

UNIVERZITET U BEOGRADU  
MEDICINSKI FAKULTET

MIRJANA M. LAUŠEVIĆ

UTICAJ PRIMENE KORTIKOSTEROIDA  
KADAVERIČNOM DONORU NA ISHOD  
TRANSPLANTACIJE BUBREGA

Doktorska disertacija

Beograd, 2016

UNIVERSITY OF BELGRADE  
SCHOOL OF MEDICINE

MIRJANA M. LAUSEVIC

INFLUENCE OF DECEASED DONOR  
CORTICOSTEROID TREATMENT ON  
KIDNEY TRANSPLANT OUTCOME

Doctoral dissertation

Belgrade, 2016

## PODACI O MENTORU I KOMISIJI

### MENTOR:

Prof. dr Radomir Naumović, internista - nefrolog, vanredni profesor,  
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

### ČLANOVI KOMISIJE:

1. Prof. dr Sanja Simić-Ogrizović, internista - nefrolog, redovni profesor na  
Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu
2. Doc. dr Nevena Divac, farmakolog, docent na Medicinskom fakultetu  
Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr Igor Mitić, internista - nefrolog, redovni profesor na  
Medicinskom fakultetu Univerziteta u Novom sadu

*Svako autorsko delo je bez sumnje i kolektivno, pa i ova doktorska disertacija ne bi bila moguća bez pomoći i podrške drugih osoba. Zato na početku želim da se od srca zahvalim:*

*Mentoru, prof. dr Radimiru Naumoviću na ukazanom poverenju i nesebičnoj stručnoj pomoći bez kojih ja ne bih završila ovo istraživanje*

*Mojim kolegama, lekarima, farmaceutima i medicinskim sestrama, koji su mi pomogli prilikom izrade teze*

*Hvala i svima koji su bili uz mene*

## REZIME

### UTICAJ PRIMENE KORTIKOSTEROIDA KADAVERIČNOM DONORU NA ISHOD TRANSPLANTACIJE BUBREGA

Uvod: Nedovoljan broj raspoloživih organa za transplantaciju je posledica nedovoljne identifikacije potencijalnih moždano mrtvih davaoca u jedinicama intenzivnog lečenja i nedovoljne konverzije potencijalnih u aktuelne davaoce iz medicinskih i organizacionih razloga. Moždana smrt ima brojne posledice kao što su hemodinamski poremećaji, hormonski disbalans i inflamacija, što sveukupno utiče na kvalitet organa i ishod transplantacije. Hipoperfuzija organa donora ima za posledicu ishemijsko oštećenje i oksidativni stres, što povećava učestalost odložene funkcije alografta (OFA). Zbog povećane ekspresije citokina, adhezivnih molekula i antigena tkivne histokompatibilnosti, nastale inflamatorne promene organa donora utiču na povećanje učestalosti akutnih odbacivanja (AO) posle transplantacije. Zbog prevazilaženja ovih poremećaja, primenjuju se različite terapijske opcije kod donora, koje su važan deo strategije za popravljavanje kvaliteta organa i ishoda transplantacije.

Ciljevi istraživanja: Sa ciljem održavanja aktivnosti programa kadaverične transplantacije bubrega u Kliničkom centru Srbije ispitivali smo uticaj primene indikatora efikasnosti programa kadaverične transplantacije bubrega u periodu 2010-2012. Pored toga, ispitivali smo efikasnost primene metil-prednizolona (MP) na hemodinamiku i bubrežnu funkciju davaoca, kao i učestalost OFA, AO i funkciju presađenog bubrega do kraja prve godine od transplantacije. Uzimajući u obzir povezanost moždane smrti, oksidativnog stresa i inflamacije, određivali smo serumsku koncentraciju 8-hidroksi 2-deoksi guanozina (8-OH-dG), trombospondina-1 (TSP-1) i nuklearnog faktora kapa B (NF- $\kappa$ B) kod donora organa posle dijagnoze moždane smrti i njihove kasnije implikacije kod primaoca.

Metode: Studija je prospektivna interventna i opservaciona sprovedena je u Centralnoj aseptičnoj jedinici intenzivne nege Urgentnog Centra Kliničkog centra Srbije i Centru za transplantaciju bubrega Kliničkog Centra Srbije u periodu 2010-2013. godine. U periodu istraživanja smo analizirali tri grupe indikatora efikasnosti programa kadaverične transplantacije koji se odnose na potencijal za donaciju organa, organizacione nedostatke i ukupnu efikasnost programa. U program kadaverične

transplantacije je uključeno 172 potencijalna davaoca bubrega identifikovanih u periodu 2010-2012. godine. Moždana smrt je potvrđena kod 163 bolesnika. Kod svih potencijalnih donora u vreme moždane smrti smo primenili jedan od dva terapijska pristupa: standardnu terapiju koja je podrazumevala nadoknadu volumena, održavanje elektrolitnog statusa i inotropnu potporu (73 potencijalna donora) ili standardnu terapiju uz dodatak 500 mg MP u intravenskoj infuziji (90 potencijalnih donora). Uzorci krvi ovih 163 potencijalnih donora za određivanje 8-OH-dG, TSP-1 i NF-κB su uzeti odmah nakon dijagnoze moždane smrti i 3 sata kasnije. Od 163 potencijalna davaoca, u aktuelne davaoce je konvertovan 61, od kojih je 37 primilo standardnu terapiju, a 24 je primilo i 500 mg MP. Nastavili smo da pratimo 37 aktuelnih donora bubrega mlađih od 70 godina, kod kojih nije registrovan privremeni srčani zastoje, koji nemaju dijabetes melitus, koji su održavani manje od 24 sata do eksplantacije, imali očuvanu bubrežnu funkciju u vreme prijema i čiji organi su transplantirani u Kliničkom centru Srbije. Prvu grupu je sačinjavalo 21 aktuelnih donora organa koji su održavani standardnim protokolom, a drugu grupu 16 aktuelnih donora koji su osim standardne terapije primili i pojedinačnu dozu od 500 mg MP. Prikupljeni su podaci o starosti donora, polu, indeksu telesne mase, uzroku smrti, istoriji hipertenzije, vremenu moždane smrti, krvnom pritisku i trajanju inotropne terapije. Bubrežna funkcija donora je praćena merenjem koncentracije serumskog kreatinina na prijemu, zatim najmanje jednom dnevno do terminalnog kreatinina, što podrazumeva njegovu vrednost u vreme eksplantacije. Uzorci krvi za određivanje koncentracije 8-OH-dG, TSP-1 i NF-κB ovih 37 donora su obrađeni i zamrznuti na -80° C, dok su uzorci ostalih potencijalnih davaoca odbaćeni. Ispitivana je učestalost OFA, AO i funkcija presađenog bubrega u periodu od godinu dana posle transplantacije kod 60 primaoca bubrega koji su transplantirani u Centru za transplantaciju bubrega Kliničkog Centra Srbije. Prva grupa od 30 primaoca dobila je bubreg od donora lećenih standardnim protokolom (grupa 1), a druga grupa primaoca je dobila bubreg od donora koji su primili MP (grupa 2). Podaci o primaocu su podrazumevali starost, pol, osnovnu bubrežnu bolest, učestalost OFA i AO, epizode infekcije, vreme hladne ishemije, HLA podudarnost i funkciju presađenog bubrega godinu dana od transplantacije. Brzina oporavka funkcije presađenog bubrega je definisana vremenom od transplantacije kada je prvi put registrovan serumski kreatinin manji od 150 μmol/l pod uslovom da do kraja perioda praćenja nije bilo

pogoršanja funkcije. Serumaska koncentracija 8-OH-dG, TSP-1 i NF- $\kappa$ B primaoca je određena pre transplantacije, jedan, deset i dvadeset dana posle transplantacije.

Rezultati: Tokom 2010., 2011. i 2012. godine, broj identifikovanih potencijalnih davaoca bubrega je bio 8,9%, 6,5% i 7,1% od ukupnog broja primljenih bolesnika, što nije predstavljalo statistički značajnu razliku ( $p > 0,05$ ). Potencijalni donori druge grupe su imali viši srednji arterijski pritisak ( $p < 0,01$ ) u odnosu na prvu grupu. Primaoci presađenog bubrega druge grupe su imali signifikantno manju učestalost AO ( $p < 0,05$ ) i viši klirens kreatinina na kraju prve godine posle transplantacije ( $p < 0,05$ ). Primaoci druge grupe su oporavili funkciju presađenog bubrega značajno brže u odnosu na primaoca prve grupe ( $p < 0,05$ ). Primena MP kod donora je značajno doprinela manjoj učestalosti AO ( $p < 0,05$ ). Cox-ova regresiona analiza je pokazala da je primena MP kod donora značajan pozitivan prediktor oporavka funkcije presađenog bubrega ( $p < 0,05$ ). Linearna regresiona analiza je pokazala da primena MP donoru značajno utiče na serumsku koncentraciju 8OH-dG ( $p < 0,01$ ), TSP-1 ( $p < 0,05$ ) i NF- $\kappa$ B ( $p < 0,01$ ) donora. Primena MP donoru je imala statistički značajan uticaj na koncentraciju TSP-1 ( $p < 0,01$ ) i 8OH-dG prvog dana ( $p < 0,01$ ) posle transplantacije.

Zaključak: Najznačajniji efekti primene MP potencijalnim donorima su manja učestalost AO, brži oporavak funkcije presađenog bubrega i bolja funkcija na kraju prve godine od transplantacije. Primena MP smanjuje koncentraciju 8OH-dG, TSP-1 i NF- $\kappa$ B kod kadaveričnog donora i sveukupno doprinosi boljem kliničkom toku posle transplantacije bubrega.

KLJUČNE REČI: moždana smrt, donacija organa, kortikosteroidi, ishod transplantacije  
Naučna oblast: Nefrologija

## SUMMARY

### INFLUENCE OF DECEASED DONOR CORTICOSTEROID TREATMENT ON KIDNEY TRANSPLANT OUTCOME

**Introduction:** Shortage of organs available from brain dead donors is attributed to the insufficient reporting of potential donors as well as to low conversion rates of potential donors into actual donors due to medical and organisational issues. Brain death has numerous consequences, including hemodynamic disorders, hormonal imbalance and inflammation, which together influence organ quality and consequently transplantation outcome. Hypoperfusion of donor organs leads to ischemic lesions and also increases oxidative stress, which raises the frequency of delayed graft function (DGF). Due to enhanced expression of cytokines, adhesion molecules and tissue histocompatibility antigens, subsequent inflammatory changes in donor organs increase the rate of acute rejection (AR) after transplantation. With the aim of overcoming these disorders donors are subject to various therapy options that are an important part of the strategy for improvement of organ quality and transplantation outcome.

**Objective:** With aim to maintain deceased donor kidney transplant program, we assessed the impact of indicators of program effectiveness application in Clinical center of Serbia, between 2010–2012. In addition, we examined the efficiency of methylprednisolone (MP) applied to potential donors on donor hemodynamics and kidney function, as well as frequency of DGF, AR and kidney allograft function during the first posttransplant year. Considering the link between brain death, oxidative stress and inflammation, we measured the serum concentration of 8-hydroxy 2-deoxy guanosine (8-OH-dG), thrombospondin-1 (TSP-1) and nuclear factor kappa B (NF- $\kappa$ B) in organ donors after diagnosed brain death, as well as their further implications in recipients.

