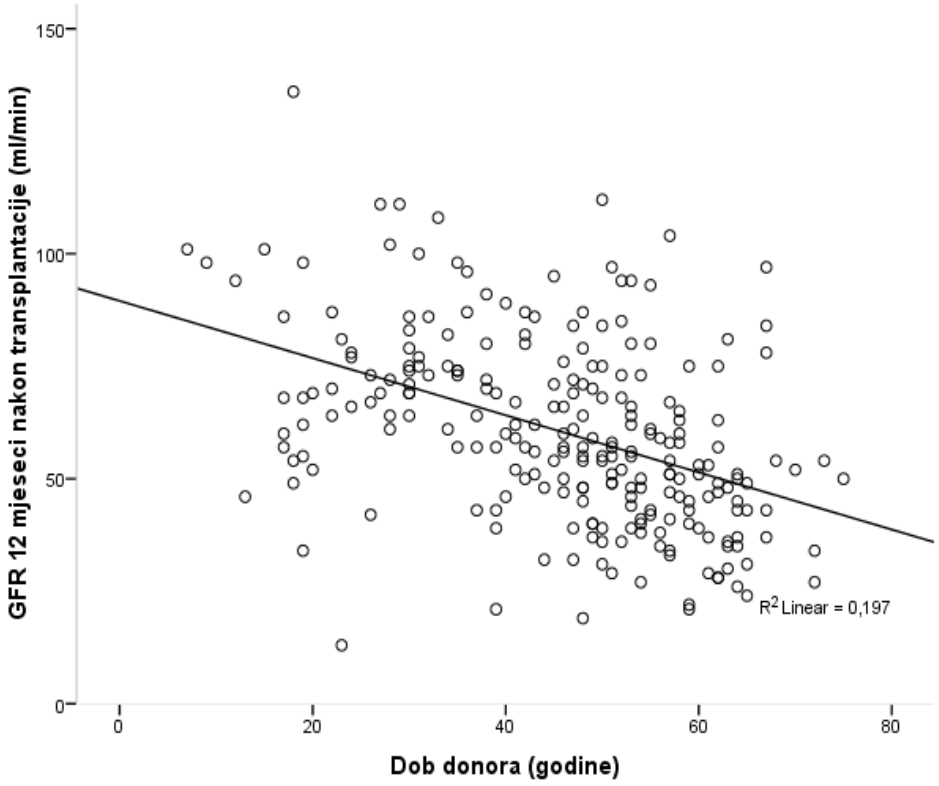
		GFR 6 mj	GFR 12 mj
BMI darivatelja (kg/m2)	P vrijednost	.00	.02
	Koeficijent korelacije	-.204	.158
Dob darivatelja (godine)	P vrijednost	.00	.00
	Koeficijent korelacije	-.432	-.444
eGFR darivatelja (ml/min)	P vrijednost	.01	.01
	Koeficijent korelacije	.224	.179

Indeks tjelesne mase je neovisna varijabla koja je bila povezana s vrijednošću GFR 6 i 12 mjeseci nakon transplantacije iako joj je koeficijent korelacije slab. Slično se može reći i za GFR darivatelja. S druge strane, prema koeficijentu korelacije dob darivatelja umjereno utječe na vrijednost GFR 6 i 12 mjeseci nakon transplantacije. Što je dob darivatelja manja, veća je vrijednost GFR (Slike 10 i 11).

Slika 10. Povezanost dobi darivatelja s eGFR 6 mjeseci nakon transplantacije



Slika 11. Povezanost dobi darivatelja s eGFR 12 mjeseci nakon transplantacije



U tablici 27. su prikazane izdvojene značajke transplantacije povezane s eGFR 6 i 12 mjeseci nakon transplantacije.

Tablica 27. Povezanost izdvojenih značajki transplantacije s vrijednošću eGFR 6 i 12 mjeseci nakon transplantacije			
		GFR 6 mj	GFR 12 mj
Tip transplantacije	P vrijednost	.00	.00
	Bubreg	56.81±20.58	58.40±19.76
	SPKT	69.30±19.46	71.20±23.23
Tip dijalize prije tx	P vrijednost	.01	.00
	PD	65.75±24.35	69.31±24.24
	HD	57.14±19.57	58.44±19.49
	Bez dijalize	51.70±15.51	52.10±12.98
Odgođena funkcija grafta	P vrijednost	.01	.02
	da	54.20±20.03	56.41±20.17
	ne	61.55±20.954	62.88±20.98
Sepsa nakon transplantacije	P vrijednost	.04	.06
	da	49.71±19.44	52.00±19.66
	ne	59.71±20.85	61.27±20.86

Podatci iz univarijatne analize su obrađeni u multivarijatnoj analizi prema vrijednostima eGFR 6 i 12 mjeseci nakon transplantacije (Tablice 28 i 29).

Tablica 28. Multivarijatna linearna regresijska analiza povezanosti značajki primatelja, darivatelja i transplantacije s vrijednošću eGFR 6 mjeseci nakon transplantacije

Model	B	St. error	95% C.I.za EXP(B)		P vrijednost
			Lower	Upper	
Spol primatelja (m/ž)	.734	2.791	-4.771	6.239	.793
Dob primatelja(godine)	-.554	.240	-.259	-.150	.000
Duljina dijalize prije tx (mjeseci)	-.009	.032	-.072	.053	.767
BMI darivatelja (kg/m2)	-.499	.349	-1.188	.190	.155
Dob darivatelja (godine)	-.461	.125	-.708	-.214	.000
eGFR darivatelja (ml/min)	.050	.049	-.048	.147	.314
Tip transplantacije	-2.625	4.800	-12.091	6.841	.585
Tip dijalize prije tx	-.988	.759	-2.485	.509	.195
Odgođena funkcija grafta	-3.245	2.882	-8.929	2.440	.262
Sepsa nakon transplantacije	-4.557	4.694	-13.814	4.701	.333
Konstanta	94.610	12.920	69.129	120.091	.000

Prema multivarijatnoj linearnoj analizi dob primatelja i darivatelja su jedine dvije statistčki važne varijable na bubrežnu funkciju 6 mjeseci nakon transplantacije.

Tablica 29. Multivarijatna linearna analiza povezanosti značajki primatelja, darivatelja i transplantacije s vrijednošću eGFR 12 mjeseci nakon transplantacije

Model	B	Std error	95% C.I.za EXP(B)		P vrijednost
			Lower	Upper	
Spol primatelja (m/ž)	2.776	2.774	-2.696	8.247	.318
Dob primatelja(godine)	-.455	.135	-.568	-.140	.000
Duljina dijalize prije tx (mjeseci)	-.016	.031	-.078	.046	.616
BMI darivatelja (kg/m2)	-.139	.346	-.821	.544	.689
Dob darivatelja (godine)	-.524	.124	-.768	-.280	.000
GFR darivatelja (ml/min)	.013	.049	-.083	.110	.783
Tip transplantacije	1.215	4.748	-8.150	10.580	.798
Tip dijalize prije tx	-1.161	.750	-2.642	.319	.123
Odgođena funkcija grafta	-2.333	2.867	-7.989	3.322	.417
Sepsa nakon transplantacije	-4.237	4.844	-13.793	5.319	.383
Konstanta	80.148	12.993	54.637	105.658	.000

Kao i za bubrežnu funkciju 6 mjeseci nakon transplantacije, dob primatelja i darivatelja su jedine statistički značajne varijable za funkciju bubrega 12 mjeseci nakon transplantacije. Tip dijalize nije neovisni čimbenik povezan s bubrežnom funkcijom nakon transplantacije.

