



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Јелена В. Тадић

ДУГОРОЧНО ПРАЋЕЊЕ БУБРЕЖНЕ
ФУНКЦИЈЕ И УКУПНОГ МОРБИДИТЕТА
КОД ДОНОРА БУБРЕГА ПОСЛЕ
НЕФРЕКТОМИЈЕ

Докторска Дисертација

Крагујевац, 2022.



UNIVERZITET U KRAGUJEVCU
FAKULTET MEDICINSKIH NAUKA

Jelena V. Tadić

DUGOROČNO PRAĆENJE BUBREŽNE
FUNKCIJE I UKUPNOG MORBIDITETA KOD
DONORA BUBREGA POSLE
NEFREKTOMIJE

Doktorska Disertacija

Kragujevac, 2022.



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

Jelena V. Tadić

**LONG-TERM MONITORING OF KIDNEY
FUNCTION AND TOTAL MORBIDITY WITH
KIDNEY DONOR AFTER NEFRECTOMY**

Doctoral Dissertation

Kragujevac, 2022.

Аутор
Име и презиме: Јелена Тадић
Датум и место рођења: 30.11.1974.
Садашње запослење: Клиника за нефрологију Војномедицинска академија, Центравска 17, Београд
Докторска дисертација
Наслов: „ДУГОРОЧНО ПРАЋЕЊЕ БУБРЕЖНЕ ФУНКЦИЈЕ И УКУПНОГ МОРБИДИТЕТА КОД ДОНОРА БУБРЕГА ПОСЛЕ НЕФРЕКТОМИЈЕ“
Број страница: 88
Број слика: 7
Број библиографских података: 163
Установа и место где је рад израђен: Војномедицинска академија
Научна област (УДК): нефрологија
Ментори: Доц. др сц. мед. Маријана Петровић, доцент Медицинског факултета Војномедицинске академије, Универзитета одбране, специјалиста интерне медицине, субспецијалиста нефролог Доц. др сц. мед. Немања Ранчић, доцент Медицинског факултета Војномедицинске академије, Универзитета одбране, област фармакологија.
Оцена и одбрана
Датум пријаве теме: III-01-1315, од 24.12.2019. године
Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације: IV-03-9/20, од 22.01.2020. године
Комисија за оцену научне заснованости теме и испуњеност услова кандидата: 1. Проф.др Дејан Петровић, редовни професор Факултета медицинских наука универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник 2. Проф.др. Душан Ђурић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Клиничка фармација, члан. 3. Доц.др. Мирјана Мијушковић, доцент Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан.
Комисија за оцену и одбране докторске дисертације:
Датум одбране дисертације:

Autor
Ime i prezime: Jelena Tadić
Datum i mesto rođenja: 30.11.1974.
Sadašnje zaposlenje: Klinika za nefrologiju Vojnomedicinske akademije, Crnotravska 17, Beograd
Doktorska disertacija
Naslov: "DUGOROČNO PRAĆENJE BUBREŽNE FUNKCIJE I UKUPNOG MORBIDITETA KOD DONORA POSLE NEFREKTOMIJE
Broj stranica: 88
Broj slika: 7
Broj bibliografski podataka: 163
Ustanova i mesto gde je rad izrađen: Vojnomedicinska akademija
Naučna oblast (UDK): nefrologija
Mentori: Doc.dr.sc.med Marijana Petrović, docent Medicinskog fakulteta Vojnomedicinske akademije, Univerziteta odbrane, specijalista interne medicine, subspecijalista nefrolog Doc.dr.sc.med. Nemanja Rančić, docent Medicinskog fakulteta Vojnomedicinske akademije, Univerziteta odbrane, oblast farmakologija.
Ocena I odbrana
Datum prijave teme: : III-01-1315, од 24.12.2019. године
Broj odluke I datum prihvatanja teme doktorske disertacije: IV-03-9/20, од 22.01.2020. године
Komisija za ocenu naučne zasnovanosti teme i ispunjenost uslova kandidata: 1. Prof.dr Dejan Petrović, redovni profesor Fakulteta Medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu, za užu naučnu oblast Interna medicina, predsednik 2. Prof.dr Dušan Đurić, redovni profesor Fakulteta Medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu, za užu naučnu oblast Klinička farmacija, član 3. Doc.dr Mirjana Mijušković, docent Medicinskog fakulteta Vojnomedicinske akademije, Univerziteta odbrane u Beogradu, za užu naučnu oblast Interna medicina, član
Komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacija:
Datum odbrane disertacije

Author
Name and surname: Jelena Tadic
Date and place of birth:30 nov 1974., Belgrade
Current employment:
Doctoral Dissertation
Title: „LONG-TERM MONITORING OF KIDNEY FUNCTION AND TOTAL MORBIDITY WITH KIDNEY DONOR AFTER NEFRECTOMY”
No. of pages:88
No. of images: 7
No. of bibliographic data:163
Institution and place of work: Military medical Academy, Belgrade
Scientific area (UDK): nephrology
Mentor: Doc.dr.sc.med Marijana Petrović, doc of the Faculty of Medicine Military Medical Academy, University of defence in Belgrade, nephrology. Doc.dr.sc.med. Nemanja Rančić, doc of the Faculty of Medicine Military Medical Academy, University of defence in Belgrade, Centre for Clinical Pharmacology
Grade and Dissertation Defense
Topic Application Date: III-01-1315, од 24 dec 2019.
Decision number and date od acceptance of the doctoral: IV-03-9/20, 22 jan 2020.
Commission for evaluation of the scientific merit of the topic and the eligibility of the candidate: 1. Prof. dr Dejan Petrović, full professor at the Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, for the narrower scientific field of Internal Medicine, President 2. Prof. dr Dušan Đurić , full professor at the Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, for the narrower scientific filed of Clinic pharmacology, member 3. Doc.dr.Mirjana Mijušković, doc of the Faculty of Medicine Military Medical Academy, University of defence in Belgrade, for the narrower scientific field of Internal Medicine, member Commission for evaluation and defense of doctoral:
Date of Dissertation Defense:

Захваљујем:

Велику захвалност дугујем својим менторима доц др сц мед Маријани Петровић и доц др.сц мед Немањи Ранчићу који су својом ширином схватања у многоме олакшали настанак овог рада. Превасходно кроз савете који су ми олакшали да дуг и испљујући пут у изради докторске дисертације мора проћи кроз све фазе успона и падова, одустајања и поновног враћања, али да је важно задржати стремљење да чинимо једну малу коцкицу у великој слагалици.

Посебно бих се захвалила колегама и колегиницама, сестрама Клинике за нефрологију Војномедицинске академије, као и других организационих целина који су веровали у мене и давали ми несебичну подршку.

Морам издвојити велику захвалност свом начелнику доц др сц мед Невену Вавићу, али да не звучи само као клише дао ми је велику подршку у раду поверењем, отвореношћу које је резултирало да се осећам да сам на правом путу да будем добар лекар и човек.

Посебну захвалност дугујем мојим родитељима мајци Ани, која више није са нама и оцу Велимиру; мојој ћерци Јани која је једно талентовано и пре свега добро дете, које ми је сваког дана била додатни мотив за рад. Мојој снаји Јасмини и брату Пеку без чије подршке овај рад не би био остварив; свакако и моје Марије и Анђелке.

Мојих драгих пријатеља који раде исти овај посао у нашој и другим болницама, са којима сам се развијала и као човек и као лекар током свих ових година.

Мојим кумовима, пријатељима, хвала вам на свему.

САЖЕТАК:

Увод: Пажљиво праћење бубрежне функције након донор нефректомије је од значаја за програм трансплантације бубрега од живог донора. Нефректомија, иницијално доводи до смањења функције бубрега, која се презентује повећаном протеинуријом и порастом крвног притиска.

Метод: Студија ће бити урађена као ретроспективна студија типа случај контрола. Студија ће обухватити све живе доноре бубрега код којих је урађена донорска нефректомија од 2004. године. Посматра ће се параметри од интереса пре донор нефректомије и након 6 месеци, 1, 5, 10 и 15 година. Пацијенти са донор нефректомијом сами себи ће бити контролна група. Прва контролна група би били пацијенти након унилатералне нефректомије због карцинома бубрега, светлоћелијског карцинома (стадијум T1bNoM0). Друга контролна група биће условно здраве особе са обичним и/или парапијеличним цистама (реналне цисте са Босниак класификацијом ≤ 2) сличне животне доби и пола.

Очекивани резултати: После донорске нефректомије, функција бубрега је снижена. У првој години се региструје статистички значајан пад укупне гломерулске филтрације (GFR), док се у каснијем посматраном периоду очекује делимичан опоравак. Ризик од појаве пострансплатационог дијабетеса, хипертензије, повишене мокраћне киселине у крви је нешто виши у односу на општу популацију. Ризик од појаве терминалне слабости бубрега код донора није значајно повећан у односу на општу популацију.

Очекивани закључак: Почетно смањење GFR након донорске нефректомије није праћено даљим убрзаним губитком бубрежне функције у односу на очекивано смањење бубрежне функције које је повезано са нормалним старењем. Ова студија би требала да покуша да процени дугорочни ризик од слабости бубрега код донора бубрега и да идентификује потенцијалне даваоце са највећим ризиком од дугорочног морбидитета.

Кључне речи: даваоц бубрега, жива сродна/несродна трансплатација бубрега, бубрежна слабост, метаболичке компликације, донорска нефректомија.

ABSTRACT:

Introduction: Careful renal function monitoring after donor nephrectomy is essential for a donor kidney transplant program. Nephrectomy initially leads to a significant decrease in renal function presented by increased proteinuria/blood pressure.

Methods: This retrospective case control study will include all living donors since 2004. Parameters will be observed before and, 6 months, 1, 5, 10 and 15 years post op. Patients who had donor nephrectomy will be their own control group. The first control group will include those who had a unilateral nephrectomy due to renal cell carcinoma (stage T1bNoM0). The second one will include conditionally healthy individuals with normal and/or parapyelic cysts (renal cysts with Bosniak classification ≤ 2) of similar age/sex.

Expected results: The kidney function is reduced in the follow-up periods after donor nephrectomy. A statistically significant decrease in total glomerular filtration rate (GFR) is registered in the first year, while a partial recovery is expected thereafter. The risk of developing post-transplant diabetes, hypertension and/or elevated uric acid blood levels is slightly higher, while the risk of developing end-stage renal disease is not significantly increased compared to general population.

Expected conclusion: The initial decrease in GFR following donor nephrectomy is not accompanied by a further accelerated loss of renal function compared to the expected decrease in renal function associated with aging. This study should attempt to assess the long-term risk of renal failure in renal donors and, thus, identify the potential ones with the highest risk of long-term morbidity.

Key words: kidney donor, live related/unrelated kidney transplantation, renal failure, metabolic complications, donor nephrectomy

САДРЖАЈ

1. Увод	1
1.1 Трансплантација	1
1.2 Историјат трансплантације	2
1.3 Живе сродне/несродне трансплантације	7
1.4 Трансплантације у Војномедицинској академији	10
1.5 Критеријуми KDIGO за потенцијал даваоца бубрега	10
1.6 Фактори ризика који утичу на погоршање функције бубрега донора	15
1.7 KDIGO за праћење након донирања бубрега	16
1.8 Донорски центри	18
2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ	19
3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ	20
4. ОДЛУКА ЕТИЧКОГ КОМИТЕТА	23
5. ОЧЕКИВАНИ РЕЗУЛТАТИ	23
6. РЕЗУЛТАТИ	24
7. ДИСКУСИЈА	59
8. ЗАКЉУЧЦИ	75
9. СПИСАК СКРАЋЕНИЦА	76
10. ЛИТЕРАТУРА	76

1. УВОД

1.1 ТРАНСПЛАТАЦИЈА

Трансплантација бубрега подразумева хируршку методу за пресађивање бубрега, којом се бубрег даваоца смешта у доњи део трбушне дупље примаоца, као и посттрансплатациони део чије лечење подразумева спречавање акутног и/или хроничног одбацивања пресађеног органа. Она је метода избора, за надокнаду трајно исцрпљене бубрежне функције код болесника (енгл. End Stage Renal Disease -ESRD) који се налазе на некој од метода замене функција бубрега (хемодијализи или перитонеумској дијализи), као и код болесника који су врло близу ESRD, али још увек нису на дијализи (пре-емптивна/пре-дијализна трансплатација бубрега). Осим што значајно побољшава квалитет и дужину живота болесника са хроничном бубрежном болести (у односу на лечење било којим обликом дијализе), она омогућава и значајне финансијске уштеде за појединца и друштво у целини. Трансплантација органа је једно од највећих достигнућа на пољу медицине у 20 веку (1). Нема никакве дилеме да је трансплантација бубрега најбољи начин лечења пацијената са терминалном бубрежном слабости (2).

Многе студије су потврдиле да је преживљавање пацијената код којих је урађена трансплантација бубрега значајно боље него код пацијената који се налазе на некој од метода хроничне дијализе (3), а овакав резултат је добијен у студијама у којима су поређени пацијенти имали сличне демографске и полне карактеристике и сви су били на листи чекања као погодни примаоци бубрега(4). Поред побољшане хируршке технике, усавршених метода типизације ткива и боље неге пацијената, највеће заслуге за добре резултате трансплантације бубрега првенствено су везане за одабир оптималног донора када су у питању живе сродне/ несродне трансплатације бубрега, оптимално очување бубрега од прихваћеног преминулог даваоца бубрега и примена имуносупресивних лекова. Увођење имуносупресивних лекова у клиничку употребу учинило је да трансплантација постане рутинска терапијска процедура и метода избора у лечењу пацијената са терминалном бубрежном слабости (5).

Краткорочни резултати трансплантације бубрега су веома добри и у већини центара који се баве трансплантацијом, једногодишње преживљавање бубрежног графта износи 90-95% (6). Међутим, без обзира на тако добре краткорочне резултате, дугорочно преживљавање графта и даље није задовољавајуће и није се значајније побољшало последњих 20-ак година (7). Статистички подаци показују да око 50-70% трансплантираних бубрега изгуби своју функцију током првих 10 година после трансплантације, а терминална дисфункција графта је у многим земљама (у којима је урађен велики број трансплантација бубрега у протеклом периоду) по учесталости једна од 5 најзаступљенијих дијагноза код пацијената који започињу хронично лечење дијализом (8). Ова чињеница представља велики здравствени, социјални и економски проблем. Разлози за незадовољавајуће дугорочно преживљавање графта су свакако многобројни, а могу се поделити на имунолошке и неимунолошке (9). Међу најважнијим имунолошким разлозима свакако је и неадекватна примена (или некомплицанса током примене) имуносупресивних лекова од стране реципијената, који се због природе саме процедуре, морају примењивати све време док функционише трансплантирани бубрег

(10). Али свакако треба нагласити и значај одабира адекватног донора (живог сродног/несродног или очување кадавера) за боље дугорочно преживљавање графта. Код нас програм трансплатације је за сада ограничен недовољно искоришћеним потенцијалом за трансплатацију од преминулог даваоца. Због тога се број пацијената код којих је остварена трансплатација бубрега од живог сродног/ несродног даваоца и даље увећава , па је у нашој средини жива сродна/ несродна трансплатација и даље најчешћи вид трансплатације бубрега. Током 2014. године, одржана је Конференција о најбољој клиничкој пракси одабира живих донора бубрега у САД, са циљем повећања нивоа знања о значају донорства и квалитету живота након донорства, као и емотивној промени након овога чина. Најважнији закључци ове конференције везани су за обезбеђивање доброг социјалног и здравственог осигурања донора; омогућавање ефикаснијег решавања њихових новонасталих здравствених проблема који су откривени у превентивним редовним прегледима, будући да донори бубрега, поред личне користи за најближег сродника - реципијента, обезбеђују држави и друштву значајну финансијску уштеду (11).

1.2 ИСТОРИЈАТ ТРАНСПЛАТАЦИЈЕ

Историја трансплантације бубрега започиње причама о многим неуспешним покушајима али и великој упорности, пионирском духу и непрекидној храбрости у жељи да се успе. Прва експериментална трансплантација бубрега учињена је на псу, давне 1902. године од стране аустријског хирурга Emerich Ullmann (1861-1937), који је дао значајан допринос развоју хирургије и бактериологије. Прва монографија о трансплатационој медицини изашла је давне 1914. године под називом „ Трансплатација ткива и органа“ (Tissue and Organ Transplantation). Те давне 1902 године бубрег је био повезан са каротидном артеријом пса, а уретер се слободно испуштао споља. Пресађени орган је производио урин неколико дана док пас није умро. (12). Током 1906. године учињене су прве две трансплантације бубрега код људи, урадио их је Jaboulay користећи свињу као донор за прву, а за другу трансплатацију као донора је користио козу (13). Ernst Unger, након што је извршио више од 100 трансплантација бубрега код животиња, урадио је трансплантацију код људи (трећу и четврту по реду) током 1909. године, помоћу донора који су били мајмуни (14). Совјетски хирург , Yurii Voronoy 1933. године је извршио прву трансплантацију бубрега са преминулог људског даваоца на човека, прва кадаверична трансплатација бубрега у свету. Тај бубрег је трајао нешто мало дуже од 6 сати након смрти даваоца, а разлог неуспеха трансплатације су биле некомпатибилне крвне групе за чији се значај у то време није знало. (15). Четири друга људска органа која је Yurii Voronoy покушао да трансплантира у периоду између 1933. и 1949. године такође су пропала. Рад је објављен на руском, а овај рад је остао непознат западној медицини све до педесетих година прошлог века.

У четрдесетим годинама прошлог века и почетком 1950-их експерименталну трансплантацију бубрега паса урадили су хирурзи у Паризу и Бостону, Morton Simonsen из Данске и William Dempster из Лондона. Код свих је примећен феномен одбацивања након успешног хирушког пресађивања, али разлог и даље није био јасан. Simonsen је узалуд тражио одговор на антитела, због недовољног познавања Loeb –овог рада на лимфоцити . Dempster је био можда први који је користио зрачење код примаоца органа у циљу спречавања одбацивања (16). Такође је примаоцима хомографта пса давао кортизон(17),

за које је Rupert Billingham установио да продужава преживљавање кожних хомографта код глодара (18). Код паса ниједан третман није имао много ефекта на спречавање одбацивања, тако да је Dempster попут других био разочаран и пун сумњи за даљи напредак трансплатационе медицине и саветовао да се више не експериментише на људима.

Нада да би хомографти могли боље проћи код људи него код животиња родила се давне 1950. године када је уролог из Чикага Richard Lawler извршио трансплантацију људског бубрега (19). Извршена је трансплатација код пацијента чија је бубрежна функција била недовољна али не и терминална, и за графт се тврдило да је успешан. Урин се стварао, али када се извадио бубрег након више месеци, установљено је да је величина графта смањена. Овај поступак није био од научног значаја и није имао користи за пацијента, који је преживео и неколико година, али истовремено смањујући и функцију својих нативних бубрега. У медицини овај „покушај преваре“ био је широко критикован. Али утицај ове трансплантације био је у великој мери позитиван на медијску подршку развоја трансплатације. Француски хирург René Küss рекао је да му је то био изговор за почетак програма трансплантације бубрега код људи (20). Почетком 50-их година прошлог века због недостатка било ког вида лечења завршне функције бубрега, рађена су испитивања трансплантације код осуђеника (осуђених на смрт), као даваоца органа, иако су постојале још непознанице око спречавања одбацивања. 1951. године два тима која су одвојено радила у Паризу обавила су укупно девет трансплантација бубрега (21). Бубрези су имплантирани ретроперитонеално у малој карлици и ренални крвни судови повезани са илијачним крвним судовима даваоца и са уретером донора анастомозирани директно у мокраћну бешику примаоца. Методу који је Küss осмислио и данас је стандардна операција. Ниједна од ових трансплантација није показала значајно дугорочно очување функције, сви су пацијенти умрли у року од неколико дана или недеља (22,23). Девета трансплантација у овој серији први пут је користила живог сродника као даваоца, пацијентову мајку. За разлику од осталих, овај бубрег је одмах функционисао, али је уследило одбацивање након 3 недеље. Истовремено у Бостонској болници Peter Bent Brigham Hospital, David Hume и сарадници су извршили девет трансплантација бубрега у периоду између 1951. и 1953. године (24). Донори су били пацијенти који су умрли током операције или пацијенти са хидроцефалусом којима је нормалано одстрањен бубрег, тако да се њихов уретер могао користити као канал за одвод вишка цереброспиналне течности у бешику. Неки од ових прималаца лечени су адреналним хормоном, кортизолом и тестостероном. Само су четири бубрега показала неку функцију, а код три од њих функција је била врло кратка. Али, невероватно је да је једна од трансплантација била са функционалним графтом током 5,5 месеци пре него што је одбачен. То је дало наду да ће код људи исход хомографта бити бољи него што су показале трансплантације код животиња.

Billingham и Brent су средином прошлог века својим истраживањима на химерним мишевима утврдили да након што су унете неонаталне ћелије даваоца, да су исте мигрирале и напале лимфоидна ткива својих нових домаћина и довеле су до развоја болести графт-против-домаћина (Graft versus Host disease-GVHD). Иако су о томе кратко извештавали 1957, Brent се придружио Ray Owen и објавили рад о толеранцији (25). Током 1957, Morton Simonsen је независно открио и објавио своје доказе за GVHD код

кокошака (26). Да би изазвали GVHD, лимфоцити морају бити мобилни, али је откривено да је међу њима било оних који су изазивали касну реакцију. Medawar је схватио значај и важност ћелијског имунитета, те је постао и главни заговорник. Још бољи доказ ћелијског имунитета пружио је демонстрацијом Avrion Mitchison's да имунитет на туморске графте може бити пренесен ћелијама, али не и антителом (27). Коначни доказ покретљивости лимфоцита стигао је 1959. године када је James Gowans (28) показао да лимфоцити поново циркулишу из крви у лимфу и натраг.

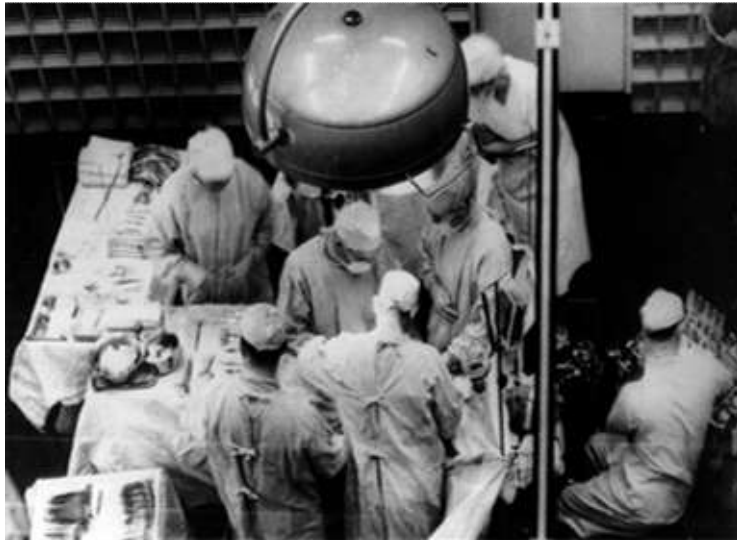
У Бостону, након непуних 14 месеци од почетног извештаја о толеранцији на химерне мишеве објављених од стране Billingham, Brent и Medawar, тачније 23. децембра 1954. године, Joseph Murray је превазишао баријеру одбацивања графта, употребом пацијентовог идентичног, једнојајчаног, близанца као даваоца бубрега (29), (слика бр. 1).



Слика бр. 1 - Rupert Billingham и Leslie Brent у својој лабораторији
(*Historical Overview of Transplantation. Clyde F. Barker, James F. Markmann. Cold Spring Harb Perspect Med. 2013 Apr; 3(4): a014977. doi: 10.1101/cshperspect.a014977*)

Ретроспективно, успех ове трансплантације није имао прави научни значај, јер хирушка метода трансплантације бубрега није била ништа ново, а деценијама се такође знало да кожни транспланти размењени између идентичних, једнојајчаних, близанаца се не одбацују (30). Али, утицај ове прве успешне трансплантације код човека био је неоспоран, јер се из периода покушаја и неуспеха поново вратио оптимизам у могућност успешности трансплатације солидних органа. Joan Main и Richmond Prehn, су годину дана касније показали и доказали да слабљење имунолошког система одраслих мишева омогућава да индукују химеризам инокулацијом ћелија коштане сржи донора. Кожни транспланти су тада прихваћени ако потичу из донора коштане сржи (31). Сличан успех ове методе остварен је код једног хомографта бубрега пса (32), што је охрабрило тимове за трансплантацију у болинацама Паризу и Бостону да примене овај приступ у спречавању одбацивања хомографта бубрега код човека.

Murray је са својим тимом, 1958. године, користио принцип Main–Prehn, да примаоци бубрега буду изложени тоталном зрачењу тела (ТВИ), а накнадно да добију коштану срж даваоца (33), са циљем да се превазиђе неподударност ткива за коју се претпоставило да је разлог одбацивања, независно од хирушке технике. Једини преживели (који није добио коштану срж) а одржавао је адекватну функцију бубрега током 20 година, био је реципијент који је добио графт брата близанца (слика бр. 2).



Слика бр. 2 - Joseph Murray и његов тим обавили су прву успешну трансплантацију бубрега 1954. године користећи дариваоца идентични близанац
(*Historical Overview of Transplantation. Clyde F. Barker, James F. Markmann. Cold Spring Harb Perspect Med. 2013 Apr; 3(4): a014977. doi: 10.1101/cshperspect.a014977*)

Научно, ово је било важно достигнуће, јер је први пут превазиђена генетска баријера за трансплантацију бубрега човеку (34). Пет месеци касније у Паризу, Jean Hamburger и његове колеге (35), користећи исти третман зрачења, имали су успешну трансплатацију код другог пара брата близанца, а функција графта била је оптимална до смрти пацијента, и то 26 година касније. Разлог смрти примаоца се није могао довести у везу са хроничним компликацијама трансплатације. У оба случаја једнојајчаних близанца, наслућивало се да су давалац и прималац постали химерни разменом толерантних крвних ћелија током гестације. Међутим, у периоду од 1960. до 1962. у Паризу, Jean Hamburger и René Küss показали су да је могуће након укупног зрачења тела учинити четири успешне трансплантације код неблизаначких примаоца (36). Ово француско искуство било је главно (и можда једино) оправдање за наставак трансплантације бубрега код људи. Пошто се није користило имплементација коштане сржи даваоца у реципијента, претпоставило се да химеризам није био потребан за успешност трансплатације.

Hamburger и Küss су користили стероиде као додаток тоталном зрачењу тела, а Küss је накнадно давао 6-меркаптопурин (6-МП, Purinethol) једном од његових озрачених

пацијената. О значају имуносупресије засноване на лековима као замена за зрачење у циљу очувања графта до тада се још није знало.

Извештаји након експеримента од стране Robert Schwartz и William Dameshek са Tufts Универзитета, 1959. године изазвало је интересовање за употребу имуносупресивних лекова за трансплантацију (37). Током 1960. године известили су да је лек за кратко продужио век кожних хомографта (38). Roy Calne (хируршки приправник у Лондону) је тестирао ефекат 6-МП на одбацивање хомографта псећих бубрега и открио да значајно продужава њихов опстанак. О томе је одмах известио у Lancet-у (39, 41). Истовремено, Charles Zukoski и David Hume су независно дошли до истих резултата (40). 1960. године, уз Medawar's помоћ, Calne је формирао истраживачку заједницу са Joseph Murray из Бостона. Calne почео је да ради са 6-МП и његовим дериватом азатиоприном, који је набавио од Gertrude Elion и George Hitchings (42), који су касније награђени Нобеловом Наградом за развој ових имуносупресивних средстава. Calne-ова презентација да одбацивање трансплантираног бубрега паса може бити знатно одложена овом групом лекова, подстакла је Brigham's тим да их почне користити код хуманих примаоца бубрега.

Једна од најважнијих година у историји трансплантације је 1963. година током које је организовано Национално истраживачко веће (National Research Council (NRC)). Тада је укључено већина светских клиничара и научника из области трансплантације, око 25 појединаца, које се окупило у Вашингтону да прегледа статус трансплантације људског бубрега. Први резултати су били обесхрабрујући. Мање од 10% од неколико стотина прималаца алогографта преживело је само 3 месеца (43). Код пацијената лечених тоталним зрачењем тела, само шесторица (од истог броја пацијената) су постигла/достигла једногодишње преживљавање (44). Имуносупресивни лекови, према првим извештајима Murray, нису били оптимистични. Код првих 10 пацијената лечених са 6 МП и азатиоприном уместо тоталним зрачењем тела, само један графт је преживео годину дана (45). Тако да у том тренутку имуносупресивни лекови нису се учинили ефикаснијима од зрачења. Расположење на конференцији било је толико лоше да су неки учесници поставили питање да ли би наставак активности на трансплантацији људи могао бити оправдан (Küss R, Bourget P 1992. An illustrated history of organ transplantation).

Tom Starzl, практично непознати стручњак у том тренутку на терену трансплатације, је описао нови комбиновани имуносупресивни протокол (преднизон и азатиоприн), који је омогућио преживљавања више од 70% графтова након годину дана (46). Примето је да се одбацивање обично дешавало код пацијената који су били само на азатиоприну и да је било реверзибилно када су дате велике дозе преднизона. (47). Starzl-и извештаји су потпуно променили изгледе за трансплантацију бубрега. Историчар трансплантације Nick Tilney описао је то као "пуштање цина из боце" (48, 49). Могућност дугорочног преживљавања графта значио је велики помак у трансплатационој медицини (50).

Пре конференције NRC, постојала су само три активна центра за трансплантацију бубрега у Северној Америци (Бостон, Денвер и Ричмонд) (слика бр. 3).

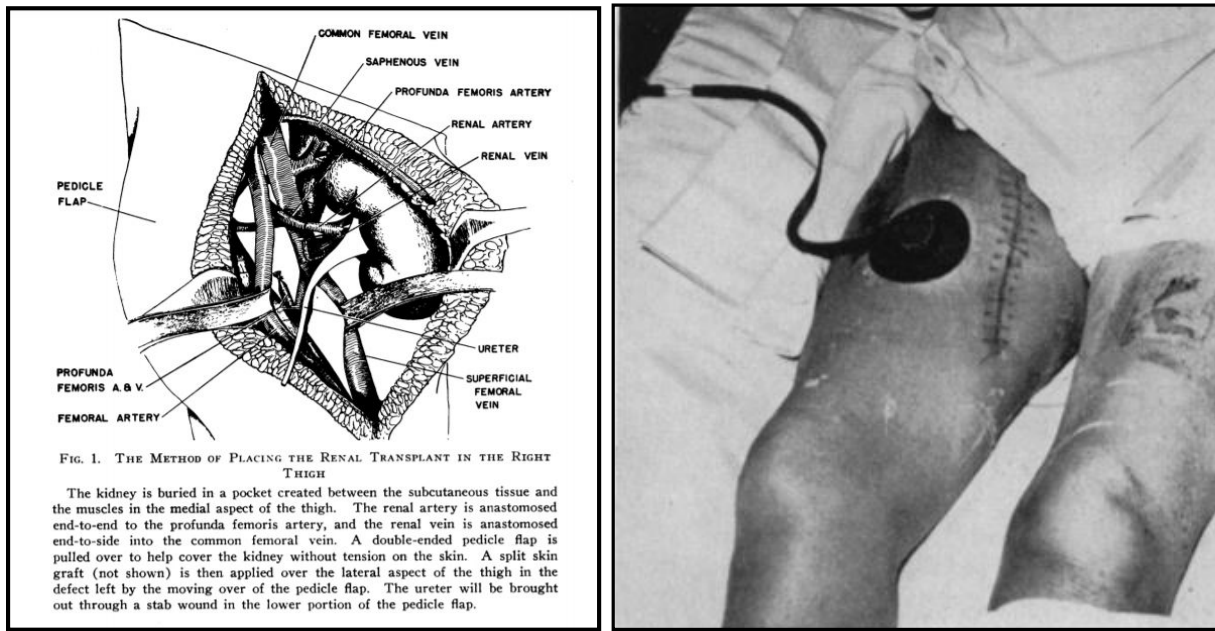


Слика бр. 3 - Учесници скупа марта 1999 године: Annual Longmire Surgical Society Scientific Day Symposium at UCLA: Milestones in Transplantation. Historical Landmarks in Clinical Transplantation (Слева надесно, одозго) Robert Good, Norman Shumway, E. Donnell Thomas, Joseph Murray, Jean Dausset, and Jon Van Rood, Leslie Brent, Roy Calne, Paul Terasaki, Robert Schwartz, Carl Groth, and Thomas Starzl
(Historical Overview of Transplantation. Clyde F. Barker, James F. Markmann. Cold Spring Harb Perspect Med. 2013 Apr; 3(4): a014977. doi: 10.1101/cshperspect.a014977)

Како је успешност преживљавања графта након увођења Starzl-ове иновативне комбиноване имуносупресије постала призната, у року од годину дана развијено је 50 нових програма трансплантације само у Сједињеним Америчким Државама. Овај протокол постао је стандард виртуелног света скоро наредне две деценије (51).