**Method:** Prospective interventional and observational study was conducted in Central aseptic intensive care unit, Emergency center, Clinical center of Serbia and Kidney transplant center, Clinical center of Serbia. Deceased donor kidney transplant program involved 172 potential kidney donors that were identified between 2010-2012. Brain death was confirmed in 163 patients. We conducted an analysis of an effectiveness indicators of deceased donor kidney transplant program. Three groups of indexes presenting potential for donation, areas of improvement and global effectiveness indicators were used. One of the two treatment protocols was applied in all potential



donors with confirmed brain death, standard therapy including volume compensation, maintenance electrolytes and inotropic support (73 potential donors) or standard therapy with 500 mg MP intravenously after brain death diagnosis (90 potential donors). Donor blood samples for 8-OH-dG, TSP-1 and NF- $\kappa$ B serum concentration were taken immediately after brain death confirmation, and again 3 hours later. Among 61 actual donors, standard protocol was applied in 37, while 24 actual donors received 500 mg MP in addition. Among them, 37 actual donors younger than 70 years, without history of temporary cardiac arrest, without history of diabetes, maintained for less than 24 hours until organ recovery, with preserved renal function at admission and whose organs are transplanted in the Clinical Center of Serbia, continued with follow up. The group consisted of 21 actual kidney donors who were maintained with standard protocol (Group 1) and 16 actual donors, who besides the standard therapy received a single 500 mg dose of MP immediately after diagnosed brain death (Group 2). We collected data on donors' age, sex, body mass index, cause of death, history of hypertension, time of brain death and duration of inotropic therapy. Donor renal function was monitored by measuring the concentration of serum creatinine on admission and then at least once a day until organ recovery. Blood samples from 37 actual donors for determination of 8-OH-dG, TSP-1 and NF- $\kappa$ B were frozen at  $-80^{\circ}$  C. We examined frequency of DGF, AO and kidney allograft function during the first posttransplant year in sixty recipients that were transplanted in Kidney transplant center, Clinical center of Serbia. The first group of thirty recipients were allocated organs from donors treated by the standard protocol (group 1), and the other group received kidney transplants from donors who had been given MP (group 2). Data on the recipients included age, sex, basic kidney disease, frequency of DGF and AR, infection episodes and allograft function monitored for a year after transplantation, cold ischemia time and HLA matching. The allograft function recovery was defined by the time from transplantation to the reduction of creatinine concentration to  $150 \mu\text{mol/l}$  and less. Recipient serum concentration of 8-OH-dG, TSP-1 and NF- $\kappa$ B were measured before transplantation, then at 1, 10 and 20 days after transplantation.

Results: During 2010., 2011. and 2012. year, the percentage of admitted patients that were identified as potential kidney donors was 8,9%, 6,5% and 7,1% ( $p > 0,05$ ). Potential donors that received MP had higher mean arterial pressure ( $p < 0,01$ ) comparing to

potential donors treated with standard therapy ( $p < 0.01$ ). Kidney allograft recipients in Group 2 had significantly lower AR frequency ( $p < 0.05$ ) and higher creatinine clearance at the end of the first posttransplant year ( $p < 0.05$ ). The recipients of Group 2 recovered allograft function considerably faster than those of the first group ( $p < 0.05$ ). Treatment of the donors with MP was identified as a statistically significant variable contributing to lower AR frequency ( $p < 0.05$ ). Cox regression analysis showed that MP treatment of the donor is a significant positive predictor of graft function recovery ( $p < 0.05$ ). Linear regression analysis identified donor MP treatment as a significant factor for donor 8OH-dG ( $p < 0.01$ ), TSP-1 ( $p < 0.05$ ) and NF- $\kappa$ B ( $p < 0.01$ ) serum level. MP treatment was a significant factor for TSP-1 ( $p < 0.01$ ) and 8OH-dG on day 1 ( $p < 0.01$ ) in kidney allograft recipients.

**Conclusion:** The most important effects of MP treatment of donors are lower frequency of AR, faster recovery of kidney allograft function and better functioning at the end of the first posttransplant year. MP reduces 8OH-dG, TSP-1 and NF- $\kappa$ B in deceased donors, and altogether it contributes to better organ quality with a consequently more favorable clinical course after transplantation.

**Key words:** brain death, organ donation, corticosteroids, transplant outcome

**Scientific field:** Nephrology

# SADRŽAJ

1 UVOD .....	1
1.1. Razlike između žive i kadaverične transplantacije bubrega.....	1
1.2. Faktori koji utiču na ishod kadaverične transplantacije bubrega .....	2
1.2.1. Antigen zavisni faktori.....	3
1.2.2. Antigen nezavisni faktori.....	4
1.2.2.1. Osobine davaoca.....	4
1.2.2.2. Osobine primaoca.....	6
1.2.2.3. Ishemija organa .....	7
1.3. Moždana smrt i njen uticaj na kvalitet organa.....	9
1.3.1 Terapijski pristup kod potencijalnih donora tokom moždane smrti.....	11
1.3.1.1. Inotropi .....	11
1.3.1.2. Kortikosteroidi.....	12
1.3.1.3. Tireoidni hormoni.....	13
1.3.1.4. Vazopresin.....	13
1.3.1.5. Insulin.....	14
1.4. 8-hidroksi-dva deoksiguanozin .....	14
1.5. Nuklearni faktor kapa B .....	16
1.6. Trombospondin-1 .....	17
2 CILJ.....	20
3 MATERIJAL I METODE.....	21
3.1. Ispitanici.....	21
3.1.1. Kadaverični davaoci.....	21
3.1.2. Primaoci.....	23
3.2. Biohemijske metode .....	24
3.2.1. Određivanje Trombospondina 1 .....	24
3.2.2. Određivanje NF- κB .....	24

3.2.3. Određivanje 8OH- dG .....	25
3.3. Statistička metodologija.....	25
4 REZULTATI .....	27
4.1. Efikasnost programa kadaver. transplantacije bubrega u periodu 2010-2012.g ..	27
4.1.1. Osnovni podaci o davaocima bubrega .....	29
4.1.2. Osnovni podaci o primaocima bubrega.....	32
4.2. Koncentracija NF-κB, TSP-1 i 8-OH-dG u serumu davaoca i primaoca.....	36
4.2.1. Praćenje koncentracija NF-κB, TSP-1 i 8-OH-dG kod davaoca .....	36
4.2.2. Praćenje koncentracije NF-κB, TSP-1 i 8-OH-dG kod primaoca.....	39
4.2.3. Uticaj primene kortikosteroida donorima na produkciju NF-κB, TSP-1 i 8-OH-dG.....	42
4.2.4. Ispitivanje povezanosti koncentracije NF-κB, TSP-1 i 8OH-dG u serumu davalaca i primaoca bubrega .....	46
4.2.5. Efekti davanja kortikosteroida donorima na produkciju NF-κB, TSP-1 i 8-OH-dG primaoca .....	48
4.3. Oporavak funkcije presađenog bubrega .....	52
4.3.1. Uticaj demografskih, kliničkih i biohemijskih parametara davaoca i primaoca na oporavak funkcije presađenog bubrega.....	53
4.4. Odložena funkcija presađenog bubrega.....	59
4.4.1. Koncentracija NF-κB, TSP-1 i 8OH-dG u serumu davaoca u zavisnosti od pojave odložene funkcije presađenog bubrega odgovarajućeg primaoca.....	60
4.4.2. Koncentracija NF-κB, TSP-1 i 8OH-dG u serumu primaoca u zavisnosti od pojave odložene funkcije presađenog bubrega.....	62
4.4.3. Uticaj demografskih, kliničkih i biohemijskih parametara davaoca i primaoca na odloženu funkciju presađenog bubrega.....	64
4.5. Akutno odbacivanje presađenog bubrega .....	67
4.5.1. Povezanost produkcije NF-κB, TSP-1 i 8-OH-dG u serumu primaoca i akutnog odbacivanja .....	68
4.5.2. Uticaj demografskih, kliničkih i biohemijskih parametara davaoca i primaoca na akutno odbacivanje presađenog bubrega.....	72
4.6. Funkcija presađenog bubrega godinu dana nakon transplantacije .....	79
5. DISKUSIJA .....	92
6 ZAKLJUČCI.....	105
LITERATURA .....	107

## **1. UVOD**

Transplantacija bubrega u odnosu na lečenje hemodijalizom i peritoneumskom dijalizom omogućava bolje preživljavanje i kvalitetniji život bolesnika sa terminalnom bubrežnom slabošću, a ujedno je i najekonomičniji metod lečenja (1). Zahvaljujući tehnološkom napretku i razvoju imunosupresivnih lekova, danas je transplantacija bubrega rutinska metoda koja omogućava optimalno lečenje bolesnika sa terminalnom insuficijencijom bubrega.

S obzirom na “epidemiju” hronične bolesti bubrega, sve je više bolesnika na listama čekanja za transplantaciju bubrega. Međutim, ovaj porast broja bubrežnih bolesnika nije praćen i porastom broja dostupnih i adekvatnih organa. Kao direktna posledica nesrazmere broja potrebnih i dostupnih organa, produžava se vreme čekanja na transplantaciju, što dovodi do neželjenih medicinskih, ekonomskih i društvenih posledica, kao što su povećan mortalitet na listi čekanja, ali i transplantacioni turizam (2).

Pored organa od živih srodnih davaoca koji se koriste za transplantaciju uz prihvatljiv rizik, medicinski i društveni imperativ je korišćenje organa od moždano mrtvih osoba.

### **1.1. RAZLIKA IZMEĐU ŽIVE I KADAVERIČNE TRANSPLANTACIJE BUBREGA**

Transplantacija bubrega od živog davaoca daje bolje rezultate u pogledu kako funkcije alokalema tako i preživljavanja presađenog bubrega i bolesnika u poređenju sa transplantacijom bubrega od kadaveričnog donora (3). Ovakav rezultat je prvenstveno posledica značajno kraćeg vremena hladne ishemije (VHI) koje prati transplantaciju

bubrega od živog davaoca (4). Pored toga transplantacija bubrega od živog davaoca omogućava i dobro planiranje i obavljanje transplantacije i pre započinjanja lečenja dijalizama, što ima brojne medicinske i ekonomske koristi.

Kadaverična transplantacija bubrega ima višestruke prednosti u odnosu na živu. Kadaverična transplantacija je multidisciplinarni program čija razvijenost odražava stepen razvijenosti društva i zdravstvenog sistema, a njen razvoj podstiče unapređenje kvaliteta rada u zdravstvenim ustanovama (5). Osim toga što nema negativan uticaj na davaoca, ovom metodom se potencijalno obezbeđuju organi za sve bolesnike, uključujući i one koji nemaju adekvatnog živog donora. Sa druge strane, preživljavanje presađenog bubrega posle kadaverične transplantacije je nešto lošije u odnosu na transplantaciju bubrega od živih donora, čemu svakako doprinosi pored lošije tkivne podudarnosti i duže VHI (6). Sa progresivnim povećanjem dužine VHI, negativan uticaj na ishod transplantacije postaje sve izraženiji, posebno u slučaju transplantacije organa suboptimalnih donora (7).

Poslednjih godina sve više podataka ukazuje da razlika u preživljavanju presađenog bubrega od živih i kadaveričnih donora nastaje i kao posledica patofizioloških promena uzrokovanih moždanom smrću (8). Moždana smrt negativno utiče na hemodinamsku stabilnost i hormonsku homeostazu donora, a indukuje i inflamaciju u organima potencijalnog donora, što povećava njihovu imunogenost (9). Shodno tome, terapijske intervencije koje umanjuju oštećenja organa tokom moždane smrti imaju značaj za popravljavanje ishoda transplantacije kako u smislu pojave komplikacija posle transplantacije tako i boljeg preživljavanja presađenog organa

## **1.2. FAKTORI KOJI UTIČU NA ISHOD KADAVERIČNE TRANSPLANTACIJE BUBREGA**

Savremena imunosupresivna terapija je značajno uticala na smanjenje učestalosti akutnog odbacivanja (AO), ali njeni efekti nisu jednako korisni u pogledu poboljšanja dugoročne funkcije presađenog bubrega. Značajan procenat bolesnika u periodu od 3 meseca do više godina posle transplantacije razvija hroničnu nefropatiju alografta (HNA). Ona predstavlja progresivno i ireverzibilno oštećenje funkcije presađenog

bubrega, a patohistološki se odlikuje atrofijom tubula, intersticijumskom fibrozom, progresivnom glomerulosklerozom i promenama na krvnim sudovima presađenog bubrega. U nastanku HNA učestvuju antigen-zavisni i antigen-nezavisni faktori.