5.5 Cijena liječenja transplantacijom u odnosu na tip dijalize prije transplantacije

Prosječna cijena transplantacije je iznosila 90.60 ± 54.33 tisuća kuna s time da je najmanja cijena iznosila 24.00 tisuće kuna, dok je najveća cijena iznosila 576.00 tisuća kuna. Prosječna cijena transplantacije bubrega je iznosila 85.85±41.67 tisuća kuna dok je za SPKT iznosila 111.84±89.20 tisuća kuna (p=.02). Nije bilo statistički značajne razlike u cijeni transplantacije u odnosu na tip dijalize prije transplantacije (PD 84.71 ±32.03 tisuća kuna /HD 92.98±60.66 tisuća kuna p= 0.27).

Varijable koje su povezane s cijenom transplantacije su vrijeme hospitalizacije, vrsta transplantacije, odgođena funkcija grafta, smrt pacijenta, gubitak grafta, preživljenje grafta cenzurirano za smrt bolesnika, sepsa te intraabdominalna infekcija (Tablica 30 i 31).

Tablica 30. Izdvojene varijable povezane s cijenom transplantacije				
		Cijena transplantacije (kn)		
Trajanje hospitalizacije	Koeficijent korelacije	.556		
	P vrijednost	.00		
Vrsta transplantacije	Ktx/SPKT	85.85±41.64	111.84±89.19	
	P vrijednost	.00		
Odgođena funkcija grafta	DA/NE	103.87±68.97	81.40±38.86	
	P vrijednost	.00		
Smrt pacijenta	DA/NE	125.07±93.96	83.78±39.20	
	P vrijednost	.00		
Tip dijalize	PD/HD/bez dijalize	84.71±32.03	92.97±60.36	79.4±25.88
	P vrijednost	.31		
Gubitak grafta	DA/NE	118.53±85.87	83.42±39.82	
	P vrijednost	.00		
Preživljenje grafta cenzurirano za smrt bolesnika	DA/NE	143.71±124.16	87.16±44.72	
	P vrijednost	.00		

Tablica 31. Izdvojene varijable povezane s cijenom transplantacije				
		Cijena transplantacije (kn)		P vrijednost
Infekcija	DA/NE	95.00±64.10	84.31±35.24	.03
Infekcija rane	DA/NE	99.72±35.48	89.72±55.82	.38
Intraabdominalna infekcija	DA/NE	120.26±55.66	87.94±53.51	.00
Sepsa	DA/NE	116.76±107.13	87.09±41.73	.00
Urinarna infekcija	DA/NE	89.83±46.20	91.37±61.27	.81

Prema gore navedenim podatcima je učinjena multivarijatna analiza da se pronađu nezavisni faktori koji utječu na cijenu transplantacije. Osim gore navedenih varijabli koje su bile statistički značajne u multivarijatnu analizu smo uveli i tip dijalize prije transplantacije jer je to jedan od specifičnih ciljeva ove studije. Analizom je primjećena visoka povezanost odgođene funkcije grafta s dužinom boravka u bolnici nakon transplantacije i visoka povezanost gubitka grafta sa smrti bolesnika. Stoga je u multivarijatnu analizu uključena samo odgođena funkcija grafta i smrt bolesnika. Dakle, multivarijatna analiza se sastojala od: odgođene funkcije grafta, smrti bolesnika, vrste transplantacije, sepse, intraabdominalne infekcije te pojave bilo kakve infekcije nakon transplantacije, vrste dijalize prije transplantacije te preživljenja grafta cenzuriranog za smrt bolesnika. Cijena transplantacije je bila ovisna varijabla. Analizom je zaključeno kako su odgođena funkcija grafta, smrt bolesnika, vrsta transplantacije te preživljenje grafta cenzurirano za smrt bolesnika varijable koje su statistički značajno povezane s cijenom transplantacije (Tablica 32). Varijable koje nisu bile statistički značajne su vrsta dijalize prije transplantacije, sepsa i intraabdominalna infekcija nakon transplantacije.

Tablica 32. Multivarijatna linearna analiza značajki primatelja, darivatelja i transplantacije na cijenu transplantacije					
Model	B	Std error	95% C.I.za EXP(B)		P vrijednost
			Najniža	Najviša	
Vrsta transplantacije	25.489	8.021	9.697	41.281	.002
Odgođena funkcija grafta	14.524	6.281	2.157	26.890	.022
Smrt pacijenta	135.760	25.742	85.078	186.442	.000
Tip dijalize	.072	1.864	-3.598	3.742	.969
Gubitak grafta	-116.658	26.773	-169.371	-63.945	.000
Preživljenje grafta cenzurirano za smrt bolesnika	124.069	22.448	79.871	168.266	.000
Infekcija ukupno	-.648	6.411	-13.271	11.975	.920
Intraabdominalna infekcija	-5.680	11.739	-28.793	17.432	.629
Sepsa	6.469	9.917	-13.057	25.996	.515
Konstanta	73.859	5.654	62.727	84.992	.000

6. Rasprava

U ovoj disertaciji je prikazan odnos tipa dijalize prije transplantacije s ishodom transplantacije bubrega i cijenom hospitalizacije za vrijeme koje je obavljena transplantacija.

6.1 Preživljenje bolesnika i grafta u odnosu na tip dijalize prije transplantacije

Kronična bubrežna bolest je globalna nezarazna bolest koja prvenstveno zahvaća stariju populaciju. Prema podatcima Hrvatskog registra nadomjesne bubrežne funkcije iz 2012.g. procjenjuje se da oko 150 000 bolesnika u Hrvatskoj ima kroničnu bubrežnu bolest koja u konačnici može dovesti do stadija kada će trebati dijalizu ili transplantaciju bubrega. Prosječna dob pri kojoj se započinje nadomjesna bubrežna terapija iznosi 67 godina (muškaci 65, žene 70 godina).

Bolesnici s ESRD moraju početi s jednim od oblika nadomjesne bubrežne terapije. Koji oblik terapije će izabrati ovisi prvenstveno o bolesniku (dob, motiviranost, socioekonomski status, suradljivost, druge bolesti, prethodne operacije). Nadomjesna bubrežna terapija može biti hemodijaliza, peritonejska dijaliza i transplantacija bubrega.

Iako je transplantacija bubrega te bubrega i gušterače danas rutinska operacija, za uspješnu provedbu potrebni su jako dobro uhodan tim raznih specijalista, popratno zdravstveno i nezdravstveno osoblje te podrška zdravstvene ustanove i države. Nasreću, u RH je shvaćena važnost transplantacijskog programa, te je uz sveobuhvatnu podršku programu i entuzijazmu transplantacijskih timova, program transplantacije doveden u sam svjetski vrh.