1.3 ЖИВЕ СРОДНЕ/ НЕСРОДНЕ ТРАНСПЛАТАЦИЈЕ, историјат

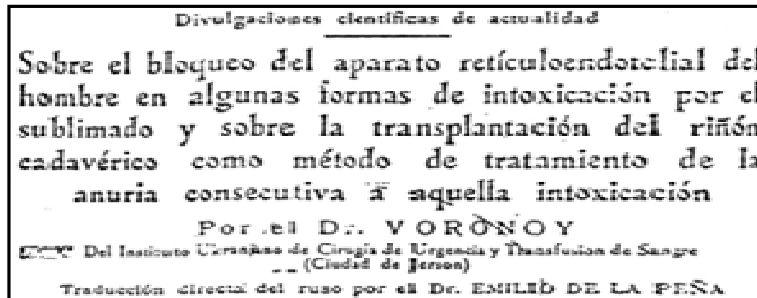
Прве живе сродне/несродне трансплантације бубрега учињене су у Америци (првих 9). Урадила их је екипа предвођена David Hume и John Merrill, почетком педесетих година 20. века (1951-1952). Бубрег је код осам пацијената пресађен у медијални део бутине пацијента, испод поткожног ткива а изнад фасције мишића, уз ТТ (термино-терминалну) анастомозу реналне артерије и а.феморалис профунда-е и ТЛ (термино-латералну) анастомозу вена, док је уретер био изведен кроз малу инцизију на кожи, урађена перкутана уретеростомија (слика бр. 4).



Слика бр. 4 - Сlike учињених првих хуманих трансплатација (David M. Hume, John P. Merrill, Benjamin F. Miller, and George W. Thorn ;*Experinces with renal homotransplantation in the human: report of nine cases; J Clin Invest. 1955 Feb; 34(2): 327–382. doi: 10.1172/JCI103085*)

Први пут као живи даваоц била је мајка, која је свом сину донирала бубрег давне 1951 године, пре тачно 70 година. То је званично и почетак живе сродне трансплатације бубрега у свету. Бубрег је одмах промокрио, био је функционалан током три недеље, али након тога је дошло до одбацивања, у то време није се још знало о имуносупресивним лековима. Најдуже преживљавање оваквог графта бубрега је било 5,5 месеци.

Претходно је овакав приступ користио у СССРу Yurii Voronov, из Украјине, који је 1933. године урадио прву хуману трансплантацију, али се радило о крвно-групној неподударности и тај графт није издржао више од 48 часова, слика бр 5.



Слика бр. 5 - Прва публикација о првој хуманој трансплатацији, објављена у Spanish Journal El Siglo Medico (1936) (E. Matevossian, H. Kern, N. Hüser, D. Doll, Y. Snopok et al.; Surgeon Yurii Voronoy (1895–1961) – a pioneer in the history of clinical transplantation: in Memoriam at the 75th Anniversary of the First Human Kidney Transplantation; Transpl Int. 2009 Dec;22(12):1132-9. doi: 10.1111/j.1432-2277.2009.00986.x)

Тим предвођен пластичним хирургом Joseph Murray и John Merrill (оцем нефрологије) дана 23.12.1954. године је урадио прву успешну живу сродну трансплантацију, пар су били близанци, за трансплантацију бубрега кориштен је као и данас стандардни пелвични приступ са имплантацијом уретера у бешику. Открићем и схватањем важности давања имуносупресивних лекова у постратрансплатационом периоду, трансплатација добија поново на значају у лечењу терминалне слабости бубрега.

Трансплантација од живог сродног/ несродног даваоца бубрега у поређењу са трансплатацијом од преминулог даваоца пружа могућност бољег преживљавања алографта, поготово ако се ради о предиајализној трансплатацији. Жива сродна/несродна трансплатација бубрега, такође је подстакнута техничким напретком лапароскопске хирургије и имунолошким сазнањима који могу превазићи биолошке препреке као што су HLA непотпуна подударност, АВО неподударне крвне групе или позитивна унакрсна реакција. Жива сродна/ несродна донација бубрега омогућава боље преживљавање пацијента и алографта, у поређењу са трансплантацијом од преминулог даваоца, посебно када се трансплантација живог даваоца обави пре почетка дијализе. (52).

Од почетка живе трансплатације није се придавао значај о дугорочним ризицима за даваоце бубрега након донор нефректомије. Иницијално се водило рачуна да у тренутку давалаштва даваоц мора бити здрав, али се није пратило шта се са даваоцима дешава након што остану без бубрега. Да ли то доводи до хроничних болести даваоца, које се можда не би испољиле да није било нефректомије. Процена потенцијалног оптималног даваоца бубрега је сложена активност која се битно разликује од осталих врста преоперативних процена. Добробит даваоца, који од ове операције „не може имати медицинску корист“, побољшање здравственог стања, мора се осигурати и краткорочно и дугорочно, а морају се утврдити и потенцијалне штетне последице за примаоца. Морамо се руководити принципом да примарно не смемо да нашкодимо пацијенту, у нашем случају донору. Критеријуми који морају бити испуњени да би особа донирала бубрег морају бити ригорозни и укључивати медицинска, социјална, психосоцијална, етичка и правна питања. Евалуација донора може се поделити на процене заштите здравља и

сигурности даваоца и процене за заштиту здравља и безбедности примаоца. Пажљива процена ризика и користи како за донора тако и за примаоца може довести до повољног исхода. (53).

1.4 ТРАНСПЛАТАЦИЈА У ВОЈНОМЕДИЦИНСКОЈ АКАДЕМИЈИ

Прва трансплатација бубрега у Војномедицинској академији од живог даваоца учињена је 30 јануара 1996 године. Од тада до данас учињено је преко 450 живих сродних/ несродних и кадаверичних трансплатација. Од самог формирања брига о даваоцима након живе сродне трансплатације бубрега је постојала. Рано је био препознат значај о неопходности вођења рачуна о пацијентима након донор нефректомије. Формирана база података након донор нефректомије је кориштена у изради ове докторске тезе, захваљујући преданости целокупног тима за трансплатацију свих ових година.

1.5 KDIGO КРИТЕРИЈУМИ ЗА ПОТЕНЦИЈАЛНОГ ДАВАОЦА БУБРЕГА

Избор оптималног даваоца бубрега, праћење последица након донор нефректомије и одржавање доброг дугорочног здравља донора је од великог значаја, руководећи се принципом да даваоцима бубрега примарно не нашкодимо. Радна група нефролога дала је препоруке за безбедно даваштво бубрега, како у раном тако и у каснијем периоду праћења након донор нефректомије.

Последња препорука стручног тима, радне групе дата је 2017 године (Improving Global Outcomes -KDIGO), за процену и могућност остваривања жеље за потенцијалним даривањем бубрега свом најближем сроднику, брачном партнеру или код тзв унакрних живих трансплатација. Формирана радна група на основу бројних процена ризика за потенцијалног даваоца након донор нефректомије дала је упутства за евалуацију кандидата донора пре, за време и након донорства (54).

Дат је и предлог фактора ризика за процену од ESRD након донор нефректомије који укључује следеће податке: животну доб (18-80 године), пол (м/ж), расу (бела/црна), eGFR (mL/min/1.73m²), крвни притисак, употреба антихипертензивних лекова пре донор нефректомије, BMI (kg/m²), предијабетес и/или стање без дијабетеса, однос Alb/Cre у урину (mg/mmol). Овај модел је намењен одраслим особама ниског ризика које се узимају у обзир као потенцијални даваоци бубрега у Америци. Модел омогућује процену инциденције бубрежне болести крајњег стадијума током живота, с обзиром на скуп демографских и основних, здравствених карактеристика пре донорства. Не узимајући у обзир додатни ризик који би могао имати донор због нефректомије или сазнања да има само један бубрег. Узимајући у обзир да су неке студије откриле већи ризик повезан са гојазношћу, препоручује се посебан опрез при разматрању потенцијалних давалаца са вишим BMI, посебно у млађим узрасним групама, као и позитивна анамнеза за употребу цигарета у садашњости и/или прошлости. Испитана популација која је кориштена за добијање процена ризика обухватала је подгрупу ниског ризика од 7 група опште популације са средњим праћењем у распону од 4 до 16 година. Асоцијације фактора

ризика одређене су кориштењем Сох-ов модела пропорционалних ризика. Апсолутни ризик калибрисан је према годишњој процени инциденције ESRD -а изведеној из стварних инциденција ESRD -а из америчког система за болести бубрега и смртности из пописа становништва у Сједињеним Америчким Државама.

Пројектовани ризик од бубрежне болести у завршном стадијуму (после донирања бубрега): Претходне студије су процениле да је 15-годишњи апсолутни пораст ризика од ESRD а од донирања бубрега у просјеку 0,27% -4,5%. Овај ризик варира у зависности од демографских и здравствених карактеристика кандидата за донора. Тренутно немамо податке о ризику ESRD -а током живота током даривања у складу са карактеристикама кандидата за донора. У поређењу са здравим недонорима који су се подударали, донори бубрега имали су повећан ризик од ESRD -а током просечног просека од 7,6 година; међутим, величина апсолутног повећања ризика била је мала. Ови налази могу помоћи приликом разговора са особама које разматрају живу донацију бубрега. (55).

Циљ ових препорука и смерница је:

1. Обезбедити кандидату за донацију индивидуалне процене краткорочних и дугорочних ризика.
2. Проценити медицинске ризике у односу на унапред одређене прихватљиве ризике за програм донације

Утврђивање подобности кандидата за донора захтева прихватање потенцијалних ризика након донације. Претходне смернице за давање, живу сродну/несродну трансплатацију бубрега описују ризик од постдонације у односу на карактеристике појединачне предонације изоловано и не узимајући у обзир ризик у вишеструким околностима карактеристике предонације процењене заједно (56). Смерница подстиче програме трансплантације да размотре ове комбиноване ефекте предонације кандидата за донора, демографске и здравствене карактеристике, као и ризике који се могу приписати донацији. Неповољни исходи постдонације могу бити медицински или психолошки и могу се појавити током периода перинефректомије или током преосталог животног век даваоца (50). Ризик од неповољних исхода треба објаснити на начин који лако може разумети потенцијални донор, фокусирајући се на апсолутну вероватноћу а потенцијални даваоц ће одлучити да ли ће наставити са донацијом без осуде ако због било којег разлога одустане, а није везано за медицинско искључивање за потенцијално даваштво. Жеља потенцијалног даваоца бубрега не поништава медицинску одлуку о етичности када лекари процене да је ризик од лошег исхода постдонације превисок. Једном када се утврди праг прихватљивог ризика за донацију и постдонацију, треба их применити доследно и транспарентно за све потенцијалне даваоце бубрега. Посебно се фокусирати на период након донор нефректомије и ризика од терминалне слабости бубрега који захтева дијализу или трансплантацију, као клинички важан исход (57). Циљ је да у будућности буде могуће направити индивидуалну процену ризика од донације бубрега, како у непосредном периоду након донације тако и дугорочно (58-60).

Препоруке, смернице које би требало да буду укључене у процену, негу и праћење живих давалаца бубрега је обезбедити потенцијалном даваоцу бубрега индивидуалне процене краткорочних и дугорочних ризика:

1. Проценити ризике у односу на унапред одређене ставове за прихватање у програм за трансплантацију - Потенцијални даваоци бубрега треба да буду обавештени да постоји ризик од смрти у року од 90 дана након донације отприлике 0,03%, или 3 умрлих на сваких 10 000 давалаца (ова процена може варирати на основу карактеристика донора) (61).

2. Добити писану сагласност кандидата за донацију.

3. Одредити компатибилност антигена, АВО подударност и HLA типизацију - Информисати нуспојиве доноре о програмима размене (могућност унакрсних трансплатација).

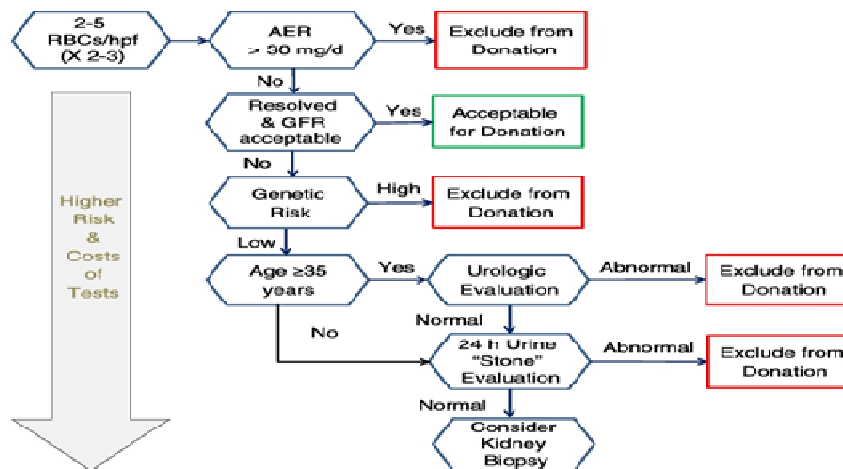
4. Извршити преоперативну процену према локалним смерницама да би се ризик смањио.

5. Проценити GFR помоћу једначине за процену на бази креатинина у серуму - измерен GFR помоћу егзогених маркера филтрације, измерен клиренс креатинина, процењен GFR из комбинације серума креатинин и цистатин Ц, или поновити процењени GFR користећи серумски креатинин; . Препоручене методе за процену GFR-а заснивају се смјерница KDIGO 2012 за хроничну болест бубрега (СКД) (62,63). GFR од 90 ml/min/1,73 m² или више може се сматрати прихватљивим нивоом функције бубрега за давање бубрега, док су кандидати за доноре са GFR мањим од 60 ml/min/1,73 m² треба изузети. Одлука о подобности за давалаштво у групи потенцијалних даваоца може одобрити са GFR 60-89 ml/min/ 1,73 m² на основу демографских података, здравственог профила у односу на прихватљив праг ризика за програм трансплантације, индивидуални приступ. Сви потенцијални донори треба да буду обавештени да је ризик да ће се једног дана развити терминална слабост бубрега, који захтева активно лечење дијализом или трансплантацијом је нешто већа у односу на општу популацију након донор нефректомије; уз напомену да просечни апсолутни ризик од постдонације у првих неколико деценија остаје низак (64- 67).

6. Проценити албуминурију користећи однос албумин/креатинин у узорку са урином и потврдити албуминурију, AER, у тачно одређеном урину, више пута узетим у различитом времену или понављањем односа албумин-креатинин ако се AER не може добити. Препоручене методе за оцену албуминурије су заснована на смерници KDIGO 2012 за СКД (68). Урин AER мање од 30 mg / 24h треба сматрати прихватљивим нивоом за донацију бубрега. Кандидати за донирање са урином AER веће од 100 mg/24h не сме се узимати у обзир за донорство бубрега. Одлука о одобравању кандидата за доноре са AER 30 до 100 mg/24h треба да буде индивидуализован на основу демографског и здравственог профила у односу на прихватљиви праг ризика за програм трансплантације.

7. Извршити тестирање целокупног урина да би се утврдили узрок микроскопске хематурије која није реверзибилна. Уобичајена дефиниција упорне микроскопске хематурије је већи од 2 до 5 црвених крвних зрнаца по пољу у седименту урина у 2 до 3

различита времена, невезано за вежбање, евентуалне трауме, сексуалну активност или менструацију (68-70). Позитивна седимент, више од 5 еритроцита, сама по себи не дефинише микрохематурију, а процена треба да се заснива само на налазима из микроскопске претраге преглед мокраћног седимента (71). Присуство хематурије није нормално и увек би требало проценити када се нађе код потенцијалног донора (72). Потенцијални даваоц са реверзибилном хематуријом, која се у понољеном узрока не понавља (нпр. лечена инфекција мокраћних канала) може бити прихваћен за донацију. Донори потенцијални са IgA нефропатијом не може се узети у разматрање за даваоца бубрега (слика бр. 6).



Слика бр. 6 - Секвенцијална процена микроскопске хематурије код кандидата за давање живих бубрега. (AER, брзина излучивања албумина; GFR, брзина гломеруларне филтрације; hpf, поље велике снаге; Eri, црвена крвна зрнца)

8.Проценити анамнезу и бубрежне снимке због могуће нефролитијазе.

9. Проценити историју гихта. Потенцијални даваоци бубрега морају бити упознати да пад функције бубрега у периоду након даривања повећава концентрацију мокраћне киселине у серуму, што може повећати ризик од гихта (73). Утицај донор нефректомије на развој метаболичке болести костију је за сада нејасан. Неколико нових студија описују промене у метаболизму костију и минерала код донора, укључујући пад концентрације у серуму 1,25-дихидроксивитамин D и фосфат, пад тубулске реапсорпције фосфата и пораст концентрације паратиroidног хормон у серуму; прогностички значај ове промене су за сада непознате (74).

10. Измерити крвни притисак пре давања најмање два пута. Хипертензија је фактор ризика за бубрежне и кардиоваскуларне болест. Нормални крвни притисак, како је дефинисано смерницама за општу популацију у земљи или регији у којој се донација

планира, је прихватљива за донацију. Даваоци могу бити могу бити прихватљиви за давање са хипертензијом која може бити контролисана мања од 140/90mmHg, користећи 1 или 2 антихипертензивна лека уз услов да нема доказа о оштећењу циљних органа. Потенцијалне даваоце треба информисати да крвни притисак може да расте са старењем, и донорство може да убрза пораст крвног притиска уз захтев за антихипертензивним лечењем изнад очекиваног са нормалну животну доб (75,76). Ризик од хипотензије у постдонацији варира са основним цртама донора (77).

11. Проценити фактор ризика метаболичког и животног стила за СКД (chronic kidney disease) и/или CVD (cardiovascular disease) пре даривања добијањем: (BMI, историја дијабетес мелитуса, гестациског дијабетеса и породичне анамнезе, глукоза у крви и / или гликолизовани хемоглобин у крви /HbA1c/, липидни профил на гладовање, укључујући укупни холестерол, липопротеин холестерола ниске густине и холестерол липопротеина високе густине и триглицериде, садашња и употреба у прошлост дуванских производа). Одлука о одобравању кандидата за даваоца са гојазношћу тј BMI већи од 30 kg/ m² треба индивидуализовати на основу демографског и здравственог профила у односу на праг прихватања програма за трансплантацију. . Кандидати за даваоце са дијабетес мелитус типа 1 не може бити даваоц. Одлука о одобравању кандидата за даваоце са преддијабетесом или дијабетесом типа 2 треба индивидуализовати на основу демографског и здравственог стања профила у односу на прихватање програма за трансплантацију. Потенцијални даваоци који имају преддијабетес и дијабетес типа 2 треба саветовати да њихово стање може напредовати и временом може довести до компликација циљних органа.

12. Тестови за следеће инфекције пре даривања: вирус хумане имунодефицијенције, вирус хепатитиса Б, вирус хепатитиса Ц, цитомегаловирус, Епштајн-Бар вирус, трепонема палидум (сифилис), инфекција уринарног тракта, друге потенцијалне инфекције засноване на географији и изложености животној средини

13. Извршити скрининг за рак према локалним смерницама. Кандидати за доноре са компликованим бубрежним цистама Bosniac III или вишим, или малим бубрежним карциномом светлоћелијски тип (T1a) где је излечење нефректомија, може бити прихватљив за донацију, по неким ауторима већ након годину дана од оперативног лечења. Донори кандидата са историјом леченог карцинома који има низак ризик од преношења или рецидива може бити прихватљиво за даривање, различите смернице у зависности од примарног тумора, 3.5 или више година; за неоплазму дојке која је инцијално била проширена болест по завршетку лечења се не препоручује донорство било којег органа због „непредвидљивости“ ове неоплазме, исто се односи на малигни меланом;

14. Проценити породичну анамнезу бубрежних болести. Укључујући аутозомно доминантно полицистично обољење бубрега (ADPKD), болест бубрега повезаних са аполипопротеин-Л1 (APOL 1), атипични хемолитички уремички синдром, Алпорт-ов синдром, Фабри болест, породична фокална сегментална гломерулосклероза и наследне интерстицијске болести бубрега (78). Породична анамнеза о генетској болести бубрега са аутозомно рецесивним режимом наслеђивања (цистиноза или породична сегмента гломерулосклероза) обично није контраиндикација за донирање бубрега.

15. Потврдити негативан квантитативни тест β -HCG трудноће непосредно пре даривања код жена у репродуктивном периоду.
16. Извршите психосоцијалну евалуацију, едукацију и планирање са једним или више обучених, искусних здравствених радника.
17. Изаберите оптимални хируршки приступ искусног хирурга.
18. Поштујте аутономију донора током свих фаза евалуације и донирања.
19. Вршити годишње праћење након донирања, укључујући: мерење крвног притиска, мерење ВМI, мерење креатинина у серуму уз процену GFR-а, мерење албуминурије, преглед и промоција здравих животних навика, укључујући вежбање, исхрану и апстиненцију од дувана, преглед и подршка психосоцијалном здрављу и добробити

1.6 ФАКТОРИ РИЗИКА КОЈИ УТИЧУ НА ПОГОРШАЊЕ ФУНКЦИЈЕ БУБРЕГА НАКОН ДОНАЦИЈЕ

Стандардни кардиоваскуларни фактори ризика и фактори ризика за прогресију хроничне слабости бубрега, СКD: Као и у периоду пре донације, донације тако и у периоду постдонације потребно је водити бригу, превенцију стандардних фактора ризика за хроничну болест бубрега који укључују и стандардне кардиоваскуларне ризике. Треба напоменути да је само 30% ткива бубрега довољно да би се одржавале вредности креатинина у крви у референтним вредностима. Значи тек када пропадне више од 70% ткива бубрега серумски креатинин почиње да расте изнад горњих референтних вредности. Тако да само праћење вредности серумског креатинина у периоду након донације није довољан. Постоји повезаност између eGFR-а испод 90 ml/min/1.73m² и већег ризика од ESRD-а; Остале карактеристике повезане са већим ризиком од ESRD-а укључују дијабетес који није завистан од инсулина, виши систолни крвни притисак, употреба антихипертензивних лекова, тренутно пушење виши однос албумина и креатинина у урину. Тако је настала потреба за праћењем лабораторијских : комплетном крвом сликом, глукоза у серуму, HbA1c (у случају вредности гликемија наташте изнад референтних вредности), мокраћна киселина, холестерол, HDL и LDL холестерол, триглицериди, целокупни урин, 24h протеинурију и микроалбуминурију, калцијум, фосфор, PTH. Као и потреба за праћењем модификованих фактора ризика као што су хипертензија (новонастала или погоршање дотадашње), гојазност, пушење уз обавезну напомену обавезне умерене физичке ативности сходно могућности оптерећења кардиоваскуларног система. Како је број живих сродних/несродних трансплатација бубрега у порасту, било из културних или етичких разлога, било због недостатка бубрега од преминулих давалаца брига након донор нефректомије је од великог појединачног/ друштвеног значаја. За адекватно саветовање потенцијалног живог даваоца бубрега, стручни тим из трансплатације мора знати не само непосредне ризике од давања бубрега, већ и могуће дугорочне ефекте давања бубрега на физичко и психичко благостање даваоца. Ово такође укључује низ аспеката као што су квалитет живота, питања осигурања и породично планирање након даривања. Донација живог бубрега не завршава се оперативном

процедуром - сваком даваоцу треба понудити дугорочно физичко и психолошко праћење , с обзиром на исказан алтруизам (80).

1.7 KDIGO СМЕРНИЦЕ ЗА ПРАЋЕЊЕ НАКОН ДОНАЦИЈЕ:

Пре даривања треба да се обезбеди персонализовани план неге након донације како би се јасно описавало праћење; препоруке, ко ће пружати негу и колико често, с обзиром на ресурсе и финансиску корист друштва након донорства. Код донора би требало надгледати СКД и оне који испуњавају критеријуме за СКД требало би да се управља према KDIGO СКД из 2012 смерницама (81). Након донор нефректомије долази до тренутног смањења бубрежне масе за 50%, а такође и стопа гломеруларне филтрације (еGFR) опада, која касније достиже приближно 60–70% вредности предонације (77-79). Чини се да овај нови еGFR остаје стабилан у наредним месецима и чак и годинама након даривања (80-82). Према до сада објављеним радовима након донор нефректомије еGFR опада у просеку $-0,42 \text{ ml/min/1.73m}^2/\text{годишње}$. Та стопа је слична оној која је пријављена у општој популацији, мада је недостатак недонорских контрола у испитиваним студијама свакако ограничење. У општој популацији еGFR опада од 0,4 до $2,5 \text{ ml/min/годишње}$ према узрасту (88–91).

Животна доб: потенцијални реципијенти за трансплантацију постају кандидати све више старије животне доби, тако да исти имају мање здравих потенцијалних живих давалаца, то јест то су особе старије животне доби са одређеним болестима (прихватање даваоца са хипертензијом, предиабетесом, гојазности). Ако се узме у обзир да орган са мање потенцијалних будућих година функције пресађује у старијег примаоца са краћим преосталим животним веком, функција органа може бити довољна да служи и даваоцу и примаоцу током преосталих година живота. Како већина бубрежних болести постаје присутна у средњем животном добу или касније, процена појаве истих код младих донора је врло тешка, без гаранције и заштите од каснијег настанка болести. На основу података толеранција на повезане факторе медицинског ризика код младих давалаца опада (93), што можда доприноси већој спремности да се размотре „болести“ код старијих даваоца са мањим ризиком и компликацијама у периоду постдонације.

Хипертензија као независни фактор ризика који према подацима Светске Здравствене Организације је разлог хроничне слабости бубрега у 25% пацијената. Узимајући у обзир да постоји и реципрочни однос да погоршање функције бубрега прати и настајање и/или погоршање дотадашње добро регулисане хипертензије. У RELIVE- студији постојање хипертензије пре донације није утицало на статистички значајно погоршање хипертензије у периоду након донације. Добијени резултати не искључују чешће праћење у постдонацијском периоду као ни можда прецењена раширеност хипотензије пре донације (94).

Гојазност је најважнији метаболички фактор за предвиђање успореног опоравка бубрежне функције код живих давалаца бубрега, након донор нефректомије (95, 96). Национални тренд да је све већа преваленција гојазности у општој популацији, како је наведено у NHANES-у (97) и то се примећује и међу прихваћеним донорима. Примећено је да је 26%

испитиваних донора у последњој ери имало BMI (индекс телесне масе) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ у поређењу са 8% у периоду од 1963-1974. Неки од тих давалаца прихваћени су након пажљиве процене, засноване на одсуству других неповољних метаболичких услова или су били мишићави пре донације, што је био разлог вишег BMI (98). BMI, прилагођени очувани волумен бубрега (PKV) прилагођени површини укупној тела (BSA) су независни преоперативни фактори ризика за „неповољни опоравак бубрега“. BMI и BSA прилагођени очуваном волумену бубрега (PKV) могу бити корисни за избор кандидата са потенцијално неповољним опоравком бубрежне функције пре донирања бубрега. Оптималне граничне вредности су идентификоване као $23,4 \text{ kg/m}^2$ за BMI и $107,3 \text{ cm}^3/\text{m}^2$ за PKV прилагођен BSA (93). Оптимални BMI даваоца не би требао да буде виши од 29.9 kg/m^2 .

Липидни статус: Обухвата референтне вредности, опсег који је присутан и као оцена кардиоваскуларног ризика. Нормални ниво липида у крви зависи од више фактора. Нивои липида зависе од животне доби, пола, генетске структуре, начина живота и варираће са временом. Иако границу између сигурних и опасних нивоа није лако подвући, постоје препоруке ; Европске препоруке : оптимани укупни холестерол да буде мањи од 5.0 mmol/l ; LDL холестерол: 3.0 mmol/l или мањи; HDL холестерол: 1.2 mmol/l или виши код жена и виши од 1.0 mmol/l код мушкараца; триглицериди: 1.7 mmol/l или мањи.; Америчке препоруке: укупни холестерол да буде мањи од 5.1 mmol/l ; LDL холестерол: 2.6 mmol/l или мањи, HDL холестерол: виши од 1.0 mmol/l ; триглицериди: 1.7 mmol/l или мањи; У RELIVE- студији нивои холестерола и триглицерида су током времена били релативно стабилни, било је мање давалаца са високим вредностима холестерола и више давалаца са високим нивоом триглицерида, што је праћено повећаним BMI (94).

Мокраћна киселина са или без гихта Пораст мокраћне киселине у непосредном постдонацијском периоду је очекиван због наглог пада функције бубрега; али са опоравком функције бубрега и мокраћна киселина у серуму се нормализује. Пораст у каснијем постдонацијском периоду се везује са СКД и стилем живота, исхране даваоца бубрега, тзв лоше животне навике. У студији где су праћени даваоци након живе средне/ несродне трансплатације бубрега, исту су били подударни 1: 3 са даваоцима без гихта по старости, полу и раси. Упоредене су вредности функције бубрега код обе групе и статистички већа учесталост је била у групи која је имала израженију слабост бубрега (100).

Као и не постоји повећан ризик од болести бубрежних каменаца код давалаца који су развили гихт после донорске нефректомије (101). Постоји повезаност између развоја гихта и смањене функције бубрега. Недавно је описано повећање масе леве коморе након давања бубрега. Неизвесно је да ли је то реверзибилно или не. Алопуринол снижава мокраћну киселину у крви и обично се везује за лечење гихта, али испитивања су показала да такође може смањити дебљину леве коморе срца код људи са срчаним и бубрежним болестима. У току је клиничко испитивање, планирано да се заврши 2021. године. „Lowering Uric Acid in Live Kidney Donors“ (AL-DON). Где се испитује ефикасност алопуринола, двоструко слепа проба, алопуринол/плацебо, даваоцима бубрега на основу рандомизације и испитају ефекат на даваоце бубрега. Жеља да се докаже повољан утицај на дебљину леве коморе срца код људи са болестима срца и бубрега. Поред тога, истраживачи желе да виде да ли

алопуринол може имати и благотворно дејство на крвни притисак и осетљивост на инсулин (A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, 9-month, Parallel Group Study of Allopurinol to Reduce Left Ventricular Mass in Living Kidney Donors (AL-DON)). Као и ниво мокраћне киселине у претресплантационом серуму може дати важне смернице у вези са бубрежним функцијама донора током постоперативног периода (102).

Пушење је независни фактор ризика за слабост бубрега; пушачи имају четири пута већу вероватноћу да развију бубрежни застој у поређењу са непушачима. Пушење убрзава рад срца, повећава крвни притисак, повећава учесталост стварања крвних угрушака као и масних наслага у артеријама. Ово су неки од највероватнијих процеса повезаних са пушењем који могу довести до оштећења бубрежне функције (103). У поређењу са непушачима, пушачи имају повећан ризик од следећег: појаве протеина у урину, оштећења бубрега по типу дијабетеса што удвостручује брзину погоршања бубрежне функције (што је већа количина цигарета дневно пушена, то је већи ризик од развоја рака бубрега).

Дијабетес тип 2 након донације, донор нефректомије: Након донор нефректомије долази до наглог пораста бубрежног протока плазме и eGFR -а. У ствари, eGFR -а се повећава за 70% у року од једне недеље од дозирања (104). Поставља се питање да ли је та инцијална хиперфилтрација узрокована донор нефректомијом и она која се види код дијабетеса повезана? Међутим, у случају низа дијабетичара са или једностраном агенезијом или једностраном нефректомијом, ниједан није претрпео хиперфилтрацију у преосталом бубрегу (105-107). Што јасно указује да механизам који доводи до дијабетеса у периоду након донације се не може повезати са иницијалним губитком бубрежне масе и компензаторне хиперфилтрације. Пушачи након донације су имали 40% већу вероватноћу да ће развити дијабетес тип 2 (108-113). Фактори ризика за развој дијабетеса код донора бубрега слични су онима у општој популацији, а донори који га развијају имају стопе албуминурије веће од недијабетичких давалаца, што може сугерисати за рану дијабетесну нефропатију. Оно што је посебно важно, у поређењу са недијабетичким даваоцима, донор дијабетичара у првој деценији развоја дијабетеса није показао повећан ризик за убрзано бубрежно обољење. Стога свим даваоцима са позитивном породичном анамнезом дијабетеса типа 2 треба радити двочасовни тест оптерећења глукозом. Свим даваоцима бубрега, посебно онима који имају позитивну породичну анамнезу на дијабетес, требало би се саветовати да одржавају контролу килограма (114).

1.8 ДОНОРСКИ ЦЕНТРИ

Донорски центри: Након што је средином шездесетих година прошлог века постигнуто очување бубрега донора, средином 1960-их оумугућена је размена органа између центара. У почетку је размена била локалног нивоа и без адекватне контроле која би спречила евентруалну злоупотребу органа. Paul Terasaki је 1967. покренуо прву организацију „доделе“ у Лос Анђелесу (115). Прва банка органа отворила се у Бостону давне 1968. године. Потом су се појавила мишљења да локална контрола/злоупотреба омогућава неједнакост доделе органа донора. Постојао је страх да су амерички органи послати у иностранство и/или трансплантирани у америчке центре али не и да су дати америчким држављанима. Признавање потребе да се формализује расподела органа донора на

националном нивоу довело је до тога да Конгрес донесе Национални закон о трансплантацији 1984. Фондација за набавку органа југоисточне Европе (Southeastern Organ Procurement Foundation -SEOPF), основана 1969. и на крају састављена од 12 болница у неколико градова. Образац за национални центар који сада контролише доделу и расподелу органа, прати рад центара за трансплантацију и организације за набавку органа, прикупља податке и контролише квалитет - Уједињена мрежа за дељење органа (116). Значај формирања донорских центара се показао као добра за максималну искоришћеност органа а са друге стране смањио могућност злоупотребе истих. Код живих трансплатацији велики значај за могућност унакрсних трансплатација.