### **1.2.1. Antigen zavisni faktori**

Antigen zavisni faktori podrazumevaju sve imunološke faktore rizika za transplantaciju, prvenstveno HLA nepodudarnost i prisustvo anti-HLA i ne-HLA antitela. Polimorfizam klase I i II gena glavnog histokompatibilnog kompleksa (MHC) isključuje mogućnost potpune podudarnosti davaoca i primaoca organa, pa predstavlja značajnu barijeru u procesu transplantacije. Od ovog pravila odstupaju jedino jednojajčani blizanci. Antigeni HLA klase I su prisutni na svim ćelijama sa jedrom, a klase II na B-limfocitima, makrofagima i dendritičnim ćelijama. HLA antigeni su glikoproteinski molekuli čija je uloga da omoguće antigen prezentujućim ćelijama (APĆ) prikazivanje antigena T-limfocitima. Funkcionalna razlika između klase I i II HLA antigena je u tome što se klasa I odnosi na prezentaciju intracelularnih peptida CD8 limfocitima, a klasa II ekstracelularnih proteina CD4 limfocitima. Primaočevi T limfociti prepoznaju aloantigene na donorskim APĆ (direktno) ili na sopstvenim APĆ (indirektno). To je osnova za nastanak reakcija u kojima alospecifični T limfociti posredstvom adhezivnih molekula infiltrišu transplantirani bubreg i proliferišu u intersticijumu, gde izazivaju oštećenja direktnim kontaktom i sekrecijom citokina.

Veći stepen HLA podudarnosti pozitivno utiče na ishod transplantacije, s tim što podudarnosti na DR, A i B lokusu i njihove kombinacije nemaju jednak uticaj na preživljavanje presađenog bubrega (10). Podaci iz baze podataka Eurotransplanta ukazuju da je podudarnost na DR lokusu značajnija nego one na B i A lokusu (11). Uticaj pojedinih HLA antigena zavisi i od perioda proteklog od transplantacije, pa tako nepodudarnost na HLA DR lokusu ima najveći uticaj u prvih šest meseci posle transplantacije (12).

Senzibilizacija na HLA antigene nastaje tokom transfuzije, trudnoće i prethodne transplantacije. Identifikacija panel-reaktivnih antitela (PRA), odnosno procenta HLA antigena u panelu koji reaguju sa serumom primaoca su tradicionalna metoda definisanja senzibilizacije kod primaoca. Bolesnici koji su visokosenzibilisani (PRA  $\geq 85\%$ ) u najvećem procentu imaju pozitivnu ukrštenu reakciju sa limfocitima donora i

istovremeno malu, ali realnu šansu da je ukrštena reakcija sa limfocitima donora negativna.

Epizode AO utiču na funkciju presađenog bubrega i razvoj HNA, ali je doprinos pojedinih epizoda različit u zavisnosti od vremena javljanja i težine. Ponavljane epizode AO utiču na pojavu HNA, a naročito ako se jave u kasnijem periodu od transplantacije (13). Subklinički oblici AO koji nisu praćeni poremećajem funkcije presađenog bubrega često ostaju neprepoznati, a utiču na pojavu hroničnih promena u presađenom bubregu. Nesaradnja bolesnika i neadekvatno doziranje imunosupresivnih lekova, utiče na veću učestalost AO i time HNA.

## **1.2.2. Antigen nezavisni faktori**

### **1.2.2.1. Osobine davaoca**

Transplantacija bubrega od kadaveričnih donora starijih od 50 godina i mlađih od 10 godina odraslim primaocima je prećena kraćim preživljavanjem presađenog bubrega. Nepovoljan uticaj na funkciju presađenog bubrega ima i transplantacija bubrega ženskog donora muškom primaocu, što ima za posledicu neusklađenost funkcionalne nefronske mase presađenog bubrega i metaboličkih potreba primaoca. Nesrazmera u telesnoj konstituciji donora i primaoca, komorbiditeti donora kao što su dijabetes ili hipertenzija i cerebrovaskularni insult kao uzrok smrti donora, takođe utiču na lošije preživljavanje presađenog organa (14).

Međutim, narastajuća nesrazmera između broja raspoloživih i broja dostupnih organa za transplantaciju imala je za posledicu sve češće korišćenje organa upravo donora koji su stariji i sa komorbiditetima. Prvu definiciju donora bubrega na osnovu proširenih kriterijuma (engl. termin „expanded criteria donors“- ECD) su predložili eksperti Nacionalne mreže za razmenu organa Sjedinjenih Američkih Država 2001. godine. Ova definicija je izvedena na osnovu 4 faktora rizika lošijeg preživljavanja alografta bubrega: starost donora, podatak o prethodnoj hipertenziji, cerebrovaskularni insult (CVI) kao uzrok smrti i povišen terminalni kreatinin (15). Relativan rizik gubitka



funkcije presađenog bubrega je izračunat za svaki od pomenutih faktora rizika i njihove kombinacije. Marginalni donor je definisan kao donor čiji organi imaju najmanje 1,7 puta veći relativni rizik gubitka funkcije u odnosu na organ donora standardnog kvaliteta starosti 10-39 godina, bez podataka o hipertenziji, čiji uzrok smrti nije cerebrovaskularni insult i sa terminalnim kreatininom u referentnom opsegu (16). Prema ovoj definiciji, svi donori stariji od 60 godina i oni od 50-59 godina sa najmanje dva od pomenuta tri faktora rizika zadovoljavaju kriterijume marginalnog donora. U slučaju transplantacije organima ECD donora, ne samo da je slabije preživljavanje presađenog bubrega, već su učestalije i druge komplikacije, kao što je odložena funkcija alografta (OFA). Međutim, preživljavanje bolesnika kojima su dodeljeni organi ECD donora se ne razlikuje značajno u odnosu na primaoce organa standardnog kvaliteta, a duže je u odnosu na preživljavanje bolesnika koji ostaju na listi čekanja za transplantaciju (17). Zbog toga se smatra da je ishod transplantacije bubrega od marginalnih donora prihvatljiv, uz uslov da se sprovede adekvatan izbor primaoca i da se postupci od održavanja potencijalnog donora do implantacije organa adaptiraju u cilju povećanja njihovog kvaliteta (18).

U današnje vreme definicija suboptimalnog donora nije jedinstvena. U praksi takođe nema jedinstvenog stava za prihvatanje ili odbacivanje organa marginalnih donora pa jedni transplantacioni centri prihvataju organe koje drugi centri proglašavaju neprihvatljivim.

Posle masovnijeg korišćenja organa ECD donora u praksi, nastao je veći broj dopunjenih i preciznijih definicija. Stratifikovan Nybergov skor donora umesto 4, uzima u obzir 7 parametara koji podrazumevaju osobine donora i postupka transplantacije kao što su starost, podatak o hipertenziji i dijabetesu, uzrok smrti, terminalni kreatinin, VHI i promene na arterijama bubrega (19). Stratifikacija podrazumeva klasifikaciju organa na 4 kategorije kvaliteta ( A, B, C, D) prema ukupnoj vrednosti skora. Transplantacija organima kategorije D praćena je najvećom učestalošću OFA, dužim trajanjem hospitalizacije, većom cenom lečenja i slabijom funkcijom alografta u prvih 30 dana posle transplantacije. Ista grupa autora je u cilju jednostavnije implementacije skora, a na osnovu analize podataka iz baze Nacionalne mreže za razmenu organa Sjedinjenih Američkih Država, smanjila broj faktora rizika koji ulaze u ukupnu vrednost skora,

kombinujući antigen nezavisne i antigen zavisne faktore kao što su starost donora, podatak o hipertenziji, uzrok smrti, terminalni kreatinin i HLA podudarnost (20).

Implementacija koncepta marginalnog donora u praksi je povećala broj transplantacija, ali nedovoljno da se obezbedi dovoljan broj organa za sve bolesnike na listama čekanja. Jedno od važnih pitanja koje je pratilo korišćenje ovakvih organa je izbor primaoca. Dodela organa marginalnih donora podrazumevala je volju primaoca da ih prihvate, ali i njihovo pravo da budu informisani o proceni dugovečnosti presađenog bubrega.

Krajem devedesetih godina pojavljuju se i patohistološki bodovni sistemi za analizu tkiva bubrega uzetog tokom eksplantacije (21). Patohistološka analiza tkiva bubrega u vreme eksplantacije je prepoznata kao procedura koja nudi mogućnost donošenja odluka da li organ iskoristiti za transplantaciju ili odbaciti. Takodje, pomaže nam oko odluke da li uraditi jednostruku ili dvostruku implantaciju, kakvom primaocu ga implantirati, ali i u cilju dobijanja referentnog materijala za poređenje tokom kasnijih biopsija. Za sve patohistološke bodovne sisteme zajedničko je da procenu zasnivaju na procentu sklerotičnih glomerula, stepenu hroničnih promena tubulointersticijuma i hroničnih promena na krvnim sudovima.

#### **1.2.2.2. Osobine primaoca**

Raniji gubitak funkcije presađenog bubrega kod starijih primaoca objašnjava se ne samo većom smrtnošću sa funkcionalnim kalemom, već i većim rizikom za HNA zbog veće učestalosti povišenog krvnog pritiska, hiperlipidemije i drugih komorbiditeta kod starijih primaoca. Primaoci crne rase imaju lošiji ishod transplantacije, što se povezuje kako sa imunološkim karakteristikama ove rase, tako i sa slabijom dostupnošću zdravstvenog sistema i većom zastupljenošću faktora rizika (22).

Perzistentna hiperlipidemija posle transplantacije nastaje zbog dejstva imunosupresivnih lekova, konkomitantne terapije, poremećaja glikoregulacije i proteinurije i negativno utiče na funkciju presađenog bubrega. Negativni efekti hiperlipidemije nastaju inflamatornim dejstvom i stimulacijom faktora rasta u zidovima krvnih sudova transplantiranog bubrega (23). Na funkciju presađenog bubrega utiču i drugi komorbiditeti kod primaoca kao što su infekcije, anemija, kardiovaskularne

bolesti, štetne navike kao što je pušenje, ali i saradnja bolesnika u pogledu režima ishrane i terapije (24).

Transplantacija bubrega mladih donora starijim primaocima ima za posledicu češći gubitak funkcionalnih organa zbog smrti primaoca. Racionalnije korišćenje organa dostupnih za transplantaciju se postiže usmerenom alokacijom. Tokom raspodele organa, u Sjedinjenim Američkim Državama se najkvalitetniji organi dodeljuju primaocima sa najdužim procenjenim posttransplantacionim preživljavanjem (25). U tom cilju se procenjuju godine dodatnog života koje primaoc dobija posle transplantacije u odnosu na očekivanu dužinu života bez transplantacije (26). Jedan od primera alokacionih modela koji su kreirani sa ciljem prevazilaženja disproporcije starosti donora i primaoca je Eurotransplantov seniorski program. U njemu se organi donora starijih od 65 godina dodeljuju nesenzibilisanim i ABO kompatibilnim primaocima iste starosti koji čekaju prvu transplantaciju i nalaze se u regionu donora, čime se skraćuje VHI i smanjuje rizik OFA. Međutim, rizik AO je povećan zbog alokacije bez prethodne HLA tipizacije i većeg stepena HLA nepodudarnosti donora i primaoca.