U 2015.g. u KB Merkur je učinjeno 46 transplantacija bubrega s umrlog darivatelja, 3 transplantacije bubrega sa živog darivatelja te 8 SPKT.

Transplantacija bubrega je metoda izbora liječenja bolesnika s ESRD. Studije su pokazale kako je smrtnost transplantiranih bolesnika manja od smrtnosti bolesnika na dijalizi koji čekaju transplantaciju (56,57,58).

Ovim istraživanjem su dobiveni isti rezultati. Prema podatcima Hrvatskog registra za nadomjesnu bubrežnu funkciju iz 2012. godine petogodišnje preživljenje bolesnika na dijalizi iznosi 57.5%. Petogodišnje preživljenje transplantiranih bolesnika u ovoj studiji iznosi 82.9 %. Rezultat je gotovo identičan preživljenju bolesnika u Eurotransplantu čiji smo član od 2007.godine (59). Studija nije pokazala statistički značajne razlike u preživljenju transplantiranih bolesnika u odnosu na tip dijalize prije transplantacije, usprkos tendenciji boljih rezultata u bolesnika liječenih PD, odnosno onih bolesnika koji su imali preemptivnu transplantaciju. Petogodišnje preživljenje bolesnika liječenih PD prije transplantacije iznosi 92.1 %. Za bolesnike koji su prije transplantacije bili na HD petogodišnje preživljenje iznosi 80.6%. Petogodišnje preživljenje za bolesnike koji nisu bili na nadomjesnom bubrežnom

liječenju prije transplantacije iznosi 100%. Značajke koje su utjecale na preživljenje bolesnika nakon transplantacije, u univarijatnoj analizi, su bile: dob primatelja, odgođena funkcija grafta, primjena steroida nakon transplantacije te pojava intraabdominalne infekcije i sepse nakon transplantacije. U multivarijatnoj analizi značajki primatelja, darivatelja i transplantacije u odnosu na preživljenje bolesnika, vidljivo je da su samo dob primatelja i odgođena funkcija grafta ostali neovisni čimbenici rizika za smrt bolesnika. Rezultati drugih istraživanja su slični (60).

Petogodišnje preživljenje grafta u ovoj studiji iznosi 78.5%, što je puno bolji rezultat ako se usporedi s podatcima iz Eurotransplanta, gdje je petogodišnje preživljenje grafta 69% (59) . Petogodišnje preživljenje grafta cenzurirano za smrt bolesnika iznosi 93.3%. Petogodišnje preživljenje grafta u odnosu na tip dijalize prije transplantacije iznosi 86.5%, 77.1% te 100% za bolesnike koji su prije transplantacije bili na peritonejskoj dijalizi, henodijalizi te za preemptivno transplantirane bolesnike (Slika 5). Petogodišnje preživljenje grafta cenzurirano za smrt bolesnika iznosi 95.2%, 93.4% te 100% za bolesnike koji su prije transplantacije bili na peritonejskoj dijalizi, hemodijalizi te za preemptivno transplantirane.

Varijable koje su utjecale na preživljenje grafta nakon transplantacije su dob primatelja, korištenje steroida nakon transplantacije, odgođena funkcija grafta te pojava intraabdominalne infekcije i sepse nakon transplantacije. Nakon učinjene mulivarijatne analize samo je dob primatelja ostala statistički značajna varijabla. Odgođena funkcija grafta, intraabdominalna infekcija i sepsa nakon transplantacije su bile statistički granično značajne. Slične rezultate su pokazale i druge studije (61). U nekim istraživanjima vrijeme hladne ishemije je jedna od varijabli koja je bila značajna za preživljenje grafta (62) za razliku od ovog istraživanja. Kao i u drugim studijama uzrok gubitka grafta je najčešće bila smrt bolesnika (63,64).

6.2 Infekcije nakon transplantacije u odnosu na tip dijalize prije transplantacije

Iako su rezultati transplantacije, s obzirom na preživljenje bolesnika i bubrega u suvremeno doba izvrsni, infekcija nakon transplantacije bubrega je još uvijek jedna od najčešćih komplikacija (65,66). Značenje infekcija ogleda se i u njihovoj povezanosti s većom učestalošću smrti i gubitka presatka u transplantiranih bolesnika.

Tipovi dijalize, PD i HD, se razlikuju prema epidemiologiji za njih karakterističnih infekcija. Karakteristične infekcije prije transplantacije u bolesnika koji su kao nadomjesnu bubrežnu terapiju koristili PD su peritonitis ili infekcija izlazišta, odnosno tunela peritonejskog katetera. Za HD su karakteristične infekcije vezane uz krvožilni pristup, kao što su bakterijemije vezane uz punkciju AV fistule ili uz korištenje dijaliznog katetera, odnosno infekcije izlazišta ili tunela dijaliznog katetera.

Utjecaj tipa dijalize prije transplantacije na pojavnost infekcija u ranom posttransplantacijskom periodu još uvijek nije dovoljno istražen. Rezultati postojećih

istraživanja su nesukladni. Passalacqua i sur. (67) su našli da je pojavnost infekcija u prvih 30 dana nakon transplantacije bubrega veća u bolesnika koji su bili na PD nego u onih koji su bili na HD. Tu veću pojavnost infekcija na PD su povezali s dužim boravkom u bolnici te povećanim rizikom za odbacivanje presatka. Binaut i sur. (68) su našli da je pojavnost sepse veća u bolesnika koji su prije transplantacije bubrega bili na PD. S druge strane Vanholder i sur. te Kang i sur. nisu našli razlike u pojavnosti infekcija s obzirom na tip dijalize prije transplantacije (69,70), dok su drugi našli da je pojavnost infekcija nakon transplantacije bubrega veća u bolesnika koji su prije transplantacije bili na HD (71).

U ovom istraživanju nije bilo razlike u učestalosti infekcija između bolesnika koji su prije transplantacije bili na HD u odnosu na PD. Da bismo potvrdili ovaj rezultat dobiven bivarijatnom analizom učinjena je multivarijatna analiza s uključenim ili izostavljenim tipom dijalize kao neovisnom varijablom. U oba modela multivarijatne analize predhodni modalitet dijalize nije bio čimbenik rizika za nastanak infekcije nakon transplantacije. Premda razlozi za nesukladnost naših rezultata i rezultata nekih prethodnih studija nisu jasni, naši su rezultati u skladu s istraživanjima koje su proveli Vanholder i sur. te Kang i sur. Prema dosadašnjim studijama, najčešće infekcije nakon transplantacije bubrega su infekcije mokraćnog sustava, te se učestalost urinarnih infekcija kreće od 30-50% (72,73,74). Slične podatke smo dobili i u ovoj studiji gdje je gotovo 50% pacijenata imalo urinarnu infekciju u prva tri mjeseca nakon transplantacije. Najčešći izolirani uzročnici su bili, kao i u ostalim studijama (75), gram-negativne bakterije. Uzroci tako čestih infekcija su postavljanje katetera prilikom operacije te postavljanje, odnosno vađenje JJ proteze u kanalni sustav grafta. Prema našim podatcima nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti urinarnih infekcija prema tipu dijalize prije transplantacije (p=. 57). Jedina statistički značajna varijabla rizika za uroinfekt nakon transplantacije je bila spol primatelja. Žene su imale 55% veću šansu za razvoj uroinfekcije (p=.00) što je u skladu s epidemiološkim podatcima za opću populaciju (76).