2.0 ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ

2.1 ЦИЉЕВИ

1. Анализирати социо-демографске карактеристике донора (пол, старост, индекс телесне масе и пушачки статус), хемоглобин, гликемију, уреу, креатинин, мокраћну киселину, холестерол, триглицериде, целокупни урин и 24-часовну протеинурију по Биурету пре и након донорства бубрега (након 6 месеци, 1, 5, 10 и 15 година) и у садашњем треунтку и упоредити са контролним групама.
2. Анализирати *GFR* у оквиру групе, пре и након донорства и у периоду ретроспективног праћења, као и у односу на контролне групе.
3. Проценити стопу појаве морбидитета и морталитета код донор нефректомисаних пацијената и упоредити са контролним групама.

2.2 ХИПОТЕЗЕ

1. Вредности *GFR*, *CKD-EPI* и *MDRD* су статистички значајно снижени након 6 месеци и у првој години након донор нефректомије, док су у каснијем постдонорском периоду без статистички значајнијег погоршања у односу на контролне групе.
2. Код пацијената са присутним стандардним факторима ризика очекивано је статистички значајније погоршање функције бубрега, не само после прве, већ и након 5, 10 и 15 година од донор нефректомије.
3. Избор маргиналног донора, према животној доби, нема утицај на статистички значајније погоршање бубрежне функције у односу на доноре млађе животне доби, поредећи према полу и другим факторима ризика.

3.0 МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД ИСТРАЖИВАЊА

А и Б. Врста студије и популација која се истражује

Истраживање ће бити реализовано по типу ретроспективне студије случај-контрола која ће се реализовати у Клиници за нефрологију Војномедицинске академије на пацијентима након донор нефректомије од 2004. године (жива сродна или несродна трансплатација бубрега) у поређењу са контролним групама. За ово испитивање добијена је сагласност Етичког одбора Војномедицинске академије. Анализирани су релевантни подаци из амбулантне базе података која се водила у Центру за трансплантацију солидних органа а потом Клиници за нефрологију Војномедицинске академије, као и из историја болести пацијената, подаци амбулантних пацијената из Кабинета за нефрологију Војномедицинске академије (кориштени подаци и из Информационог система-ЗИС) и подаци преузети са Клинике за урологију Војномедицинске академије и њиховог кабинета, уз писану сагласност свих испитаника.

В. Узорковање

Пацијенти ће бити подељени у три групе:

1. Група случајева - пацијенти након донор нефректомије.
2. Прва контролна група - пацијенти након унилатералне нефректомије због карцинома бубрега у клиничком стадијуму T1bNoMo.
3. Друга контролна група - пацијенти који се контролишу због симплекс и/или парапијеличних цисти уз очуване параметре функције бубрега.

Студија ће обухватити све живе доноре бубрега животне доби од 45-75 година старости (жива сродна или несродна трансплатација бубрега) којима ће се анализирати параметри пре донор нефректомије, након 6 месеци, 1, 5, 10 и 15 година од трансплантације. Пацијенти са донор нефректомијом ће најпре сами себи бити контрола, пре и након донор нефректомије.

Прва контрола група би били пацијенти након унилатералне нефректомије због карцинома бубрега (оперисани у Клиници за Урологију ВМА), уз услов да је реч о светлоћелијском карциному бубрега у клиничком стадијуму T1bNoMo, код којег је операцијом завршено лечење и није било захтева за додатном терапијом већ само праћење по протоколу, ултрасонографија на 6 месеци током две године након операције, а потом једном годишње до пуних 5 година након операције, и МСЦТ грудног коша и абдомена једном годишње у прве две године након операције, без знакова рецидива.

Друга контролна група би укључивала условно здраве особе са обичним и/или парапијеличним цистама (реналне цисте са Босниак класификацијом (радиолошка класификација из 1986. године, која помаже разликовање оперативних од неоперативних цисти, 1 и 2 се не оперишу) ≤ 2 уз очуване параметре функције бубрега) сличне животне доби и пола.

Искључујући критеријуми: (1) пацијенти из прве контролне групе се искључују ако оперативним лечењем нису добили оздрављење након оперативног лечења, већ је након операције захтевана додатна терапија (2) у обе контролне групе искључују се особе које се прате ван животног опсега праћења донорске групе (3) код друге контроле групе искључују се особе са: претходним малигнитетом или уколико је лечење у току, оне које се лече од хроничне запаљенске болести (системски еритемски лупус, реуматоидни артритис итд.), као и пацијенти са конгестивном инсуфицијенцијом срца класе III или IV према Њујоршкој асоцијацији за срце.

Г. Варијабле које се мере у студији

Од биохемијских параметара праћени су: *CRP*, комплетна крвна слика, уреа, мокраћна киселине, холестерол, триглицериди, глукоза у крви и концентрација креатинина у крви је одређивана методом по Bonsens и Tausky везивањем креатинина алкалним пикритом. Мерење је обављано колориметријском техником на апарату Dade Behringу Институту за медицинску биохемију Војномедицинске академије.

Рађена је и хемијска анализа урина (*pH*, специфична тежина, протеини, хемоглобин, леукоцити, глукоза, аскорбинска киселина, кетони, уробилиноген, билирубин и нитрити), анализа седимента урина, квантитативно одређивање протеина у урину током 24 сата (Биурет метода), уринокултура, албумин/креатинин урин однос, *eGFR* по *CKD-EPI* и *MDRD* формули (актуелној од 2009. године).

Формуле за одређивање уравнотежене или еквилибрисане *GFR*, тзв *eGFR*., први пут су се појавиле 2009. године. Код употребе једначина за одређивање укупне гломерулске функције треба узети у обзир да особе које су потхрањене или су мале мишићне масе увек имају ниже вредности креатинина и у серуму и у урину. Такође, креатинин у крви и у урину је нормално већи код уношења већих количина меса исхраном, код мишићавих и физички активних особа, у стањима повећане киселости крви (кетацидозе), као и неки лекови смањују излучивање креатинина урином (нпр бактрим, циметидин, флуцитозин, неки цефалоспорини...). Али нормално је да је само 30% ткива бубрега довољно да би се одржале вредности креатинина у крви у референтним вредностима. Значи тек када пропадне више од 70% ткива бубрега серумски креатинин почиње да расте изнад горњих референтних вредности. Тако да је узимајући све у обзир најчешће коришћене једначине за процену брзине гломеруларне филтрације (*GFR*) из серумског креатинина су једначина хроничне болести бубрежне епидемије (*CKD-EPI*) и масна спектрометрија разблаживања изотопа (*IDMS*), узета као модификација исхране код бубрежне болести (*MDRD*).

$eGFR$ (процењена јачина гломерулске филтрације) = $mL/min/1.73 m^2, sCr$ (стандардни серумски креатинин) = mg/dL , $\kappa = 0.7$ (жене) or 0.9 (мушкарци), $\alpha = -0.329$ (жене) or -0.411 (мушкарци), $\min =$ најмањи очекивани SCr/κ or 1 , $\max =$ највећи очекивани SCr/κ or 1 , $age =$ године живота

eGFR, *CKD-EPI*, једначина: $eGFR = 141 \times \min(Scr/\kappa, 1)^\alpha \times \max(Scr/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{године}} \times 1.018$ [за жене] $\times 1.159$ [за црначку популацију]

eGFR, *MDRD*, ($mL/min/1.73 m^2$) = $175 \times (Scr)^{-1.154} \times (\text{године})^{-0.203} \times (0.742$ за жене) $\times (1.212$ за популацију црнаца)

Узимане су у обзир социо-демографске карактеристике донора (пол, старост, индекс телесне масе и пушачки статус) пре операције, 6 месеци након операције, након годину, 5, 10 и 15 година од живе средње/несредње трансплатације бубрега.

Независне варијабле: пол, старост, пушачки статус, индекс телесне масе.

У односу на старост пацијенти ће бити подељени у три подгрупе: од 45-55 године, 55-65 године и 65-75 године.

Зависне варијабле:

1. Основни хематолошки и биохемијски профил: комплетна крвна слика, уреа, креатинин, гликемија, албумин, калијум, холестерол, триглицериди, CRP; сви параметри ће се уврсти од 1, 5, 10 и 15 година након донор нефректомије и у садашњем тренутку.
2. Функција бубрега процењена кроз протеинурију по Биурету, *eGFR*, *CKD-EPI* и *MDRD* формули.
3. Постојање хипертензије пре и после донор нефректомије; хипертензија лечена са једним и/или са два или више антихипертензива.
4. Настанак метаболичких компликација у посттрансплатационом периоду након донорске нефректомије, већи ризик од дијабетес мелитуса тип 2 и/или повишене мокраћне киселина са или без клиничке слике гихта.

Д. Снага студије и величина узорка

На основу стандардних статистичких параметара (снага студије 80% (0,80), вероватноћа α грешке 0,05, двострано тестирање, једнаке величине група), да би се пронашла значајна разлика у вредности *mGFR* пре донације бубрега и пет година након тога (просечни *mGFR* пре донације је био $88,0 \pm 17,3$, док је 5 година након донације био $72,1 \pm 11,9$ $mL/min/1,73m^2$) (22) израчуната је потребна величина узорка *t* тестом за независне узорке, користећи G*Power 3.1, од 15 пацијената по групи (величина ефекта 1,0708831). Међутим, планира се да се укључи најмање 100 пацијената, како би се осигурала довољна величина узорка за све варијабле.

Ђ. Статистичка обрада података

Статистичка анализа података ће бити урађена у статистичком програму, *PASW Statistics 18*. Атрибутивне варијабле ће бити представљене у облику фреквенци, а статистичка значајност тестирана *Chi-square* тестом. Континуалне варијабле ће бити представљене у облику средње вредности и стандардне девијације, односно медијане и интеркварталним распоном у зависности од расподеле података тестиране Kolmogorov-Smirnov тестом.

Значајност разлике континуалних варијабли биће тестирана Student t тестом за (не)зависне узроке или *Mann-Whitney* или *Wilcoxon* тестом; батерија тестова *ANOVA* и непараметарске алтернативе, *Kruskal-Wallis* или *Friedman* тест. Корелација ће бити тестирана *Pearson* или *Spearman* корелацијом, а јачина корелације процењивана као јака ($r > 0,5$), средње јака ($r 0,3-0,49$) или слаба ($r < 0,29$). Анализе ће бити процењене на нивоу статистичке значајности од $p < 0,05$.

4.0 ОДЛУКА ЕТИЧКОГ КОМИТЕТА

Одлука Етичког одбора Војномедицинске академије ,одобрење 04/2019 издато 13.05.2019, после детаљног упознавања са предметом , описом и значајем истраживања, циљевима, методологијом рада, очекиваним резултатима и друго, закључено је да су испоштовани и етички критеријуми, као и да планирана истраживања не одступају од принципа наведених на Хелсиншкој декларацији и њеним накнадним ревизијама. Етички одбор ће спроводити континуирани надзор поштовања протокола , методологије рада и етичности у вези реализације докторске тезе и има право да трајно или привремено стане ван снаге своју претходно издату сагласност. Под наведеним условима даје се сагласност за извођење планираних истраживања у ВМА.

5.0 ОЧЕКИВАНИ РЕЗУЛТАТИ И ЗНАЧАЈ СТУДИЈЕ

У нашој студији се очекује да се (код донора) покаже да после донорства бубрега постоји повећан ризик од развијања метаболичког синдрома, поред очекиваног благог смањења *GFR* и повећаног излучивања албумина у урину. Трансплантација од старијег живог донора би требало да се покаже као разумно сигурна процедура, како за донора, тако и за примаоца, као и да старост, сама по себи, (да) није контраиндикација за донацију.

Узимање бубрега од маргиналних донора треба да буде са додатном мером опреза.

Главни очекивани резултати:

1. Функција бубрега након донорске нефректомије је снижена након 6 месеци, 1, 5, 10 и 15 година. У првој години је статистички значајан пад укупне гломерулске филтрације (*GFR*), док се у периоду након тога очекује делимичан опоравак.

2. Функција бубрега током периода праћења код тзв. маргиналних донора је у корелацији са групом болесника исте животне доби и фактора ризика.
3. Функција бубрега након донорске нефректомије зависи од пола, животне доби, ВМІ, присутне хипертензије и пушења.
4. Ризик од појаве пострасплатационог дијабетеса, хипертензије и/или повишене мокраћне киселине након донорске нефректомије је нешто виши у односу на општу популацију.
5. Ризик од појаве терминалне слабости бубрега код донора бубрега није значајно повећан у односу на општу популацију.

Значај студије је у препознавању донора са најмањим ризиком од дугорочног морбидитета, процена пројекције ризика од терминалне слабости бубрега након донорства и одабир живих донора бубрега са циљем повећања нивоа знања о значају и квалитету живота након донорства и емотивној промени након истог.

Почетно смањење GFR након донорске нефректомије не би требало да буде праћено даљим убрзаним губитком бубрежне функције у односу на очекивано смањење бубрежне функције са нормалним старењем. Након донорства бубрега присуство и/или повећање беланчевина у урину иницијално би требало да буде у корелацији са почетним губитком GFR. Почетно смањење GFR не прати убрзани губитак у наредних 15 година. Ова студија би требала да покуша да процени дугорочни ризик од терминалне слабости бубрега код донора бубрега и на тај начин да покуша да идентификује даваоце бубрега са најмањим ризиком од дугорочног морбидитета.

6.0 РЕЗУЛТАТИ

6.1 Резултати све три испитиване групе

У овој студији укупно је анализирано 243 пацијената који су подељени у три групе: група случајева - пацијенти након донор нефректомије (108 пацијената); прва контролна група - пацијенти који се контролишу због симплекс и/или парапијеличних цисти уз очуване параметре функције бубрега (40 пацијената); и друга контролна група - пацијенти након унилатералне радикалне нефректомије због карцинома бубрега (RCC) у клиничком стадијуму *T1bNoMo* (95 пацијената).

Анализирајући демографске карактеристике, у односу на пол нађена је статистички значајна разлика између група (Табела бр. 1). У групи донора значајно више је било жена, чак 60,2%, док је у обе контролне групе било више мушкараца, 65% у групи са бубрежним цистама и 67,4% у групи са радикалном нефректомијом. У односу на старост пацијената нађена је статистички значајна разлика између групе пацијената даваоца (просечна старост је била 55,87 година) и пацијената са бубрежним цистама са једне стране (просечна старост је била 56,88 година) и пацијената са радикалном нефректомијом са друге стране (просечна старост је била 46,84 година) ($p < 0,001$).

Табела бр. 1 - Демографске карактеристике испитаника, старост у тренутку интервенције

		Донори	Цисте бубрега	Радикална нефректомија	р вредност
Пол	Мушки	43(39,8%)	26(65,0%)	64 (67,4%)	<0,001*
	Женски	65 (60,2%)	14(35,0%)	31 (32,6%)	
Старост у тренутку интервенције (године)		55,87 ± 7,16	56,88 ± 7,14	46,84 ± 12,94	<0,001**

*- *Chi-square test*; **- *ANOVA*; Подаци приказани као средња вредност ± стандардна девијација или број (%).

Ако пратимо вредности серумског креатинина (*sCre*) пре и након интервенције током читавог периода праћења, уочава се да између група постоје значајне разлике (Табела бр. 2).

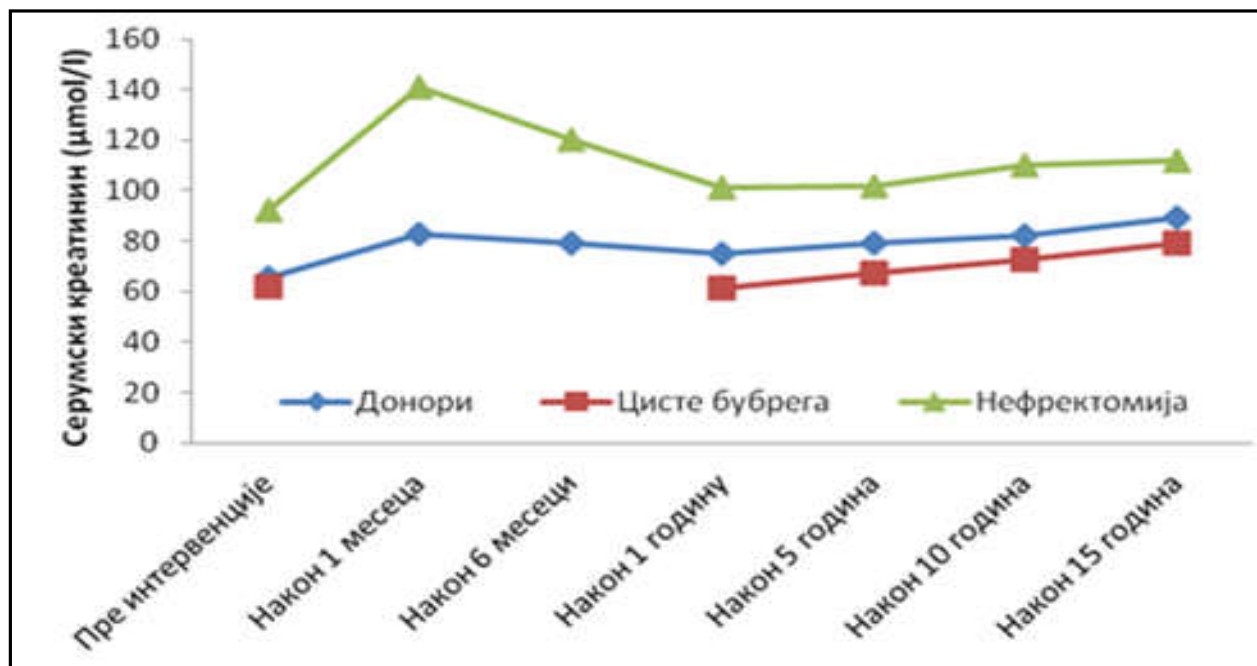
Табела бр. 2 - Функција бубрега (*sCre* у $\mu\text{mol/l}$) у све три групе током целокупног периода праћења

	Донори	Цисте бубрега	Радикална нефректомија	р вредност
Пре интервенције	65,50 (58,00-73,75)	62,00 (58,25-69,75)	92,00 (76,00-112,00)	<0,001*
Након 1 месеца	83,00 (78,00-96,00)	-	141,00 (119,00-156,00)	<0,001*
Након 6 месеци	79,00 (68,00-89,00)	-	120,00 (102,00-134,00)	<0,001*
Након 1 годину	75,00 (64,75-88,00)	61,50 (57,25-69,00)	101,00 (90,25-118,75)	<0,001*
Након 5 година	79,00 (69,25-89,00)	67,00 (61,25-73,75)	102,00 (90,00-119,00)	<0,001*
Након 10 година	82,00 (74,50-90,00)	72,50 (63,25-79,00)	110,00 (93,50-121,50)	<0,001*
Након 15 година	89,00 (83,25-98,25)	79,00 (71,00-86,00)	112,00 (98,00-125,00)	<0,001*
р вредност	< 0,001**	< 0,001**	< 0,001**	

* *Kruskal Wallis test*; ** *Friedman test*; Подаци приказани као медијана (интерквартални распон: 25-75. перцентил).

На почетку праћења групе пацијената, донора, и пацијената са бубрежним цистама нађене су значајно ниже вредности серумског креатинина у односу на пацијенте са радикалном нефректомијом, медијана је износила за ове две групе пацијената до 65,5 $\mu\text{mol/l}$. Слично је и током читавог петногодишњег периода праћења, где су увек вредности *sCre* у групи пацијента са радикалном нефректомијом биле значајно више у односу на друге две групе. Ако погледамо само на пацијенте са радикалном нефректомијом, онда видимо да се вредност *sCre* у првих месец дана након интервенције значајно повећава у односу на вредност пре интервенције (са 92 на 141 $\mu\text{mol/l}$, пораст вредности серумског креатинина за 65%), а затим се након тог периода постепено смањује током праћења првих 5 година, да би након тога вредност опет почела лагано да расте. Стиче се утисак да је тренд пораста у све три групе исти након 5 година (Табела бр. 2). Такође, може се запазити да вредности *sCre* након донор нефректомије, након месец дана су врло сличне вредностима *sCre* након десет година праћења (медијана је 83 тј. 82 $\mu\text{mol/l}$).

Графикон бр. 1 - Средње вредности *sCre* ($\mu\text{mol/l}$) у све три групе пацијената током читавог периода праћења



Код пацијената пацијената након донор нефректомије уочава се релативно значајан пораст *sCre* након месец дана од интервенције (тј. за 26,7%), да би се унутар прве године од интервенције *sCre* вратио на 75 $\mu\text{mol/l}$ тј 85% опоравка функције бубрега. (Графикон 1). Вредности *sCre*, медијана, је иста након 6 месеци и 5 година у групи пацијената након донор нефректомије (79 $\mu\text{mol/l}$).

Функција бубрега по *CKD EPI* формули иницијално је била по групама најбоља у групи пацијената са цистама и тај тренд се одржава током 15-годишњег праћења. Након годину дана *eGFR CKD EPI* је одговарао другом степену бубрежне слабости и у групи са донор и радикалном нефректомијом; с тим да је у групи са радикалном нефректомијом

била нижа од $65 \text{ ml/min/1,73m}^2$ након годину дана и тај тренд опадања функције бубрега се одржава и након 15 година праћења. Док у групи након донор нефректомије *eGFR CKD EPI* након 10 година праћења је био изнад $65 \text{ ml/min/1,73m}^2$, тј. изнад $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ и након 15 година праћења. У групи пацијената са бубрежним цистама снижена функција бубрега, мања од $90 \text{ ml/min/1,73m}^2$, верификује се тек након 10 година праћења, али се и након 15 година праћења одржава изнад $80 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Статистички значајна разлика у *eGFR CKD EPI* се види у све три групе и одржава се све време праћења пацијената као и након 15 година, с тим да је разлика израженија с једне стране у групи пацијената након донације и пацијената са радикалном нефректомијом у односу са друге стране на пацијенте са бубрежним цистама (Табела бр. 3).

Табела 3. Функција бубрега (*eGFR CKD EPI* у ml/min/1.73m^2) у све три групе током целокупног периода праћења

	Донори	Цисте бубрега	Радикална нефректомија	<i>p</i> вредност
Пре интервенције	97,00 (83,62-104,00)	103,00 (93,00-106,00)	71,00 (59,00-94,00)	< 0,001*
Након 6 месеци	80,25 (66,25-92,75)	-	53,50 (46,75-64,00)	< 0,001*
Након 1 годину	85,90 (68,25-97,00)	100,50 (92,25-105,50)	64,50 (57,75-73,00)	< 0,001*
Након 5 година	79,20 (67,37-91,10)	95,00 (86,25-101,00)	62,00 (52,00-69,00)	< 0,001*
Након 10 година	69,00 (60,00-82,32)	88,00 (73,00-95,00)	60,00 (52,50-69,00)	< 0,001*
Након 15 година	61,00 (55,00-75,00)	81,00 (70,00-90,00)	56,00 (51,75-63,25)	< 0,001*
<i>p</i> вредност	< 0,001**	< 0,001**	< 0,001**	

* *Kruskal Wallis test*; ** *Friedman test*; Подаци приказани као медијана (интерквартални распон: 25-75. перцентил)

Сличан тренд смањења функције бубрега се може видети и израчунато по другој *MDRD* формули, тј нема разлике, тако да ћемо даље функцију бубрега анализирати по *eGFR CKD EPI* формули (Табела бр. 4).

Табела бр. 4 - Функција бубрега (*eGFR MDRD* у *ml/min/1.73m²*) у све три групе током целокупног периода праћења

	Донори	Цисте бубрега	Радикална нефректомија	<i>p</i> вредност
Пре интервенције	97,00 (81,92-110,75)	115,50 (102,00-126,00)	70,00 (59,00-91,00)	< 0,001*
Након 6 месеци	76,00 (65,55-89,75)	-	54,00 (46,75-64,00)	< 0,001*
Након 1 годину	82,11 (66,82-96,00)	114,50 (98,25-126,50)	63,00 (56,75-72,00)	< 0,001*
Након 5 година	77,00 (66,00-88,00)	105,50 (85,75-116,75)	62,00 (52,00-70,00)	< 0,001*
Након 10 година	67,65 (60,00-82,02)	91,50 (78,50-105,75)	63,00 (56,50-73,00)	< 0,001*
Након 15 година	62,00 (57,00-75,00)	84,00 (72,50-97,50)	61,00 (54,75-67,00)	< 0,001*
<i>p</i> вредност	< 0,001**	< 0,001**	< 0,001**	

* *Kruskal Wallis test*; ** *Friedman test*; Подаци приказани као медијана (интерквартални распон: 25-75. перцентил)

У табели бр. 5 смо приказали 15 годишње праћење параметара акутног запаљења *CRP*, леукоцита, хемоглобина, тромбоцита и урее. Поредићи све три групе на почетку праћења постојала је статистички разлика *CRP*. Праћењем леукоцита у све три групе на почетку и након 15 година, како појединачно тако и поредићи све три групе није постојала статистичка значајност. Праћењем вредности хемоглобина на почетку постоји статистичка значајна разлика у све три групе. Статистички значајна разлика се види и у броју тромбоцита на почетку периода праћења, где је највиша медијана у групи пацијената након радикалне нефректомије. Праћењем вредности урее на почетку и након 15 година постоји статистички значајна разлика између група, тј. са једне стране пацијенти након донације и пацијенти са бубрежним цистама а са друге стране пацијенти након радикалне нефректомије. У времену праћења пре и после вредности урее су били статистичко значајно више у групи са радикалном нефректомијом и у тој групи пацијената статистички значајно је био већи пораст вредности урее у односу на друге две групе посматраних пацијената.

Табела бр. 5 - Лабораторијски параметри пре интервенције и након 15 година праћења

	Донори	Цисте бубрега	Радикална нефректомија	<i>p</i> вредност
CRP (mg/l) пре	4,50 (4,50-4,50)	4,50 (4,50-4,50)	4,50 (4,50-4,50)	<0,001*
CRP (mg/l) после 15 година	4,50 (4,50-4,50)	4,50 (4,50-4,50)	4,50 (4,50-4,50)	0,598*
<i>p</i> вредност	<0,001**	0,011**	0,542**	
Леукоцити пре ($\times 10^9 / l$)	7,46 (6,90-8,89)	7,99 (6,81-8,97)	8,11 (6,71-10,10)	0,181*
Леукоцити после 15 година ($\times 10^9 / l$)	8,17 (7,23-9,14)	7,84 (6,89-8,25)	9,15 (7,20-10,10)	0,007*
<i>p</i> вредност	<0,001**	0,554**	0,050**	
Хемоглобин (gr/l) пре	142,00 (136,00-149,00)	149,00 (142,00-155,25)	131,50 (126,75-139,00)	<0,001*
Тромбоцити пре ($\times 10^9 / l$)	269,00 (237,25-298,00)	258,00 (234,25-304,25)	338,50 (266,75-398,75)	<0,001*
Уреа пре (mmol/l)	5,00 (4,80-5,20)	5,00 (4,90-5,10)	6,10 (5,37-6,90)	<0,001*
Уреа после 15 година (mmol/l)	5,90 (5,50-6,60)	5,20 (4,90-5,50)	7,10 (6,30-8,13)	<0,001*
<i>p</i> вредност	<0,001**	<0,001**	<0,001**	

* *Kruskal Wallis test*; ** *Wilcoxon test*; Подаци приказани као медијана (интерквартални распон: 25-75. перцентил)

У табели бр. 6 су анализирани остали биохемијски параметри током 15 година праћења пацијената. Оно што се може издвојити као клинички и статистички значајна разлика јесте вредност мокраћне киселине која је код пацијената са радикалном нефректомијом и пацијената са бубрежним цистама значајно већа у односу на даваоце пре интервенције. Након 15 година од интервенције највећа је вредност код пацијената са радикалном нефректомијом, док су вредности код друге две групе сличне, али мање у односу на групу са радикалном нефректомијом. *iPTH* пре интервенције је највећи код пацијената са цистама (али у референтним вредностима), а најмањи код донора. Након 15 година вредност се повећала код групе након донор нефректомије и групе са радикалном нефректомијом, док је код пацијената са цистама остала непромењена. Све лабораторијске

вредности ако се упореде засебно за сваку подгрупу, онда се види да су вредности статистички и клинички значајно веће након 15 година у односу на вредности на почетку праћења за глукозу, мокраћну киселину, *iPTH* и *HbA1c*.

Табела бр. 6 - Лабораторијски параметри пре интервенције и након 15 година праћења

	Донори	Цисте бубрега	Радикална нефректомија	<i>p</i> вредност
Глукоза пре (<i>mmol/l</i>)	4,90 (4,70-5,10)	4,90 (4,32-5,10)	5,00 (4,90-5,40)	<0,001*
Глукоза после 15 година (<i>mmol/l</i>)	5,30 (5,10-5,80)	5,00 (4,90-5,80)	5,20 (4,90-5,60)	0,068*
<i>p</i> вредност	<0,001**	<0,001**	<0,001**	
<i>HbA1c</i> пре (<i>mmol/l</i>)	5,00 (4,90-5,10)	5,00 (4,40-5,60)	5,00 (5,00-5,50)	0,030*
<i>HbA1c</i> после 15 година (<i>mmol/l</i>)	5,45 (5,10-5,97)	5,60 (5,00-6,00)	5,25 (5,00-6,00)	0,417*
<i>p</i> вредност	<0,001**	<0,001**	<0,001**	
Мокраћна киселина пре (<i>mmol/l</i>)	227,50 (198,00-289,00)	284,00 (190,50-332,75)	282,50 (198,00-341,00)	0,012*
Мокраћна киселина после 15 година (<i>mmol/l</i>)	290,00 (225,00-345,00)	290,50 (222,00-390,00)	321,00 (236,00-398,00)	0,121*
<i>p</i> вредност	<0,001**	0,005**	<0,001**	
<i>iPTH</i> пре (<i>pmol/l</i>)	5,10 (5,00-5,70)	7,80 (6,00-7,80)	6,10 (5,90-6,90)	<0,001*
<i>iPTH</i> после 15 година (<i>pmol/l</i>)	6,00 (5,50-6,90)	7,80 (7,80-7,80)	7,20 (6,80-8,20)	<0,001*
<i>p</i> вредност	<0,001**	<0,001**	<0,001**	

* *Kruskal Wallis test*; ** *Wilcoxon test*; Подаци приказани као медијана (интерквартални распон: 25-75. перцентил)

Највеће вредности 24h протеинурије по Биурету су у групи пацијената након радикалне нефректомије без обзира на период праћења. Након 10 година праћења вредност 24h протеинурије је иста у групи након донор нефректомије и у групи након радикалне нефректомије, али са статистички већом разликом између ове две групе након 15 година од

праћења. У групи пацијената са бубрежним цистама имамо стални постепени пораст 24h протеинурије, тако да након 15 година праћења је исти као у остале две групе након 10 година праћења (медијана до 270 mg/24h). Види се да су вредности статистички и клинички значајно веће након 15 година у односу на вредности на почетку праћења у све три групе (Табела бр. 7).

Табела бр. 7 - Вредности двадесетчетворочасовне протеинурије (по Биурету, gr/24h) пре интервенције и током читавог периода праћења

	Донори	Цисте бубрега	Радикална нефректомија	р вредност
Пре интервенције	0,082 (0,041-0,090)	0,090 (0,067-0,097)	0,190 (0,100-0,242)	<0,001*
Након 6 месеци	0,100 (0,090-0,150)	-	0,234 (0,192-0,300)	<0,001*
Након 1 годину	0,127 (0,100-0,190)	0,100 (0,090-0,190)	0,200 (0,190-0,250)	<0,001*
Након 5 година	0,150 (0,098-0,200)	0,155 (0,100-0,230)	0,235 (0,189-0,320)	<0,001*
Након 10 година	0,200 (0,120-0,230)	0,270 (0,111-0,387)	0,200 (0,190-0,300)	0,008*
Након 15 година	0,199 (0,160-0,242)	0,210 (0,100-0,346)	0,250 (0,200-0,350)	0,001*
р вредност	<0,001**	0,006**	0,020**	

* *Kruskal Wallis test*; ** *Friedman test*; Подаци приказани као медијана (интерквартални распон: 25-75. перцентил).

У табели бр. 8 пратили смо током 15 година код истих група пацијената вредности липидног статуса (холестерол, и однос *HDL/LDL*). У све три групе на почетку праћења није било статистички разлике у вредности укупног холестерола; али након 15 година праћења у све три групе пацијената постоји статистички значајна разлика у вредности укупног холестерола, али практично врло сличан пораст је у све три групе тако да између група након 15 година праћења не постоји статистички значајна разлика, тј као на почетку праћења; по овоме се може рећи да се ради о врло сличној групи пацијената, када би се пратио издвојен само липидни статус. Пратећи однос *HDL/LDL* уочили смо статистици

значајну разлике на почетку интервенције и након 15 година где је тај однос био највиши у групи са бубрежним цистама а најнижи у групи након радикалне нефректомије након 15 година праћења.