### **1.2.2.3. Ishemija organa**

Kvalitet transplantiranog bubrega zavisi od oštećenja koja nastaju tokom moždane smrti davaoca, za vreme eksplantacije, tokom hladne ishemije i postupka transplantacije.

Period ishemije organa obuhvata period tople ishemije (VTI), tokom koga organ ostaje bez dotoka krvi, a ćelijski metabolizam se odvija u punom obimu, kao i VHI tokom koga se organ ispira i čuva u rashlađenom rastvoru sa ciljem usporavanja ćelijskog metabolizma do transplantacije.

Određivanje vremena tople ishemije je neprecizno, zato što podaci kada je organ posle prekida cirkulacije rashlađen (primarna topla ishemija), ali i vremena kada je organ ponovo zagrejan do uspostavljanja protoka krvi (sekundarna topla ishemija) nisu pouzdani, pa je u upotrebi precizniji termin - ukupno vreme ishemije (UVI). Ono podrazumeva vreme između zatvaranja arterijske kleme u telu donora i otvaranja

arterijske kleme u telu primaoca. Kod donora bez srčane akcije UVI podrazumeva vreme od srčanog zastoja do reperfuzije organa posle transplantacije.

Način perfuzije organa (statička ili mašinska), vrsta i količina rastvora za ispiranje i trajanje UVI utiču na kvalitet transplantiranog bubrega (27).

Prestankom protoka krvi kroz bubrege, u ćelijama se smanjuje količina adenzin-trifosfata (ATP) i dolazi do smanjenja aktivnosti Na/K pumpe, što vodi ulasku Na u ćeliju i njenom bubrenju. Najveći deo rezervi ATP-a se utroši unutar prvih 4 časa od prestanka cirkulacije, pa se posle tog perioda ćelijski metabolizam usmerava u pravcu anaerobnog. U anaerobnom metabolizmu se nakupljaju laktati i povećava kiselost ćelije, što ima brojne posledice (27).

Tokom hladne prezervacije, koja se odigrava na temperaturi do 4°C, smanjenje brzine ćelijskog metabolizma umanjuje i odlaže posledice ishemije. Posle reperfuzije organa povećava se stvaranje reaktivnih kiseoničnih radikala i oksidativni stres (OS). Povećanje OS podstiče dodatne inflamatorne promene organa koje se nadovezuju na inflamaciju nastalu u telu donora tokom moždane smrti (28). Posle uspešne transplantacije OS se smanjuje, ali njegovo smanjenje kasni za reperfuzijom nekoliko sati i najizraženije je između prve i druge nedelje posle transplantacije (29). Tokom prve postransplantacione nedelje OS korelira sa funkcijom presađenog bubrega (30).

Reaktivni kiseonični radikali imaju ulogu signalnih i regulatornih molekula ćelijske proliferacije i diferencijacije, denaturišu nukleinske kiseline, ugljene hidrate, proteine i lipide i time izazivaju citotoksični efekat i potencijalne hronične histološke promene u bubregu poput atrofije, skleroze i fibroze. Prooksidantni milje aktivira inhibitor aktivatora plazminogena, zbog čega je smanjena aktivnost tkivnih metaloproteinaza i degradacija ekstracelularnog matriksa (31). Razvoj hroničnih promena u presađenom bubregu dovodi do gubitka peritubulskih kapilara, što pogoduje održavanju hipoksije.

Osim samog postupka transplantacije, imunosupresivna terapija, proteinurija, dijabetes, anemija, dislipidemija, hipertenzija i druga stanja koja su često pridružena kod transplantiranih bolesnika utiču na intenzitet OS.

Kao što je već istaknuto, HNA je jedan od vodećih uzroka gubitka presađenog bubrega, a svi pomenuti antigen-zavisni i antigen nezavisni faktori u manjoj ili većoj meri, pojedinačno ili u kombinaciji doprinose njenom ranijem ili kasnijem javljanju.

### **1.3. MOŽDANA SMRT I NJEN UTICAJ NA KVALITET ORGANA**

Moždana smrt predstavlja ekstenzivno i ireverzibilno oštećenje centralnog nervnog sistema zbog traume, cerebrovaskularnog insulta (hemoragijskog i ishemičnog tipa) ili anoksije. Među uzrocima moždane smrti, najnepovoljniji uticaj na ishod transplantacije bubrega ima cerebrovaskularni insult (32). Ukoliko je uzrok moždane smrti traumatski, ređe se javlja OFA i bolje je dugoročno preživljavanje presađenog bubrega (33).

Svi prethodno navedeni uzroci oštećenja centralnog nervnog sistema imaju za posledicu povećanje intrakranijalnog pritiska i kompresiju cerebralnih krvnih sudova. Protok krvi u ovim okolnostima se održava zahvaljujući cerebralnoj autoregulaciji. Kada intrakranijalni pritisak nadvlada prag autoregulacije, nastala ishemija stimuliše vazomotornu zonu moždanog stabla pa kao kompenzatorni mehanizam u cilju održavanja cerebralnog protoka dolazi do porasta srednjeg arterijskog pritiska i bradikardije. Moždano tkivo se nalazi u zatvorenom koštanom sistemu bez mogućnosti ekspanzije pa kao rezultat daljeg porasta intrakranijalnog pritiska dolazi do hernijacije moždanog stabla kroz foramen magnum. Neposredno posle hernijacije moždanog stabla nastaje „simpatička oluja“ koja se odlikuje ekscesivnim oslobađanjem adrenalina i noradrenalina sa simpatičkih nervnih završetaka. U ovom periodu se javlja porast krvnog pritiska i otpora u sistemske cirkulaciji, što ima za posledicu povećanu potrošnju kiseonika u srčanom mišiću. U perifernim organima moždano mrtve osobe je smanjen protok krvi, pa nastaju hipoksija i metabolička acidoza. Koncentracija adrenalina je 100-1000 puta veća od normalne i to povećanje je veće što je viši intrakranijalni pritisak i što brže nastaje njegov porast (34). Kateholamini izazivaju oštećenje srčanog mišića brojnim mehanizmima, koji osim hipoksije i direktne toksičnosti kateholamina podrazumevaju i promene u koronarnoj mikrocirkulaciji. U daljem toku moždane smrti nastaje vazoparetička faza sa gubitkom tonusa krvnih sudova i smanjenom srčanom funkcijom. Smanjenje tonusa u plućnoj cirkulaciji prethodi njegovom smanjenju u sistemske cirkulaciji, što je osnova za nastanak

neurogenog plućnog edema i porasta pritiska u levoj srčanoj pretkomori, pa nastaje subendokardna ishemija miokarda. Svi prethodno pomenuti mehanizmi imaju za posledicu hemodinamsku nestabilnost, koja je prisutna u 90% potencijalnih donora, a u oko 40% se održava uprkos primeni inotropna u visokoj dozi (35).

Hormonske promene tokom moždane smrti su uzrokovane disfunkcijom prednjeg i zadnjeg režnja hipofize. Kod oko 80% potencijalnih donora javlja se insipidni dijabetes, a kod 60% se registruje snižen nivo tireoidnih hormona. Oštećenje osovine hipotalamus-hipofiza praćeno je insuficijencijom nadbubrežnih žlezda, sa sniženom produkcijom kortizola. Potencijalni donori često imaju hiperglikemiju, koja nastaje kao rezultat smanjene sekrecije insulina i povećane sekrecije kontraregulatornih hormona, glukoneogeneze, insulinske rezistencije i infuzije rastvora glukoze (9).

Tokom moždane smrti nastaje sistemska inflamacija, čiji je uzrok prvenstveno oslobađanje inflamatornih citokina iz moždanog tkiva. Povećana permeabilnost crevnog zida kao rezultat ishemije ima za posledicu prelazak bakterija u cirkulaciju i endotoksemiju, što dodatno doprinosi sistemske inflamaciji (36). Inflamacija je izraženija zbog činjenice da moždana smrt inhibira parasimpatički tonus, pa kao posledica izostaje antiinflamatorni odgovor, koji je u normalnim okolnostima rezultat aktivacije holinergičkih receptora inflamatornih ćelija (37). Zbog sistemske inflamacije, u krvi potencijalnog donora je povišena koncentracija cirkulišućih citokina, kao što su interleukin 6 (IL-6), interleukin 10 (IL-10), faktor nekroze tumora alfa (TNF- $\alpha$ ), transformišući faktor rasta beta (TGF- $\beta$ ), monocitni hemotaktični protein-1 (MCP-1) i drugi, što omogućava ulazak inflamatornih ćelija u organe donora, uključujući i bubrege (38). Zbog toga se u bubregu kadaveričnih donora u većoj meri ekspimiraju adhezivni molekuli i HLA-DR antigeni u odnosu na bubrege živih donora. Organi donora sa većom ekspresijom aloantigena posle transplantacije indukuju češće epizode AO (39, 40). Moždana smrt izaziva i nespecifičnu inflamaciju bubrega koja nezavisno od aloreaktivnosti doprinosi oštećenju organa posle transplantacije. Inflamacija se povećava sa trajanjem moždane smrti i izraženija je u slučaju izraženije hemodinamske nestabilnosti potencijalnog davaoca. Ova nespecifična inflamacija povećava sklonost da se u bubregu potencijalnog donora posle transplantacije brže razvije HNA (41).

Oštećenja organa koja se javljaju tokom moždane smrti su makroskopski, a često i mikroskopski neprepoznatljiva. Ispoljene promene bubrežne funkcije u vidu porasta

serumskog kreatinina se javljaju kod 10-15% moždano mrtvih donora, što je značajno manje u odnosu na istu pojavu kod bolesnika u jedinicama intenzivnog lečenja (42).

### **1.3.1 Terapijski pristup kod potencijalnih donora tokom moždane smrti**

Umanjenje štetnih posledica moždane smrti održavanjem adekvatne hemodinamske stabilnosti, normalnih elektrolita, temperaturne homeostaze, ventilacije i korekcijom hormonskog disbalansa je glavni cilj terapije potencijalnog davaoca organa. Ovi terapijski postupci doprinose umanjenju oštećenja organa za transplantaciju (35). Nažalost, terapija potencijalnog donora se često započinje posle optimalnog vremena, čemu doprinosi i okolnost da se moždana smrt često dešava tokom noći i daleko od centra primaoca.

#### **1.3.1.1. Inotropi**

Hipotenzija je inicijalno prisutna kod oko 80% potencijalnih donora, a češće se javlja u okolnostima neprepoznate ili nelečene hipovolemije. Primena vazoaktivnih lekova je neophodna kada hemodinamska nestabilnost perzistira i pored adekvatne nadoknade volumena. Hipotenzija donora može uzrokovati srčani zastoj, koji utiče ne samo na slabiji kvalitet organa, već je i uzrok definitivnog gubitka značajnog broja potencijalnih donora.

Hemodinamska stabilnost kod čak 70-90% donora se pored održavanja adekvatnog volumena, postiže terapijom inotropima, a poželjna doza dopamina ili dobutamina je do 10 $\mu$ g/kg/min (43). Preporučena doza adrenalina i noradrenalina je manja od 0,05  $\mu$ g/kg/min.