Sepsu je imalo 12 % bolesnika u prva tri mjeseca nakon transplantacije. Nije bilo značajne statističke razlike u učestalosti sespe s obzirom na tip dijalize prije transplantacije p=0.66. Najčešći uzročnici sepse su bile gram negativne bakterije koje su činile 74% svih uzročnika sepse. Gram pozitivne bakterije su bile uzrokom sepse u 20% bolesnika. U 6% bolesnika sepsa je bila uzrokovana gljivicama. Smrtnost bolesnika koji su imali sepsu iznosila je 36% što se slaže s podatcima novijih istraživanja (77,78). U ovom istraživanju niti učestalost sepse, niti smrtnost u sepsi, nisu bili povezani s tipom dijalize prije transplantacije.

Učestalost infekcija rane i intraabdominalnih infekcija nakon transplantacije bubrega se smanjila tijekom godina (79) zahvaljujući boljim uvjetima rada te profilaktičkoj primjeni antimikrobnih lijekova. Ipak, infekcije su još uvijek česte. Prema nekim studijama učestalost infekcije rane odnosno intraabdominalih infekcija nakon transplantacije bubrega se kreću oko 8%, odnosno 7% (80,81).

Učestalost infekcija rane i intraabdominalnih infekcija nakon SPKT je još uvijek jako visoka. Prema nekim studijama učestalost infekcija rane je 30 do 46% (82,83). Učestalost intraabdominalnih infekcija je također visoka, te ovisno o rezultatima pojedinih istraživanja iznosi 18%, 28% odnosno 38% (84,85,86).

U prva tri mjeseca nakon transplantacije infekciju rane je imalo 8.9% bolesnika, a intraabdominalnu infekciju 8.2% bolesnika. Infekciju rane je imalo 13% bolesnika koji su prije transplantacije liječeni PD i 8% bolesnika koji su prije transplantacije liječeni HD (p=.32). Također, nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti intraabdominalne infekcije u odnosu na vrstu dijalize prije transplantacije (PD/HD- 10%/8%, p=.61).

Učestalost infekcija rane i intraabdominalnih infekcija se razlikovala ovisno o vrsti transplantacije. Infekcija rane se javila u 5.68% u bolesnika kojima je transplantiran bubreg te u 23.53% bolesnika kojima su simultano transplantirani bubreg i gušterača (p=.00). Intraabdominalna infekcija se javila u 4.80% bolesnika kojima je transplantiran bubreg te u 23.53% kojima su simultano transplantirani bubreg i gušterača (p=.00). Najveći razlog tako velikim razlikama u postotku infekcija nakon transplantacije bubrega i SPKT je kirurški pristup (transabdominalni u odnosu na retroperitonealni kod transplantacije bubrega), oblikovanje latero-lateralne duodenoenterostome prilikom koje se otvara tanko crijevo, te zahtjevniji postoperativni oporavak.

6.3 Glomerularna filtracija u u odnosu na tip dijalize prije transplantacije

Veličina glomerularne filtracije (engl. GFR; glomerular filtration rate) se smatra najboljim pokazateljem bubrežne funkcije (87). U ovom je istraživanju bubrežna funkcija određivana procijenjenjenom veličinom glomerularne filtracije pomoću MDRD formule s 4 varijable. Srednja vrijednost kreatinina nakon 6 mjeseci je iznosila 135.82±45.42 µmol/L s medijanom 128 µmol/L. Srednja vrijednost glomerularne filtracije nakon 6 mjeseci je iznosila 58.85±20.88 ml/min s medijanom 57 ml/min. Srednja vrijednost kreatinina u serumu nakon 12 mjeseci je iznosila 134.60±51.75 µmol/L s medijanom 123 µmol/L. Srednja vrijednost glomerularne filtracije nakon 12 mjeseci je iznosila 60.53±20.88 ml/min s medijanom 58 ml/min.

U ovoj studiji, prema univarijatnoj analizi, statistički značajne varijable koje su utjecale na GFR 6 i 12 mjeseci nakon transplantacije su bile: dob primatelja, dob darivatelja, BMI darivatelja i GFR darivatelja prilikom eksplantacije organa.

Indeks tjelesne mase je neovisna varijabla koja je povezana s vrijednosti kreatinina i GFR 6 i 12 mjeseci nakon transplantacije, iako joj je koeficijent korelacije slab. Slično se može reći i za GFR darivatelja. S druge strane prema koeficijentu korelacije dob darivatelja umjereno negativno korelira s vrijednošću kreatinina i GFR 6 i 12 mjeseci nakon transplantacije.

Od varijabli vezanih uz samu transplantaciju statistički značajne varijable su bile vrsta transplantacije, odgođena funkcija grafta, pojava sepse nakon transplantacije ali i vrsta dijalize prije transplantacije, što je bio jedan od specifičnih ciljeva ove studije.

No, uvrštenjem statistički značajnih varijabli iz univarijatne analize u multivarijatnu linearnu regresiju su samo dob primatelja i darivatelja ostale statistički značajane varijable, tj. varijable koje utječu na funkciju bubrega 6 i 12 mjeseci nakon transplantacije. Slični rezultati su prikazani i u studiji Marcen i sur. (88) gdje je dob primatelja bila jedna od bitnih odrednica bubrežne funkcije 12 mjeseci nakon transplantacije. Za razliku od te studije, u našem istraživanju odgođena funkcija grafta nije bila statistički značajna u multivarijatnoj analizi za funkciju grafta 12 mjeseci nakon transplantacije.

6.4 Cijena transplantacije u odnosu na tip dijalize prije transplantacije

U Europi jedan od oblika nadomjesnog bubrežnog liječenja treba oko 0.1% populacije. Iako je to mali postotak njegova cijena je izrazito velika i predstavlja oko 2% svih sredstava odvojenih za zdravstevni sustav. Dakle, troškovi liječenja ESRD su visoki i predstavljaju veliki teret za zdravstevni sustav (89,90) čak i za visoko razvijene zemlje. U SAD-u ukupni godišnji trošak nadomjesne bubrežne terapije je u uzlaznoj putanji. 1998. iznosio je 16 milijardi dolara, dok je 2009. iznosio 42 milijarde dolara (91).

U usporedbi s dijalizom, transplantacija je u početku skuplja opcija nadomjesnog bubrežnog liječenja. Ta se razlika izjednači u prvoj godini nakon čega transplantacija postaje jeftinija opcija nadomjesnog bubrežnog liječenja (92,93,94,95).

U Hrvatskoj su svi oblici dijalize te transplantacije besplatni za državljane Republike Hrvatske. Sve troškove nastale liječenjem pokriva HZZO. Cijena jedne HD u Hrvatskoj se kreće oko 950 kn. Cijene PD variraju i iznose od 310-500 kn za asisitiranu peritonejsku dijalizu te oko 310 kn za kontinuiranu peritonealnu dijalizu. Navedene cijene se odnose na jednu dijalizu. Cijena transplantacije prema HZZO iznosi 63900 kn za transplantaciju bubrega bez komplikacija odnosno 106 650 kn za transplantaciju bubrega s komplikacijama. Cijena za SPKT iznosi 106 650 kn. HZZO nije predvidio cijenu za SPKT s komplikacijama. U našoj studiji smo izračunali stvarni trošak transplantacije za svakog bolesnika. U cijenu su uračunati svi potrošeni materijali i lijekovi za vrijeme transplantacije odnosno do otpusta bolesnika iz bolnice. Nije uračunata cijena smještaja niti rada osoblja.