Табела бр 8 - Лабораторијски параметри пре интервенције и након 15 година праћења

	Донори	Цисте бубрега	Радикална нефректомија	p вредност
Холестерол пре (<i>mmol/l</i>)	5,30 (5,00-5,80)	5,10 (4,90-5,30)	5,10 (5,00-5,77)	0,122*
Холестерол после 15 година (<i>mmol/l</i>)	5,90 (5,37-6,30)	5,84 (5,25-6,10)	5,90 (5,17-6,30)	0,532*
p вредност	<0,001**	<0,001**	<0,001**	
HDL/LDL пре	0,429 (0,350-0,551)	0,605 (0,435-0,667)	0,496 (0,346-0,587)	<0,001*
HDL/LDL после 15 година	0,449 (0,369-0,553)	0,592 (0,533-0,664)	0,496 (0,388-0,547)	<0,001*
p вредност	0,261**	0,734**	0,184**	

* *Kruskal Wallis test*; ** *Wilcoxon test*; Подаци приказани као медијана (интерквартални распон: 25-75. перцентил)

У табели 9 је приказан однос Албумин/креатинина након 15 година праћења у све три групе пацијената. Тај однос је статистички био највиши у групи пацијената са цистама бубрега, тј. контролној групи пацијената.

Табела бр. 9 - Однос албумина и креатинина након 15 година праћења

Однос албумин/креатинин	Донори	Цисте бубрега	Радикална нефректомија	p вредност
Након 15 година	18,00 (10.5-24.00)	75,00 (10.5-120.0)	10,5 (10.5-30.00)	0,081*

* *Kruskal Wallis test*; ** *Wilcoxon test*; Подаци приказани као медијана (интерквартални распон: 25-75. перцентил).

Хипертензија је у групи са донор нефректомијом била статистички значајно више заступљена него у друге две групе које смо пратили. У све три групе имамо статистички значајно повећање хипертензије, у смислу укупног броја пацијената пацијената са хипертензијом након 15 годишњег праћења, али тај тренд пораста је навише присутан у групи пацијената са бубрежним цистама, а најмањи у групи пацијената након радикалне нефректомије. Дијабетес је био најзаступљенији у групи пацијената са бубрежним цистама након 15 година праћења, статистички значајно у односу на друге две групе које смо пратили, а најмањи у групи након радикалне нефректомије. Болести штитасте жлезде, преваходно хипотиреозе, имали смо подједнаку заступљеност у све три групе (Табела бр. 10).

Табела бр. 10 - Артеријска хипертензија, дијабетес и болести штитасте жлезде пре и након интервенције код све три групе пацијената

	Донори	Цисте бубрега	Радикална нефректомија	<i>p</i> вредност
Хипертензија пре	44 (40,7%)	12 (37,5%)	13 (13,8%)	<0,001*
Хипертензија након	62 (57,4%)	37 (92,5%)	29 (30,53%)	<0,001*
<i>p</i> вредност	<0,001**	<0,001**	<0,001**	
Дијабетес након	28 (25,9%)	40 (100,0%)	9 (9,5%)	<0,001*
Болести штитасте жлезде	4 (3,7%)	2 (5,0%)	4 (4,2%)	0,417*

* *Chi-square test*; ** *McNemar test*; Подаци приказани као број (%)

У групи донора, чак 20 пацијената који нису имали хипертензију пре интервенције, после интервенције је развило хипертензију *de novo*, а 44 пацијента који нису имали пре нису имали ни после интервенције. Супротно томе, код два пацијената који су имали пре интервенције хипертензија се после повукла (стеноза/субстеноза реналне артерије, терапијска процедура за донора), док 42 имало је и пре и после интервенције хипертензију. Код пацијената са бубрежним цистама 18 болесника је након 15 година праћења развило хипертензију, 12 болесника нису имали ни пре ни после периода праћења хипертензију, а код 11 пацијената хипертензија је била све време праћења присутна. У групи пацијената са радикалном нефректомијом било је 16 пацијената са *de novo* хипертензијом, а 13 пацијената је све време праћења било са хипертензијом, 66 пацијената није имало хипертензију (Табела бр. 11).

Табела бр. 11 - Хипертензија пре и после интервенције у све три групе

Донори	Хипертензија пре интервенције	Хипертензија после интервенције		<i>p</i> вредност
		Не	Да	
	Не	44	20	<0,001*
	Да	2	42	
Цисте бубрега	Хипертензија пре интервенције	Хипертензија после интервенције		<i>p</i> вредност
		Не	Да	
	Не	12	18	<0,001*
	Да	0	11	
Радикална нефректомија	Хипертензија пре интервенције	Хипертензија после интервенције		<i>p</i> вредност
		Не	Да	
	Не	66	16	<0,001*
	Да	0	13	

* *McNemar test*

Није била статистички већа разлика у посматраним групама случајева у индексу телесне масе у истом периоду праћења. Статистички је постојала разлика у индексу телесне масе и то у групи пацијената након донор нефректомије, након 15 година праћења (Табела бр. 12).

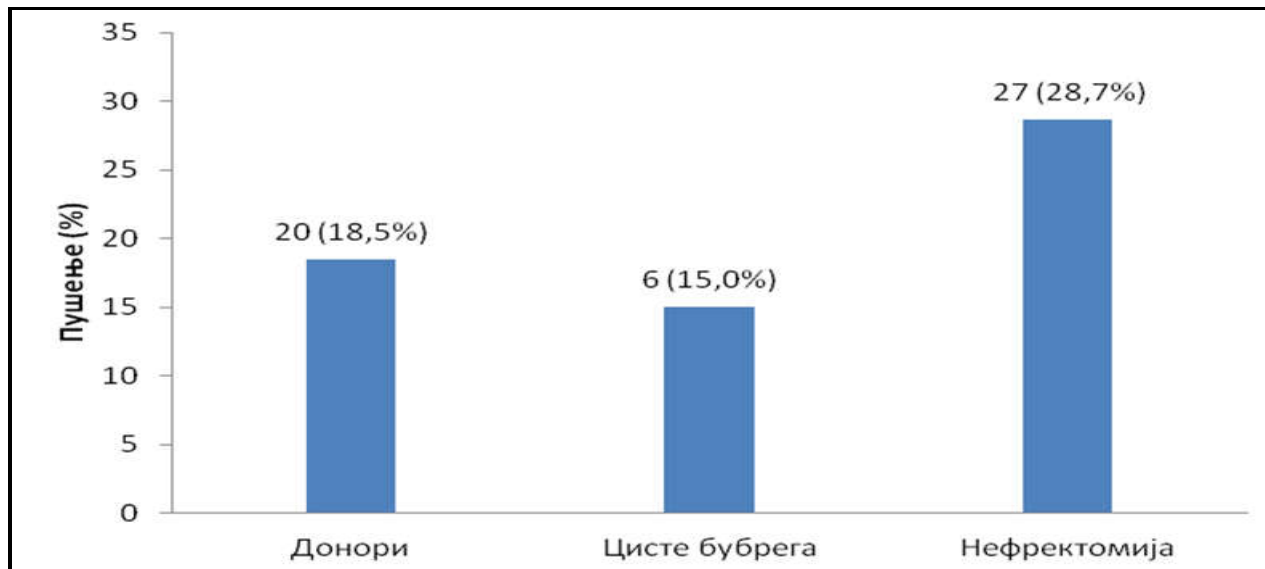
Табела бр. 12 - *BMI*-индекс телесне масе (kg/m^2) у све три групе случајева

	Донори	Цисте бубрега	Радикална нефректомија	<i>p</i> вредност
Пре интервенције	25,40 ± 2,73	26,59 ± 2,82	26,39 ± 2,37	0,010*
Након интервенције	27,20 ± 3,01	27,41 ± 2,48	27,01 ± 2,20	0,731*
<i>p</i> вредност	<0,001**	0,004**	0,028**	

* *ANOVA*; ** *Paired samples test*; Подаци приказани као средња вредност ± стандардна девијација

На графикону бр. 2 у посматраним групама пушачи су били статистички значајно заступљенији у групи са радикалном нефректомијом (28,7%). Али статистички је била значајна разлика поређећи групу донора (18,5%) и пацијената са бубрежним цистама (15%), у прилог мање заступљености пушења у групи пацијената са бубрежним цистама.

Графикон бр. 2 - Пушачки статус (*Chi-square test*, $p=0,111$)



У групи пацијената са дозор нефректомијом код непушача током периода праћења дијабетес је био заступљен код 28,2% пацијената. Док је у истој групи пацијената са дозор нефректомијом, али који су пушачи заступљеност пацијената са дијабетесом била 20%. Највећи број пацијената са дијабетесом али који су били непушачи су у групи са бубрежним цистама, као у истој групи број пацијената који су били пушачи и имали дијабетес. Корелација између статуса пушења и развоја дијабетеса је да нема повезаности између пушења и развијања дијабетеса код донора. Слично је добијено и за преостале две групе (*Spearman's rho*=0,176, $p=0,276$; *Spearman's rho*=-0,047, $p=0,655$) (Табела бр. 13).

Табела бр. 13 - Ризик за развој дијабетеса у односу на пушачки статус

	Донори		Цисте бубрега		Радикална нефректомија	
	Дијабетес НЕ	Дијабетес ДА	Дијабетес НЕ	Дијабетес ДА	Дијабетес НЕ	Дијабетес ДА
Пушење НЕ	61 (71,8%)	24 (28,2%)	6 (17,6%)	28 (82,4%)	60 (89,6%)	7 (10,4%)
Пушење ДА	16 (80,0%)	4 (20,0%)	-	6 (100,0%)	25 (92,6%)	2 (7,4%)
<i>p</i> вредност	0,655*		0,620*		0,947*	

* *Chi-square test*; Подаци приказани као број регистрованих случајева и % удео

У групи пацијената донора најчешће је узиман леви бубрег (76,9%), док статистички није била разлика у групи са радикалном нефректомијом. Статистички је постојала разлика у ове две посматране групе у односу на стране нефректомије (Табела бр. 14).

Табела бр. 14 - Страна нефректомије

	Донори	Радикална нефректомија	<i>p</i> вредност
Страна: десна / лева	25(23,1%) / 83(76,9%)	44(46,3%) / 51(53,7%)	0,001*

* *Chi-square test*; Подаци приказани као број регистрованих случајева и % удео

Ако се погледају дугорочни исходи, прелазак на дијализу након интервенције и смртни исход (Табела бр. 15), онда видимо да постоји значајна разлика у смртном исходу. Ни један од пацијента са радикалном нефректомијом није умро током овог петнестогодишњег периода праћења. Пет пацијената (5,4%) након донације и троје пацијената са бубрежним цистама (7,5%) је умрло у периоду праћења, али су то пацијенти који су у просеку 10 година били старије животне доби у тренутку донације тј започињања праћења.

Табела бр. 15 - Дугорочни исходи код све три групе пацијената

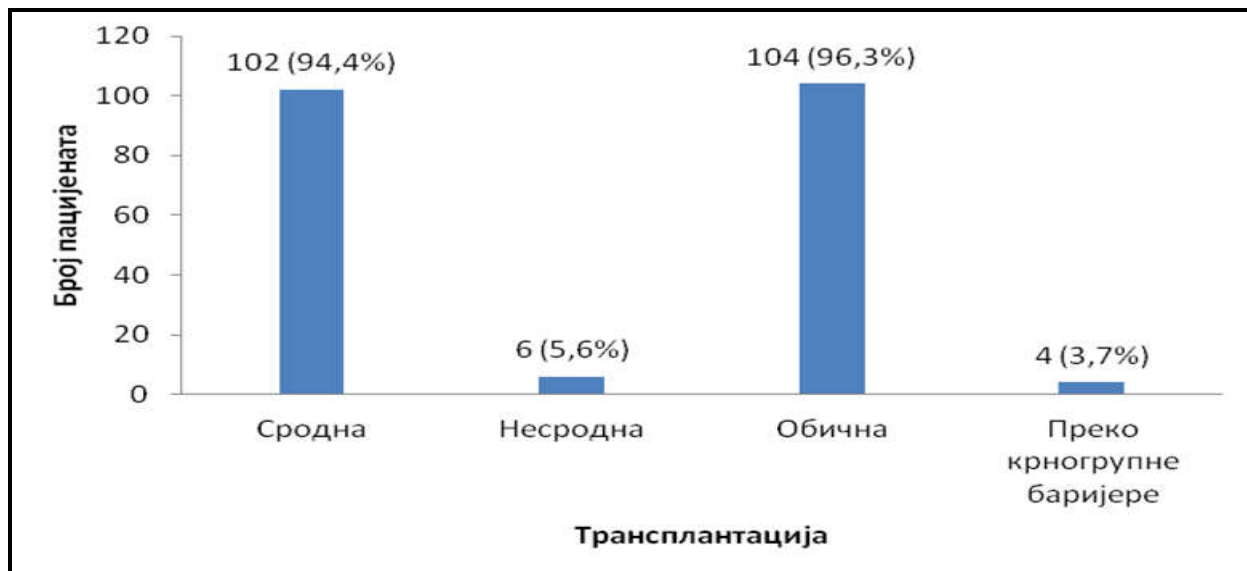
	Донори	Цисте бубрега	Радикална нефректомија	<i>p</i> вредност
Смртни исход	5 (4,6%)	3 (7,5%)	-	0,050*
Дијализа	1 (0,9%)	-	-	0,536*

* *Chi-square test*; Подаци приказани као број регистрованих случајева и % удео

6.2 РЕЗУЛТАТИ, анализирани само групе донора

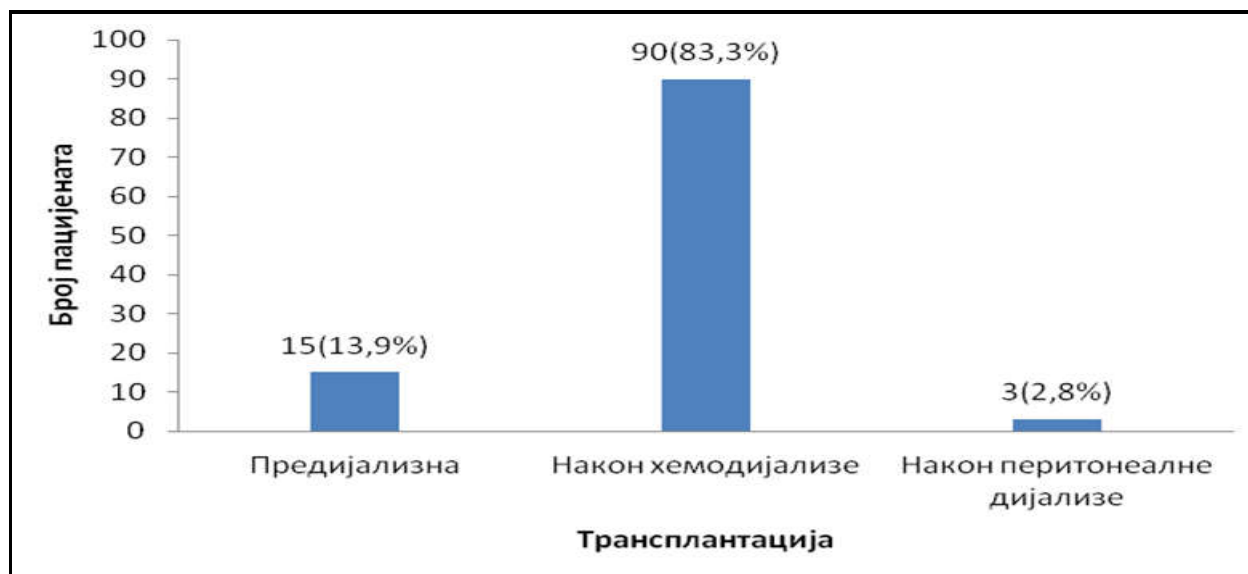
Код наших пацијената након донор нефректомије највише је била заступљена трансплатација жива / сродна (94,4%), исте крвне групе (96,3%) (Графикон бр. 1).

Графикон бр. 1 - Дистрибуција донора у односу на врсту трансплантације



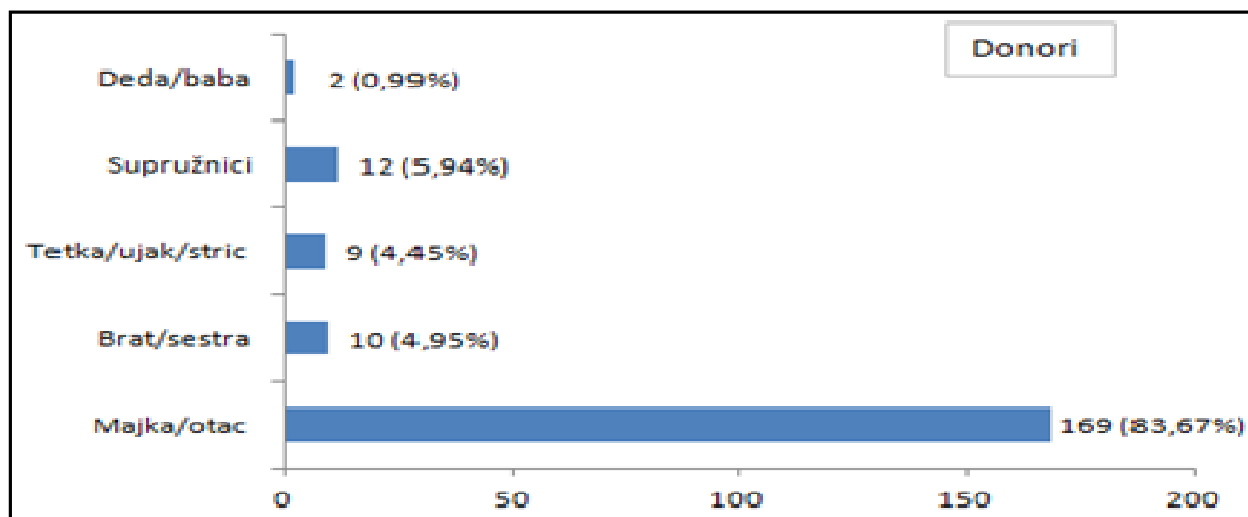
Највећи део праћених здравих особа у групи донора дао је свој бубрег примаоцу који је био на хроничном лечењу хемодијализом (њих 90 или 83,3%), код свега три пацијената урађена је трансплантација након лечења перитонеумском дијализом (2,8%), док је код мањег броја пацијената учињена преддијализна трансплантација бубрега (13,9%) (Графикон бр. 2).

Графикон бр. 2 - Дистрибуција трансплантираних пацијената у односу на дијализу



Углавном је било реч о живој сродној трансплатацији бубрега, са највећом учесталости у групи давалаца који су заправо били у првом степену сродства са реципијентом тј мајка/ отац (Графикон бр. 3).

Графикон бр. 3 - Дистрибуција према степену сродства и жива сродна/несродна трансплатација



Поредили смо животну доб и бубрежну функцију, срачунату по *eGFR CKD EPI*, даваоца бубрега. Здраве особе ,даваоце смо подели у три групе према животној доби и према томе пратили реналну резерву. Видимо да постоји статистичка корелација у периоду одабира даваоца бубрега између животне доби и срачунате функције бубрега по *eGFR*

CKD EPI, тј. старија животна доб одговарала је сниженој реналној резерви. То се одржава и након прве године након трансплатације бубрега у смислу статистичке значајности односа старије животне доби и ниже срачунате вредности *eGFR CKD EPI*. Праћењем након 5, 10 и 15 година од донације није било разлике статистички значајне између посматраних варијабли (табела 1).

Табела бр. 1 - Животна доб (године) у односу на *eGFR CKD EPI (ml/min/1.73m²)* пре и након донације

	Животна доб (година)	Просечна вредност	Стандардна девијација	р вредност
<i>eGFR CKD EPI</i> пре донације	<45	106,65	9,48	<0,001*
	45-60	96,18	11,47	
	>60	86,73	11,64	
<i>eGFR CKD EPI</i> 6 месеци након донације	<45	87,27	14,40	0,009*
	45-60	81,18	14,39	
	>60	71,67	15,76	
<i>eGFR CKD EPI</i> 1 годину након донације	<45	93,76	11,94	0,001*
	45-60	85,12	15,34	
	>60	71,50	17,44	
<i>eGFR CKD EPI</i> 5 година након донације	<45	85,46	10,90	0,046*
	45-60	78,12	16,00	
	>60	67,47	20,92	
<i>eGFR CKD EPI</i> 10 година након донације	<45	80,96	10,14	0,091*
	45-60	70,28	16,32	
	>60	62,04	20,76	
<i>eGFR CKD EPI</i> 15 година након донације	<45	63,43	1,40	0,315*
	45-60	62,78	17,02	
	>60	52,23	17,41	

*ANOVA

Величина бубрега мерена ултрасонографски, праћена током 15 година показује статистички значајно увећање, компензаторно (Табела бр. 2).

Табела бр. 2 - Величина бубрега мерена ултразвуком након трансплантације

	Донори (cm)
Пре интервенције	11,95 (11,20-12,57)
Након 5 година	12,50 (11,80-13,00)
Након 10 година	12,50 (12,00-13,10)
Након 15 година	12,50 (12,00-13,20)
p вредност	<0,001*

* *Friedman test*; Подаци приказани као медијана (интерквартални распон: 25-75. перцентил)

У табели бр. 3 приказани су пацијенти даваоци, од праћених 108 пацијената, њих 44 (40,74%) нису имали хипертензију у периоду одабира за донорство бубрега нити се развила у периоду праћења. Код 20 пацијената (18,52%) развила се хипертензија *de novo* у постресплатационом периоду праћења након донор нефректомије. Код 2 пацијента (1,85%) који су имали верификовану хипертензију пре донације након донор нефректомије више нису имали. У 42 пацијента (38,89%) хипертензија је била присутна и у тренутку одабира за донорство и у постресплатационом праћењу пацијената. Појава новонасталих хипертензија у постресплатационом периоду након донор нефректомије показала је статистичку значајност.

Табела бр. 3 - Хипертензија пре и након донације

Хипертензија пре донације	Хипертензија након донације		p вредност
	Не	Да	
Не	44	20	<0,001*
Да	2	42	

* *McNemar*

Код 35 пацијената у периоду одабира за доноре имали су 1 или 2 антихипертензивна лека преоперативно. Након донор нефректомије 13 пацијената је добило додатне лекове у терапији. Додатни лек добило је 8 даваоца, ако су преоперативно имали један лек, тј. 5 даваоца која су пре даваштва имали два лека (Табела бр. 4).

Табела бр. 4 - Хипертензија праћена кроз повећање броја лекова у пострасплатационом периоду

			Број лекова после				
			1	2	3	4	
Број лекова пре	1 лек	Број пацијената са	11	10	3	0	0,022*
		% изражено	45,8%	41,7%	12,5%	0,0%	
	2 лека	Број пацијена са	0	6	4	1	
		% изражено	0,0%	54,5%	36,4%	9,1%	

* *Chi-Square test*

У табели бр. 5 на почетку праћења даваоца бубрега види се да у групи пацијената који нису имали хипертензију је виши *eGFR CKD EPI* у односу на групу пацијената који су даривали бубрега али су имали хипертензију.

Табела бр. 5 - Бубрежна функција ($ml/min/1.73m^2$) у односу на постојање артеријске хипертензије код донора пре трансплантације

	Хипертензија	Просечна вредност	Стандардна девијација	<i>p</i> вредност
<i>eGFR CKD EPI</i> пре трансплантације	Не	96,76	11,19	0,011*
	Да	90,55	13,27	
<i>eGFR CKD EPI</i> 6 месеци након транс.	Не	81,62	15,4	0,042*
	Да	75,42	14,52	
<i>eGFR CKD EPI</i> 1 годину након транс.	Не	85,48	16,27	0,018*
	Да	77,22	16,65	
<i>eGFR CKD EPI</i> 5 година након транс.	Не	78,56	16,06	0,145*
	Да	72,62	19,42	
<i>eGFR CKD EPI</i> 10 година након транс.	Не	72,12	14,8	0,050*
	Да	63,36	21,57	
<i>eGFR CKD EPI</i> 15 година након транс.	Не	63,71	15,1	0,111*
	Да	54,24	20,39	

* *ANOVA*

Све време праћења, тј. у пет различитих времена, након периода донације, израчунате вредности *eGFR CKD EPI* се одржавају пропорционално ниже у групи пацијената који пре даривања нису узимали било какву терапију за хипертензију у односу на даваоце који су имали хипертензију, макар и благу форму.

У табели бр. 6 можемо видети да код пацијената након донације током периода праћења, који никада нису развили хипертензију тј. развили су у што каснијем периоду праћења имали су бољи *eGFR CKD EPI*. у односу на пацијенте који су развили хипертензију након 6 месеци од донације. Може се закључити и да постоји и реципрочни однос тј да погоршање функције бубрега прати и настајање и/или погоршање дотадашње добро регулисане хипертензије.

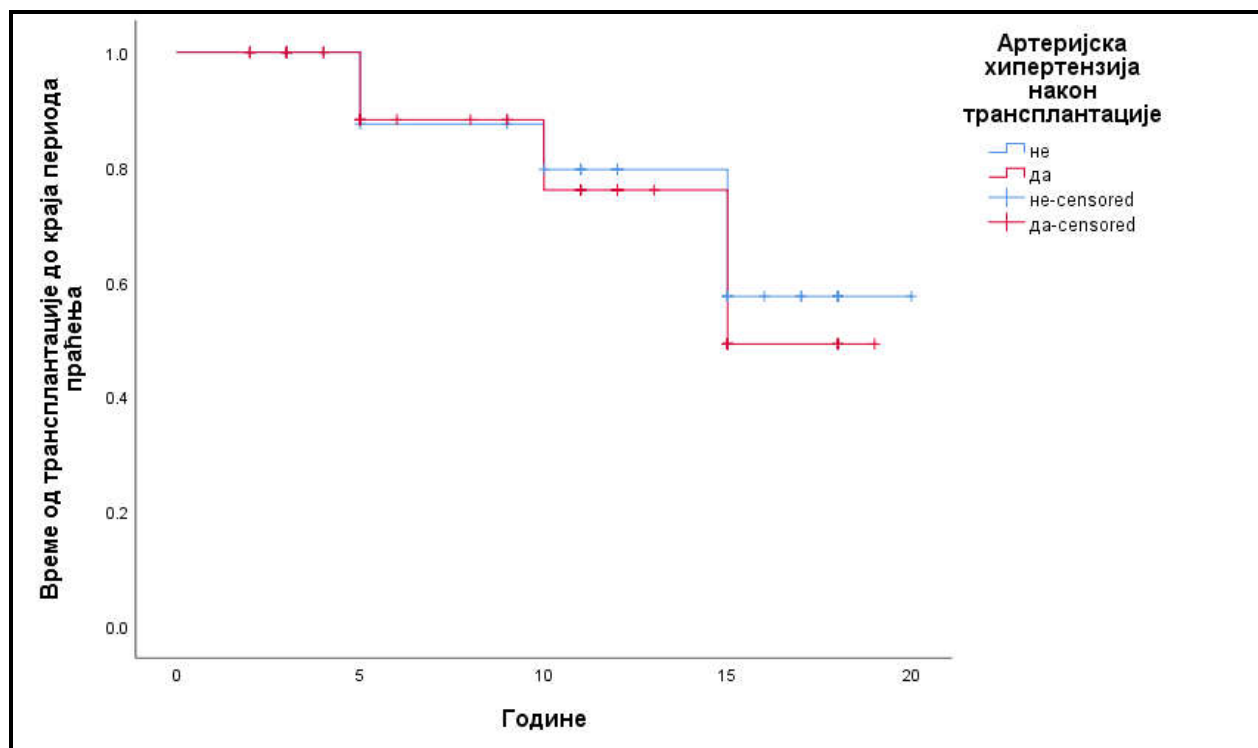
Табела бр. 6 - Бубрежна функција ($ml/min/1.73m^2$) у односу на постојање артеријске хипертензије код донора током периода праћења

	Хипертензија	Просечна вредност	Стандардна девијација	<i>p</i> вредност
<i>eGFR CKD EPI</i> пре	Не	97,17	10,77	0,059*
	Да	92,65	13,15	
<i>eGFR CKD EPI</i> након 6 месеци	Не	81,08	14,85	0,302*
	Да	78,01	15,51	
<i>eGFR CKD EPI</i> након 1 годину	Не	84,76	15,95	0,252*
	Да	80,90	17,23	
<i>eGFR CKD EPI</i> након 5 година	Не	78,56	14,99	0,349*
	Да	75,06	18,87	
<i>eGFR CKD EPI</i> након 10 година	Не	70,31	14,23	0,716*
	Да	68,83	19,81	
<i>eGFR CKD EPI</i> након 15 година	Не	62,64	13,22	0,506*
	Да	59,17	20,55	

* ANOVA

Ако посматрамо развој СКД у зависности од хипертензије, НТА, након трансплантације, онда видимо да не постоји значајна разлика у просечном времену до развоја СКД (Log Rank (Mantel-Cox) тест, $p=0,595$) (Графикон бр. 4).

Графикон бр. 4 - Развој СКД у зависности од НТА након трансплантације



Хипертензија у периоду праћења након донације није била у нашој студији разлог бржег погоршања и/или настанка СКД у односу на пацијенте без хипертензије (Табела бр. 7).

Табела бр. 7 - Развој СКД у зависности од НТА након трансплантације

НТА после Tx	Укупан број	Број нових			Време до појаве СКД SV (95% CI opseg)
			N	Изражено у проценти ма	
Не	46	13	33	71,7%	16,22 (14,51-17,94)
Да	62	17	45	72,6%	15,18 (13,73-16,62)
Укупан број	108	30	78	72,2%	15,95 (14,78-17,11)

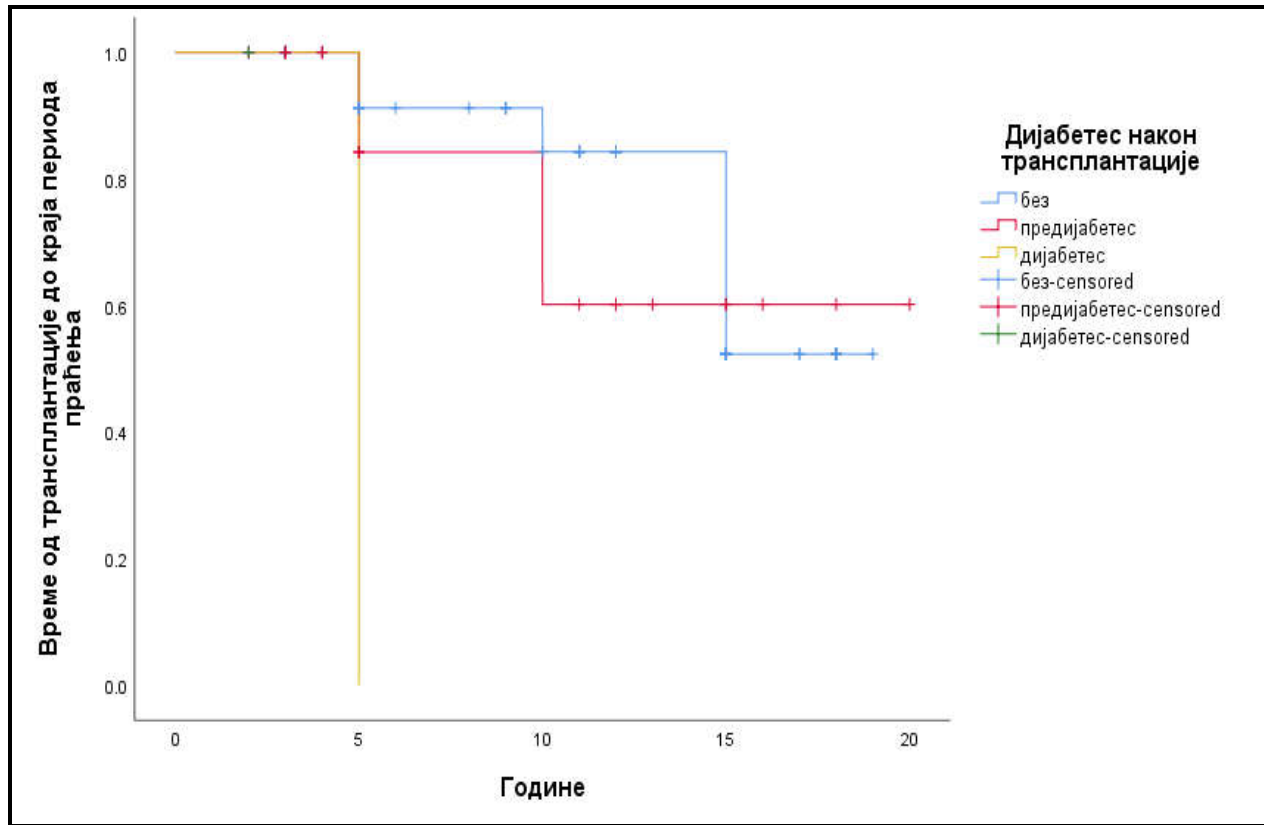
У табели бр. 8 посматрали смо повезаност дијабетеса који је могао да утиче на погоршање реналне резерве. Нису узимане вредности на почетку праћења јер болесници са дијабетесом нису прихватани у групи даваоца бубрега. Статистички значајно је била снижена функција бубрега код пацијената након донор нефректомије који су у периоду праћења развили дијабетес. Након прве године од интервенције средња вредност *eGFR CKD EPI* у групи даваоца код којих се испољио дијабетес током тог периода или у периоду праћења каснијем је био $74,79 \text{ ml/min/1,72m}^2$ за разлику од даваоца који нису никада развили дијабетес током 15 годишњег праћења и средња вредност *eGFR CKD EPI* је била $85,37 \text{ ml/min/1,72m}^2$. Након 15 година праћења та разлика је уочљивија тако да је код групе даваоца који су развили дијабетес *eGFR CKD EPI* средња вредност одговарала трећем стадијуму слабости бубрега тј износила $57,51 \text{ ml/min/1,72m}^2$, док је код групе даваоца који нису никада развили дијабетес средња вредност *eGFR CKD EPI* била виша од $60 \text{ ml/min/1,72m}^2$.