Inotropna monoterapija kod donora bubrega najčešće podrazumeva primenu dopamina koja ima za rezultat smanjenje učestalosti OFA i time ređu potrebu za

posttransplantacionim dijalizama (44). Ovaj efekat je izraženiji u slučajevima dužeg VHI (45). Pored popravljivanja hemodinamskih parametara donora, dopamin deluje zaštitno na membranu tubulocita. Zahvaljujući strukturi molekula koji sadrži dihidroksi-fenolni prsten, dopamin štiti membranu tubulocita i smanjuje utrošak energije (46). Dopamin i drugi kateholamini osim hemodinamskih, imaju i imunomodulatorna dejstva. Primena dopamina kod donora u periodu od 3 do 6 sati posle dijagnoze moždane smrti utiče da se posle presađivanja bubrega u njemu registruju manje izražene inflamatorne promene (47). Efekti dopamina su dozno zavisni, a njegova duža primena kod donora pozitivno utiče na preživljavanje presađenog bubrega (48). Potreba za primenom dopamina u dozi većoj od  $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  upućuje na nepohodnu primenu inotropa u kombinaciji, što posle transplantacije doprinosi manjem broju epizoda AO, boljoj funkciji i preživljavanju presađenog bubrega (49).

### **1.3.1.2. Kortikosteroidi**

Kortikosteroidi (KS) imaju brojne uloge u organizmu kao što je regulacija metabolizma glukoze, formiranje kolagena, resorpciju soli i vode i efekte na imuni sistem. Tokom inflamacije, aktivirani makrofagi sekretuju interleukin 1 (IL-1), koji utiče na povećanje sekrecije adrenokortikotropnog hormona, što povećava sekreciju kortizola (50).

Na osnovu aktuelnih stavova, primena KS moždano mrtvim bolesnicima popravlja njihovu hemodinamiku i smanjuje potrebu za primenom inotropa (51). Na hemodinamske parametre potencijalnih donora posle primene KS pozitivno utiču povećana reapsorpcija natrijuma u bubregu i veća sekrecija kateholamina (52). Smanjena potreba za kardiotoksičnim inotropima, kao što je noradrenalin, stabilizuje srčanu funkciju, što posledično smanjuje ishemiju organa. Pozitivni efekti KS na plućnu funkciju ostvaruju se povećanjem resorpcije alveolarne tečnosti stimulacijom Na/K kanala u alveolarnom epitelu, što popravlja respiratornu funkciju koja je kod moždano mrtvih bolesnika kompromitovana zbog inflamacije i neurogenih faktora. Zahvaljujući povoljnim efektima na srčanu i plućnu funkciju potencijalnog donora, primena KS



smanjuje procenat neuspeha u njihovom održavanju, a time doprinosi i obezbeđivanju većeg broja kvalitetnijih organa za transplantaciju (53).

Antiinflamatorna uloga KS se ostvaruje sprečavanjem proliferacije T-limfocita, adhezije leukocita na vaskularni endotel i negativnim uticajem na sekreciju citokina (54). Pod uticajem KS se u organima potencijalnih donora smanjuje infiltracija polimorfonuklearnih leukocita, kao i ekspresija IL-6, MCP-1, TNF- $\alpha$ , komponenti komplementa i HLA antigena.

Pokazano je da primena KS donorima smanjuje učestalost primarne disfunkcije presađenog srca, dok je ovaj pristup kod bolesnika sa presađenom jetrom pokazao nekonzistentne rezultate (55, 56, 57).

Inicijalna iskustva sa davanjem KS donorima nisu pokazala povoljan uticaj na tromesečno preživljavanje presađenog bubrega (58). Pomenuta iskustva su bazirana na rezultatima manjih studija u kojima su KS korišćeni u kombinaciji sa drugim immunosupresivnim lekocima, najčešće ciklofosfamidom (59). Istovremeno, donorima su davane različita vrsta i doza KS, jednokratno ili kontinuirano, zbog čega ne postoji konzistentan stav o najefikasnijem načinu primene KS kod donora u pogledu obezbeđivanja kvalitetnijih organa i njihovog boljeg preživljavanja nakon transplantacije (60).

### **1.3.1.3. Tireoidni hormoni**

Snižena koncentracija tireoidnih hormona tokom moždane smrti utiče na pojavu anaerobnog metabolizma, akumulaciju laktata, smanjenu kontraktilnost miokarda i bradikardiju, što sve zajedno utiče na hemodinamiku potencijalnog donora. Zbog toga se preporučuje primena tri-jod-tironina 4 $\mu$ g u bolusu i kontinuirano 3 $\mu$ g na sat hemodinamski nestabilnim donorima, posebno kada je doza inotropa veća od 10 $\mu$ g/kg/min (50).

### **1.3.1.4. Vazopresin**

Nedostatak antidiuretskog hormona kod kadaveričnih donora je uzrok povećane osmolarnosti plazme i elektrolitskih poremećaja poput hipernatremije, hipokalemije, hipokalcemije i hipomagneziemije. Slični poremećaji kod kadaveričnog donora mogu

nastupiti zbog dejstva manitola, diuretika ili osmotske diureze kao posledice hiperglikemije, koje je potrebno isključiti pre započinjanja primene antidiuretskog hormona. Terapija insipidnog dijabetesa kod potencijalnog donora podrazumeva primenu arginin-vazopresina ili 1-dezamino-8-D arginin-vazopresina. Arginin-vazopresin deluje kako na V1, tako i V2 receptore, pa izaziva vazokonstrikciju i antidiuretski efekat, a 1-dezamino-8-D arginin-vazopresin deluje samo na V2 receptore, pa je njegov učinak isključivo antidiuretski. Primena arginin-vazopresina kod kadaveričnog donora smanjuje osmolarnost plazme i utiče na povećanje krvnog pritiska, čime se smanjuje potreba za inotropima (61).

### **1.3.1.5. Insulin**

Sekrecija insulina posle nastupanja moždane smrti se odigrava u 2 faze. Funkcija endokrinog pankreasa je u početku suprimirana, što je praćeno smanjenom tolerancijom glukoze i epizodama hiperglikemije, a u kasnijoj fazi dolazi do normalizacije insulinemije.

Nekorigovana hiperglikemija deluje toksično na pankreas, što je praćeno češćom ranom disfunkcijom ovog organa posle transplantacije, ali izaziva i osmotsku diurezu, čime pogoršava hipovolemiju i hemodinamsku nestabilnost donora sa potencijalnim uticajem na kvalitet organa, uključujući i bubrege. Zbog toga se kod potencijalnih donora savetuje primena insulina u infuziji u cilju održavanja euglikemije (62).

## **1.4. 8-HIDROKSI-DVA DEOKSIGUANOZIN**

Prooksidantni molekuli više stotina puta tokom svakog dana napadaju DNK molekule svake pojedinačne ćelije. Dejstvom OS na DNK u poziciji guanina, odnosno njegovog nukleozida guanozina nastaje 8-hidroksi-2-deoksiguanozin (8-OH-dG). Reparacija ovakvih oštećenja vrši se odstranjivanjem 8-OH-dG iz DNK molekula i prevencijom njegove inkorporacije u DNK molekule. Reparacioni enzimi koji učestvuju

u ovim procesima su 8-oksoguanin-DNK glikozilaza-1 i humani MutT homolog-1. Enzim 8-oksoguanin-DNK glikozilaza-1 cepa glikozidne i fosfodiesterne veze 8-OH segmenata od DNK molekula. Humanu MutT homolog-1 prevenira inkorporaciju 8-OH-guanozina u ćelijsku DNK hidrolizom 8-OH-deoksiguanozin trifosfata u 8-OH-deoksiguanozin monofosfat. Još uvek nema konsenzusa o broju produkata oksidacije purinskih i pirimidinskih baza koji perzistiraju u molekulu DNK, ali se procenjuje da broj rezidua 8-hidroksiguanina varira od 0,1 do 100 na 100 000 molekula guanina (63). 8-OH-dG osim prooksidantnog, ima i mutageni potencijal.

8-OH-dG se ekskretuje urinom. Dejstvom prooksidantnih molekula povećava se količina intracelularnog 8-OH-dG. Sa druge strane, količina intracelularnog 8-OH-dG se smanjuje sa povećanjem urinarne ekskrecije koja ukazuje na aktivnost mehanizama reparacije oštećenja DNK molekula. Zbog toga se najprecizniji odnos aktivnosti mehanizama reparacije DNK molekula i prooksidantnog dejstva dobija kombinacijom određivanja urinarne eliminacije i intracelularne koncentracije 8-OH-dG. Ograničenje određivanja urinarne ekskrecije je u tome što ona odražava i oksidaciju nekih molekula koji potiču iz prekursora DNK, kao što je deoksiguanozin-trifosfat. Sa druge strane, prednost određivanja 8-OH-dG u urinu je nezavisnost od ishrane i mogućnost standardizovanja urinarne ekskrecije prema ekskreciji kreatinina. U postupku određivanja koncentracije 8-OH-dG, on se formira izolacijom DNK molekula i hidrolizom, a njegovu elektrohemijsku detekciju olakšava veća sklonost oksidaciji u odnosu na guanin (66).

Kod zdravih ispitanika je zabeležena koncentracija 8-OH-dG u plazmi 10-15 pg/ml, u urinu 3-4 ng/ml i odnos ekskrecije 8-OH-dG i kreatinina 3,5-4 ng/mg (64). Izmerena serumna koncentracija zdravih ispitanika je 0,38-0,8 ng/ml (65). Posle primene antioksidanasa se paradoksalno registruje viša koncentracija 8-OH-dG u serumu zbog veće hidrolize molekula 8-OH-dG iz DNK molekula. Osim u serumu, određuje se i u drugim biološkim uzorcima kao što su saliva i cerebrospinalna tečnost.

Koncentracija 8-OH-dG je povećana u mnogim stanjima i oboljenjima, kao što su starenje, intoksikacije, maligniteti, neurodegenerativna oboljenja i dijabetes. Urinarna ekskrecija je povećana kod obolelih od cistične fibroze, a snižena kod obolelih od sistemskog eritemskog lupusa (66).

Serumska koncentracija 8-OH-dG je povišena u hroničnoj bubrežnoj slabosti, tokom čije evolucije progresivno raste, posebno kod starijih bolesnika i dijabetičara (67). U poređenju sa bolesnicima u predijaliznom stadijumu, dijalizni bolesnici imaju višu koncentraciju 8-OH-dG (68). Kod anemičnih bolesnika sa hroničnom bubrežnom slabošću, 8-OH-dG negativno korelira sa koncentracijom hemoglobina, a tokom lečenja eritropoetinom pozitivno korelira sa primenjenom dozom eritropoetina (69). U poređenju sa bolesnicima lečenim peritoneumskom dijalizom, hemodijalizni bolesnici imaju višu serumsku koncentraciju 8-OH-dG, a ona je i prediktor mortaliteta u ovoj podgrupi dijaliznih bolesnika (70). Malnutricija i inflamacija kod hemodijaliznih bolesnika ne koreliraju sa koncentracijom 8-OH-dG, a nije potvrđena ni povezanost 8-OH-dG sa primenjenom dozom dijalize.

Tokom i posle postupka transplantacije bubrezi su izloženi OS zbog ishemije, reperfuzije, imunosupresivne terapije, kao i komplikacija kod primaoca poput infekcija, epizoda AO i HNA. Serumska koncentracija 8-OH-dG se povećava u prvim satima posle reperfuzije presađenog bubrega, posle čega se smanjuje, a ovo smanjenje korelira sa oporavkom funkcije presađenog bubrega i manjom verovatnoćom AO (71). Osim negativnog efekta na funkciju presađenog bubrega, OS utiče i na druge komplikacije kod primaoca, kao što su metabolički sindrom, kardiovaskularni morbiditet i pojava tumora, koji su višestruko češći nego u opštoj populaciji.