Prosječna cijena transplantacije u ovoj studiji je iznosila 90.60 ± 54.33 tisuća kuna s time da je najmanja cijena iznosila 24.00 tisuće kuna, dok je najveća cijena iznosila 576.00 tisuća kuna. Prosječna cijena transplantacije bubrega je iznosila 85.85±41.67 tisuća kuna dok je za SPKT iznosila 111.84±89.20 tisuća kuna (p= .02). Nije bilo statistički značajne razlike u cijeni transplantacije u odnosu na tip dijalize prije transplantacije (PD 84.71 ±32.03 tisuća kuna /HD 92.98±60.66 tisuća kuna p= .27). Iz ove analize je vidljivo da Dijagnostičko terapijske skupine (DTS) koji određuje HZZO ne pokrivaju stvarni trošak hospitalizacije radi

transplantacije bubrega, pogotovo ako se uzmu u obzir bolesnici s komplikacijama, kao i imunološki rizične transplantacije bubrega.

Varijable u univarijatnoj analizi koje su povezane sa cijenom transplantacije su vrijeme hospitalizacije, vrsta transplantacije, odgođena funkcija grafta, smrt pacijenta, gubitak grafta, preživljenje grafta cenzurirano za smrt bolesnika, sepsa te intraabdominalna infekcija.

Uvrštenjem varijabli u multivarijatnu analizu odgođena funkcija grafta, smrt bolesnika, vrsta transplantacije te preživljenje grafta cenzuriranog za smrt bolesnika su ostale statistički značajne varijable povezane s cijenom transplantacije.

Tip dijalize prije transplantacije nije bio povezan s cijenom transplantacije.

7. Zaključak

Peritonejska dijaliza je, u odnosu na hemodijalizu, manje zastupljeni modalitet dijalize koji u Hrvatskoj rezultira jednakim ili boljim petogodišnjim preživljenjem bolesnika, uz bolje očuvanje ostatne bubrežne funkcije (96). U ovoj studiji smo pokazali da vrsta dijalize prije transplantacije ne utječe na preživljenje bolesnika i grafta te pojavnost infekcija nakon transplantacije. Iako je u univarijatnoj analizi peritonejska dijaliza bila statistički značajan faktor za bolju bubrežnu funkciju grafta s tendencijom boljeg preživljenja bolesnika i presatka nakon transplantacije, ova prednost PD se izgubila u multivarijatnoj analizi. Usprkos tomu, PD sigurno nije povezana s lošijim ishodom transplantacije bubrega u usporedbi s HD, što je ponekad jedna od neutemeljenih predrasuda u Hrvatskoj. Također, tip dijalize prije transplantacije nije utjecao na samu cijenu transplantacije. Peritonejska dijaliza je jeftinija od hemodijalize te je manje financijsko opterećenje za javnozdravstveni sustav. Zbog toga se PD treba promovirati u metodu prvog odabira, kada je u pitanju liječenje dijalizom, u svih bolesnika koji nemaju kontraindikaciju za njezino provođenje.

8. Kratak sadržaj na hrvatskom jeziku

Uvod

Kronična bubrežna bolest je globalna bolest koja prvenstveno zahvaća stariju populaciju te predstavlja veliki financijski trošak za svaki zdravstveni sustav. Liječenje kronične bubrežne bolesti se provodi putem dijalize ili transplantacijom bubrega. Cilj istraživanja je vidjeti povezanost tipa dijalize prije transplantacije na ishod transplantacije bubrega.

Ispitanici i metode

U ovu retrospektivnu studiju su uključeni svi primatelji bubrega, odnosno pankreasa i bubrega, u razdoblju od 2007. do 2013. godine u KB Merkur, Zagreb.

Rezultati

U istraživanje je uključeno 280 bolesnika (106 muškaraca i 174 žene). Od ukupnog broja transplantacija je učinjeno 229 transplantacija bubrega te 51 simultana transplantacija bubrega i gušterače. Prije transplantacije većina bolesnika je bila na HD (207) dok ih je 63 bilo na PD. Prema Kaplan Meier krivulji preživljenja petogodišnje preživljenje svih bolesnika iznosi 82.9 % dok preživljenje grafta iznosi 78.5%. U odnosu na tip dijalize prije transplantacije nije bilo statistički značajne razlike u preživljenju bolesnika (p=.09), preživljenju bubrega (p=.19) te u preživljenju grafta cenzuriranom za smrt bolesnika (p=.16). Incidencija svih infekcija u prva tri mjeseca nakon transplantacije je iznosila 58.9% od čega su urinarne infekcije činile gotovo 50% svih infekcija. U odnosu na tip dijalize prije transplantacije nije bilo statistički značajne razlike u incidenciji infekcija. Iako je u univarijatnoj analizi tip dijalize prije transplantacije bio jedan od čimbenika koji su utjecali na vrijednost glomerularne filtracije isto se izgubio u multivarijatnoj analizi gdje su samo dob primatelja i darivatelja ostale statistički značajne varijable koje utječu na funkciju bubrega 6 i 12 mjeseci nakon transplantacije. Prosječna cijena transplantacije bubrega je iznosila 85.85±41.67 tisuća kuna, dok je za SPKT iznosila 111.84±89.20 tisuća kuna (p= .02). Nije bilo statistički značajne razlike u cijeni transplantacije u odnosu na tip dijalize prije transplantacije. Odgođena funkcija grafta, smrt bolesnika, vrsta transplantacije te preživljenje grafta cenzuriranog za smrt bolesnika su statistički značajne varijable povezane s cijenom transplantacije.

Zaključak

Vrsta dijalize prije transplantacije ne utječe na preživljenje bolesnika i grafta, pojavnost infekcija i vrijednost glomerularne filtracije nakon transplantacije te na cijenu same transplantacije. Peritonejska dijaliza je jeftinija od hemodijalize te je manje financijsko opterećenje za javnozdravstveni sustav. Zbog toga se PD treba promovirati u metodu prvog odabira, kada je u pitanju liječenje dijalizom, u svih bolesnika koji nemaju kontraindikaciju za njezino provođenje.

9. Kratak sadržaj na engleskom jeziku

The effect of pretransplant dialysis modality on the outcome of renal transplantation

Ivan Neretljak, 2017

Introduction

Chronic renal disease is a global disease that primarily affects the elderly population and represents a major financial expense for all healthcare systems. Chronic renal disease is treated by dialysis or kidney transplantation. The goal of the research is to discover the connection between the type of dialysis before the transplantation and the outcome of the kidney transplantation.

Test subjects and methods

This retrospective study includes all kidney recipients or pancreas and kidney recipients in the period from 2007. to 2013. at the University Hospital Merkur, Zagreb.