Табела бр. 8 - Бубрежна функција (ml/min/1.73m^2) код донора у односу на дијабетес

	Дијабетес	Просечна вредност	Стандардна девијација	<i>p</i> вредност
<i>eGFR CKD EPI</i> након 6 месеци	Не	80,70	14,91	0,120*
	Да	75,46	15,78	
<i>eGFR CKD EPI</i> након 1 годину	Не	85,37	15,18	0,005*
	Да	74,79	18,67	
<i>eGFR CKD EPI</i> након 5 година	Не	79,06	14,67	0,013*
	Да	67,56	23,10	
<i>eGFR CKD EPI</i> након 10 година	Не	71,96	14,34	0,022*
	Да	60,54	24,21	
<i>eGFR CKD EPI</i> након 15 година	Не	62,15	14,52	0,473*
	Да	57,51	24,62	

* *Independent samples test*

Графикон бр. 5 - Развој *CKD* у зависности од дијабетеса након трансплантације



На графикону бр. 5 посматрали смо развој *CKD* у зависности од дијабетеса након трансплантације, онда видимо да постоји значајна разлика у просечном времену до развоја *CKD* (*Log Rank (Mantel-Cox)* тест, $p=0,013$). У групи која су развила дијабетес унутар првих 5 година након донације брже су развила *CKD* у односу на пацијенте који након донор нефректомије су развили касније предијабетес, дијабетес или се дијабетес никада није испољио токо периода праћења од 15 година. Најспорије се *CKD* испољила у групи која никада није развила дијабетес током 15 година праћења.

Наведено се може јасније видети у приказу табеле бр. 9.

Табела бр. 9 - Повезаност *СКД* и пострасплатационог дијабетеса након донор нефректомије

Дијабетес након трансплатације	Укупно	Број након трансплатације	срачунато		Време до појаве <i>СКД SV</i> (95% <i>CI once2</i>)
			од укупног броја	%	
Не	77	21	56	72,7%	15,87 (14,75-16,99)
Педијабетес	26	7	19	73,1%	15,23 (12,41-18,04)
Дијабетес	2	1	1	50,0%	5,00 (5,00-5,00)
Укупно	105	29	76	72,4%	15,97 (14,79-17,15)

У групи донора пре интервенције статистички значајно бољу реналну резерву, тј. са очуваном функцијом бубрега ($eGFR\ CKD\ EPI \geq 90\ ml/min/1,72m^2$), имали су непушачи. Након прве године од донор нефректомије у групи непушача подједнако је било заступљених пацијената са очуваном функцијом бубрега и оних са другим степеном бубрежне слабости; али посматрано укупан број пацијената са очуваном реналном резервом и другим степеном бубрежне слабости био је већи у групи непушача него у групи пушача, који су тако гледано имали статистички значајно снижену функцију бубрега, мању реналну резерву. Слично се одржава и након 10 година праћења. Статистички значајна разлика се види у групи пушача након 15 година праћења, да је број пацијената са 4 стадијумом бубрежне слабости био више заступљен у овој групи него у групи пацијената непушача (Табела бр. 10).

Табела бр. 10 - Ризик за развој дијабетеса у односу на пушачки статус код донора

Хронична слабост бубрега, СКД пре							
	СКД не	СКД да градус 1	СКД да градус 2	СКД да градус 3	СКД да градус 4	СКД да градус 5	p вредност
Пушење НЕ	59 (67,0%)	2 (2,3%)	27 (30,7%)	-	-	-	0,602*
Пушење ДА	12 (60,0%)	-	8 (40,0%)	-	-	-	
Хронична слабост бубрега, СКД након 1 године							
	СКД не	СКД да градус 1	СКД да градус 2	СКД да градус 3	СКД да градус 4	СКД да градус 5	p вредност
Пушење НЕ	34 (41,0%)	-	41 (49,4%)	6 (7,2%)	2 (2,4%)	-	0,620*
Пушење ДА	5 (27,8%)	-	11 (61,1%)	2 (11,1%)	-	-	
Хронична слабост бубрега, СКД након 10 година							
	СКД не	СКД да градус 1	СКД да градус 2	СКД да градус 3	СКД да градус 4	СКД да градус 5	p вредност
Пушење НЕ	31 (35,2%)	-	43 (48,9%)	11 (12,5%)	2 (2,3%)	1 (1,1%)	0,670*
Пушење ДА	10 (50,0%)	-	7 (35,0%)	2 (10,0%)	1 (5,0%)	-	
Хронична слабост бубрега, СКД након 15 година							
	СКД не	СКД да градус 1	СКД да градус 2	СКД да градус 3	СКД да градус 4	СКД да градус 5	p вредност
Пушење НЕ	-	-	22 (55,0%)	17 (42,5%)	1 (2,5%)	-	0,050*
Пушење ДА	-	-	3 (75,0%)	-	1 (25,0%)	-	

*- *Chi-square test*; Подаци приказани као број (%).

У табели бр. 11 су анализирани лабораторијски параметри пре и након 15 година од интервенције или почетка праћења пацијената. Оно што се може издвојити као клинички и статистички значајна разлика двадесетчестворочасовне протеинурије у групи пушача у односу на непушаче; двадесетчестворочасовне протеинурије су биле веће у групи пушача током целог периода праћења.

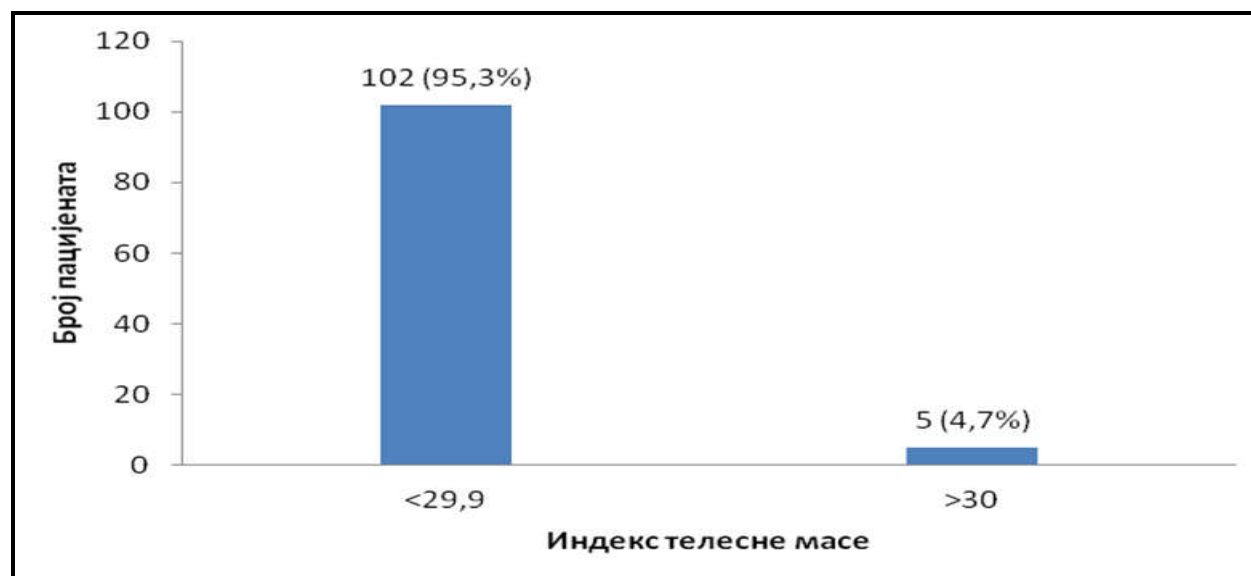
Табела бр. 11 - Вредности двадесетчетворочасовне протеинурије (по Биурету, gr/24h) у односу на пушачки статус донора

	Непушачи	Пушачи	<i>p</i> вредност
Пре интервенције	0,081 (0,040-0,090)	0,085 (0,060-0,090)	0,410*
Након 6 месеци	0,100 (0,090-0,150)	0,101 (0,092-0,146)	0,971*
Након 1 годину	0,126 (0,100-0,190)	0,150 (0,100-0,200)	0,474*
Након 5 година	0,150 (0,100-0,200)	0,200 (0,087-0,260)	0,374*
Након 10 година	0,195 (0,100-0,210)	0,230 (0,160-0,278)	0,055*
Након 15 година	0,199 (0,182-0,240)	0,204 (0,133-0,625)	0,847*
<i>p</i> вредност	<0,001**	0,016**	

* *Mann Whitney test*; ** *Friedman test*; Подаци приказани као медијана (интерквартални распон: 25-75. перцентил)

Нисмо нашли код донора корелацију индекса телесне масе и *eGFR CKD EPI* након 15 година (*Pearson Correlation*; $r=0,019$, $p=0,906$). Слаба корелација између *BMI* пре трансплантације и *GFR* након 15 година (*Spearman's rho* = -0,180, $p=0,255$). Такође слаба корелација између *BMI* након 15 година и *GFR* након 15 година (*Spearman's rho* = -0,107, $p=0,494$) (Графикон бр. 6).

Графикон бр. 6 - Одабир донора на основу *BMI* -индекса телесне масе (kg/m^2)



Приликом одабира оптималног даваоца бубрега одређивали смо и индекс телесне масе, BMI. У табели бр. 12 можемо видети да појединачно гледани даваоци са $BMI > 29,9 \text{ kg/m}^2$ имају ниже вредности реналне резерве, *eGFR CKD EPI*, која се одржава код тих болесника све време праћења, али није статистички значајна.

Табела бр. 12 - Бубрежна функција у односу на BMI-индекса телесне масе (kg/m^2) код донора приликом одабира

	<i>BMI</i> пре	Просечна вредност	Стандардна девијација	<i>p</i> вредност
<i>eGFR CKD EPI</i> пре	< 29,9	94,99	11,98	0,073*
	> 29,9	84,84	17,88	
<i>eGFR CKD EPI</i> после 6 месеци	< 29,9	79,27	15,23	0,890*
	> 29,9	78,30	18,17	
<i>eGFR CKD EPI</i> после 1 године	< 29,9	82,47	16,77	0,952*
	> 29,9	81,95	18,50	
<i>eGFR CKD EPI</i> после 5 година	< 29,9	77,02	17,33	0,271*
	> 29,9	65,80	12,44	
<i>eGFR CKD EPI</i> после 10 година	< 29,9	69,94	17,31	0,162*
	> 29,9	52,50	4,95	
<i>eGFR CKD EPI</i> после 15 година	< 29,9	60,96	16,90	
	> 29,9			

* ANOVA

BMI поређећи са липдним статусом не указује на директну корелацију ове две варијабле; пратећи исте параметре након трансплатације може се видети директна повезаност ове две варијабле, тј. већи *BMI* одговарао је вишим вредностима укупног холестерола у посттрансплатационом периоду, односно лошијем односу *HDL/LDL* у преттрансплатационом периоду (Табела бр. 13, маркирано жуто је значајно).

Табела бр. 13 - *BMI*-индекса телесне масе (kg/m^2) у односу на холестерол и *HDL/LDL* однос пре и након донације

		<i>BMI</i> пре	<i>BMI</i> после	Холестерол пре	Холестерол после 15 година трансплатације	<i>HDL/LDL</i> , пре	<i>HDL/LDL</i> , после
<i>BMI</i> пре трансплатације	r	1,000					
	p						
<i>BMI</i> након трансплатације	r	0,809	1,000				
	p	0,000					
Холестерол пре трансплатације	r	0,215	0,182	1,000			
	p	0,026	0,061				
Холестерол 15 година након трансплатације	r	0,252	0,346	0,617	1,000		
	p	0,011	0,000	0,000			
<i>HDL/LDL</i> пре трансплатације	r	-0,005	-0,012	-0,117	-0,024	1,000	
	p	0,961	0,912	0,295	0,834		
<i>HDL/LDL</i> након трансплатације	r	-0,117	-0,151	-0,037	-0,153	0,671	1,000
	p	0,247	0,134	0,711	0,130	0,000	

Spearman's rho

Гојазност јесте разлог успоренијег опоравка бубрежне функције. У табели бр. 14 се види да особе са *BMI* између $19-24 kg/m^2$ имају бржи оправак бубрежне функције и да имају оптималне граничне вредности *eGFR CKD EPI* које се одржавају и након 5 година од донор нефректомије, тј. изнад $80 ml/min/1,73m^2$ (тачније 79,82); што није случај са пацијентима који су због већег *BMI* распоређени у друге две групе. Код најгојазнијих даваоца бубрега, $BMI > 29 kg/m^2$, након 10 година *eGFR CKD EPI* је испод $60 ml/min/1,73m^2$, што није случај са друге две групе након донор нефректомије, код којих је и након 15 година од донор нефректомије *eGFR CKD EPI* је изнад $60 ml/min/1,73m^2$.

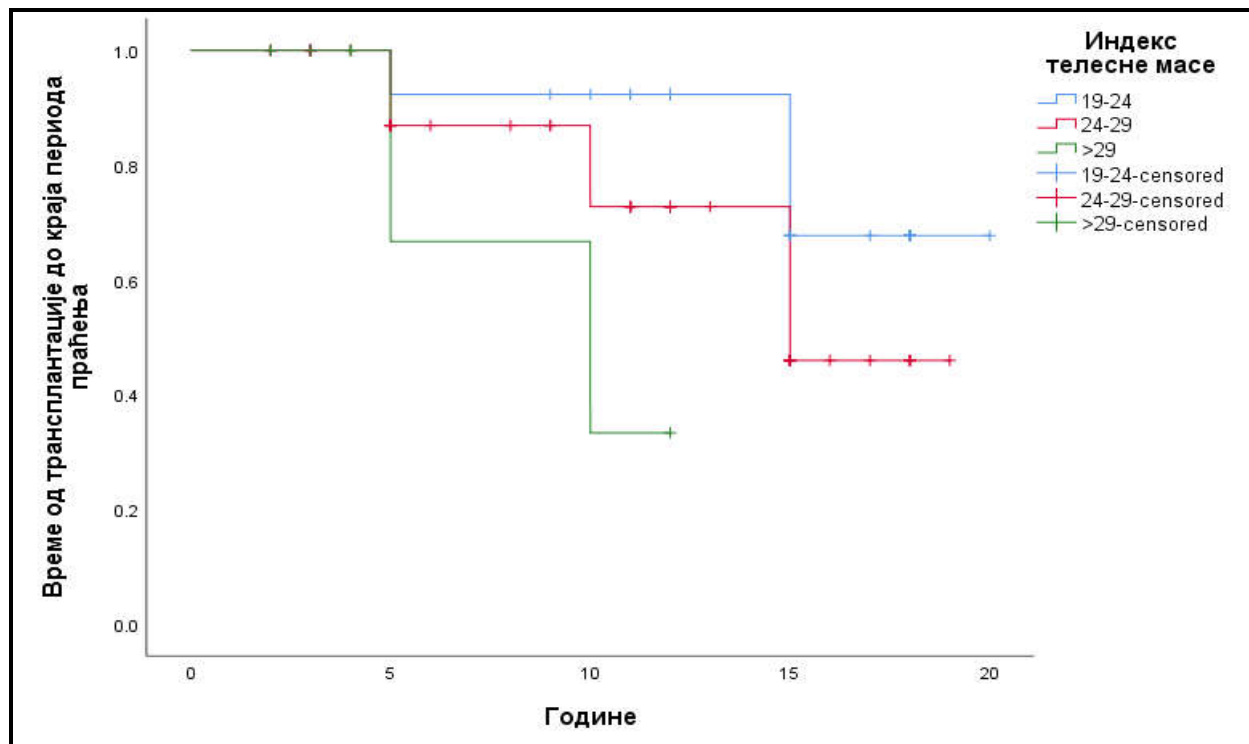
Табела бр. 14 - *BMI*-индекса телесне масе (kg/m^2) и бубрежна функција ($ml/min/1.73m^2$) током 15 година праћења

	<i>BMI</i>	Просечна вредност	Стандардна девијација	<i>p</i> вредност
<i>eGFR CKD EPI</i> пре	19-24	97,69	13,05	0,064*
	24-29	94,07	11,54	
	>29	86,44	14,35	
<i>eGFR CKD EPI</i> након 6 месеци	19-24	82,23	14,76	0,379*
	24-29	78,41	15,50	
	>29	75,03	15,22	
<i>eGFR CKD EPI</i> након 1 година	19-24	86,73	15,21	0,223*
	24-29	81,48	17,23	
	>29	75,83	15,96	
<i>eGFR CKD EPI</i> након 5 година	19-24	79,82	15,66	0,343*
	24-29	75,80	18,01	
	>29	65,80	12,44	
<i>eGFR CKD EPI</i> након 10 година	19-24	72,30	16,46	0,275*
	24-29	68,81	17,77	
	>29	52,50	4,95	
<i>eGFR CKD EPI</i> након 15 година	19-24	61,85	17,95	0,814*
	24-29	60,52	16,68	
	>29			

* ANOVA

Ако посматрамо развој *CKD* у зависности од *BMI*-индекс телесне масе (kg/m^2), онда видимо да постоји значајна разлика у просечном времену до развоја *CKD* (*Log Rank* (*Mantel-Cox*) тест, $p=0,028$). Највећи пораст хроничне слабости бубрега је у групи са $BMI > 29 kg/m^2$ и то након девет година од интервенције, што се не може рећи за даваоце са мањим *BMI* (Графикон бр. 7)

Графикон бр. 7 - Развој *CKD* у зависности од *BMI*-индекс телесне масе (kg/m^2),



Наведено се може јасније видети у табели бр. 15, где је очекивана појава *CKD* у групи са $24 < BMI < 29 kg/m^2$ била око 15 година (тачније 14,82), односно код најмршавијих даваоца очекивана хронична слабост бубрега тек након 17,61 година.

Табела бр. 15 - Развој хроничне слабости бубрега у зависности од *BMI* индекса телесне масе (kg/m^2)

<i>BMI</i>	Укупан број	Нових			Време до појаве <i>CKD</i> <i>SV</i> (95% <i>CI</i> опсег)
			<i>N</i>	Израже но у процент има	
19-24	30	6	24	80,0%	17,61 (15,88-19,35)
24-29	69	22	47	68,1%	14,82 (13,46-16,17)
>29	8	2	6	75,0%	9,00 (5,67-12,33)
Укупно	107	30	77	72,0%	15,88 (14,70-17,06)

У табели бр. 16 може се видети да не постоји јасна корелације између вредности мокраћне киселине и реналне резерве, тј срачунатог *eGFR CKD EPI*.

Табела бр. 16 - Мокраћна киселина (*mmol/l*) у односу на бубрежну функцију пре и после донације (*ml/min/1.73m²*)

		<i>eGFR CKD EPI</i> пре	<i>eGFR CKD EPI</i> након 6 месеци	<i>eGFR CKD EPI</i> након 1 године	<i>eGFR CKD EPI</i> након 5 година	<i>eGFR CKD EPI</i> након 10 година	<i>eGFR CKD EPI</i> након 15 година
Мокраћна киселина пре трансплације	r	-0,196*	-0,139	-0,170	-0,132	0,019	-0,009
	p	0,042	0,152	0,090	0,226	0,874	0,955

Spearman's rho

Такође, у табели бр. 17 није доказана јасна корелација између срачунатог *eGFR CKD EPI* и вредности мокраћне киселине у периоду праћења након донор нефректомије.

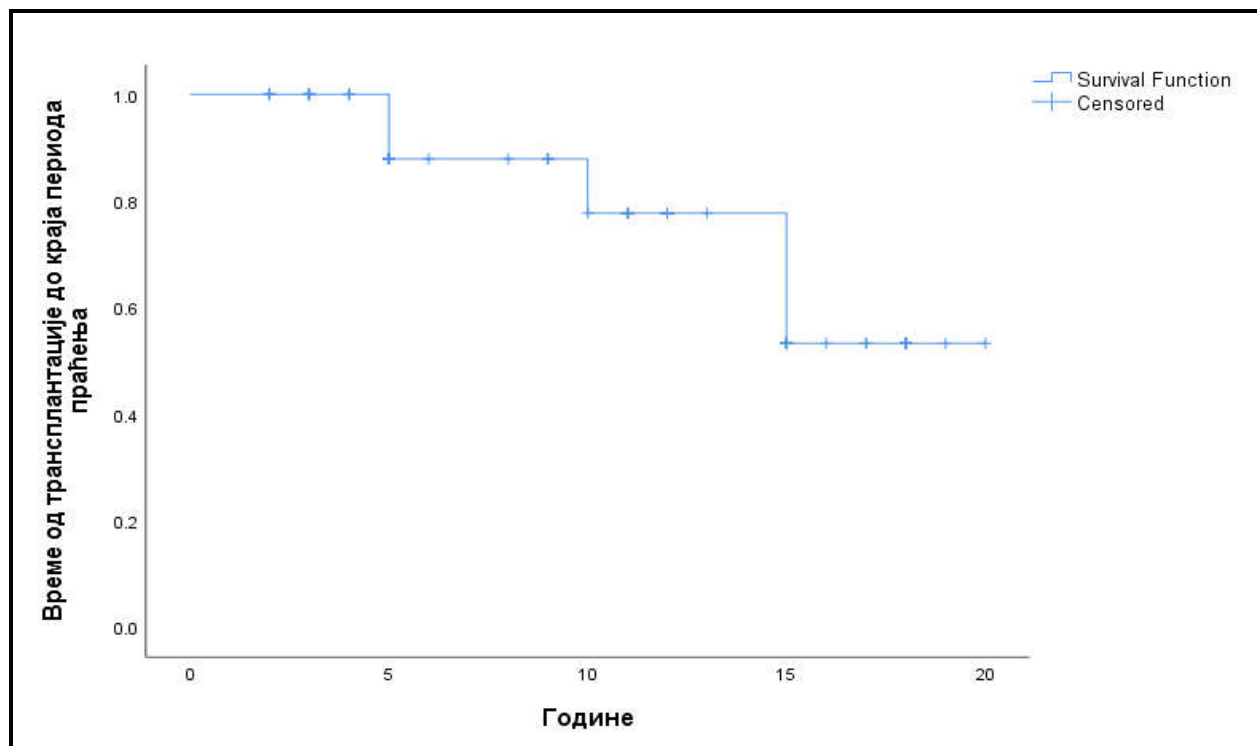
Табела бр. 17 - Бубрежна функција (*ml/min/1.73m²*) у односу на вредност мокраћне киселине (*mmol/l*) пре и након донације

	Мокраћна киселина	Просечна вредност	Стандардна девијација	<i>p</i> вредност
<i>eGFR CKD EPI</i> пре	<200	97,59	13,17	0,063*
	200-300	94,38	10,90	
	>300	89,40	13,37	
<i>eGFR CKD EPI</i> након 6 месеци	<200	82,52	15,92	0,175*
	200-300	78,84	14,04	
	>300	74,56	16,51	
<i>eGFR CKD EPI</i> након 1 године	<200	86,20	15,58	0,023*
	200-300	83,45	14,53	
	>300	73,23	21,29	
<i>eGFR CKD EPI</i> након 5 година	<200	80,42	12,41	0,175*
	200-300	75,99	18,64	
	>300	70,55	20,77	
<i>eGFR CKD EPI</i> након 10 година	<200	71,83	11,08	0,658*
	200-300	67,91	19,86	
	>300	68,67	22,44	
<i>eGFR CKD EPI</i> након 15 година	<200	63,26	8,75	0,627*
	200-300	58,43	21,92	
	>300	64,25	18,01	

*ANOVA

Од укупно 108 пацијената код 30 (27,78%) њих се развила хронична слабост бубрега, *CKD* до краја периода праћења. Просечан период до развоја *CKD* био је 15,95 година (95% CI: 14,78-17,11, (Графикон бр. 8).

Графикон бр. 8 - Просечан период до развоја *CKD*

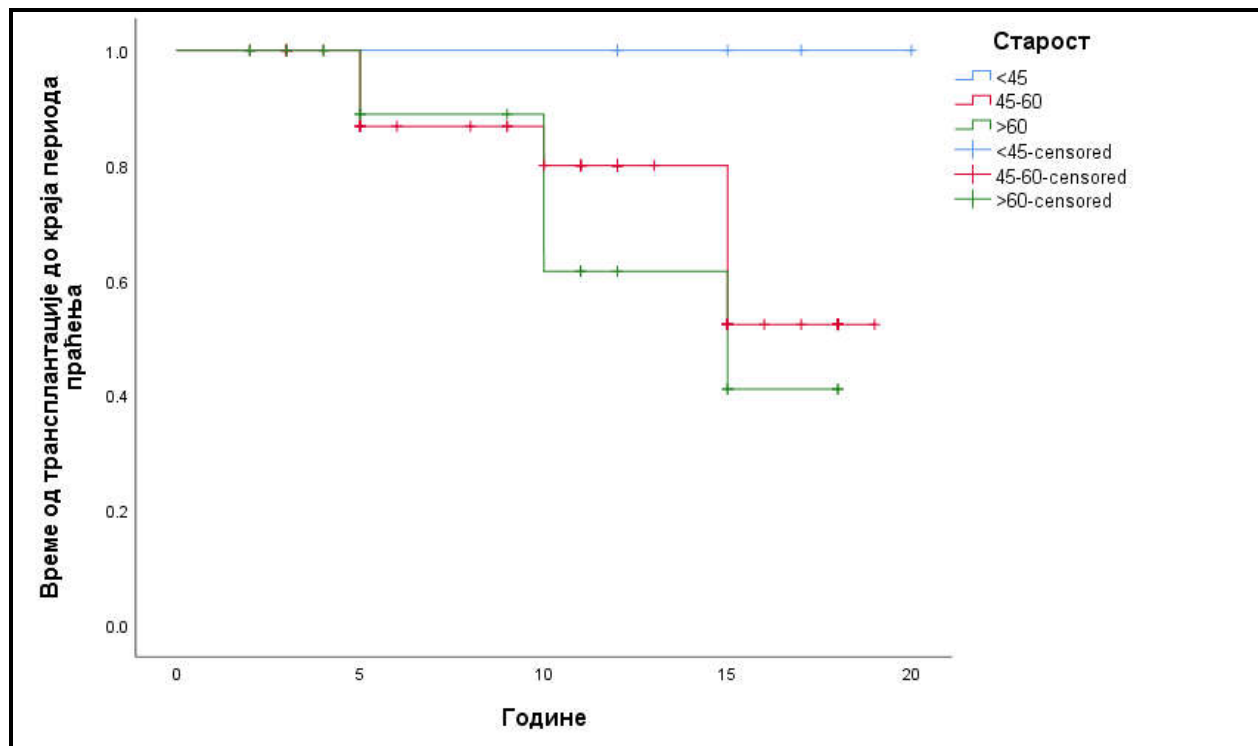


У табели бр. 18 можемо видети да у групи након донор нефректомије након 5 година од трансплатације *CKD* није имало 89,91% даваоца након нефректомије, а након периода праћења од 15 година хроничну слабост бубрега није имало 72,22% даваоца.

Табела бр. 18 - Развој хроничне слабости бубрега током периода праћења

Период праћења	Пацијенти без утврђеног развоја хроничне слабости бубрега (изражено у %)
Петогодишње праћење	89,91% без <i>CKD</i>
Десетогодишње праћење	82,41% без <i>CKD</i>
Петнаестогодишње праћење	72,22% без <i>CKD</i>

Графикон бр. 9 - Развој *CKD* у зависности од старости донора (године)



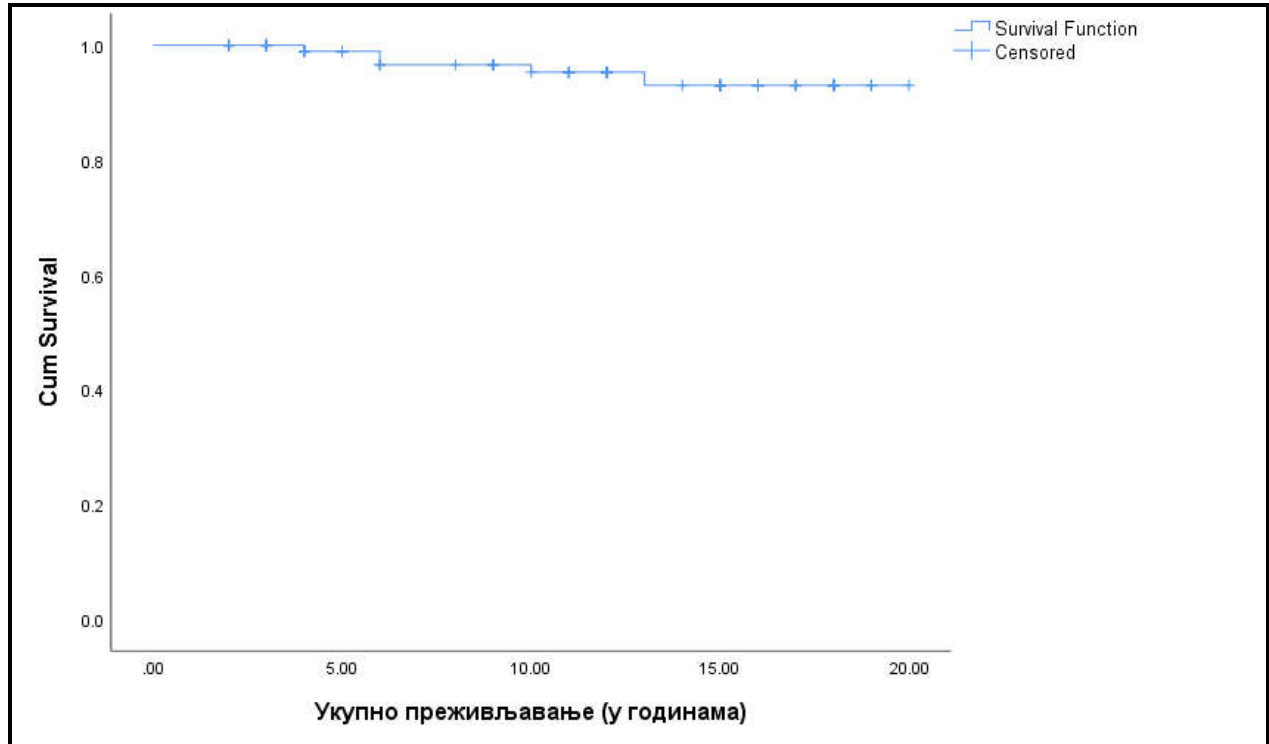
На графикону бр. 9 смо посматрали развој *CKD* у зависности од старости донора, онда видимо да не постоји значајна разлика у просечном времену до развоја *CKD* (*Log Rank (Mantel-Cox)* тест, $p=0,141$). Код млађих од 45 година није се развила ни једна *CKD*.

У табели бр. 19 се види да ниједан пацијент млађи од 45 година у тренутку донирања током периода праћења од 15 година није развио хроничну слабост бубрега. У групи пацијената који су даривали бубрег са 60 и више година њих 32% је развило *CKD*.

Табела бр. 19 - Развој *CKD* у односу на старосну доб даваоца (године)

Животна доб	Укупно	Број догађаја	срачунато	
			број	Процент
< 45	6	0	6	100,0%
45 – 60	77	22	55	71,4%
> 60	25	8	17	68,0%
Укупно	108	30	78	72,2%

Графикон бр. 10 - Преживљавање након донор нефректомије



На графикону бр. 10 можемо видети да током периода праћења након донор нефректомије умрло је 5 пацијената. Предвиђено просечно преживљавање је било 19,21 година (95% CI: 18,54-19,88).

У табели бр. 20 наведени су подаци који се односе на пацијенте који су преминули након донор нефректомије (пол, животна доб у време интервенције, животна доб у време смрти, протекло време од интервенције до смртног исхода, разлог смртног исхода, као и да ли су били на било ком облику замене бубрежне функције једним од модалитета лечења *ESRD*).

Први пацијент је умро у 80 години живота, мушкарац, 4 године након донор нефректомије, разлог смртног исхода је била Ковид 19 инфекција са компликацијама.

Други пацијент је такође био мушкарац који је умро у 81 години живота због акутног срчаног дешавања, компликованог акутном слабости срца и леталним исходом, који се десио 13 година након донор нефректомије.

Трећи донор је била особа женског пола, смртни исход се десио у 58 години живота, разлог леталног исхода је била нагла срчана смрт, 6 година након донор нефректомије.

Четврти пацијент је такође била особа женског пола, стара 70 година, пацијенткиња је у тренутку смрти била на хроничном програму хемодијализе (последњих годину дана) а разлог леталног исхода је била изненадни застој срца, 11 година након донор нефректомије; код пацијенткиње разлог *ESRD* је секундарна ретроперитонеумска фиброза последица зрачне терапије која је спроведена 5 година пре трансплатације у циљу терапије гинеколошке малигне болести.

Пети пацијент је била, исто особа женског пола чији је бубрег након донације изгубљен у операционој сали због тромбозе васкуларних структура, која је преминула због кардио-васкуларних обољења у својој 78 години живота, 6 година након донор нефректомије.