## **1.5. NUKLEARNI FAKTOR KAPA B**

Transkripcioni faktor nuklearni faktor kapa B (NF- $\kappa$ B) obuhvata grupu proteina kojoj pripadaju NF- $\kappa$ B1 (p50/p105), NF- $\kappa$ B2 (p52/p100), RelA (p65), RelB i c-Rel. Ovi proteini formiraju homodimere i heterodimere. Najčešći heterodimer sadrži subjedinice p50 ili p52 u kombinaciji sa subjedinicom p65 u kojoj se nalazi domen odgovoran za indukciju gena. Aktivacija NF- $\kappa$ B nastaje fosforilacijom, posle čega se povećava ekspresija adhezivnih molekula i proinflamatornih gena, kao što su geni odgovorni za sintezu TNF- $\alpha$ , interleukina 1 beta (IL-1 $\beta$ ), IL-6 i interleukina 8 (IL-8). Različiti NF- $\kappa$ B

proteini imaju različite uloge, a njihova ekspresija je specifična za mesto nastanka i vrstu stimulusa (72). Interreakcija trombina i subjedinice p65 reguliše ekspresiju intercelularnog adhezivnog molekula-1 (ICAM-1) na endotelnim ćelijama. Pod uticajem IL-1 i TNF- $\alpha$ , dolazi do aktivacije heterodimera p50 i p65, a pod uticajem IL-10 do njihove supresije. Transkripcioni faktor NF- $\kappa$ B je regulator inflamacije tokom infekcije i oštećenja tkiva koja nastaju dejstvom neinfektivnih noksi.

Inaktivan molekul NF- $\kappa$ B se nalazi u kompleksu sa inhibitorima kapa B (I $\kappa$ B) u citoplazmi (73). Kortikosteroidi povećavaju koncentraciju I $\kappa$ B, što ima za posledicu nakupljanje inaktivnog oblika NF- $\kappa$ B u citosolu i smanjenu sintezu proinflamatornih citokina. Dodatni mehanizam dejstva KS na inhibiciju NF- $\kappa$ B je kompeticija između glukokortikoidnog receptora i NF- $\kappa$ B za zajedničke koaktivatore (73).

Serumska koncentracija NF- $\kappa$ B kod ljudi je određena u malom broju istraživanja koja potvrđuju da je ona povišena u infektivnim i malignim oboljenjima (74, 75). U serumu potencijalnih donora je povišena koncentracija proinflamatornih citokina, kao što je IL-6 i ona pozitivno koreliše sa tkivnom ekspresijom NF- $\kappa$ B (76). Tokom ishemije i inflamacije koja prati transplantaciju, NF- $\kappa$ B aktivira MCP-1, što povećava infiltraciju monocita i makrofaga u presađenim organima, uključujući i bubreg. Povećana ekspresija NF- $\kappa$ B u presađenom bubregu se registruje 30-60 minuta posle reperfuzije, a povećana ekspresija MCP-1 posle 2 sata. Ekspresija MCP-1 perzistira samo 24 sata, ali infiltracija monocita i makrofaga koje nastaju kao posledica ove ekspresije su prisutne više dana od reperfuzije (77).

## **1.6. TROMBOSPONDIN - 1**

Trombospondin-1 (TSP1) je matricelularni glikoprotein, prvobitno izolovan iz trombocita, a prva od njegovih prepoznatih uloga je bila u procesu koagulacije (78). Pripada porodici trombospondinskih molekula zajedno sa trombospondinom 2 (TSP-2), trombospondinom 3 (TSP-3), trombospondinom 4 (TSP-4) i trombospondinom 5 (TSP-5). Funkcija TSP-1 je pleotropna i odnosi se na procese angiogeneze, ćelijske proliferacije, adhezije i migracije. Osim trombocita, u fiziološkim uslovima ga sekretuju

i druge ćelije, kao što su endotelne ćelije, fibroblasti, adipociti, glatkomišićne ćelije, monociti i makrofagi.

U ekstracelularnom matriksu, TSP-1 nema strukturnu, već regulatornu ulogu koju ostvaruje vezivanjem za proteoglikane, membranske proteine i druge proteine matriksa. Heterogene biološke aktivnosti TSP-1 se ostvaruju zahvaljujući specifičnosti njegovih domena, kao što su N-terminalni, domen sličan prokolagenu, domeni slični properdinu, faktorima rasta, domeni osetljivi na kalcijum i C terminalni globularni domen. Raznovrsnost domena TSP-1 omogućava vezivanje za različite receptore kao što su heparin sulfat, integrini, CD36 i CD47 receptori. Antiangiogena svojstva TSP-1 se dominantno ostvaruju proapoptičkim dejstvom na endotelne ćelije vezivanjem za CD36 receptor preko strukturnih homologih domena. Među predstavnicima trombospondinskih molekula domene za vezivanje CD36 receptora poseduju TSP-1 i TSP-2 (79).

TSP-1 je glavni aktivator TGF- $\beta$  i jedini predstavnik trombospondinskih molekula koji ima ovu ulogu. Zajedno sa TGF- $\beta$  učestvuje u reparaciji oštećenja tkiva i zarastanju rana, stvaranju ekstracelularnog matriksa i regulaciji imunog odgovora. Aktivacija TGF- $\beta$  se ostvaruje sinhronim vezivanjem TSP-1 za protein latentnog stanja (LAP) i TGF- $\beta$  čime se formira aktivni kompleks LAP–TSP-1–TGF- $\beta$ . Time se izazivaju prostorne promene molekula TGF- $\beta$ , koje omogućavaju vezivanje TGF- $\beta$  za receptor. LAP je značajan za funkciju TGF- $\beta$ , ali ima i ulogu nezavisnu od TGF- $\beta$ , kao što je uloga u stimulaciji monocitne hemotakse u oštećeno tkivo (80). Vezivanjem za CD47 receptor, TSP-1 inhibira sintezu azot-oksida (NO), čime reguliše vazodilataciju i hemotaksu. Ovu svoju ulogu TSP-1 ostvaruje i kada je prisutan u fiziološkim koncentracijama (81). Vezivanjem za CD36 receptor na endotelnim ćelijama, TSP-1 kontroliše protok krvi u inflamiranom tkivu, a vezivanjem za CD36 i CD47 receptor, umanjuje adheziju i aktivaciju leukocita i endotelnih ćelija u inflamiranom tkivu, čime inhibira angiogenezu. Imunoregulatorna uloga TSP-1 se ostvaruje njegovim vezivanjem za antigen-prezentujuće ćelije, čime se smanjuje sekrecija proinflamatornih, a povećava sekrecija antiinflamatornih citokina (82, 83).

Aktivnost TSP1 je zavisna od brojnih lokalnih faktora sredine, pa povećana koncentracija glukoze izaziva povećanu ekspresiju TSP-1 (84). Intracelularna

koncentracija kalcijuma reguliše funkciju TSP-1 modifikujući njegovo vezivanje za proteine matriksa (85).

U plazmi zdravih ispitanika, TSP-1 je prisutan u koncentraciji 100-200 ng/ml (86). Ekspresija TSP-1 je povišena u različitim oboljenjima i patološkim stanjima, kao što su kardiovaskularne bolesti, gojaznost i insulinska rezistencija (87). Sa druge strane, kod bolesnika sa hroničnom srčanom slabošću koncentracija serumskog TSP-1 je snižena (88). Hipoksija je stimulus za sekreciju TSP-1 u tubulskim ćelijama bubrega, a njegova ekspresija je maksimalna posle 3 sata od nastanka ishemije (89). U ishemiji koja prati transplantaciju, ekspresija TSP-1 korelira sa težinom ishemije i ima ulogu u reparaciji tkiva bubrega posle reperfuzije (90, 91).

## 2. CILJEVI

- Ispitati uticaj primene indikatora efikasnosti na unapređenje programa kadaverične transplantacije bubrega u Kliničkom centru Srbije
- Ispitati uticaj primene kortikosteroidne terapije potencijalnim donorima neposredno nakon dijagnostikovanja moždane smrti na učestalost odložene funkcije presađenog bubrega, epizoda akutnih odbacivanja i funkcije presađenog bubrega na kraju 1, 3, 6 i 12 meseca nakon transplantacije
- Ispitati uticaj primene kortikosteroidne terapije primenjene u vreme moždane smrti potencijalnog donora organa na serumsku koncentraciju 8OH-dG, NF- $\kappa$ B i TSP 1 kako kod donora, tako i kod primaoca bubrega
- Ispitati povezanost koncentracija 8OH-dG, NF- $\kappa$ B i TSP-1 i kod donora i kod primaoca sa kliničkim tokom nakon transplantacije bubrega
- Ispitati uticaj demografskih, kliničkih i laboratorijskih parametara donora i primaoca na ishod transplantacije bubrega



### **3. MATERIJAL I METODE**

Prospektivna interventna studija je sprovedena u Centralnoj aseptičnoj jedinici intenzivne nege Urgentnog Centra Kliničkog centra Srbije i Centru za transplantaciju bubrega Urološke klinike Kliničkog Centra Srbije u periodu 2010-2013 godine. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

#### **3.1. ISPITANICI**

##### **3.1.1. Kadaverični davaoci**

U program kadaverične transplantacije bubrega u periodu od januara 2010. do decembra 2012. godine je uključeno 172 uzastopna potencijalna davaoca bubrega. Potencijalnim davaocem je definisan bolesnik sa potvrđenom strukturnom lezijom centralnog nervnog sistema, na mehaničkoj ventilaciji bez spontanog disanja, ugašenih refleksa moždanog stabla i bez medicinskih kontraindikacija za donaciju organa u vreme prepoznavanja. Moždana smrt je dijagnostikovana prema „Pravilniku o medicinskim kriterijumima, načinu i postupku utvrđivanja smrti lica čiji se deo tela može uzeti radi presađivanja” iz 2005 godine, objavljenom u Službenom glasniku Republike Srbije broj 31/2005, a na osnovu 3 klinička pregleda neurologa u periodu od najmanje 6 sati i potvrdnog testa poput elektroencefalografije, transkranijalnog doplera ili cerebralne angiografije. Moždana smrt je potvrđena kod 163 potencijalna davaoca.

U periodu istraživanja su iz Protokola primljenih bolesnika u centralnu aseptičnu jedinicu intenzivne nege Urgentnog centra Kliničkog centra Srbije i Protokola programa kadaverične transplantacije Kliničkog centra Srbije prikupljeni podaci o svim bolesnicima primljenim u jedinicu intenzivnog lečenja, broju smrtnih ishoda, broju prepoznatih potencijalnih donora bubrega, broju aktuelnih donora, broju neuspelih održavanja potencijalnih donora, naknadno otkrivenim medicinskim kontraindikacijama i broju donora čije porodice nisu dale saglasnost za donaciju organa. Praćena je

efikasnost programa kadaverične transplantacije na osnovu tri vrste indikatora: indikatori donorskog potencijala (procenat potencijalnih donora od primljenih bolesnika, procenat potencijalnih donora od umrlih bolesnika i broj potencijalnih donora po broju bolničkih kreveta), indikatori koji ukazuju na potrebu za preduzimanjem mera unapređenja programa (procenat izgubljenih potencijalnih donora zbog neuspelog održavanja, naknadnih medicinskih kontraindikacija, tehničke nemogućnosti potvrde moždane smrti i odbijanja porodice potencijalnog donora da se saglasi sa donacijom organa) i indikatori efikasnosti programa (odnos broja aktuelnih donora i ukupnog broja primljenih bolesnika, broja aktuelnih donora i broja bolesnika kod kojih je potvrđena moždana smrt i broja aktuelnih donora prema broju bolničkih kreveta).