Results

The research included 280 patients (106 male and 174 female). Of the total number of transplantations, there were 229 kidney transplantations and 51 simultaneous kidney and pancreas transplantations. Before the transplantation most of the patients were on HD (207), while 63 of them were on PD. According to the Kaplan-Meier survival curve, the five year survival of all the patients is 82.9 % while the graft survival is 78.5%). Considering the type of dialysis before the transplantation, there was no statistically significant differences in the survival of the patients (p=.09), kidney survival (p=.19), and graft survival censored for death of the patient (p=.16). The incidence of all infections in the first three months after transplantation was 58.9%, and 50% of all the infections were urinary infections. Considering the type of dialysis before transplantation, there were no statistically significant differences in the incidence of infections. Even though the type of dialysis before the transplantation was one of the factors that affected the value of glomerular filtration in the univariate analysis, it was lost in the multivariate analysis, where only the ages of the recipient and the donor remained as statistically significant variables that affect the function of the kidneys 6 and 12 months after the transplantation. The average price of a kidney transplantation was HRK 85.85±41.67 thousand, and for SPKT it was HRK 111.84±89.20 thousand (p= .02). There was no statistically significant difference in the price of the transplantation considering the type of dialysis before the transplantation. Delayed graft function, death of the patient, type of transplantation, and graft survival censored for death of the patient are statistically significant variables connected to the price of the transplantation.

Conclusion

The type of dialysis before transplantation does not affect the survival of the patient and the graft, the incidence of infections, the value of glomerular filtration after the transplantation, or the price of the transplantation itself. That is why PD should be promoted as the first choice method for dialysis treatment of all the patients that do not have contraindications for its use.

10. Popis literature

1. Rabbat CG, Thorpe KE, Russell JD, Churchill DN.
   Comparison of mortality risk for dialysis patients and cadaveric first renal transplant recipients in Ontario, Canada. J Am Soc Nephrol. 2000; 11:917-22.
2. Medin C, Elinder CG, Hylander B, Blom B, Wilczek H. Survival of patients who have been on a waiting list for renal transplantation. Nephrol Dial Transplant. 2000; 15:701-4.
3. Murray G, HoldenrnR. Transplantation of kidneys, experimentally and in human cases. Am J Surg. 1954;87(4):508-15.
4. Kelly WD, Lillehei RC, Merkel FK, Idezuki Y, Goetz FC. Allotransplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. Surgery. 1967; 61(6):827-37.
5. Goodwin WE, Kaufman JJ, Mims MM, Turner RD, Glassock R, Goldman R i sur. Clinical experiences with six cases of renal homotransplantation. J Urol. 1963;89:13-24.
6. Calne RY, Alexandre GP, Murray JE. A study of the effects of drugs in prolonging survival of homologous renal transplants in dogs. Ann N Y Acad Sci. 1962;99:743-61.
7. Calne RY, White D J G, Thiru S, Evans DB, McMaster P, Dunn DC i sur. Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. Lancet 1978; 1323–1327.
8. Wallemacq PE, Reding R. 2219 FK506 (Tacrolimus). A Novel Immunosuppressant in Organ Transplantation: Clinical, Biomedical, and Analytical Aspects. Clin Chem. 1993;39:2219-28.
9. Sollinger HW. Sollinger HW. From mice to man: the preclinical history of mycophenolate mofetil. Clin Transplant. 1996;10:85-92.
10. Frančišković V, Vlahović S, Zec J, Orlić P, Peterković V. Kidney transplantation-case report. Lijec Vjesn 1971;93: 849-57.
11. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS i sur. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2016;11 (7):e0158765. Medline.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Deaths and Mortality. Available at http://www.cdc.gov/nchs/fastats/deaths.htm. Pristupljeno kolovoz 2016.
13. Matas AJ, Smith JM, Skeans MA, Thompson B, Gustafson SK, Schnitzler MA i sur. OPTN/SRTR 2012 Annual Data Report: kidney. Am J Transplant. 2014; 14 Suppl 1:11-44 Medline
14. Kolff, W J, and Berk, H T.J. Artificial kidney, dialyzer with great area. Acta Med. Scan. 1944; 118: 121-134.
15. Brescia MJ, Cimino JE, Appel K, Hurwich BJ. Chronic hemodialysis using venipuncture and a surgically created arteriovenous fistula. N Engl J Med 1966;275: 1089–1092.
16. Allan J Collins, Robert N Foley, David T Gilbertson i Shu-Cheng Chen. United States Renal Data System public health surveillance of chronic kidney disease and end-stage renal disease. Kidney Int Suppl. 2015; 5(1): 2–7.

17. Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju. Hrvatski registar nadomještanja bubrežne funkcije. Izvještaj za 2014. Bubić I. (Internet) Zagreb : (pristupljeno 16.08.2016.). Dostupno na: http://www.hdndt.org/registar/hrn12.html
18. Schnuelle P, Lorenz D, Trede M, Van Der Woude FJ. Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up. Am Soc Nephrol. 1998;9(11):2135.
19. Port FK, Wolfe RA, Mauger EA, Berling DP, Jiang. Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients. JAMA. 1993;270(11):1339.
20. Gourishankar S, Jhangri GS, Cockfield SM, Halloran PF. Donor tissue characteristic influence cadaver kidney transplant function and graft survival but not rejection. J Am Soc Nephrol. 2003;14(2):493-9.
21. Qien MC, Reisaeter VA, Livestad T, Dekker FW, Line PD, Os I. Living donor kidney transplantation: the effect of donor age and gender on short- and long-term outcomes. Transplantation. 2007;83(5):600-6.
22. Baid-Agerawal S, Frei UA. Living donor renal transplantation: recent developments and perspectives. Nat Clin Pract Nephrol. 2007;3(1):31-41.
23. 2015 Annual Data Report. Scientific Registry of Transplant Recipients (pristupljeno 16.08.2016.). Dostupno na: http://srtr.transplant.hrsa.gov/annual_reports/Default.aspx
24. Metzger RA, Delmonico FL, Feng S, Port FK, Wynn JJ, Merion RM. Expanded criteria donors for kidney transplantation. Am J Transplant. 2003;3 Suppl. 4:114-25.
25. Fabrizii V, Winkelmayer WC, Klausre R, Kletzmayr J, Säemann MD, Stainінger R i sur. Patient andgraftsurvival in older kidney transplant recipient : does age matter? J Am Soc Nephrol.2004;15:1052-60.
26. Colvin RB. Cellular and molecular mechanisms of allograft rejection. Annu Rev Med. 1990;41:361-75.
27. Kasiske BL, Cangro CB, Hariharan S, Hricik DE, Kerman RH, Roth D i sur. American Society of Transplantation. The evaluation of renal transplantation candidates: clinical practice guidelines. Am J Transplant. 2001;1 Suppl. 2:3-95.
28. Carre A. The Transplantation of Organs: A Preliminary Communication. Yale Journal of Biology and Medicine. 2001; 74, 239-241.
29. Lee RS, Bakthavatsalam R, Marsh CL, Kuhr CS. Ureteral complications in renal transplantation: a comparison of the Lich-Gregoir versus the Taguchi technique. Transplant Proc. 2007;39(5):1461-4.
30. Prakash J, Ghosh B, Singh S, Soni A, Rathore SS. Causes of death in renal transplantrecipients with functioning allograft. Indian J Nephrol. 2012; 22:264-268.
31. Vega J, Videla C, Borja H, Goecke H, Martinez F, Betancour P. Causes of death with a functioning graft among kidney allograft recipients . Rev Med Chil 2012; 140:295-304.