Табела бр. 20 - Преминули након донор нефректомије и разлог смрти

Пацијент	Пол даваоца М/Ж	Старост у време донације (година)	Старост у време смрти (година)	Број година од донације до смртног исхода (година)	Разлог смрти (непосредни узрок смрти)	Да ли је даваоц био на било ком облику лечења <i>ESRD</i>
1.	М	76	80	4	Инфекција корона вирусом	НЕ
2.	М	68	81	13	АКС, акутно срчано попуштање	НЕ
3.	Ж	52	58	6	Изненадна срчана смрт	НЕ
4.	Ж	59	70	11	Изненадна срчана смрт	ДА
5.	Ж	72	78	6	Кардио васкуларно обољење	НЕ

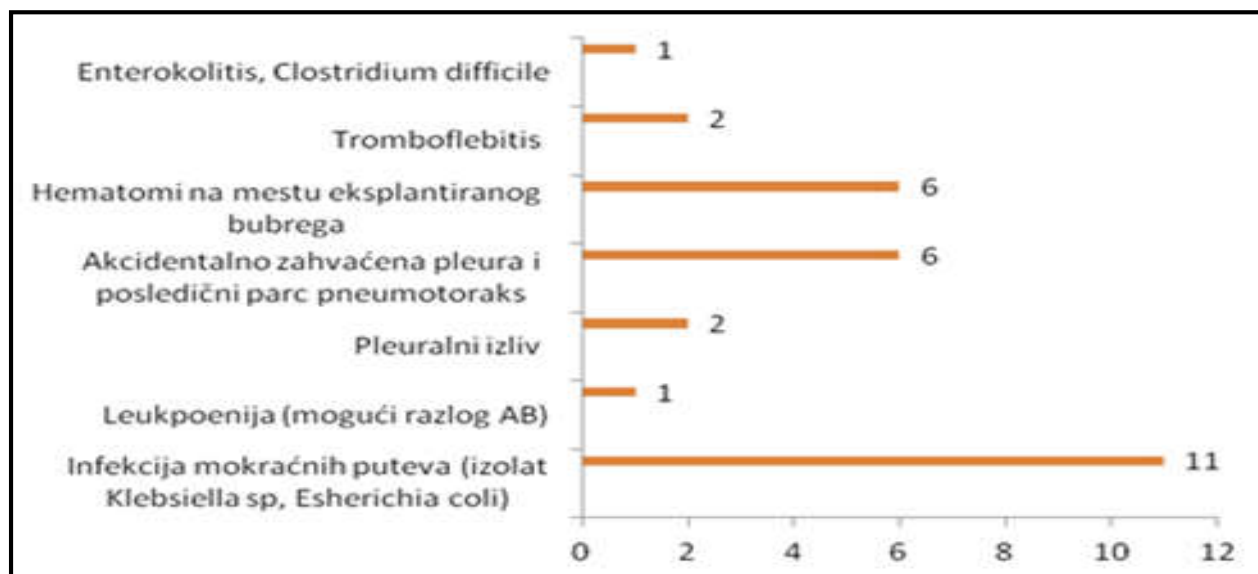
У табели бр. 21 можемо видети преживљавање након донор нефректомије; Након 15 година од учињене живе сродне/несродне трансплатације бубрега смртност је укупно била 4,63%

Табела бр. 21 - Преживљавање након донор нефректомије

Број година преживљавања	% од укупног броја нефректомисаних
Преживљавање 5 година	99,07%
Преживљавање 10 година	96,30%
Преживљавање 15 година	95,37%

Праћењем и анализом учесталости појаве компликација утврђено је да је најчешћа рана компликација непосредно после хирушке интервенције била инфекција мокраћних путева, затим појава хематома на месту оперативног реза, као и акцидентално оштећење плеуре са последичном појавом пнеумоторакса настало током саме хирушке процедуре (Графикон бр. 11).

Графикон бр. 11 - Ране компликације код даваоца бубрега, непосредно након хирушке интервенције



7.0 ДИСКУСИЈА

7.1 ДИСКУСИЈА посматрајући упоредно све три групе испитаника

Трансплантација органа је једно од највећих достигнућа на пољу медицине у 20 веку (1.). Код нас програм трансплатације је за сада ограничен на недовољно искоришћеном потенцијалу за трансплатацију од преминулог даваоца. Због тога се број пацијената код којих је остварена трансплатација бубрега од живог сродног/ несродног даваоца и даље увећава, па је у нашој средини жива сродна/ несродна трансплатација и даље најчешћи вид трансплатације бубрега. Трансплантација од живог сродног/ несродног даваоца бубрега у поређењу са трансплатацијом од преминулог даваоца пружа могућност бољег преживљавања алогофта, поготово ако се ради о предиялизној трансплатацији (45). Нема никакве дилеме да је трансплантација бубрега најбољи начин лечења пацијената са терминалном бубрежном слабости (2.). Краткорочни резултати трансплантације бубрега су веома добри и у већини центара који се баве трансплантацијом, једногодишње преживљавање бубрежног графта износи 90-95% (6.). Међутим, без обзира на тако добре краткорочне резултате, дугорочно преживљавање графта и даље није задовољавајуће и није се значајније побољшало последњих 20-ак година (7.). Разлози су имунолошки и неимунолошки. Међу најважнијим имунолошким разлозима свакако је и недовољна комплијантност реципијената у узимању имуосупресивних лекова. (10.). Али свакако треба нагласити и значај одабира адекватног донора (живог сродног/несродног или очување кадавера) за боље дугорочно преживљавање графта.

Од почетка живе трансплатације није се придавао значај о дугорочним ризицима за даваоце бубрега након донор нефректомије. Иницијално се водило рачуна да у тренутку даваштва даваоц мора бити здрав, али се није пратило шта се са даваоцима дешава након што остану без бубрега. Да ли то доводи до хроничних болести даваоца, које се можда не би испољиле да није било нефректомије. Процена потенцијалног оптималног даваоца бубрега је сложена активност која се битно разликује од осталих врста преоперативних процена. Добробит даваоца, који од ове операције „не може имати медицинску корист“, тј побољшање здравственог стања, мора се осигурати и краткорочно и дугорочно, а морају се утврдити и потенцијалне штетне последице за примаоца. Морамо се руководити принципом да примарно не смемо да нашкодимо пацијенту, у нашем случају донору. Критеријуми који морају бити испуњени да би особа донирала бубрег морају бити ригорозни и укључивати медицинска, социјална, психосоцијална, етичка и правна питања. Евалуација донора може се поделити на процене заштите здравља и сигурности даваоца и процене за заштиту здравља и безбедности примаоца. Пажљива процена ризика и користи како за донора тако и за примаоца може довести до повољног исхода. (50). Већина центара за трансплантацију бубрега у свету своје интересовање до сада у процесу трансплантације усмеравала је на избор донора/реципијента, процес трансплантације, постоперативно праћење трансплантираних пацијената и дугорочне исходе код реципијената (117-120). Слична ситуација је и у Србији (121). Међутим, последњих година се посебно усмерава пажња на доноре бубрега након живе трансплантације, због дугорочног праћења ових пацијената након учињене нефректомије и чињенице да се код њих повећава стопа неких обољења, као што је исхемијска болест срца, у поређењу са општом популацијом (122,123) као и ризик од ESRD (124).

У нашој студији анализирали смо 243 пацијента, које смо поделили у три групе: група случајева- пацијенти након донор нефректомије (108 пацијената); прва контролна група-пацијенти који се контролишу због симплекс или парапијеличних циста уз очуване параметре функције бубрега (40 пацијената) и друга контролна група, пацијенти након унилатералне радикалне нефректомије због карцинома бубрега у клиничком стадијуму T1bNoMo (95 пацијената).

Уопштено група даваоца бубрега је представљао доста типичан узорак даваоца у нашој средини. Радило се о особама беле расе, чешће особе женског пола (60.2%) са просечном старости у тренутку трансплатације 55.87 година, тј 6 деценија живота. Већа заступљеност особа женског пола може се објаснити да су чешћи даваоци били мајке, супруге или сестре из разлога највероватније што су особе мушког пола били издржаваоци породица или су имали коморбидитете па нису могли бити адекватни донори и/или свакако да се ради о патријархалном друштву где се брига о здрављу препушта особи женског пола.

Посматрано у односу на друге две контролне групе имали смо статистички значајну разлику у односу на пацијенте са радикалном нефректомијом коју су чинили особе млађе животне доби, мушкарци, беле расе (просечна старост била је 46.84 године). Статистички није била доказана разлика групе даваоца у односу на контролну групу пацијената са бубрежним цистама посматрајући животну доб (просечна старост 55.87 тј 56.88 година) али постојала је разлика у заступљености полова, више су били заступљени мушкарци, беле расе. Група пацијената са радикалном нефректомијом и пацијенти са бубрежним цистама имале су сличну заступљеност пацијената мушког пола (67.4% тј 65.0%).

И код нас, као и у свету, потенцијални реципијенти за трансплантацију постају кандидати све више старије животне доби, тако да се може закључити да исти имају све мање здравих потенцијалних живих давалаца. Ако се узме у обзир да орган са мање потенцијалних будућих година функције пресађује у старијег примаоца са краћим преосталим животним веком, функција органа може бити довољна да служи и даваоцу и примаоцу током преосталих година живота. Како већина бубрежних болести постаје присутна у средњем животном добу или касније, процена појаве истих код младих донора је врло тешка, без гаранције и заштиту од каснијег настанка болести. За сада још немамо довољно података колико је преживљавање донираног „старији бубрег“ млађем реципијенту, тј да ли постоји статистичка разлика, уколико особа старије животне доби нема или има прихватљиве ризике за давалаштво. На основу тога све је више заговорника да можда требамо размотрити прихватљиве „болести“ код старијих даваоца са мањим ризиком и компликацијама у периоду постдонације (99).

У нашој студији у избор две групе (након донор нефректомије и након радикалне нефректомије) пошло се од претпоставке да организам не препознаје разлог нефректомије. Ово смањење јачине гломерулске филтрације, *GFR*, је у директној зависности од придружених фактора као што је старост пацијента, пол, преоперативни *GFR*, преоперативно присуство хипертензије, хиперлипидемије и дијабетеса (125,126). Одређени адаптивни механизми у зависности су са преоперативним факторима, који се односе на пацијенте у обе групе и свакако утичу на степен постоперативног опоравка *GFR* (127). Заједно са смањењем броја функционалних нефрона, преостали нефрони се повећавају,

хипертрофишу, у циљу покушаја да се одржи хомеостаза течности и електролита у организму. Током времена, понављана а потом већ и хронична хиперфилтрација, последица и делимичног повећања гломерулског притиска, доводи до оштећења бубрега и/или убрзаног погоршања постојећег оштећења бубрега (128). Ове краткорочне и дугорочне структурне и функционалне адаптације преосталог бубрежног ткива морају се узети у обзир приликом предвиђања могућности опоравка и коначног исхода јединог бубрега

У табели 2 пратили смо вредности среумског креатинина пре и након интервенције тј током одређеног периода праћења, 15 година, и уочавамо да постоје значајне разлике по групама. У периоду пре интервенције тј на почетку праћења за пацијенте са бубрежним цистама вредности серумског креатинина су биле статистички значајно ниже у односу на групу пацијената код којих је планирана радикална нефректомија због *RCC*-а. У групи пацијената код којих је планирана донор нефректомија и пацијената са бубрежним цистма није било статистички значајне разлике тј медијане вредности серумског креатинина, у ове две групе је била 65.5 односно 62 $\mu\text{mol/l}$. За разлику од групе пацијената у којих је планирана радикална нефректомија, где је медијана серумског креатина износила 92 $\mu\text{mol/l}$. Група даваоца је била пажљиво одабрана група пацијената, који јесу били статистички старији, али су имали ниже вредности серумског креатинина од групе у које је планирана радикална нефректомија. Група у које је планирана радикална нефректомија због *RCC*, јесу били статистички млађи и са више заступљених особа мушког пола али без претходног одабира и искључења постојања лоше регулисане хипертензије, дијабетеса као и дугогодишње еволуције пушења и екстремне гојазности, рађена је нефректомија због неопластичног процеса, изнуђено (129). У првих пет година се види јасна статистичка разлика у вредности серумског креатинина у све три групе пацијената (за групу донора 79, за групу са цистама бубрега 67 и за пацијенте након радикалне нефректомија 102 $\mu\text{mol/l}$). Са тим да током тих првих пет година имамо статистички највећи пораст серумског креатинина након месец дана (141 $\mu\text{mol/l}$) у групи са радикалном нефректомијом у односу на групу донора. То се може објаснити чешћим контрастним снимањем у овој групи пацијената и последичним оптерећењем јединог функционалног бубрега са највероватније споријим адаптивним механизмима у склопу неопластичног синдрома да други бубрег преузме функцију. Та статистичка разлика серумског креатинина у све три групе се одржава након годину и након 5 година праћења. Адаптивна хиперфилтрација, и резидуални бубрег након једностране нефректомије требало би да има релативно брз опоравак унутар 6-12 месеци од нефректомије (130,131). Доказано је да се ефикасни проток кроз бубрег повећава за око 30% већ након седам дана од операције и остаје повишен током дужег временског периода (> 10 година)-(117).

У групи након донор нефректомије тај опоравак унутар прве године осим што је бржи и ефикаснији је, тј имамо опоравак на 85% од иницијалних вредности у односу на групу након радикалне нефректомије где је тај опоравак 76.67% од иницијалних вредности. Очекивано у групи са бубрежним цистама није било промене на почетку праћења и након годину дана у вредности серумског креатинина, што се може видети посматрајући вредности серумског креатинина појединачно по изабраним групама случаја. Посматрајући наше резултате појединачно у све три групе тренд пораста серумског креатинина прилично је уједначен након 5 година праћења. Такође, може се запазити да вредности *sCre* након донор нефректомије након месец дана су врло сличне вредностима

sCre након десет година праћења (медијана је 83 тј 82 $\mu\text{mol/l}$). Вредности серумског креатинина, медијана, је иста након 6 месеци и 5 година у групи пацијената након донор нефректомије (79 $\mu\text{mol/l}$), што нам у будућности може дати предикцију очекиваних вредности серумског креатинина након донор нефректомије (графикон 1).

Функција бубрега по *CKD EPI* формули иницијално је била по групама најбоља у групи пацијената са цистама и тај тренд се одржава током 15-годишњег праћења. Након годину дана *eGFR CKD EPI* је одговарао другом степену бубрежне слабости и у групи са донор и радикалном нефректомијом; с тим да је у групи са радикалном нефректомијом била нижа од 65 ml/min/1.73m^2 након годину дана и тај тренд опадања функције бубрега се одржава и након 15 година праћења. Док у групи након донор нефректомије *eGFR CKD EPI* након 10 година праћења је био изнад 65 ml/min/1.73m^2 , тј изнад 60 ml/min/1.73m^2 након 15 година праћења. У групи пацијената са бубрежним цистама снижена функција бубрега, мања од 90 ml/min/1.73m^2 , верификује се тек након 10 година праћења, али се и након 15 година праћења одржава изнад 80 ml/min/1.73m^2 . Статистички значајна разлика у *eGFR CKD EPI* се види у све три групе и одржава се све време праћења пацијената као и након 15 година, с тим да је разлика изражена с једне стране у групи пацијената након донације и пацијената са радикалном нефректомијом у односу са друге стране пацијената са бубрежним цистама

Сличан тренд смањења функције бубрега се може видети и израчунато по другој *MDRD* формули, тј нема разлике, тако да ћемо даље функцију бубрега анализирати по *eGFR CKD EPI* формули.

Током 15 година праћења у посматране све три групе није било статистичке разлике у вредности параметра акутног запаљења, *CRP* -а. То је и очекивано, посебно код групе донора који су имали претходно припрему и обраду са једним од циљева да се искључи било каква могућност акутног или хроничног запаљеног процеса (82). Праћењем леукоцита у све три групе на почетку и након 15 година, како појединачно тако и поредећи све три групе није постојала статистичка значајност. Праћењем вредности хемоглобина на почетку постоји статистичка значајна разлика у све три групе. Статистички значајна разлика се види и у броју тромбоцита на почетку периода праћења, где је највиша медијана у групи пацијената након радикалне нефректомије. Праћењем вредности урее на почетку и након 15 година постоји статистички значајна разлика између група, тј са једне стране пацијенти након донације и пацијенти са бубрежним цистама а са друге стране пацијенти након радикалне нефректомије. У времену праћења пре и после вредности урее су били статистички значајно више у групи са радикалном нефректомијом и у тој групи пацијената статистички значајно је био већи пораст вредности урее у односу на друге две групе посматраних пацијената.

Статистички је постојала разлика у вредности гликемија у све три групе пре и након 15 периода праћења; највиши пораст је био у групи са донор нефректомијом, што је утицало и на вишу вредност *HbA1c* након 15 година праћења, али без апсолутног пораста пацијената са дијабетесом, који би био статистички значајан. Фактори ризика за развој дијабетеса код донора бубрега слични су онима у општој популацији, вероватно је слично и код пацијената након радикалне нефректомије. Пораст мокраћне киселине у непосредном постдонацијском периоду је очекиван због наглог пада функције бубрега; али

са опоравком функције бубрега и мокраћна киселина у серуму се нормализује. Пораст у каснијем постдонацијском периоду се везује са *CKD* и стилем живота, исхране даваоца бубрега, тзв лоше животне навике (106). Мокраћна киселина је статистички била значајно повишена након 15 година у групи пацијената са донор и радикалном нефректомијом, што није био случај код пацијената са бубрежним цистама. Резултат је очекиван јер је код ове две групе случајева у посматраном периоду праћења све време нижа стопа *eGFR-a*. Високи ниво мокраћне киселине је заједничко код пацијена са хипертензијом и/или *CKD 3+* (132). Пораст *iPTH* у периоду након интервенције у обе групе које везује нефректомија је очекиван и везује се за *CKD*. У групи пацијената са бубрежним цистама био је све време *iPTH* виши, али у границама референтних вредности, вероватно зато што су у овој групи били и укључени пацијенти са нефролитијазом и често на контролу се јављали када је била ренална колика, што је утицало на овакав резултат. Али да групе које везује нефректомија и пораст *iPTH* повезујемо са *CKD*, говори у прилог да је статистички без значајних промене вредности *iPTH* у групи пацијената са бубрежним цистама, тј код пацијената који имају све време праћења очувану функцију бубрега узимајући у обзир и животну доб.

Поредећи налазе *24h* протеинурије, која је врло значај параметар који утиче на брже погоршање функције бубрега, у све три групе случајева можемо видети да је статистички значајно у групи након донор нефректомије и радикалне нефректомије након 6 месеци, прве и пете године праћења. Узимајући у обзир да нисмо прихватили даваоце у периоду обраде са прекомерном вредности *24h* протеинурије (тј изнад референтних вредности, контраиндикација за донорство). Разлике у те две групе са нефректомијом у односу на пацијенте са бубрежним цистама је последица наглог губитка морфолошке структуре бубрега и адаптивног времена да се преостали бубрег условно компензује, преузме функцију. Одржавање више протеинурија у периоду након 10 и 15 година у групи након радикалне нефректомије поредећи са друге две групе пацијената може се довести у везу да су протеинурије код неопластичног процеса, иницијално биле више и да се су код ових пацијената адаптивни механизми спорији него у групи након донор нефректомије (13).

У праћењу липидног оноса у све три групе случаја пре интервенције тј на почетку праћења нису постојале разлике у вредности холестерола, али током праћења уочава се тренд пораста укупног холестерола али није доказана статистичка значајност посматрана у све три групе; пратећи однос *HDL/LDL* уочили смо статистицики значајну разлике на почетку интервенције и након 15 година где је тај однос био највиши у групи са бубрежним цистама а најнижи у групи након радикалне нефректомије након 15 година праћења. С обзиром да липидни старус може дугорчно као фактор општег ризика утицати на убрзање процес атеросклерозе, исти смо посматрали у наше све три групе случаја.

Хипертензија је у групи са донором нефректомија била статистички значајно више заступљена него у друге две групе које смо пратили. Из *KDIGO* препорука 2017 даваоци могу бити могу бити прихватљиви за даривање и са хипертензијом, која је контролисана и нижа од *140/90 mmHg* (измерена у два узастопна времена), уз 1 или 2 антихипертензивна лека, и услов да нема доказа о оштећењу циљних органа. Потенцијалне даваоце треба информисати да крвни притисак може да расте са старењем, и донорство може да убрза пораст крвног притиска као и захтев за антихипертензивним лечењем изнад очекиваног са нормалну животну доб (75, 76). У све три групе имали смо статистички значајно повећање хипертензије, у смислу укупног броја пацијената са хипертензијом након 15 годишњег

праћења. Тај тренд пораста је наврше присутан у групи пацијената са бубрежним цистама, а најмањи у групи пацијената након радикалне нефректомије. У нашој групи даваоца имали смо вишу просечну старосну доб у односу на групу након радикалне нефректомије, и статистички значајно биле су више заступљене жене. Такође у групи даваоца смо имали тзв старије доноре, то значи и да иницијало је у овој групи било више заступљених пацијената који су имали хипертензију али добро регулисану постојећом антихипертензивном терапијом (75,76) . У групи пацијената са бубрежним цистама имали смо такође „старије“ пацијенте у односу на групу након радикалне нефректомије, али подједнаку заступљеност у обе групе пацијената мушког пола. Тако да можемо рећи да је очекиван пораст броја пацијента са новонасталом хипертензијом током 15 година у групи пацијената са бубрежним цистама, тј групи са „старијим мушкарцима“ (132).

Дијабетес је био најзаступљенији у групи пацијената са бубрежним цистама након 15 година праћења, статистички значајно у односу на друге две групе које смо пратили, а најмањи у групи након радикалне нефректомије, тј групи „млађих мушкараца“ (131). Болести штитасте жлезде, превасходно хипотиреозе, имали смо подједнаку заступљеност у све три групе. Хипотиреозу смо посебно посматрали, јер нам је познато да недовољна функције штитасте жлезде може утицати на више вредности sCr е тј ниже GFR –а.

Прихваћени фактори ризика за хипертензију су старосна доб (>65 године), пол (мушкарци > жене), откуцаји срца у минути-пул (>80 у min), прекомерна телесна тежина, дијабетес, висок однос *LDL* /триглицерида, породична историја о кардиоваскуларним обољењима, породично оптерећење за хипертензију, рана менопауза, пушење, психосоцијални и/или социоекономски фактори, *CKD* (*CKD*; *eGFR* <60 ml/min/1.73m²) (132). У групи донора, чак 20 пацијената (18.5%) који нису имали хипертензију пре интервенције после интервенције је развило хипертензију *de novo*, сваки пети даваоц. Број пацијената који није имао хипертензију пре ни након даваштва био је 44 (40.74%). Код наших 42 пацијената (38.89%) била је присутна хипертензија пре и после интервенције, а код 2 пацијената хипертензија је била присутна само пре донорства. Блага и умерена хипертензија нису контраиндикација за даваштво бубрега. У обради за потенцијално даваштво бубрега требамо информисати да крвни притисак може да расте са старењем али и да донорство може да убрза пораст крвног притиска (75, 76). Ризик од хипотензије у постдонацији варира са основним цртама донора (77), што се може уочити код два наша пацијената који су имали пре интервенције хипертензију, која се после повукла (стеноза/субстеноза реналне артерије, терапијска процедура за донора, лечење!). Код пацијената са бубрежним цистама 18 болесника (45%) је након 15 година праћења развило хипертензију *de novo*, 12 болесника (30%) нису имали ни пре ни после периода праћења хипертензију, а код 11 пацијената (27.5%) хипертензија је била све време праћења присутна. У групи пацијената са радикалном нефректомијом било је 16 пацијената са *de novo* хипертензијом (16.84%) , а 13 пацијената је све време праћења било са хипертензијом, 66 пацијената (69.47%) није имало хипертензију (133).

Није била статистички већа разлика у посматраним групама у индексу телесне масе у истом периоду праћења; статистички је постојала разлика у индексу телесне масе по групама након 15 година праћења али статистички највећи пораст *BMI* је био у групи пацијената након донор нефректомије. Може се рећи “опуштање” даваоца, након што су остварили велики емотивни циљ према свом ближњем, даривајући бубрег.

Код наших група случајева занимао нас је и број нежељених догађаја, тј смртних исхода. Ни један од пацијента са радикалном нефректомијом није умро током овог петнестогодишњег периода праћења, код тих пацијената операција је значила и излечење. То су били млађи мушкарци у петој животној деценији.

У групи након донор нефректомије имали смо смртни исход код 5 пацијената (5.4%) као и 3 пацијената са бубрежним цистама (7.5%) . Али то су били пацијенти који су у просеку 10 година били старије животне доби у тренутку донације тј започињања праћења, а смртни исход је био у 8 деценији живота најчешће. С тим да у групи након донор нефректомије је било више заступљено особа женског пола у односу на групу пацијената са бубрежним цистама где су више били заступљени мушкарци. Поредићи ове три групе, само у групи након донор нефректомије један пацијент је завршио на хроничном лечењу хемодијализом (0.92%), док у друге две групе случаја нисмо имали ниједног пацијента са терминалном слабости бубрега које је захтевало активно лечење неким од облика замене функције бубрега. Морамо истаћи да је пацијенткиња која је започела хронично лечење хемодијализом 9 година након донор нефректомије, имала иницијално повишен ризик за *ESRD*, што се и потврдило. Болесница (реч је о мајци која је донирала свом сину бубрега) је 5 година пре донор нефректомије лечила гинеколошку неоплазму зрачењем мале карлице, последица веће кумулативне дозе зрачне терапије је секундарна ретроперитонеумска фиброза, компликована постепеним затајењем бубрега до момента када је било неопходно започети хронично лечење хемодијализом. На основу овог можемо закључити да ни код донора као и ни код пацијената са бубрежним цистама разлог веће смртности није био *ESRD*, већ најчешће изненадна срчана смрт или кардиоваскуларна обољења. Код једног „најстаријег“ даваоца смртни исход је био последица Ковид 19 инфекције.

У посматраним групама пушачи су били статистички значајно заступљенији у групи са радикалном нефректомијом (28.7%). Али статистички је била значајна разлика поредићи групу донора (18.5%) и пацијената са бубрежним цистама (15%), у прилог мање заступљености пушења у групи пацијената са бубрежним цистама. Очекивано је да у групи са радикалном нефректомијом буду статистички највећи број пушача (134) али поражавајуће је и да у групи након донор нефректомије заступљен висок број пушача. Како знамо да пушење осим што утиче на већу учесталост малигнитета, што је опште познато, окривљено је и да утиче и на хипертензију а последично и на *CKD*. Превенција од ових компликација након донор нефректомије је свакако и прекид пушења, о чему треба посебно саветовати доноре у периоду обраде за трансплатацију бубрега и истаћи значај превенције (133,134).

7.2 ДИСКУСИЈА групе даваоца

Учесталост трансплантације од живог сродног/ несродног даваоца у нашем центру је доста слична са подацима у свету (135, 136). За разлику од претходног периода, заступљеност трансплантација од живог донора сада није ретка чак и у центрима где ова врста трансплантација раније није била уобичајена. Чак и у Сједињеним Америчким Државама, које су годинама давали предност трансплатацији од преминулог даваоца, од

2001. године број трансплантација од живог донора све више расте (138). Разлог мањег броја трансплатација од преминулих даваоца у нашој земљи је патријархална средина, страх да се „наруши“ тело преминуле особе али свакако осим културолошких и верских разлога постоји и недовољна афирмисаност траума центара тј њихово дефинисање у неопходности препознавања подобног кадавера. У објављеним радовима све се већа предност даје живим трансплатацијама, резултат боље заштите у саобраћају и последично мањим бројем тешких повреда главе у саобраћајним удесима („главни ресурс“ за кадаверичну трансплатацију) као и бољем преживљавању повређених (139). Трансплантација бубрега од живог сродног/несродног даваоца има своје предности и недостатке. Свакако најважнија предност је што је код овог типа трансплантације краће време хладне исхемије, „пропадање“ бубрега, током самог чина пресађивања и самим тим пацијенти имају мању учесталост одложене функције графта, акутног одбацивања и боље дугорочно преживљавање бубрега (140).

У нашој групи даваоца, у каснијем периоду праћења препознати као пацијенти након донор нефректомије, су демографски били особе беле расе (100%), углавном особе женског пола (60.2%) и животне доби просечне 55.87 година живота у тренутку даваштва, али ипак млађе од 60 година у просеку. У посматраној групи даваоца скоро две трећине је било млађих од 60 година, што је свакако један од разлога за бољу функцију и боље дугогодишње преживљавање графта (141). Оваква заступљеност жена може се објаснити да су чешћи даваоци били мајке, супруге или сестре из разлога највероватније што су особе мушког пола били издржаваоци породица или су имали коморбидитете па нису могли бити адекватни донори. Свакако и да се ради о патријархалном друштву где се брига о здрављу препушта особи женског пола.

Адекватан избор донора код живе сродне /несродне трансплатације бубрега је врло битан. Осим године живота за успешност саме трансплатације и пострансплатационог периода битна је и дужинаведеног активног лечења терминалне слабости бубрега било којим од модалитета лечења (хемодијализа или перитонеумска дијализа). При крају 20 века велики значај дат је преддијализној трансплантацији која се у свету процењује на око 5-30% од свих трансплантација бубрега. Доказано је да преддијализна трансплатација бубрега смањује ризик од дисфункције графта у односу на пацијенте који су започели активно хронично лечење *ESRD* (142). Због тога је важно знати дужину боравка пацијента на дијализи пре трансплантације, односно пратити и повећавати учесталост овог типа трансплатације (143). У нашем центру код праћених 108 даваоца, код 15 је остварена преддијализна трансплатација (13.9%), само 3 пацијента су били на перитонеумској дијализи (2.8%) а чак 90 даваоца бубрега је остварило даваштво најближем члану породице када је већ био на хемодијализи (83.3%). Од укупно праћених живих сродних/ несродних трансплатација у нашем центру најучесталија је била донор нефректомија код постојања родног сродства, регулисано законом државе Републике Србије (94.4%), док су само 6 донор нефректомија биле учињене као живе несродне трансплатације (5.6%), тј од супружника (144). Код нас законом јесу дозвољене и унакрсне трансплатације бубрега, али због неразвијености и укључења довољног броја људи у тиму у току саме обраде за трансплатацију да би се спречила било каква злоупотреба како самог даваоца тако и одабир тзв привилегованих реципијената, још није заживела. Али то није случај у Америци и Западној Европи где се овај ресурс живих давалаца све више користи (145, 146). У 104

трансплатације у којим су учествовали наши даваоци су биле трансплатације исте или компатибилне крвне групе (96.3%), у свега 4 даваоца је учињена трансплатација преко крвно групне баријере (3.7%). Због сложености приликом одабира као и саме припреме за трансплатацију како донора тако и реципијента код трансплатације преко крвно групне баријере, укључујући и економску страну, значајно финансијски захтевнији облик трансплатације (147), предност је дата у случају да нема „подобног“ сродника, унакрсној трансплатацији, а у земљама где је развијено -трансплатацији од преминулог даваоца.

Код наших донора најчешће је узиман леви бубрега (76.9%) из разлога лакшег техничког приступа и могућности добијања дуже реналне вене и уретера. То није случај само у нашем центру, него када су у питању живе сродне/ несродне трансплатације бубрега и у свету (148).

Препоручене методе за процену *GFR*-а даваоца заснивају се на смерницама *KDIGO 2012* за *CKD* (56, 57) да је *GFR* од 90 *ml/min/1,73 m²*. Реч је о прихватљивом нивоу функције бубрега за давање бубрега, док кандидати за доноре са *GFR* мањим од 60 *ml/min/1,73 m²* не требају се узимати у обзир. Потенцијални реципијенти за трансплантацију постају кандидати све више старије животне доби, тако да исти имају све мање здравих потенцијалних живих давалаца, то јест то су особе старије животне доби са одређеним болестима (прихватање даваоца са хипертензијом, предијабетесом, гојазности). Ако се узме у обзир да орган са мање потенцијалних будућих година функције пресађује у старијег примаоца са краћим преосталим животним веком, функција органа може бити довољна да служи и даваоцу и примаоцу током преосталих година живота (149, 150)

Тако да сада имамо већу спремност за прихватање старијих даваоца, условно речено „здрово болесних“ (93), јер се код њих очекује краћи период постдонације а самим тим је и краћи период да се развију компликације након донор нефректомије.

Код наших даваоца поредили смо животну доб и бубрежну функцију срачунату по *eGFR CKD EPI*. Пацијенте смо поделили у три групе према животној доби и према томе пратили *CKD*. Видимо да постоји статистичка корелација у периоду одабира даваоца бубрега између животне доби и срачунате функције бубрега по *eGFR CKD EPI*, тј старија животна доб одговарала је „лошијој“ *CKD*. То се одржава и након прве године од трансплатације бубрега у смислу статистичке значајности односа старије животне доби и ниже срачунате вредности *eGFR CKD EPI*. Праћењем након 5, 10 и 15 година од донације није било разлике значајне између посматраних варијабли. Можемо закључити да у мањку донора не треба одбацивати условно потенцијалне старије даваоце, поготово ако је реч о условно „здрово болесним“ људима чији се квалитет и дужина живота неће променити након донор нефректомије. Односно код наших старијих даваоца нисмо имали значајне разлике у *CKD* у периоду праћења након 5 и 10 година у односу на млађе даваоце.

У радовима различитих хирушко-уролошких тимова још од почетка трансплатације уочено је да преостали контралатерални бубрег донора након нефректомије има адаптивне механизме са којим осим делимичног оправка *eGFR*, остварује се и морфолошко повећање, хипертрофија бубрега (149-151). Величина бубрега мерена ултрасонографски, праћена током 15 година показује статистички значајно увећање, компензаторно ($p < 0,001$). Када се донор добро процени и одобри му донација, он или она

може водити нормалан живот након операције. Након донор нефректомије појединачни нормални бубрег ће се повећати како би надокнадио губитак донираног бубрега.