Praćenje 163 potencijalna donora kod kojih je potvrđena moždana smrt je podrazumevalo održavanje bilansa tečnosti, praćenje elektrokardiograma, satne diureze i telesne temperature. Elektroliti u serumu su određivani na 4-6 sati, a nadoknada volumena je prilagođena održavanju koncentracije serumskog natrijuma do 160 mmol/l. Diureza se održavala iznad 0.5 ml/kg/h, a telesna temperatura između 36°C i 37°C. Prva grupa od 73 uzastopna potencijalna donora je u vreme moždane smrti primala standardnu terapiju koja je podrazumevala nadoknadu volumena, korekciju anemije, elektrolitnog i acido-baznog disbalansa, popravljavanje poremećaja koagulacije, održavanje telesne temperature i diureze. Primenu dopamina je započinjala u slučaju adekvatne volemije i sistolnog krvnog pritiska ispod 100 mmHg u početnoj dozi od 5µg/kg/min. Druga grupa od 90 uzastopnih potencijalnih donora je osim standardne terapije primila i 500 mg metil-prednizolona (MP) u kontinuiranoj infuziji u vreme moždane smrti. Uzorci krvi za određivanje serumske koncentracije 8-OH-dG, TSP-1 i NF-κB potencijalnih donora su uzeti neposredno posle potvrde moždane smrti i posle 3 sata. Aktuelnim donorom smatran je bolesnik kod koga je u daljem postupku dobijena saglasnost porodice za donaciju bubrega. Rezultat uspešne konverzije potencijalnih u aktuelne donore je bio 61 aktuelni donor bubrega, od kojih je 37 primilo standardnu terapiju, a 24 aktuelna donora je u vreme moždane smrti pored standardne terapije primilo i 500 mg MP.

U sledeću fazu istraživanja uključeni su aktuelni donori bubrega mlađi od 70 godina, koji nemaju dijabetes melitus, kod kojih nije registrovan privremeni prestanak srčanog rada, praćeni manje od 24 sata do eksplantacije, očuvanom bubrežnom

funkcijom u vreme prijema i čiji organi su transplantirani u Kliničkom centru Srbije. U prvoj grupi je bilo 21 aktuelnih donora bubrega koji su zadovoljavali prethodno navedene kriterijume, a u drugoj grupi je bilo 16. Prikupljeni su podaci o starosti donora, polu, indeksu telesne mase, uzroku smrti, istoriji hipertenzije, vremenu moždane smrti, krvnom pritisku i trajanju inotropne terapije. Kriterijumi marginalnog donora su bili u skladu sa standardnom definicijom (16).

Bubrežna funkcija donora je praćena merenjem koncentracije serumskog kreatinina na prijemu, zatim najmanje jednom dnevno do terminalnog kreatinina, što podrazumeva njegovu vrednost u vreme eksplantacije organa. Uzorci seruma za određivanje koncentracije 8-OH-dG, TSP-1 i NF- $\kappa$ B ovih 37 aktuelnih donora bubrega su obrađeni, zamrznuti na -80C i sačuvani do određivanja, dok su ostali uzorci odbačeni.

### **3.1.2. Primaoci**

Izbor primaoca vršen je sa nacionalne liste čekanja za transplantaciju bubrega na osnovu lokalnog protokola o alokaciji Nefrološke klinike Kliničkog centra Srbije. Kriterijumi uključenja za primaoce su bili starost > 16 godina, nedijabetičari i PRA < 30%. Istraživanje je obuhvatilo 60 primaoca koji su transplantirani u Centru za transplantaciju bubrega Kliničkog centra Srbije podeljenih u dve grupe od 30 bolesnika. Prvoj grupi od 30 primaoca su dodeljeni organi donora lečenih standardnim protokolom, a drugoj grupi organi donora kod kojih je primenjen protokol sa KS. Za svaku transplantaciju evidentirani su VHI i HLA podudarnost.

Podaci o primaocu su podrazumevali starost, pol, osnovnu bubrežnu bolest, učestalost OFA i AO, epizode infekcije i funkciju alografta. Funkcija alografta je praćena godinu dana od transplantacije određivanjem koncentracije serumskog kreatinina, klirensa kreatinina i proteinurije. Oporavak funkcije alografta je definisan vremenom od transplantacije kada je prvi put registrovan serumski kreatinin manji od 150  $\mu$ mol/l pod uslovom da do kraja perioda praćenja nije bilo pogoršanja funkcije. Serumaska koncentracija 8-OH-dG, TSP-1 i NF- $\kappa$ B primaoca je određena pre transplantacije, jedan, deset i dvadeset dana posle transplantacije. Dijagnoza AO je postavljena biopsijom ili je bila zasnovana na pogoršanju funkcije alografta koje se popravlja posle primene visokih doza kortikosteroida. Definicija OFA se odnosila na potrebu za hemodijalizom tokom prve dve nedelje od transplantacije. Svi primaoci su

dobijali istu imunosupresivnu terapiju, koja se odnosila na KS, preparate mikofenolične kiseline i takrolimus.

## **3.2. BIOHEMIJSKE METODE**

Standardne biohemijske analize su urađene na aparatu Olympus AU 2700 analyzer (Beckman Coulter, Hamburg, Germany).

### **3.2.1. Određivanje Trombospondina - 1**

Za određivanje TSP-1 korišćen je Quantikine, humani trombospondin-1 imunoesej (R&D Systems Inc., Minneapolis, MN, USA) za određivanje TSP-1 u supernatantima ćelijskih kultura, serumu, plazmi, salivi i humanom mleku. Raspon detekcije kita je 7,81-500 ng/ml, senzitivnost 0,944 ng/ml.

### **3.2.2. Određivanje NF- $\kappa$ B**

Za određivanje NF- $\kappa$ B korišćen je Nuclear factor kappa B ELISA kit (Antibodies online, USA), za određivanje koncentracija u serumu, plazmi i supernatantima ćelijskih kultura. Raspon detekcije kita je 0,312-20 ng/ml, senzitivnost 0,078 ng/ml.

### 3.2.3. Određivanje 8 -hidroksi dvadeoksiguanozina

Za određivanje serumske koncentracije 8-OH-dG je korišćen komercijalni kit Highly Sensitive 8-OH-dG Check (Jaica Biotech, Japan). Raspon detekcije kita je 0,1-10 ng/ml.

## 3.3. STATISTIČKA METODOLOGIJA

Korišćene su metode deskriptivne i analitičke statistike, a za poređenje vrednosti testovi parametrijske i neparametrijske statistike. Deskriptivna statistika je korišćena da se prikažu karakteristike analiziranih grupa po osnovnim demografskim, biohemijskim i kliničkim karakteristikama. Atributivna obeležja su upoređena korišćenjem  $\chi^2$  testa i testom proporcije. Kao pokazatelji odnosa medju grupama za statističko opisivanje kod kontinuiranih obeležja korišćene su i analizirane mere varijabiliteta statističkih serija, intervali varijacije i standardna devijacija. Od mera centralne tendencije korišćena je aritmetička sredina, a kada su u pitanju podaci čija serija odstupa od normalne raspodele određena je medijana. Za poređenje kategorijalnih varijabli je korišćen  $\chi^2$  test a za poređenje kontinuiranih varijabli su korišćeni Studentov t-test, ANOVA test i Kruskal Wallisov test. Za ispitivanje međusobne povezanosti parametara je korišćena linearna korelacija izražena Pirsonovim koeficijentom.

Za procenu faktora rizika povezanih sa ishodom transplantacije korišćeni su Cox-ova regresiona i logistička regresiona analiza, kao i linearna regresiona analiza za kontinuirana obeležja. Kaplan-Meierova kumulativna verovatnoća je korišćena za definisanje verovatnoće događaja u periodu praćenja. Diskriminaciona sposobost vrednosti NF- $\kappa$ B za nastanak AO presađenog bubrega je ispitivana upotrebom ROC krive (engl. termin „receiver operating characteristic“) i c statistike. Po definiciji, slučajna klasifikacija merenih vrednosti daje površinu ispod ROC krive od 0,50, dok savršenoj klasifikaciji odgovara površina od 1,00.

Verovatnoća alfa greške od 0,05 i manja je smatrana značajnom. Statistička obrada i analiza urađena je u programima SPSS verzije 22.0 (SPSS Inc., Chicago IL, USA).

## 4. REZULTATI

### 4.1. EFIKASNOST PROGRAMA KADAVERIČNE

#### TRANSPLANTACIJE BUBREGA U PERIODU 2010-2012. g.

Da bi sproveli interventnu studiju sa primenom KS davaocima bubrega, jedan od preduslova je bilo povećanje broja potencijalnih davaoca, čemu je doprinelo praćenje efikasnosti programa kadaverične transplantacije bubrega. Praćenje indikatora donorskog potencijala je pokazalo da se procenat potencijalnih donora od ukupnog broja primljenih bolesnika nije značajno razlikovao u periodu istraživanja od 2010. do 2012. godine. U Centralnoj jedinici intenzivne nege Urgentnog Centra Kliničkog centra Srbije 2010. godine je primljeno 773 bolesnika, a smrtni ishod je registrovan kod 376. Broj primljenih bolesnika je tokom 2011 godine ostao približno isti, kao i broj smrtnih slučajeva. Nešto manji broj primljenih i umrlih bolesnika je registrovan u 2012. godini. Među umrlim bolesnicima, tokom 2010. godine je prepoznato 69, a sledeće 2 godine 50 i 53 potencijalna donora bubrega, odnosno 172 tokom trogodišnjeg praćenja (Tabela 1).

Tabela 1. Indikatori donorskog potencijala 2010-2012

	2010.	2011.	2012.	$\chi^2$	p
PD/P x100	(69/773) 8,9%	(50/761) 6,5%	(53/740) 7,1%	3,297	0,192
PD/U x100	(69/376) 18,3%	(50/371)13,4%	(53/358)14,8%	3,145	0,207
PD/BK	(69/13) 5,3	(50/13) 3,8	(53/13) 4,0	3,807	0,249

PD – ukupan broj potencijalnih davaoca, P – broj primljenih bolesnika, U – broj umrlih bolesnika, BK – broj bolničkih postelja

Praćenje indikatora koji ukazuju na eventualne nedostatke programa kadaverične transplantacije i identifikuju oblasti u kojima je potrebno sprovesti korektivne postupke je bilo neophodno za uspešnu konverziju potencijalnih u aktuelne davaoce. Moždanu smrt nije bilo moguće potvrditi iz tehničkih razloga kod ukupno 9 bolesnika, po 3 u svakoj godini. Kod sedam potencijalnih davaoca su ustanovljene medicinske kontraindikacije za davalastvo, kod 3 u 2010. i 4 u 2012. godini. Neuspešno su održavana 4 potencijalna davaoca, 3 u 2010. godini i 1 u 2011. godini. Sedam potencijalnih davaoca nije imalo dostupnih članova porodice, pa je obavljeno 145 razgovora u svrhu dobijanja saglasnosti za donaciju bubrega. Od 145 porodica sa kojima je obavljen razgovor, 84 (57,9%) nije dalo saglasnost za donaciju (Tabela 2). Od 84 potencijalna donora kod kojih nije dobijena saglasnost porodice za donaciju organa, 27 je pripadalo prvoj, a 57 drugoj grupi.

Tabela 2. Indikatori mera za poboljšanje programa kadaverične transplantacije bubrega 2010-2012

	2010	2011	2012	$\chi^2$	p
NO/PD x100	3/69 (4,3%)	1/50 (2%)	0/53 (0%)	2,527	0,282
MK/PdDx100	3/69 (4,3%)	0/50 (0%)	4/53 (7,5%)	3,776	0,151
MS/PDx100	3/69 (4,3%)	3/50 (6%)	3/53 (5,6%)	0,188	0,910
PO/PI	28/58 (48,3%)	30/45 (66,7%)	26/42 (61,9%)	3,901	0,142

NO - neuspeh održavanja potencijalnog donora, PD – broj potencijalnih donora, MK – broj potencijalnih donora izgubljen zbog medicinskih kontraindikacija, MS – broj potencijalnih davaoca kod kojih nije potvrđena moždana smrt, PO – porodica je odbila donaciju organa, PI – broj upitanih porodica



Indikatori efikasnosti programa kadaverične transplantacije ukazuju da je broj aktuelnih davaoca bio 45,4% od broja bolesnika kod kojih je potvrđena moždana smrt u 2010 godini, 31,9% u 2011 godini i 32,0% u 2012. godini. Indikatori efikasnosti se nisu razlikovali tokom analiziranih godina (Tabela 3).