32. S. Gang and M. Rajapurkar, Vascular Complications Following Renal Transplantation. JNRT. 2009; 2:122-132.
33. Friedman GS, Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Hypercoagulable states in renal transplant candidates: impact of anticoagulation upon incidence of renal allograftthrombosis. Transplantation. 2001;72:1073-1078.
34. Irish A. Renal allograft thrombosis: can thrombophilia explain the inexplicable? Nephrol Dial Transplant. 1999;14:2297-2303.
35. Schwenger V, Hinkel UP, Nahm AM . Color doppler ultrasonography in the diagnostic evaluation of renal allografts. Nephron Clin Pract. 2006;104:c107-112.
36. Gao J, Ng A, Shih G. Intrarenal color duplex ultrasonography: a window to vascular complications of renal transplants. J Ultrasound Med. 2007;26:1403-1418.
37. Giustacchini P, Pisanti F, Citterio F. Renal vein thrombosis after renal transplantation: an important cause of graft loss. Transplant Proc. 2002;34:2126-2127.
38. Wong W, Fynn S P, Higgins R M. Transplant renal artery stenosis in 77 patients—does it have an immunological cause? Transplantation. 1996;61:215–219.
39. Loubeyre P, Cahen R, Grozel F. Transplant renal artery stenosis. Evaluation of diagnosis with magnetic resonance angiography compared with color duplex sonography and arteriography.Transplantation. 1996;62:446–450.
40. Sutherland R S, Spees E K, Jones J W, Fink D W. Renal artery stenosis after renal transplantation: the impact of the hypogastric artery anastomosis. J Urol. 1993;149:980–985.
41. Sankari B R, Geisinger M, Zelch M, Brouhard B, Cunningham R, Novick A C. Post-transplant renal artery stenosis: impact of therapy on long-term kidney function and blood pressure control. J Urol.1996;155:1860–1864.
42. Fervenza FC, Lafayette RA, Alfrey EJ. Renal artery stenosis in kidney transplants. Am J Kidney Dis. 1998;31:142–148.
43. O'Neill CW. Ultrasonography in renal transplantation. Am J Kidney Dis. 2002;39:663-678.
44. Sansalone CV, Paolo A, Minetti E. Is lymphocele in renal transplantation an avoidable complication? Am J Surg. 2000;179:182-185.
45. El Nahas AM, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge. Lancet. 2005;365:331–40.
46. Correa-Rotter R, Naicker S, Katz IJ. Demographic and epidemiologic transition in the developing world: role of albuminuria in the early diagnosis and prevention of renal and cardiovascular disease. Kidney Int. 2004;66:S32–7.
47. Evey AS, Atkins R, Coresh J. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives—a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. Kidney Int. 2007; 72: 247–259.
48. U.S. Dept. of Health and Human Services by the United Network for Organ Sharing. Organ procurement and transplantation network (pristupljeno 18.08.2016.). Dostupno na: https://optn.transplant.hrsa.gov/

49. Molnar MZ, Mehrotra R, Duong U, Bunnapradist S, Lukowsky LR, Krishnan M i sur. Dialysis modality and outcomes in kidney transplant recipients. Clin J Am Soc Nephrol. 2012;7(2):332-41.
50. Lim WH, Clayton P, Wong G, Dogra G, Budgeon CA, Murray K i sur. Association between initial and pretransplant dialysis modality and graft and patient outcomes in live- and deceased-donor renal transplant recipients.Transpl Int. 2012;25(10):1032-40.
51. Dipalma T, Fernández-Ruiz M, Praga M, Polanco N, González E, Gutiérrez-Solis E i sur. Pre-transplant dialysis modality does not influence short- or long-term outcome in kidney transplant recipients: analysis of paired kidneys from the same deceased donor. Clin Transplant. 2016 ;30(9):1097-107.
52. Cosio FG ,Alamir A, Yim S, Pesavento TE, Falkenhain ME, Henry ML i sur. Patient survival after renal transplantation: I. The impact of dialysis pre-transplant. Kidney International. 1998; 53: 767-772.
53. Bleyer AJ, Burkart JM, Russell GB, Adams PL. Dialysis modality and delayed graft function after cadaveric renal transplantation. J Am Soc Nephrol. 1999;10(1):154-9.
54. Caliskan Y, Yazici H, Gorgulu N, Yelken B, Emre T, Turkmen A. Effect of pre-transplant dialysis modality on kidney transplantation outcome. Perit Dial Int. 2009 ;29:S117-22.
55. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM i sur. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med. 2013 ;41(2):580-637.
56. Heldal K, Hartmann A, Grootendorst DC, de Jager DJ, Leivestad T, Foss A i sur. Benefit of kidney transplantation beyond 70 years of age. Nephrol Dial Transplant. 2010; 25: 1680–1687.
57. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY i sur. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. N Engl J Med. 1999; 341: 1725–1730.
58. Chnuelle P, Lorenz D, Trede M, Van Der Woude FJ. Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up. J Am Soc Nephrol. 1998; 9: 2135–2141.
59. Eurotransplant. Statistics Report Library (pristupljeno 18.08.2016.). Dostupno na https://www.eurotransplant.org/cms/
60. Carrier M, Lizé JF. Impact of expanded criteria donors on outcomes of recipients after kidney transplantation. Transplant Proc. 2012;44(7):2227-30.
61. Schnuelle P, Gottmann U, Köppel H, Brinkkoetter PT, Krzossok S, Weiss J i sur. Comparison of early renal function parameters for the prediction of 5-year graft survival after kidneytransplantation. Nephrol Dial Transplant. 2007 ;22(1):235-45.