Хипертензија је фактор ризика за бубрежне и кардиоваскуларне болести. Даваоци са хипертензијом могу бити прихваћени за даривање ако је хипертензија контролисана (вредности крвног притиска у два узастопна мерења мања од $140/90\text{mmHg}$), уз 1и/ или 2 антихипертензивна лека уз услов да нема доказа о оштећењу циљних органа. Док ризик од хипотензије у постдонацији варира са основним карактеристикама донора (71). У *RELIVE*- студији постојање хипертензије пре донације није утицало на статистички значајно погоршање хипертензије у периоду након донације. Добијени резултати не искључују чешће праћење у постдонацијском периоду као ни можда прецењена раширеност хипотензије пре донације (94).

Од наших 108 пацијената, њих 44 (40.74%) нису имали хипертензију у периоду одабира за донорство бубрега, нити се развила хипертензија у периоду праћења. Код 20 пацијената (18.52%) развила се хипертензија *de novo* у посттрансплатационом периоду праћења, након донор нефректомије. Код 2 пацијента (1.85%) који су имали верификовану хипертензију пре донације након донор нефректомије је више нису имали. У 42 пацијента (38.89%) хипертензија је била присутна и у тренутку одабира за донорство и у посттрансплатационом праћењу пацијената. Појава новонасталих хипертензија у посттрансплатационом периоду након донор нефректомије показала је статистичку значајност код наших испитаника. Зато јасно је написано у смерницама за потенцијалне даваоце бубрега, да даваоце треба информисати да крвни притисак може да расте са старењем, и донорство може да убрза пораст крвног притиска уз захтев за антихипертензивним лечењем изнад очекиваног са нормалну животну доб (69, 70). Добијање резултата да се новонастала хипертензија се појавила код 18.52% може се повезати са прихваћеним факторима ризика за хипертензију (132) : животна доб (наши пацијенти су просечно у другој половини 6 деценије живота), *CKD* (иницијално је $60 < GFR < 90 \text{ ml/min/m}^2$, прихватљива хронична слабост бубрега за донорство, особе женског пола у менопаузи са значајном заступљености гојазности и пушења.

Код 35 пацијената (32.4%) у периоду одабира за доноре имали су 1 или 2 антихипертензивна лека преоперативно. Након донор нефректомије 13 пацијената (12.03%) је добило додатне лекове у терапији. Додатни лек добило је 8 даваоца (7.4%), ако су преоперативно имали један лек, тј 5 даваоца (4.62%) која су пре давалаштва имали два лека.

На почетку праћења даваоца бубрега види се да у групи пацијената који нису имали хипертензију је виши *eGFR CKD EPI* у односу на групу пацијената који су даривали бубрега али су имали хипертензију. Све време праћења, тј у пет различитих времена, након периода донације, израчунате вредности *eGFR CKD EPI* се одржавају пропорционално ниже у групи пацијената који пре даривања нису узимали било какву терапију за хипертензију у односу на даваоце који су имали хипертензију, макар и благу форму. Код наших пацијената током периода праћења, који никада нису развили хипертензију тј развили су у што каснијем периоду праћења имали су бољи *eGFR CKD EPI* у односу на пацијенте који су развили хипертензију након 6 месеци од донације.

Може се закључити и да постоји и реципрочни однос тј да погоршање функције бубрега прати и настајање и/или погоршање дотадашње добро регулисане хипертензије. Хипертензија јесте независни фактор ризика који према подацима Светске Здравствене Организације је разлог хроничне слабости бубрега у 25% пацијената. Узимајући у обзир да постоји и реципрочни однос да погоршање функције бубрега прати и настајање и/или погоршање дотадашње добро регулисане хипертензије (132).

Ако посматрамо развој *CKD* у зависности од *HTA* након трансплантације, онда видимо да не постоји значајна разлика у просечном времену до развоја *CKD* (Графикон 3). Хипертензија у периоду праћења након донације није била у нашој студији разлог бржег погоршања и/или настанка *CKD* у односу на пацијенте без хипертензије

Поставља се питање да ли је иницијална хиперфилтрација узрокована донор нефректомијом иста она која се види код дијабетеса. Након донор нефректомије долази до наглог пораста бубрежног протока плазме и пораста *GFR-a*. У ствари, *GFR-a* се повећава за 70% у року од једне недеље од донирања (104). Рађена су испитивања код низа дијабетичара са једностраном агенезијом или једностраном нефректомијом, и код ниједног испитаника није дошло до хиперфилтрације у другом, једином бубрегу (105-107). У раду *Chang* –а и сарадника албуминурија је забележена код већег броја дијабетичара са једним бубрегом (30%) од недијабетичара са једним бубрегом, али није било разлике између дијабетичара са једним бубрегом (30%) и дијабетичара са два бубрега (23%). Важно је да се бубрежна функција у време студије није разликовала код пацијената са једним бубрегом, без обзира да ли су имали дијабетес или не. *Chang* је са сарадницима испитао клиничке и морфолошке разлике између биопсија бубрега код 28 испитаника са дијабетесом типа 1 код којих је учињена трансплатација бубрега и 39 испитаника са дијабетесом са два функционална нативна бубрега и није утврдио разлику између запремине мезангијалног матрикса; као и патохистолошке карактеристике дијабетесне нефропатије код испитаника са једним бубрегом (трансплатираним) у поређењу са онима са два бубрега (пацијенти са дијабетесом и нативним функционалним бубрезима) (152). Ово је први детаљнији извештај о могућем развоју дијабетеса након донор нефректомије. Што јасно указује да механизам који доводи до дијабетеса у периоду након донације се не може повезати са иницијалним губитком бубрежне масе и компензаторном хиперфилтрацијом.

Смернице за одабир донора *KDIGO* за *CKD* из 2012 кандидати за даваоце са дијабетес мелитус типа 1 се не може узети у обзир за давалаштво бубрега. Одлука о одобравању кандидата за даваоце са преддијабетесом или дијабетесом типа 2 мора се индивидуализовати на основу демографског и здравственог стања профила у односу на прихватање програма за трансплантацију . Такође неопходно је проценити албуминурију користећи однос албумин/креатинин у узорку са урином и потврдити албуминурију, *AER*, у тачно одређеном урину, више пута узетим у различитом времену или понављањем односа албумин-креатинин ако се *AER* не може добити. (61, 63). Урин *AER* мање од 30 *mg / 24h* треба сматрати прихватљивим нивоом за донацију бубрега. Кандидати за донирање са урином *AER* веће од 100 *mg/24h* не сме се узимати у обзир за донорство бубрега. Одлука о одобравању кандидата за доноре са *AER* 30 до 100 *mg/24h* мора да буде индивидуалан, на основу демографског и здравственог профила у односу на прихватљиви праг ризика за програм трансплантације.

Код наших пацијената након донор нефректомије посматрали смо повезаност дијабетеса који је могао да утиче на погоршање *CKD*. Нису узимане вредности на почетку праћења јер болесници са дијабетесом нису прихватани у групи даваоца бубрега у нашем центру. У периоду праћења, тј на почетку код наших потенцијалних даваоца није рађен однос албумин/креатинин јер се у том тренутку то није радило. Статистички значајно је била снижена функција бубрега код пацијената након донор нефректомије који су у периоду праћења развили дијабетес. Након прве године од интервенције средња вредност *eGFR CKD EPI* у групи даваоца код којих се испољио дијабетес током тог периода или у периоду праћења каснијем је био $74,79 \text{ ml/min/1,72m}^2$ за разлику од даваоца који нису никада развили дијабетес током 15 годишњег праћења и средња вредност *eGFR CKD EPI* је била $85,37 \text{ ml/min/1,72m}^2$. Након 15 година праћења та разлика је уочљивија тако да је код групе даваоца који су развили дијабетес *eGFR CKD EPI* средња вредност одговарала трећем стадијуму слабости бубрега тј износила $57,51 \text{ ml/min/1,72m}^2$, док је код групе даваоца који нису никада развили дијабетес средња вредност *eGFR CKD EPI* била виша од $60 \text{ ml/min/1,72m}^2$.

Такође посматрали смо развој *CKD* у зависности од дијабетеса након трансплантације, онда видимо да постоји значајна разлика у просечном времену до развоја *CKD*. У групи у којој су развио дијабетес унутар првих 5 година након донације брже су развила *CKD* у односу на пацијенте који након донор нефректомије су развили касније предијабетес, дијабетес или се дијабетес никада није испољио током периода праћења од 15 година. Најспорије се *CKD* испољила у групи која никада није развила дијабетес током 15 година праћења. Фактори ризика за развој дијабетеса код донора бубрега слични су онима у општој популацији, а донори који га развијају имају стопе албуминурије веће од недијабетичких давалаца, што може сугерисати за рану дијабетесну нефропатију (152).

Потенцијални даваоци који имају предијабетес и дијабетес типа 2 треба саветовати да њихово стање може напредовати и временом може довести до компликација циљних органа (61, 63). Свим даваоцима бубрега, посебно онима који имају позитивну породичну анамнезу на дијабетес, требало би се саветовати да одржавају контролу килограма (114).

Пушење спада у факторе ризика за хипертензију, дијабетес, малигне болести, хроничну слабост бубрега, подстиче процес атеросклерозе, што је потврђено у великом броју радова објављеним до сада; Пушачи након донације имају 40% већу вероватноћу да ће развити дијабетес тип 2 (108-113). У групи наших донора пре интервенције статистички смо имали значајно бољу реналну резерву, тј. са очуваном функцијом бубрега (*eGFR CKD EPI* $\geq 90 \text{ ml/min/1,72m}^2$) у групи непушача. Након прве године од донор нефректомије у групи непушача подједнако је било заступљених пацијената са очуваном функцијом бубрега и оних са *CKD* другог степена што није било случај са групом пушача где је било више донора који су имали *CKD* другог степена. Након 10 година постдонацијског праћења имамо повећање, лажни опоравак функције бубрега код пушача, феномен хиперфилтрације, што се може и закључити да након 15 година праћења код њих 25% је дошло до развоја *CKD* четвртог степена у поређењу са групом непушача где је само 2.5% након донор нефректомије после 15 година развило четврти стадијум *CKD*.

Даље смо анализирали лабораторијске параметре пре и након 15 година од интервенције или почетка праћења пацијената. Оно што се може издвојити као клинички и

статистички значајна разлика двадесетчестворочасовне протеинурије у групи пушача у односу на непушаче; двадесетчестворочасовне протеинурије су биле веће у групи пушача током целог периода праћења.

Гојазност је најважнији метаболички фактор за предвиђање успореног опоравка бубрежне функције код живих давалаца бубрега, након донор нефректомије (96, 96). Национални тренд да је све већа преваленције гојазности у општој популацији, како је наведено у *NHANES*-у (97) и то се примећује и међу прихваћеним донорима. Примећено је да је 26% испитиваних донора у последњој ери имало *BMI* (индекс телесне масе) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ у поређењу са 8% у периоду од 1963-1974. Неки од тих давалаца прихваћени су након пажљиве процене, засноване на одсуству других неповољних метаболичких услова или су били мишићави пре донације, што је био разлог вишег *BMI* (98). *BMI*, прилагођени очувани волумен бубрега (*PKV*) прилагођен површини укупној тела (*BSA*) су независни преоперативни фактори ризика за „неповољни опоравак бубрега“. Одређивање *BMI* и *BSA*, који су повезани са очуваним волуменом бубрега (*PKV*), могу бити корисни за „маркирање“ кандидата са потенцијално неповољним опоравком бубрежне функције, у периоду пре донирања бубрега. Оптималне граничне вредности су идентификоване као $23,4 \text{ kg/m}^2$ за *BMI* и $107,3 \text{ cm}^3/\text{m}^2$ за *PKV* прилагођен *BSA* (93). Оптимални *BMI* даваоца не би требао да буде виши од $29,9 \text{ kg/m}^2$.

Гојазност може бити честа препрека донирању живог бубрега, што директно доводи до искључења као потенцијалног даваоца бубрега у отприлике једном у пет случајева. Успешан губитак килограма који доводи до донирања чини се ретким, што сугерише потребу за решавањем гојазности код донорске популације (153).

Гојазност јесте разлог успоренијег опоравка бубрежне функције. Код наших донора са *BMI* између 19-24 kg/m^2 имали су бржи опоравак бубрежне функције и одржавали су оптималне граничне вредности *eGFR CKD EPI* и након 5 година од донор нефректомије, тј. изнад $80 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (тачније 79,82); што није случај са пацијентима који су због већег *BMI* распоређени у друге две групе. Код најгојазнијих даваоца бубрега, *BMI* $>29 \text{ kg/m}^2$, након 10 година *eGFR CKD EPI* је испод $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$, што није случај са друге две групе након донор нефректомије, код којих је и након 15 година од донор нефректомије *eGFR CKD EPI* је изнад $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$.

BMI пре донације и очувани волумен бубрега (*PKV*) могу предвидети кохорту са неповољном функционалном компензацијом бубрега након 1 године од донације бубрега (154).

У раду једног Средњеамеричког трансплатационог центра (Мексико сити) показано је да донори са вишим индексом телесне масе (*BMI* $\geq 25 \text{ kg/m}^2$) имали су већу протеинурију и већи пад бубрежне функције у поређењу са донорима са нормалним индексом телесне масе (155).

Нисмо нашли код донора корелацију индекса телесне масе и *eGFR CKD EPI* након 15 година. Слаба корелација између *BMI* пре трансплантације и *GFR* након 15 година. Такође слаба корелација између *BMI* након 15 година и *GFR* након 15 година.

Приликом одабира оптималног даваоца бубрега одређивали смо и индекс телесне масе, *BMI*. Уочили смо да појединачно гледани даваоци са $BMI > 29,9 \text{ kg/m}^2$ имају ниже вредности реналне резерве, *eGFR CKD EPI*, која се одржава код тих болесника све време праћења, али није статистички значајна.

BMI поредећи са липидним статусом не указује на директну корелацију ове две варијабле; пратећи исте параметре након трансплатације може се видети директна повезаност ове две варијабле, тј. већи *BMI* одговарао је вишим вредностима укупног холестерола у посттрансплатационом периоду, односно лошијем односу *HDL/LDL* у претрансплатационом периоду.

Ако посматрамо развој *CKD* у зависности од *BMI*-индекс телесне масе (kg/m^2), онда видимо да постоји значајна разлика у просечном времену до развоја *CKD*. То се може јасније је видети у табели 15, где је очекивана појава *CKD* у групи са $24 < BMI < 29 \text{ kg/m}^2$ била око 15 година (тачније 14,82), односно код најмршавијих даваоца очекивана хронична слабост бубрега тек након 17,61 год.

Пацијенти након донор нефректомије имају ризик од развоја гојазности, слично као код опште популације. Саветовање о исхрани може бити корисно за нормализацију индекса телесне масе код пацијената који имају прекомерну тежину или гојазност како би потенцијално спречили коморбидитете повезане са гојазношћу. Потребно је праћење индекса телесне масе на амбулантним контролама као мера превенције и због повећаног ризика од метаболичког синдрома и његовог лошег утицаја на бубрежну функцију (156).

Пораст мокраћне киселине у непосредном постдонацијском периоду је очекиван због наглог пада функције бубрега; али са опоравком функције бубрега и мокраћна киселина у серуму се нормализује. Пораст у каснијем постдонацијском периоду се везује са *CKD* и стилем живота, исхране даваоца бубрега, тзв лоше животне навике. У студији где су праћени даваоци након живе сродне/ несродне трансплатације бубрега, исту су били подударни 1: 3 са даваоцима без гихта по старости, полу и раси. Упоредене су вредности функције бубрега код обе групе и статистички већа учесталост је била у групи која је имала израженију слабост бубрега (100).

Код наших давоца нисмо доказали јасну корелације између вредности мокраћне киселине и реналне резерве, тј срачунатог *eGFR CKD EPI* у тренутку донације у у периоду праћења и смањења реналне резерве. Такође, нисмо доказали корелацију између срачунатог *eGFR CKD EPI* и вредности мокраћне киселине у периоду праћења након донор нефректомије. Али како је један од параметара метаболичког синдрома, који има реципрочни утицај на бубрежну функцију (156) битно је да код наших даваоца радимо саветовање о правилности исхране у периоду након даваштва.

Да ли сама старија животна доб је ограничење за даваштво?.Прва испитивања које су чини се урадили *Jacob* са сарадницима показала су да су бубрези старијих давалаца имали релативно нижу функцију *GFR*, повећане епизоде одбацивања и лоше дугорочно преживљавање графта у поређењу са бубрезима млађих давалаца. Преваленција хипертензије, утврђене бубрежне инсуфицијенције и квалитета живота код давалаца била је упоредива са преваленцијом опште популације. Ни у овој студији није постојала јасна дефиниција или сагласност око тога кога треба сматрати старијим живим даваоцем. И

друге многе цитиране студије користиле су различите старосне границе - 50, 55, 60 и 65 година за донорство (157). Иако недостаје јасна дефиниција маргиналних живих даваоца (158) они су углавном идентификовани као особе старије животне доби са коморбидитетима који се донедавно нису сматрали погодним за донирање. Према америчком подацима (159) маргиналним живим даваоцима дефинисани су као особе старије животне доби са присутном једном или више тзв „медицинским несавршеностима“ : дијабетесом тип 2, хипертензијом, нефролитијазом и цистом/ама на бубрезима. У њиховим подацима преживљавање графта од маргиналних живих даваоца је био упоредив са преживљавањем графта од преминулих даваоца, али свакако лошије у односу на стандарне живе даваоце, који су били без коморбидитета (160). Из овога произилази неопходност добијања што више резултата из различитих трансплатационих центара о реализованим маргиналним даваоцима, али не због добијања података о квалитету графта већ због могуће потенцијално нанете „штете“ даваоцу, који није прихватљив (161). Доступни су ограничени подаци о живим даваоцима бубрега старијим од 70 година, али постоје докази који потврђују да је ова донорска нефректомија сигурна, и да је преживљавање након донирања и опоравка слично оном као код млађих давалаца (162). Уместо саме стварне старости-животне доби даваоца, функција бубрега и присуство других коморбидитета треба да одреди да ли треба укључити или искључити старијег даваоца бубрега. Важно је да се оштећена функција бубрега након донорске нефректомије може сматрати прихватљивијим више за старије даваоце, него за млађе због очекиваног краћег постдонацијског животног века.

Одлуке о томе како приступити потенцијалним маргиналним донорима компликоване су недостатком дугорочних проспективних/ ретроспективних студија након донације. Апсолутне и релативне контраиндикације за донирање разликују се у трансплантационим центрима широм света, па чак и на националном нивоу. Стога избор за прихватање потенцијалног даваоца често постаје субјективан (163). Потенцијалне доноре треба детаљно проценити и правилно информисати о потенцијалним ризицима донирања, али они би требали бити свесни да у неким случајевима животни ризици тешко се могу предвидети. Ово се посебно односи на младе даваоце са генетским изменама (нпр. *APOLI*) или факторима ризика из околине. Иако дугорочне исходе маргиналних живих даваоца још довољно не познајемо, има се утисак да су нефролози спремни за трансплантацију од старијих даваоца. Такође се инсистира на доживотном праћењу живих давалаца бубрега како би се смањили дугорочни ризици. Посебно треба саветовати редовни медицински надзор бубрежне функције, протеинурије и крвног притиска. Новоразвијене факторе ризика попут хипертензије или албуминурије треба одмах лечити инхибиторима ренин ангиотензинског система. Иако подаци још увек недостају, такве мере могу уравнотежити повећани ризик од развоја болести бубрега након живог давања (163, 164).

У нашој студији од укупно 108 пацијената код 30 (27,78%) њих се развила хронична слабост бубрега, *CKD* до краја периода праћења. Просечан период до развоја *CKD* био је 15,95 година. Код наших донора , након 5 година од трансплатације *CKD* није имало 89,91% пацијената, а након периода праћења од 15 година хроничну слабост бубрега није имало 72,22% даваоца. На развој *CKD* у зависности од старости донора нисмо доказали да постоји значајна разлика у просечном времену до развоја *CKD*. Код млађих од 45 година није се развила ни једна *CKD*. У нашој групи пацијената који су даривали бубрег са 60 и

више година њих 32% је развило *CKD*. Током периода праћења након донор нефректомије умрло је 5 пацијената. Предвиђено просечно преживљавање је било 19,21 година.

Пацијенти који су умрли након донор нефректомије преминули су у 80% случајева у 8 и 9 деценији свог живота. Само код једне пацијенткиње након донор нефректомије смо имали изненадну срчану смрт 4 године након донације. Један од 5 преминули, који је умро у 9 деценији живота преминуо је због Ковид 19 инфекције са компликацијама. Само 1 пацијенткиња је од испитиваних завршила на хроничном програму хемодијализе, и након годину дана од започетог лечења је преминула у 70 години живота, тј 11 година након донор нефректомије. Ова пацијенткиња може се рећи да се може сврстати у групу маргинални даваоца са „широм“ листом (код пацијенткиње разлог *ESRD* је секундарна ретроперитонеумска фиброза последица зрачне терапије која је спроведена 5 година пре трансплатације у циљу терапије гинеколошке малигне болести).

Преживљавање након донор нефректомије, смртност у периоду праћења од 15 година од учињене живе сродне/несродне трансплатације бубрега у нашем центру била је укупно била 4,63%. Слични покушаји изналажења калкулатора за процену постдонацијског ризика за доноре можемо видети и на слици бр. 1

Слика бр. 1 - Калкулатор ризика ([http://www.transplantmodels.com/donesrd/.](http://www.transplantmodels.com/donesrd/))

(Ауторско право Универзитета *Johns Hopkins*, 2016)

Праћење у периоду након донације је мултикомплексно осим животне доби, стандардних фактора ризика, зависи и од демографских, културолошких и верских фактора, тако да ће требати вероватно још доста мултицентричних студија који ће се усмерити на праћење донора у постдонацијском периоду, тј „здро-во-болесних“ пацијената.

8.0 ЗАКЉУЧАК СТУДИЈЕ

1. Донирање бубрега од живог даваоца је поступак са прихватљивим ризицима уз услов да се поштују смернице медицински „провереног“ донора.
2. Старији даваоци бубрега су се показали као „добри- здраво/болесни“ пацијенти са мањим дугорочним ризиком од компликација након донор нефректомије. Дужи период постдонације већа могућност хроничних стања последица постдонације тј већа учесталост него у општој популацији.
3. Даваоце треба информисати да крвни притисак може да расте са старењем, и да донорство може да убрза пораст крвног притиска уз захтев за антихипертензивним лечењем изнад очекиваног са нормалну животну доб. Прихватљив ризик!
4. Код наших пацијената током периода праћења, који никада нису развили хипертензију тј развили су у што каснијем периоду праћења имали су бољи *eGFR CKD EPI* у односу на пацијенте који су развили хипертензију након 6 месеци од донације. Реципрочни однос тј погоршање функције бубрега прати и настајање и/или погоршање дотадашње добро регулисане хипертензије сугерише и неопходност тимског рада укључења и кардиолога у периоду постдонацијског праћења.
5. Код наших донора у постдонацијском периоду хипертензија није била разлог бржег погоршања и/или настанка *CKD* у односу на пацијенте без хипертензије
6. Иницијални губитак бубрежне масе и компензаторна хиперфилтрација није разлог настанка постдонацијског дијабетеса. Али свакако настанак дијабетеса у постдонацијском периоду је био разлог лошије реналне резерве донора.
7. Доказали смо да код наших донора пушење је важан фактор ризика од развоја и/или погоршања хроничне слабости бубрега. Из тога простиче разлог о неопходности превенције, тј саветовању о престанку пушења.
8. Најспорије се *CKD* испољила у групи донора која никада није развила дијабетес током 15 година праћења, саветовалиште о факторима ризика који могу утицати на развој дијабетеса (пушење, велики индекс телесне масе, физичка активност, исхрана).
9. Гојазност је разлог споријег опоравка бубрежне функције ($BMI > 29 \text{ kg/m}^2$, оптимални даваоц $19 < BMI < 24 \text{ kg/m}^2$).
10. Већи *BMI* одговарао је вишим вредностима укупног холестерола у постресплатационом периоду, односно лошијем односу *HDL/LDL* у претресплатационом периоду.
11. Доказали смо да је очекивана појава *CKD* у групи са $24 < BMI < 29 \text{ kg/m}^2$ била око 15 година (тачније 14,82), односно код најмршавијих даваоца очекивана хронична слабост бубрега тек након 17,61 год., из овог простиче неопходност превенције гојазности наших донора након „емотивног опуштања“ после остваривања циља, тј даривања.

12. Брига за доноре након донације треба да нагласи праксу здравог начина живота, управљање, променљивим факторима ризика као што су гојазност и рано откривање и лечење новонасталих коморбидитета.
13. Вратити се изворној тежњи нашег центра са краја 90-их и почетком 21 века да се број предиајализних трансплатације бубрега повећа . Предиајализна трансплатација бубрега смањује ризик од дисфункције графта у односу на пацијенте који су започели активно хронично лечење ESRD.
14. Формирању тимова да се омогући да се развију унакрсне трансплатације бубрега, које су се показале као успешан вид трансплатације. Омогућити донору да испуни емотивну жељу да побољша квалитет живота свог реципијента.

9.0 СКРАЋЕНИЦЕ

sCre - серумски креатинин

CKD - хронична слабост бубрега

ESRD - терминална бубрежна слабост

GVHD-Graft versus Host disease, калем против домаћина

TBI-тотално зрачење тела

HTA - хипертензија

BMI - индекс телесне масе

10.0 ЛИТЕРАТУРА

1. Morris PJ. Transplantation--a medical miracle of the 20th century. N Engl J Med. 2004;351(26):2678- 809.
2. Suthanthiran M, Strom TB. Renal transplantation. N Engl J Med. 1994;331(6):365-76.
3. Arend SM, Mallat MJ, Westendorp RJ, van der Woude FJ, van Es LA. Patient survival after renal transplantation; more than 25 years follow-up. Nephrol Dial Transplant. 1997;12(8):1672-9. doi:10.1093/ndt/12.8.1672.
4. Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Port FK, Arndorfer JA, Cibrik DM, Kaplan B. Survival improvement among patients with end-stage renal disease: trends over time for transplant recipients and wait-listed patients. J Am Soc Nephrol. 2001;12(6):1293-6.

5. Starzl TE. History of clinical transplantation. *World J Surg.* 2000;24(7):759-82;doi: 10.1007/s002680010124.
6. Scientific Registry of Transplant Recipients. US Hospitals with Kidney Transplant Centers. Dostupno Na:<http://www.srtr.org/csr/current/Centers/TransplantCenters.aspx?organcode=KI> (citirano 15.12.2015.).
7. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Kaplan B. Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. *Am J Transplant.* 2004;4(3):378-83.
8. Delmonico FL. Analyzing risk factors of renal transplant outcome. *Transplantation.* 2000;69(1):1-2.
9. Matas AJ, Gillingham KJ, Humar A, Dunn DL, Sutherland DR, Najarian JS. Immunologic and nonimmunologic factors: different risks for cadaver and living donor transplantation. *Transplantation.* 2000;69(1):54-8.
10. Butler JA, Roderick P, Mullee M, Mason JC, Peveler RC. Frequency and impact of nonadherence to immunosuppressants after renal transplantation: a systematic review. *Transplantation.* 2004;77(5):769-76.
11. Tushla L, Rudow DL, Milton J, Rodrigue JR, Schold JD, Hays R; Living-Donor Kidney Transplantation: Reducing Financial Barriers to Live Kidney Donation-Recommendations from a Consensus Conference. *American Society of Transplantation. Clin J Am Soc Nephrol.* 2015 Sep 4;10(9):1696-702.
12. LaPointe Rudow D, Hays R, Baliga P, Cohen DJ, Cooper M, Danovitch GM, Dew MA, Gordon EJ et al. Consensus conference on best practices in live kidney donation: recommendations to optimize education, access, and care. *Am J Transplant.* 2015 Apr;15(4):914.
13. Druml W, The beginning of organ transplantation: Emerich Ullmann (1861-1937). *Wien Klin Wochenschr.* 2002 Feb 28;114(4):128-37.
14. Jaboulay M 1906. Kidney grafts in the antecubital fossa by arterial and venous anastomosis [in French]. *Bull Lyon Med* 107: 575–577.
15. Unger E 1910. Kidney transplantation [in German]. *Wien Klin Wochenschr* 47: 573, Borst M, Enderlen E (1910) Beiträge zur Gefäßchirurgie und zur Organtransplantation. *Munch Med Wochenschr* 57:1865–1871.
16. Voronoy U 1937. Blocking the reticuloendothelial system in man in some forms of mercuric chloride intoxication and the transplantation of the cadaver kidney as a method of treatment for the anuria resulting from the intoxication [in Spanish]. *Siglo Med* 97: 296.
17. WJ Dempster; Kidney homotransplantation. *Br J Surg.* 1953 Mar;40(163):447-65. doi: 10.1002/bjs.18004016309.
18. WJ Dempster; The effects of cortisone on the homotransplanted kidney. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1953 Sep 15; 95(3-4):253-82.

19. Billingham RE, Krohn PL, Medawar PB. Effect of cortisone on survival of skin homografts in rabbits. *Br Med J*. 1951 May 26; 1(4716):1157-63.
20. Lawler RH, West JW, McNulty PH, Clancy EJ, Murphy RP. Homotransplantation of the kidney in the human. *J Am Med Assoc*. 1950 Nov 4; 144(10):844-5.
21. Küss R 1991. Human renal transplantation memories, 1951 to 1981. In *History of transplantation: Thirty-five recollections* (ed. Terasaki P), pp. 37–59 UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles.
22. Küss R, Bourget P 1992. An illustrated history of organ transplantation: The great adventure of the century, p. 53 Sandos, Rueil-maloncison, France [Google Scholar]
23. Kuss R, Teinturier J, Milliez P. Some attempts at kidney transplantation in man; *Mem Acad Chir (Paris)*. 1951 Jul 4; 77(22-24):755-64.
24. Hume DM, Merrill JP, Miller BF, Thorn GW. Experiences with renal homotransplantation in the human: report of nine cases. *J Clin Invest*. 1955 Feb;34(2):327-82. doi: 10.1172/JCI103085.
25. Brent LA 1991. Tolerance and GVHD: An exciting decade. In *History of transplantation, thirty-five recollections* (ed. Terasaki P), pp. 93–109 UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles.
26. Simonsen M..The impact on the developing embryo and newborn animal of adult homologous cells. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1957; 40(6):480-500.
27. Mitchison NA.Proc R Soc Lond B..Passive transfer of transplantation immunity. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*. 1954 Feb 18;142(906):72-87. doi: 10.1098/rspb.1954.0007.
28. Gowans JL..The effect of the continuous re-infusion of lymph and lymphocytes on the output of lymphocytes from the thoracic duct of anaesthetized rats. *Br J Exp Pathol*. 1957 Feb; 38(1):67-78.
29. Harrison JH, Merrill JP, Murray JE..Renal homotransplantation in identical twins. *Surg Forum*. 1956; 6():432-6.
30. Brown JB 1937. Homografting of skin: With report of success in identical twins. *Surgery* 558–563.
31. Main JM, Prehn RT..Successful skin homografts after the administration of high dosage X radiation and homologous bone marrow. *J Natl Cancer Inst*. 1955 Feb; 15(4):1023-9.
32. Mannick JA, Lochte HL Jr, Ashley CA, Thomas ED, Ferrebee JW.A functioning kidney homotransplant in the dog..*Surgery*. 1959 Oct; 46():821-8.
33. Murray JE, Merrill JP, Dammin GJ, Dealy JB Jr, Alexandre GW, Harrison JH.Kidney transplantation in modified recipients. *Ann Surg*. 1962 Sep; 156():337-55.
34. Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, Friedman EA, Dealy JB Jr, Dammin GJ 1960. Successful homotransplantation of the kidney between nonidentical twins. *N Engl J Med* 262: 1251–1260.

35. Hamburger J, Vaysse J, Crosnier J, Tubiana M, Lalanne CM, Antoine B, Auvert J, Soulier JP, Dormont J, Salmon C, Maisonnnet M, Amiel JL. Transplantation of a kidney between nomonozygotic twins after irradiation of the receiver: good function at the fourth month. *Presse Med.* 1959;67:1771–1775. [Google Scholar].
36. Kuss R, Legrain M, Mathe G, Nedey R, CameyAMEY M.; Homologous human kidney transplantation. Experience with six patients. *Postgrad Med J.*1962 Sep;38(443):528-31. doi: 10.1136/pgmj.38.443.528.
37. Schwartz R, Dameshek W. Nature Drug-induced immunological tolerance. *Nature.*1959 Jun 13;183(4676):1682-3. doi: 10.1038/1831682a0.
38. Schwartz R, Dameshek W.;The effects of 6-mercaptopurine on homograft reactions.*J Clin Invest.*1960 Jun;39(6):952-8. doi: 10.1172/JCI 104116.
39. Calne RY.; The rejection of renal homografts. Inhibition in dogs by 6-mercaptopurine. *Lancet.* 1960 Feb 20; 1(7121):417-8.
40. Zukoski CF, Lee HM, Hume DM.The prolongation of functional survival of canine renal homografts by 6-mercaptopurine. *Surg Forum.* 1960; 11():470-2.
41. Hopewell J, Calne Ry, Beswick I.: Three Clinical Cases of renal transplantation,.,*Br Med J.* 1964 Feb 15; 1(5380):411-3.
42. Hitchings Gh, Elion Gb.*Ann N Y ;*The chemistry and biochemistry of purine analogs. *Acad Sci.* 1954 Dec 6; 60(2):195-9.
43. Goodwin We, Martin Dc.;Transplantation of the kidney, spring 1963., *Uro Surv.* 1963. Dec; 13():229-48.
44. Starzl TE 2000. History of clinical transplantation. In *Historical landmarks in clinical transplantation* (ed. Groth CG, Longmire WP Jr), pp. 759–782 Springer, New York.
45. Murray Je, Merrill Jp, Harrison Jh, Wilson Re, Dammin Gj.;Prolonged survival of human-kidney homografts by immunosuppressive drug therapy. *N Engl J Med.* 1963 Jun 13; 268():1315-23.
46. Hamilton D 2012. *A history of organ transplantation.* University of Pittsburgh Press, Pittsburgh)
47. Küss R, Bourget P 1992. *An illustrated history of organ transplantation: The great adventure of the century*, p. 53 Sandos, Rueil-maloncison, France.
48. Tilney NL 2003. *Transplant: From myth to reality.* Yale University Press, New Haven),
49. Starzl TE 1990. My thirty-five year view of organ transplantation. In *History of clinical transplantation. Thirty-five recollections* (ed. Terasaki PI), pp. 145–172 UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles.
50. Starzl Te, Marchioro Tl, Waddell Wr.;The Reversal of rejection in human renal homografts with subsequent development of homograft tolerance, *Surg Gynecol Obstet.*1963 Oct; 117():385-95.).

51. Brent L 1997. A history of transplantation immunology, pp. 70–71, 313 Academic Press, Los Angeles.
52. Connie L. Davis and Francis L. Delmonico; Living-Donor Kidney Transplantation: A Review of the Current Practices for the Live Donor; JASN July 2005, 16 (7) 2098-2110.
53. Mala Sachdeva, Madhu Bhaskaran, Ernesto P. Molmenti, Donna Dalton and Joseph Mattana; Approach to the Pretransplant Evaluation of the Living Kidney Donor; Journal of Transplantation, Volume 2011, Article ID 245738, 8 pages; <http://dx.doi.org/10.1155/2011/245738>.
54. Krista L. Lentine, PhD, Bertram L. Kasiske, Andrew S. Levey, Patricia L. Adams, Josefina Alberú, Mohamed A. Bakr et al. Summary of Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors. Transplantation 2017;101: 1783–1792.
55. Muzaale AD, Massie AB, Wang MC, Montgomery RA, McBride MA, Wainright JL, Segev DL; Risk of end-stage renal disease following live kidney donation. JAMA. 2014 Feb 12;311(6):579-86. doi: 10.1001/jama.2013.285141.
56. Tong A, Chapman JR, Wong G, et al. Screening and follow-up of living kidney donors: a systematic review of clinical practice guidelines. Transplantation 2011;92:962–972.
57. Lentine KL, Segev DL. Understanding and communicating medical risks for living kidney donors: a matter of perspective. J Am Soc Nephrol. 2017;28:12–24., . Lam NN, Lentine KL, Levey AS, et al. Long-term medical risks to the living , Lentine KL, Patel A. Risks and outcomes of living donation. Adv Chronic Kidney Dis. 2012;19:220–228.
58. Grams ME, Sang Y, Levey AS, et al. Kidney-failure risk projection for the living kidney-donor candidate. N Engl J Med 2016;374:411–421.
59. Steiner RW. The risks of living kidney donation. N Engl J Med. 2016;374: 479–480.
60. Grams ME, Garg AX, Lentine KL. Kidney-failure risk projection for the living kidney-donor candidate. N Engl J Med. 2016;374:2094–2095.
61. Massie AB, Muzaale AD, Luo X, et al. Quantifying postdonation risk of esrd in living kidney donors. [published online ahead of print April 27, 2016]. J Am Soc Nephrol 2017.
62. Lam NN, Lentine KL, Garg AX. Renal and cardiac assessment of living kidney donor candidates. Nat Rev Nephrol. 2017;13:420–428.
63. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int 2013:1–150.
64. Inker LA, Huang N, Levey AS. Strategies for assessing GFR and albuminuria in the living kidney donor evaluation. Curr Transpl Rep. 2017;4:13–23.
65. Ibrahim HN, Foley R, Tan L, et al. Long-term consequences of kidney donation. N Engl J Med 2009;360:459–469.

66. Lam NN, Lentine KL, Garg AX. End-stage renal disease risk in live kidney donors: what have we learned from two recent studies? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2014;23:592–596.
67. Mjoen G, Hallan S, Hartmann A, et al. Long-term risks for kidney donors. *Kidney Int* 2014;86:162–167.
68. Muzaale AD, Massie AB, Wang MC, et al. Risk of end-stage renal disease following live kidney donation. *JAMA* 2014;311:579–586.
69. Cohen RA, Brown RS. Clinical practice. Microscopic hematuria. *N Engl J Med*. 2003;348:2330–2338.
70. Davis R, Jones JS, Barocas DA, et al. Diagnosis, evaluation and follow-up of asymptomatic microhematuria (AMH) in adults: AUA guideline. *J Urol* 2012;188:2473–2481.
71. Vivante A, Afek A, Frenkel-Nir Y, et al. Persistent asymptomatic isolated microscopic hematuria in Israeli adolescents and young adults and risk for end-stage renal disease. *JAMA* 2011;306:729–736.
72. Lam NN, Lentine KL, Garg AX. Renal and cardiac assessment of living kidney donor candidates. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13:420–428.
73. Lam INN, MacArthur E, Kim SJ, et al. Gout after living kidney donation: a matched cohort study. *Am J Kidney Dis* 2015;65:925–932.
74. Kasiske BL, Anderson-Haag T, Israni AK, et al. A prospective controlled study of living kidney donors: three-year follow-up. *Am J Kidney Dis* 2015;66:114–124.
75. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Living Kidney Donor Work Group. KDIGO clinical practice guideline on the evaluation and follow-up care of living kidney donors. *Transplantation* 2017;101(Suppl 8S): S1–S109.
76. Boudville N, Prasad GV, Knoll G, et al. Meta-analysis: risk for hypertension in living kidney donors. *Ann Intern Med* 2006;145:185–196.
77. Garg AX, Prasad GV, Thiessen-Philbrook HR, et al. Cardiovascular disease and hypertension risk in living kidney donors: an analysis of health administrative data in Ontario, Canada. *Transplantation* 2008; 86:399–406. Lentine KL, Schnitzler MA, Xiao H, et al. Racial variation in medical outcomes among living kidney donors. *N Engl J Med* 2010;363:724–732.
78. Kirchner VA, Liu PT, Pruett TL. Infection and cancer screening in potential living donors: best practices to protect the donor and recipient. *Curr Transpl Rep*. 2015;2:35–43.
79. Thomas CP, Mansilla MA, Sompallae R, et al. Screening of living kidney donors for genetic diseases using a comprehensive genetic testing strategy. *Am J Transplant* 2017;17:401–410.
80. M.Giessing. Living Donor Nephrectomy—Quantifying the Risk for the Donor; *Transplantation Proceedings*, Volume 44, Issue 6, July–August 2012, Pages 1786-1789.
81. Flanigan WJ, Burns RO, Takacs FJ, Merrill JP. Serial studies of glomerular filtration rate and renal plasma flow in kidney donors, identical twins, and allograft recipients. *Am J Surg*. 1968;116(5):788–794. [PubMed] [Google Scholar].

82. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013;1–150. (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013;1–150
83. Argiles A, Mourad G, Basset N, et al. Acute adaptive changes to unilateral nephrectomy in humans. *Kidney Int.* 1987;32(5):714–720. [PubMed] [[Google Scholar](#)].
84. Kamper AL, Holstein-Rathlou NH, Strandgaard S, Layssac PP, Munck O. Glomerular filtration rate and segmental tubular function in the early phase after transplantation/uninephrectomy in recipients and their living-related kidney donors. *Clin Sci (Lond)* 1994;87(5):519–523. [PubMed] [[Google Scholar](#)].
85. Kasiske BL, Anderson-Haag, Ibrahim HN, et al. A prospective controlled study of kidney donors: Baseline and 6-month follow-up. *Am J Kidney Dis.* 2013;62(3):577–586. [PMC free article] [PubMed] [[Google Scholar](#)].
86. Kasiske BL, Anderson-Haag, Israni AK, et al. A prospective controlled study of living kidney donors: Three-year follow-up. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(1):114–124. [PMC free article] [PubMed] [[Google Scholar](#)].
87. Ibrahim HN, Foley R, LiPing T, et al. Long-term consequences of kidney donation. *N Engl J Med.* 2009;360(5):459–69. [PMC free article] [PubMed] [[Google Scholar](#)].
88. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc.* 1985;33(4):278–285. [PubMed] [[Google Scholar](#)].
89. Jiang S, Sun X, Gu H, et al. Age-related change in kidney function, its influencing factors, and association with asymptomatic carotid atherosclerosis in health individuals – a 5-year follow-up study. *Maturitas.* 2012;73(3):230–238. [PubMed] [[Google Scholar](#)].
90. Bolignano D, Mattace-Raso F, Sijbrands EJG, Zoccali C. The aging kidney revisited: a systematic review. *Ageing Res Rev.* 2014;14:65–80. [PubMed] [[Google Scholar](#)].
91. Back SE, Ljungberg B, Nilsson-Ehle I, Borga O, Nilsson-Ehle P. Age dependence of renal function: clearance of iohexol and p-amino hippurate in healthy males. *Scand J Clin Lab Invest.* 1989;49(7):641–646. [PubMed] [[Google Scholar](#)].
92. Steiner RW. ‘Normal for Now’ or ‘At Future Risk’: A Double Standard for Selecting Young and Older Living Kidney Donors. *Am J Transplant.* 2010;10(4):737–741. [PubMed] [[Google Scholar](#)].
93. Emily E. Messersmith, Cynthia R. Gross, Charlotte A. Beil,¹ Brenda W. Gillespie, Cheryl Jacobs, Sandra J. Taler, Robert M. Merion, Sheila G. Jowsey, Alan B. Leichtman, Barry A. Hong, and the RELIVE Study Group Satisfaction With Life Among Living Kidney Donors: A RELIVE Study of Long-Term Donor Outcomes. *Transplantation.* 2014 Dec 27; 98(12): 1294–1300. doi: 10.1097/TP.0000000000000360.

94. Yoon YE, Choi KH, Lee KS, Kim KH, Yang SC, Han WK. Impact of metabolic syndrome on postdonation renal function in living kidney donors. *Transplant Proc.* 2015 Mar;47(2):290-4. doi: 10.1016/j.transproceed.2014.10.051.
95. Garg AX1, Meirambayeva A, Huang A, Kim J, Prasad GV, Knoll G, Boudville N, Lok C, McFarlane P, Karpinski M, Storsley L, Klarenbach S, Lam N, Thomas SM, Dipchand C, Reese P, Doshi M, Gibney E, Taub K, Young A; Donor Nephrectomy Outcomes Research Network. *BMJ.* 2012 Mar 1;344:e1203. doi: 10.1136/bmj.e1203.
96. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among US Adults, 1999–2000. *JAMA.* 2002;288:1723–1727. [PubMed] [Google Scholar].
97. Locke JE, Reed RD, Massie A, MacLennan PA, Sawinski D, Kumar V, Mehta S, Mannon RB, Gaston R, Lewis CE, Segev DL. Obesity increases the risk of end-stage renal disease among living kidney donors; *Kidney Int.* 2017 Mar;91(3):699-703. doi: 10.1016/j.kint.2016.10.014. Epub 2016 Dec 29.
98. Gardan E, Jacquemont L, Perret C, Heudes PM, Gourraud PA, Hourmant M, Frampas E, Limou S. Renal cortical volume: High correlation with pre- and post-operative renal function in living kidney donors; *Eur J Radiol.* 2018 Feb;99:118-123. doi: 10.1016/j.ejrad.2017.12.013. Epub 2017 Dec 21.
99. Ngan N, Lam, Amit X, Garg, Dorry L, Segev, Mark A, Schnitzler, Huiling Xiao, David Axelrod, Daniel C. Brennan, Bertram L. Kasiske, Janet E. Tuttle-Newhall, and Krista L. Lentine. Gout after living kidney donation: Correlations with demographic traits and renal complications; *Am J Nephrol.* 2015; 41(3): 231–240. Published online 2015 Apr 17. doi: 10.1159/000381291.
100. Sengupta B, Menk J, Matas A. Impact of Post Kidney Donation Gout on eGFR and Kidney Stones. [abstract]. *Am J Transplant.* 2017; 17 (suppl 3). <https://atcmeetingabstracts.com/abstract/impact-of-post-kidney-donation-gout-on-egfr-and-kidney-stones/>. Accessed December 18, 2019.
101. Eyup Kulah; Pretransplant uric acid levels may be predictive for prognosis of renal transplant donors; *Renal Failure,* 2016. VOL. 38, NO. 4, 487–492. <http://dx.doi.org/10.3109/0886022X.2016.1144208>
102. Cooper RG; Effect of tobacco smoking on renal function; *Indian J Med Res.* 2006 Sep;124(3):261-8.
103. Donadio JV, Jr, Farmer CD, Hunt JC, Tauxe WN, Hallenbeck GA, Shorter RG. Renal function in donors and recipients of renal allotransplantation. Radioisotopic measurements. *Ann Intern Med.* 1967;66:105–115. [PubMed] [Google Scholar].
104. Fattor RA, Silva FG, Eigenbrodt EH, D'Agati V, Seney F. Effect of unilateral nephrectomy on three patients with histopathological evidence of diabetic glomerulosclerosis in the resected kidney. *J Diabet Complications.* 1987;1:107–113. [PubMed] [Google Scholar].
105. Sampson MJ, Drury PL. Development of nephropathy in diabetic patients with a single kidney. *Diabet Med.* 1990;7:258–260. [PubMed] [Google Scholar].

106. Zeier M, Geberth S, Gonzalo A, Chauveau D, Grunfeld JP, Ritz E. The effect of uninephrectomy on progression of renal failure in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 1992;3:1119–1123. [PubMed] [Google Scholar].
107. Manson JE, Ajani UA, Liu S, Nathan DM, Hennekens CH. A prospective study of cigarette smoking and the incidence of diabetes mellitus among US male physicians. *Am J Med.* 2000;109:538–542. [PubMed] [Google Scholar].
108. Feskens EJ, Kromhout D. Cardiovascular risk factors and the 25-year incidence of diabetes mellitus in middle-aged men. The Zutphen Study. *Am J Epidemiol.* 1989;130:1101–1108. [PubMed] [Google Scholar].
109. Rimm EB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Rosner B. Cigarette smoking and the risk of diabetes in women. *Am J Public Health.* 1993;83:211–214. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
110. Rimm EB, Chan J, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett NC. Prospective study of cigarette smoking, alcohol use, and the risk of diabetes in men. *BMJ.* 1995;310:555–559. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
111. Houston TK, Person SD, Pletcher MJ, Liu K, Iribarren C, Kiefe CI. Active and passive smoking and development of glucose intolerance among young adults in a prospective cohort: CARDIA study. *BMJ.* 2006;332:1064–1069. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
112. Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, Faris PD, Cornuz J. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2007;298:2654–2664. [PubMed] [Google Scholar].
113. H. N. Ibrahim,^a A. Kukla,^a G. Corder,^b R. Bailey,^b K. Gillingham,^b and A. J. Matas^b; Diabetes after Kidney Donation; *Am J Transplant.* 2010 Feb; 10(2): 331–337. Published online 2009 Dec 23. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02944; available in PMC 2013 Feb 6.
114. Terasaki PI 1990. Histocompatibility. History of transplantation. In *History of transplantation: Thirty-five recollections* (ed. Terasaki P), pp. 513–538 UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles).
115. The United Network for Organ Sharing (UNOS) (The National Organ Procurement and Transplantation Network. McDonald JC. *JAMA.* 1988 Feb 5; 259(5):725-6).
116. NHS Blood and Transplant. Annual report on kidney transplantation report for 2018/2019. Dostupno na: <https://nhsbt.dbe.blob.core.windows.net/umbraco-assets-corp/16778/nhsbt-kidney-transplantation-annual-report-2018-19.pdf>
117. Domínguez-Gil B, de la Oliva Valentín M, Martín Escobar E, Cruzado JM, Pascual J, Fernández Fresnedo G. [Present situation of living-donor kidney transplantation in Spain and other countries: past, present and future of an excellent therapeutic option]. *Nefrologia.* 2010;30 Suppl 2:3-13. Spanish.; Zhu D, Everly MJ. Deceased donor kidney transplantation in the United States from 1988 to 2011: an analysis of the OPTN/UNOS registry. *Clin Transpl.* 2012:1-12.

- 118.Hart A, Lentine KL, Smith JM, Miller JM, Skeans MA, Prentice M, Robinson A, Foutz J, Booker SE, Israni AK, Hirose R, Snyder JJ. OPTN/SRTR 2019 Annual Data Report: Kidney. *Am J Transplant.* 2021;21 Suppl 2:21-137.
- 119.Israni AK, Zaun D, Rosendale JD, Schaffhausen C, McKinney W, Snyder JJ. OPTN/SRTR 2019 Annual Data Report: Deceased Organ Donors. *Am J Transplant.* 2021;21 Suppl 2:521-558.).
- 120.Vavić N, Tomić A, Aleksić P, Obrenčević K, Radojević M, Ignjatović Lj, Marić P, Jovanović M, Rančić N, Maksić Đ. Graft and patient survival after renal transplantation in the period from 1996-2017 in Military Medical Academy, Belgrade, Serbia. *Vojnosanit Pregl.* 2021. doi: 10.2298/VSP190313091V.
- 121.Haugen AJ, Hallan S, Langberg NE, Dahle DO, Pihlstrøm H, Birkeland KI, Reisæter AV, Midtvedt K, Hartmann A, Holdaas H, Mjøen G. Increased risk of ischemic heart disease after kidney donation. *Nephrol Dial Transplant.* 2021 Feb 24:gfab054. doi: 10.1093/ndt/gfab054.;
- 122.Mjøen G, Maggiore U, Kessar N, Kimenai D, Watschinger B, Mariat C, Sever MS, Crespo M, Peruzzi L, Spasovski G, Sørensen SS, Heemann U, Pascual J, Viklicky O, Courtney AE, Hadaya K, Wagner L, Nistor I, Hadjianastassiou V, Durlík M, Helanterä I, Oberbauer R, Oniscu G, Hilbrands L, Abramowicz D; European Renal Association-European Dialysis Transplant Association (ERA-EDTA) Developing Education Science and Care for Renal Transplantation in European States (DESCARTES) working group and the European Society of Organ Transplantation (ESOT) European Kidney Transplant Association (EKITA) – Collaborators are in the Appendix. Long-term risks after kidney donation: How do we inform potential donors? A survey from descartes and EKITA transplantation working groups. *Nephrol Dial Transplant.* 2021:gfab035. doi: 10.1093/ndt/gfab035.)
- 123.A. B. Massie, Abimereki, D. Muzaale, X. Luo, Eric K.H. Chow et al.; Quantifying Postdonation Risk of ESRD in Living Kidney Donors; *JASN* September 2017, 28 (9) 2749-2755; doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2016101084>.
- 124.Timsit MO, Nguyen KN, Rouach Y, et al. Kidney function following nephrectomy: Similitude and discrepancies between kidney cancer and living donation. *Urol Oncol.* 2012; 30(4):482–486.
- 125.Pettus J, Jang T, Thompson R, et al. Baseline GFR impacts survival in patient undergoing partial or radical nephrectomy for renal cortical tumors. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(10):1101–1106.
- 126.Kuzminskis V, Skarupskiene I, Bumblyte IA, et al. Comparison of methods for evaluating renal function. *Medicina (Kaunas).* 2007; 43:46–51.
- 127.Donckerwolcke RM, Coppes MJ. Adaptation of renal function after unilateral nephrectomy in children with renal tumours. *Pediatr Nephrol.* 2001;16:568–74.
- 128.P.Marić, P.Aleksić, B.Košević, M.Jovanović, V.Bančević, D.Simić, N. Rančić; *Vojnosanitetski pregled* feb 2021; DOI: <https://doi.org/10.2298/VSP200520008M>.

129. A. Tomić, M. Jevtić, N. Milović, Lj. Ignjatović, G. Zunić, D. Stamenković; Changes of glomerular filtration after nephrectomy in living donor; *Int Surg* Dec 2010; 95(4):343-9.
130. Lentine KL, Kasiske BL, Levey AS, et al. Summary of Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors. *Transplantation* 2017; 101:1783.
131. 2018 European Society of Cardiology/European Society of Hypertension Guidelines [Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018; 36(10): 1953–2041.]: These comprehensive and evidence-based guidelines form a complete detailed resource.
132. Drawz PE, Alper AB, Anderson AH, Brecklin CS, Charleston J, Chen J, Deo R, Fischer MJ, He J, Hsu CY, et al. Masked hypertension and elevated nighttime blood pressure in CKD: prevalence and association with target organ damage. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016; 11:642–652. [Crossref](#) [Medline](#) [Google Scholar](#).
133. M. G. Cumberbatch, M. Rota, J. W.F. Catto, C. La Vecchia; The Role of Tobacco Smoke in Bladder and Kidney Carcinogenesis: A Comparison of Exposures and Meta-analysis of Incidence and Mortality Risks; *European Urology: Volume 70, Issue 3, P 458-466, Sep 01, 2016* doi:<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.06.042>.
134. Horvat LD, Shariff SZ, Garg AX; Donor Nephrectomy Outcomes Research (DONOR) Network. Global trends in the rates of living kidney donation. *Kidney Int.* 2009; 75(10):1088-98.
135. Renine. Number of transplantations per year, 1999 - 2013: total, living donor transplantations and postmortal donor transplantations. Updated: 03 July 2014. [https://www.renine.nl/static \(citirano 01.09.2014.\)](https://www.renine.nl/static/citirano%2001.09.2014.).
136. Health Grades Inc. Prevalence and Incidence of Kidney transplant. Last Update: 13 August, 2015. http://www.rightdiagnosis.com/k/kidney_transplant/prevalence.htm (citirano 01.09.2015)-137.
137. Cecka JM. Kidney transplantation in the United States. *Clin Transpl.* 2008:1.
138. Cuende N, Cuende JI, Fajardo J, Huet J, Alonso M. Effect of population aging on the international organ donation rates and the effectiveness of the donation process. *Am J Transplant.* 2007; 7(6):1526-35.
139. Port FK, Dykstra DM, Merion RM, Wolfe RA. Trends and results for organ donation and transplantation in the United States, 2004. *Am J Transplant.* 2005; 5(4 Pt 2):843-9.
140. Noppakun K, Cosio FG, Dean PG, Taler SJ, Wauters R, Grande JP. Living donor age and kidney transplant outcomes. *Am J Transplant.* 2011; 11(6):1279-86.

141. Mange KC, Joffe MM, Feldman HI. Effect of the use or nonuse of long-term dialysis on the subsequent survival of renal transplants from living donors. *N Engl J Med.* 2001;344(10):726-31.
142. Meier-Kriesche HU, Schold JD. The impact of pretransplant dialysis on outcomes in renal transplantation. *Semin Dial.* 2005;18(6):499-504.
143. Ignjatović L, Jovanović D, Kronja G, Dujić A, Marić M, Ignjatović D, Hrvacević R, Kovacević Z, Tadić J et al; B. Living unrelated donor kidney transplantation-a fourteen-year experience. *Vojnosanit Pregl.* 2010;67(12):998-1002.
144. Ashlagi I, Bingaman A, Burq M, Manshadi V, Gamarnik D, Murphey C, Roth AE, Melcher ML, Rees MA (2018) Effect of match-run frequencies on the number of transplants and waiting times in kidney exchange. *Am J Transplant* 18(5):1177–1186. <https://doi.org/10.1111/ajt.14566>.
145. T. Monteiro, X. Klimentova, J. Pedro Pedroso and A. Viana; A comparison of matching algorithms for kidney exchange programs addressing waiting time; *Central European Journal of Operations Research* volume 29, pages 539–552 (2021).
146. Annelies E. de Weerd and Michiel G.H. Betjes ; ABO-Incompatible Kidney Transplant Outcomes; *CJASN* July 2018, CJN.00540118; DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.00540118>.
147. A. Khalil, M. A Mujtaba, T. Taber , M. S Yaqub, W. Goggins, J. Powelson, C. Sundaram, A. A Sharfuddin; Trends and outcomes in right vs. left living donor nephrectomy: an analysis of the OPTN/UNOS database of donor and recipient outcomes--should we be doing more right-sided nephrectomies?; *Clin Transplant.* 2016 Feb;30(2):145-53. doi: 10.1111/ctr.12668.
148. Kenji Okumura, Shigeyoshi Yamanaga, Kosuke Tanaka, Kohei Kinoshita, Akari Kaba, Mika Fujii, Masatomo Ogata et al; Prediction model of compensation for contralateral kidney after living-donor donation; *BMC Nephrology*, Article number: 283 (2019);
149. Tsujita M, Goto N, Futamura K, Okada M, Hiramitsu T, Narumi S, et al. The importance of kidney volume as a marker in the assessment of living donor kidney transplantation in Japan. *Clin Exp Nephrol.* 2021. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2011.01502.x.-145>.
150. Fiona Wu, Kelvin Chen, Chen Zhaojin; 87 Compensatory hypertrophy after living donor nephrectomy; April 2015 *European Urology Supplements* 14(2):e87; doi:10.1016/S1569-9056(15)60089-6.
151. Chang S, Caramori M, Moriya R, Mauer M. Having one kidney does not accelerate the rate of development of diabetic nephropathy lesion in type 1 diabetic patients. *Diabetes.* 2008;57:1707–1711. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
152. H. N. Ibrahim D. M. Berglund S. Jackson D. M. Vock R. N. Foley A. J. Matas; Renal Consequences of Diabetes After Kidney Donation; *Am J Transplant.* 2017 Dec;17(12):3141-3148. doi: 10.1111/ajt.14416. Epub 2017 Aug 14.
153. Mala Sachdeva Suzanne Sunday Ezra Israel Jeny Varghese Lisa Rosen Madhu Bhaskaran Ernesto P. Molmenti Joseph Mattana; Obesity as a barrier to living kidney donation: a

- center-based analysis; The journal of clinic and transplatation research, 19 September 2013, <https://doi.org/10.1111/ctr.12246.9>).
154. Julie K Heimbach 1, Sandra J Taler, Mikel Prieto, Fernando G Cosio, Stephen C Textor, Yogish C Kudva et al; Obesity in living kidney donors: clinical characteristics and outcomes in the era of laparoscopic donor nephrectomy; *Am J Transplant*. 2005 May;5(5):1057-64. doi: 10.1111/j.1600-6143.2005.00791.x.
 155. Sandra Gabriela Flores Rico, Eduardo Mancilla Urrea, Francisco E. Rodríguez Castellanos; Kidney function and metabolic variables before and after nephrectomy in kidney donors with or without overweight and obesity; *Nefrología Latinoamericana*, doi: 10.1016/j.nefrol.2017.04.001.
 156. Christopher J Dru , Gerhard J Fuchs; Long-Term Body Mass Index Trends After Living-Donor Nephrectomy; *Exp Clin Transplant*. 2017 Oct;15(5):521-526. doi: 10.6002/ect.2016.0085. Epub 2017 Feb 11.
 157. Jacob A. Akoh and Umasankar Mathuram Thiyagarajan; Renal Transplantation from Elderly Living Donors; *Journal of Transplantation*, Volume 2013, Article ID 475964, 9 pages, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/475964>.
 158. Matas AJ. Transplantation using marginal living donors. *Am J Kidney Dis*. 2006 Feb;47(2):353–5.
 159. System UR. *USRDS 2013 annual data report: atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States*. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive; 2013.
 160. Englum BR, Schechter MA, Irish WD, Ravindra KV, Vikraman DS, Sanoff SL, et al. Outcomes in kidney transplant recipients from older living donors. *Transplantation*. 2015 Feb;99(2):309–15. doi: 10.1093/txso/tjv015. One Hundred Thousand; *Nephron* 2019;142:227–232, <https://doi.org/10.1159/000500498>).
 161. Chiara Cantarelli, Paolo Cravedi; Criteria for Living Donation from Marginal Donors: One, No One, and One Hundred Thousand; *Nephron* 2019;142:227–232, doi: 10.1159/000500498.
 162. Klop KW, Dols LF, Weimar W, Dooper IM, IJzermans JN, Kok NF. Quality of life of elderly live kidney donors. *Transplantation*. 2013 Oct;96(7):644–8.
 163. Maggiore U, Budde K, Heemann U, Hilbrands L, Oberbauer R, Oniscu GC, et al.; ERA-EDTA DESCARTES working group. Long-term risks of kidney living donation: review and position paper by the ERA-EDTA DESCARTES working group. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 Feb;32(2):216–23.

БИОГРАФИЈА

Јелена (Велимира) Тадић, рођена је 30.11.1974. у Београду. Основну и средњу школу завршила је такође у Београду.

Медицински факултет у Београду уписала је школске 1993/94 године, као редован студент и дипломирала фебруара 2000 године са просечном оценом 8.9. Током основних студија била демонстратор на предмету Анатомија током последње три године студија и активно учествовала у раду са млађим студентима.

Након завршетка обавезног лекарског стажа, каријеру лекара је започела као волонтер а потом и као стално запослени лекар у Војномедицинској академији у Београду.

Специјализацију из области Интерна медицина завршила је са одличном оценом априла 2005. године у Војномедицинској академији.

Ужу специјализацију из области нефрологије завршила је са одличном оценом 2016. године такође у Војномедицинској академији.

Током рада у Клиници за нефрологију радила је у свим одељењима : Одељење за перитонеумску дијализу, Одељење за хемодијализу, Прво одељење клиничке нефрологије а потом и трансплатације.

Од вештина током стручног усавршавања савлада је ултразвучну дијагностику трбуха и урадила три перкутане биопсије бубрега.

Тренутно је на месту одељенског лекара, субспецијалисте Првог Одељења Клинике за нефрологију Војномедицинске академије.

Координатор и субистраживач у три студијска протокола: две студије које се односе на примену нових терапијских протокола у циљу корекције анемије реналног порекла, III a i III b фаза и једна студија на тему новог терапијског приступа корекције реналне ацидозе. Наведено подразумева познавање и редовно усавршавање, полагање тестова Добре клиничке праксе (GCP), као и сталне екстерне контроле домаћих и иностраних монитора.

Током свог рада више пута похваљена и награђивана за свој стручни и самопрегорни рад од стране начелника Клинике, начелника Сектора за лечење и начелника Управе за војно здравство.

Страни језици-енглески.

Током своје каријере објавила као први аутор или коаутор више научних и стручних радова које је *in extenso* доставила у прилогу. Аутор једног поглавља у књизи „ Терапија примарних гломерулопатија“.

Резултате свог рада као и стечена искуства презентовала је на бројним домаћим и међународним скуповима.

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Јелена Тадић, изјављујем да докторска

дисертација под насловом:

„ДУГОРОЧНО ПРАЋЕЊЕ БУБРЕЖНЕ ФУНКЦИЈЕ И УКУПНОГ МОРБИДИТЕТА
КОД ДОНОРА БУБРЕГА ПОСЛЕ НЕФРЕКТОМИЈЕ“

која је одбрањена на ФАКУЛТЕТУ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА, Универзитета у
Крагујевцу представља оригинално ауторско дело настало као резултат сопственог
истраживачког рада.

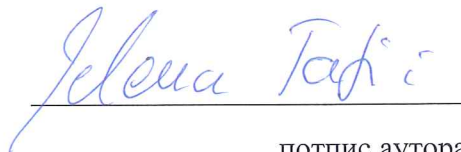
Овом Изјавом такође потврђујем:

да сам једини аутор наведене докторске дисертације,

да у наведеној докторској дисертацији нисам извршио/ла повреду ауторског нити другог
права интелектуалне својине других лица,

да умножени примерак докторске дисертације у штампаној и електронској форми у чијем
се прилогу налази ова Изјава садржи докторску дисертацију истоветну одбрањеној
докторској дисертацији.

У Крагујевцу, _____ 2022 године,



потпис аутора

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Јелена Тадић,

дозвољавам

не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

„ДУГОРОЧНО ПРАЋЕЊЕ БУБРЕЖНЕ ФУНКЦИЈЕ И УКУПНОГ МОРБИДИТЕТА КОД ДОНОРА БУБРЕГА ПОСЛЕ НЕФРЕКТОМИЈЕ“

која је одбрањена на ФАКУЛТЕТУ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА, Универзитета у Крагујевцу, и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем преузимања.

Овом Изјавом такође

дозвољавам

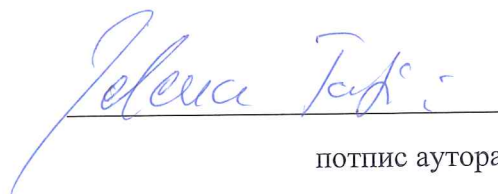
не дозвољавам¹

¹ Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од Creative Commons лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих Creative Commons лиценци:

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада²

У Крагујевцу, _____ 2022 године,


потпис аутора

² Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од Creative Commons лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: <http://creativecommons.org.rs/>