62. Wong G, Teixeira-Pinto A, Chapman JR, Craig JC, Pleass H, McDonald S i sur. The impact of total ischaemic time, donor age and the pathway of donor death on graft outcomes after deceased donor kidney transplantation Transplantation. 2016 Jul 29. [Epub ahead of print]
63. Cecka JM. The UNOS renal transplant registry.Clin Transpl. 2001:1-18.
64. Wehmeier C, Georgalis A, Hirt-Minkowski P, Amico P, Hoenger G, Voegele T i sur. Kidney transplantations at the University Hospital Basel: a story of success and new challenges. Swiss Med Wkly. 2016;20;146.
65. Foster BJ, Dahhou M, Zhang X, Platt RW, Hanley JA. Change in Mortality Risk Over Time in Young Kidney Transplant Recipients. Am J Transplant. 2011;11(11):2432-42.
66. Freitas C, Fructuoso M, Martins LS. Posttransplant outcomes of peritoneal dialysis versus hemodialysis patients. Transplant Proc. 2011; 43:113-6.
67. Passalacqua JA, Wiland AM, Fink JC, Bartlett ST, Evans DA, Keay S. Increased incidence of postoperative infections associated with peritoneal dialysis in renal transplant recipients. Transplantation. 1999; 68:535-40.
68. Binaut R, Hazzan M, Pruvot FR, Dracon M, Lelievre G, Noel C. Comparative study of chronic ambulatory peritoneal dialysis versus hemodialysis patients after kidney transplantation: clinical and financial assessment. Transplant Proc. 1997; 29:2428.
69. Vanholder R, Heering P, Loo AV. Reduced incidence of acute renal graft failure in patients treated with peritoneal dialysis compared with hemodialysis. Am J Kidney Dis. 1999; 33:934-40.
70. Kang Z, Fang G, Chen W. A comparative study of the outcome of renal transplantation in peritoneal dialysis and hemodialysis patients. Chin Med Sci J. 1992; 7:49-52.
71. Miemois-Foley J, Paunio M, Lyytikainen O, Salmela K. Bacteremia among kidney transplant recipients: a case-control study of risk factors and short-term outcomes. Scand J Infect Dis 2000; 32:69-73.
72. Memikoglu KO, Keven K, Sengul S, Soypacaci Z, Erturk S, Erbay B. Urinary tract infections following renal transplantation: a single-center experience. Transplant Proc. 2007; 39:3131-4.
73. Pourmand G, Salem S, Mehrsai A, Taherimahmoudi M, Ebrahimi R, Pourmand MR. Infectious complications after kidney transplantation: a single-center experience. Transpl Infect Dis. 2007; 9:302-9.
74. Rivera-Sanchez R, gado-Ochoa D, Flores-Paz RR. Prospective study of urinary tract infection surveillance after kidney transplantation. BMC Infect Dis. 2010; 10:245.
75. Gołębiewska J, Dębska-Ślizień A, Komarnicka J, Samet A, Rutkowski B. Urinary tract infections in renal transplant recipients. Transplant Proc. 2011;43(8):2985-90.
76. Foxman B, Barlow R, D'Arcy H, Gillespie B, Sobel JD. Urinary tract infection: self-reported incidence and associated costs. Ann Epidemiol. 2000;10(8):509-15.

77. de Carvalho MA, Freitas FG, Silva Junior HT, Bafi AT, Machado FR, Pestana JO. Mortality predictors in renal transplant recipients with severe sepsis and septic shock. PLoS One. 2014;9(11):e111610.
78. de Carvalho MA, Pestana JOM, Freitas FGR, Machado FR, Silva HT. Predictors of mortality in renal transplant recipients with severe sepsis and septic shock Crit Care. 2013; 17(Suppl 4): 36.
79. Tillegard A. Renal transplant wound infection: the value of prophylactic antibiotic treatment. Scand J Urol Nephrol. 1984; 18:215-221.
80. Alangaden GJ, Thyagarajan R, Gruber SA, Morawski K, Garnick J, El-Amm JM i sur. Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. Clin Transplant. 2006; 20:401-409.
81. Garcia-Prado ME, Cordero E, Cabello V. Infectious complications in 159 consecutive kidney transplant recipients. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2009; 27:22-27.
82. Smets YF, van der Pijl JW, van Dissel JT, Ringers J, de Fijter JW, Lemkes HH. Infectious disease complications of simultaneous pancreas kidney transplantation. Nephrol Dial Transplant. 1997; 12:764-771.
83. Perdiz LB, Furtado GH, Linhares MM, Gonzalez AM, Pestana JO, Medeiros EA. Incidence and risk factors for surgical site infection after simultaneous pancreas-kidney transplantation. J Hosp Infect. 2009; 72:326-331.
84. Papalois BE, Troppmann C, Gruessner AC, Benedetti E, Sutherland DE, Gruessner RW. Long-term peritoneal dialysis before transplantation and intra-abdominal infection after simultaneous pancreas-kidney transplantations. Arch Surg. 1996; 131:761-766.
85. Troppmann C, Gruessner AC, Dunn DL, Sutherland DE, Gruessner RW. Surgical complications requiring early relaparotomy after pancreas transplantation: a multivariate risk factor and economic impact analysis of the cyclosporine era. Ann Surg. 1998; 227:255-268.
86. Jimenez C, Manrique A, Morales JM, Andrés A, Ortuño T, Abradelo M i sur. Influence of dialysis modality on complications and patient and graft survival after pancreas-kidney transplantation. Transplant Proc. 2008; 40:2999-3000.
87. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J i sur. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int. 2005; 67(6):2089-100.
88. Marcén R, Morales JM, Fernández-Rodriguez A, Capdevila L, Pallardó L, Plaza JJ i sur. Long-term graft function changes in kidney transplant recipients. NDT Plus. 2010 Jun;3(Suppl_2)
89. Vanholder R, Davenport A, Hannedouche T, et alReimbursement of dialysis: a comparison of seven countries. J Am Soc Nephrol. 2012;23:1291-1298.
90. Dor A, Pauly MV, Eichleay MA. End-stage renal disease and economic incentives: the International Study of Health Care Organization and Financing (ISHCOF). Int J Health Care Finance Econ. 2007;7:73-111.

91. Collins AJ, Foley RN, Chavers B, Gilbertson D, Herzog C, Johansen K i sur. United States Renal Data System 2011 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease & End-Stage Renal Disease in the United States. Am J Kidney Dis. 2012;59(1 Suppl 1):A7
92. Laupacis A, Keown P, Pus N, Krueger H, Ferguson B, Wong C, Muirhead N. A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. Kidney Int. 1996;50(1):235-42.
93. Kaló Z, Járay J, Nagy J. Economic evaluation of kidney transplantation versus hemodialysis in patients with end-stage renal disease in Hungary. Prog Transplant. 2001;11(3):188-93.
94. Sesso R, Eisenberg JM, Stabile C, Draibe S, Ajzen H, Ramos O. Cost-effectiveness analysis of the treatment of end-stage renal disease in Brazil Int J Technol Assess Health Care. 1990;6(1):107-14.
95. Salonen T, Reina T, Oksa H. Cost analysis of renal replacement therapies in Finland. Am J Kidney Dis. 2003;42(6):1228-38.
96. Čala S. Peritoneal dialysis in Croatia. Perit Dial Int. 2007;27(3):238-44.

11. Kratka biografija

Ivan Neretljak je rođen 07.01.1983. godine u Slavonskom Brodu. Osnovnu školu i Opću gimnaziju je završio u Slavonskom Brodu. Diplomirao je na Medicinskom fakultetu u Zagrebu 2007. godine. Obavezni liječnički staž je odradio od 2007. do 2008. godine u Općoj bolnici Jospip Benčević u Slavonskom Brodu. Od 2008. godine do 2009. godine je radio kao liječnik u Hrvatskom zavodu za transfuzijsku medicinu u Zagrebu. Specijalizaciju iz urologije na Odjelu za urologiju i transplantaciju bubrega KB Merkur, Zagreb je započeo 2009. godine. Poslijediplomski studij Biomedicina i zdravstvo je upisao 2011. godine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Specijalistički ispit je položio u ožujku 2015. godine te od tada radi kao specijalist urolog na Odjelu za urologiju i transplantaciju bubrega KB Merkur, Zagreb. Do sada je kao prvi autor i koautor objavio 3 rada.