Tabela 3. Indikatori efikasnosti programa kadaverične transplantacije bubrega

	2010	2011	2012	$\chi^2$	p
AD/P x100	(30/773) 3,9%	(15/761)1,9%	(16/740) 2,1%	6,496	0,039
AD/MSx100	(30/66) 45,4%	(15/47) 31,9%	(16/50) 32,0%	3,055	0,218
AD/BK	(30/13) 2,3	(15/13) 1,1	(16/13) 1,2	7,856	0,021

AD – ukupan broj aktuelnih donora, P – broj primljenih bolesnika, MS – broj bolesnika kod kojih je potvrđena moždana smrt, BK – broj bolničkih postelja

#### 4.1.1. Osnovni podaci o davaocima bubrega

Od 61 aktuelnog davaoca bubrega 37 je pripadalo prvoj, a 24 drugoj grupi. Od 37 aktuelnih davaoca koji su primili standardnu terapiju, jedan je bio stariji od 70 godina, kod 6 aktuelnih davaoca je registrovan povišen serumski kreatinin u vreme prijema, 4 je imalo privremen srčani zastoj, a kod 5 je vreme do eksplantacije bilo duže od 24 sata, pa je u daljem istraživanju ostao 21 aktuelni davaoc (grupa 1). Među 24 aktuelna davaoca koji su osim standardne terapije primili MP, 3 davaoca su imali privremeni srčani zastoj i kod 5 je vreme do eksplantacije bilo duže od 24 sata, pa je u daljem istraživanju ostalo 16 aktuelnih davaoca (grupa 2).

U Tabeli 4 su prikazani demografski i klinički podaci ispitivanih grupa donora. Grupe se nisu razlikovale po starosti, polu, indeksu telesne mase i uzroku smrti. U grupi jedan je bilo 13 (61,9%) ECD donora, a u drugoj grupi 10 (62,5%), što nije predstavljalo značajnu razliku.

Tabela 4. Demografske i kliničke osobine ispitivanih grupa davaoca

		Grupa 1 (N=21)		Grupa 2 (N=16)		p
Starost donora (godine)		53,3±14,2		50,7±15,3		ns
Muški pol, n (%)		8	(38,1%)	8	(50,0%)	ns
Marginalni donori, n (%)		13	(61,9%)	7	(43,7%)	ns
Hipertenzija donora, n (%)		6	(28,6%)	6	(37,5%)	ns
BMI (kg/m <sup>2</sup> )		25,8±2,8		25,0±5,3		ns
Uzrok smrti donora	CVI	14	(66,7%)	12	(75,00%)	ns
	Trauma	7	(33,3%)	4	(25,00%)	

BMI: indeks telesne mase; CVI: cerebrovaskularni insult

U Tabeli 5 je prikazano trajanje hospitalizacije, vreme od dijagnoze moždane smrti i ukupno vreme primene inotropnih lekova do eksplantacije. Nijedan od pomenutih parametara se nije statistički značajno razlikovao između prve i druge grupe davaoca.

Tabela 5. Prosečna dužina hospitalizacije, trajanje moždane smrti i primene inotropna u ispitivanim grupama

	Grupa 1 (N=21)	Grupa 2 (N=16)	p
	$\bar{x}\pm SD$	$\bar{x}\pm SD$	
Vreme hospitalizacije (dani)	2,0±2,2	1,4±1,0	ns
Vreme moždane smrti (sati)	6,6±4,4	5,2±2,1	ns
Vreme inotropne potpore (sati)	8,2±6,6	8,1±2,4	ns

Prosečne vrednosti kreatinina u serumu na prijemu, kreatinina u vreme eksplantacije i maksimalnog kreatinina tokom hospitalizacije se nisu značajno razlikovale između ispitivanih grupa davaoca. Međutim, prosečna koncentracija serumskog kreatinina u vreme eksplantacije je bila viša za oko 40% u odnosu na

serumsku koncentraciju kreatinina u vreme prijema u bolnicu. Donori druge grupe su imali statistički značajno višu koncentraciju serumskih albumina ( $p < 0,05$ ), a koncentracije natrijuma u serumu i hemoglobina se nisu značajno razlikovale između ispitivanih grupa donora (Tabela 6).

Tabela 6. Laboratorijske analize donora prve i druge grupe

	Grupa 1(N=21)	Grupa 2(N=16)	p
	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	
Kreatinin na prijemu ( $\mu\text{mol/l}$ )	75,5 $\pm$ 19,7	68,5 $\pm$ 16,82	ns
Terminalni kreatinin ( $\mu\text{mol/l}$ )	101,4 $\pm$ 35,3	99,13 $\pm$ 48,63	ns
Maksimalni kreatinin ( $\mu\text{mol/l}$ )	124,9 $\pm$ 47,1	113,0 $\pm$ 69,82	ns
Albumin (g/l)	33,0 $\pm$ 6,0	38,6 $\pm$ 6,7	<0,05
Natrijum na prijemu (mmol/l)	140,2 $\pm$ 6,1	142,1 $\pm$ 8,9	ns
Natrijum maksimalni ( mmol/l)	155,8 $\pm$ 9,9	150,6 $\pm$ 41,3	ns
Hemoglobin (g/l)	125,5 $\pm$ 23,3	137,0 $\pm$ 23,5	ns

Davaoci druge grupe su imali viši srednji arterijski pritisak ( $p < 0,05$ ), maksimalan sistolni krvni pritisak ( $p < 0,05$ ) i maksimalan dijastolni krvni pritisak ( $p < 0,05$ ) u odnosu na davaoce prve grupe (Tabela 7).

Tabela 7. Hemodinamski parametri donora u ispitivanim grupama

Arterijski pritisak	Grupa 1 (N=21)	Grupa 2 (N=16)	p
	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	
Maksimalni sistolni (mmHg)	162,0 $\pm$ 28,8	180,2 $\pm$ 39,4	<0,05
Maksimalni dijastolni (mmHg)	90,0 $\pm$ 17,2	107,6 $\pm$ 25,6	<0,05
Minimalni sistolni (mmHg)	81,6 $\pm$ 22,5	91,9 $\pm$ 19,6	ns
Minimalni dijastolni (mmHg)	49,9 $\pm$ 14,1	56,3 $\pm$ 12,2	ns
Srednji (mmHg)	87,4 $\pm$ 15,3	100,0 $\pm$ 16,0	<0,05

Od 21 davaoca prve grupe uzeto je 42 bubrega, ali je 12 odbačeno na osnovu makroskopske procene hirurga ili je dodeljeno primaocima van lokalnog centra. Od 16 davaoca druge grupe je eksplantirano 32 bubrega, ali je jedan organ proglašen neprihvatljivim za transplantaciju na osnovu makroskopskog izgleda, a jedan je dodeljen primaocu drugog transplantacionog centra.

#### **4.1.2. Osnovni podaci o primaocima bubrega**

Ispitivanjem je obuhvaćeno 60 primaoca bubrega prosečne starosti  $47,1 \pm 10,4$  godina, od kojih je 41 bilo muškog pola. Primaoci su podeljeni u dve grupe sa po 30 ispitanika na osnovu toga da li su dobili bubreg od davalaca koji su primili standardnu terapiju održavanja (prva grupa) ili su pored standardne terapije primili i KS (druga grupa). Prosečna starost primaoca se nije značajno razlikovala u ispitivanim grupama ( $45,3 \pm 10,4$  vs  $49,0 \pm 10,2$  godina). Grupe primaoca se nisu razlikovale ni u pogledu učestalosti polova, osnovne bubrežne bolesti i HLA podudarnosti sa donorima. Vreme hladne ishemije u prvoj grupi je bilo  $18,8 \pm 3,5$  sati, a u drugoj  $18,8 \pm 3,8$  sati. Učestalost OFA i infekcija posle transplantacije se takođe nisu značajno razlikovale među ispitivanim grupama, ali su primaoci druge grupe imali značajno manju učestalost AO (Tabela 8).

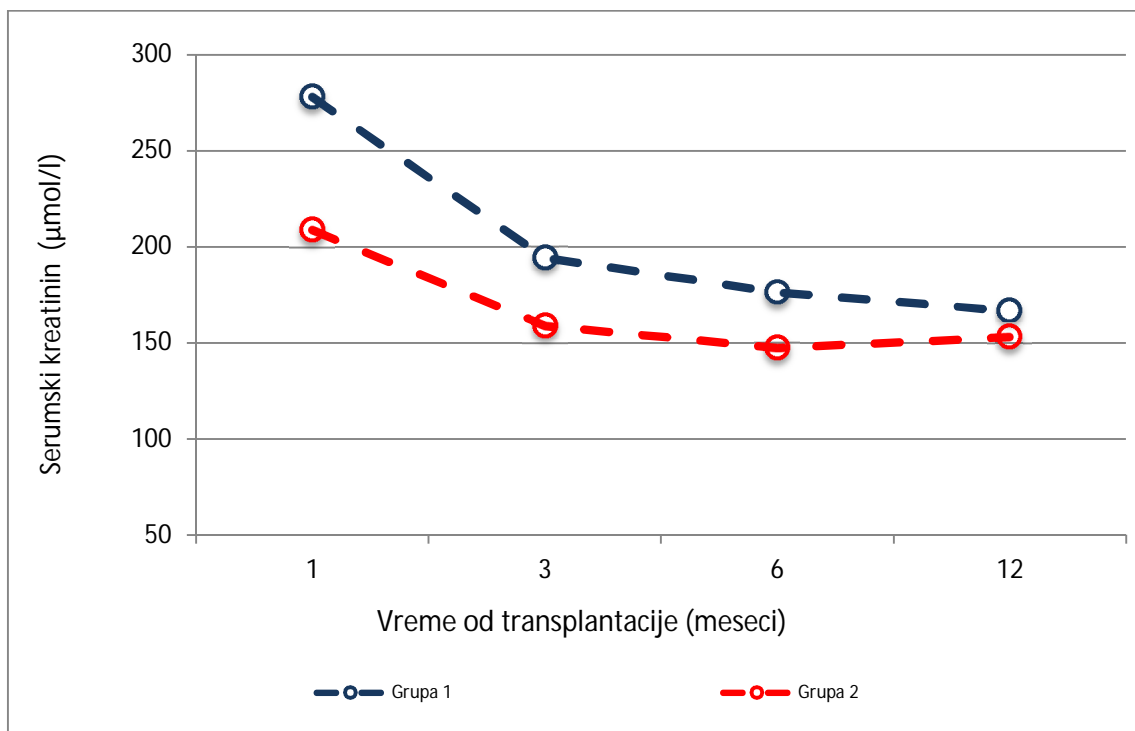
Tabela 8. Demografske i kliničke osobine primaoca u ispitivanim grupama

		Grupa 1 (N=30)	Grupa 2 (N=30)	P
		Broj (%)	Broj (%)	
Pol muški/ženski		21/9	20/10	ns
Bubrežna bolest	Nefroangioskleroza	8(26,7%)	7(23,3%)	ns
	Primarni GN	6(20,0%)	7(23,3%)	
	ADPKD	2(6,7%)	2(6,7%)	
	Nepoznata	11(36,7%)	8(26,7%)	
	TIN	2(6,7%)	5(16,7%)	
	Ostalo	1(3,3%)	1(3,3%)	
HLA nepodudarnost	1	1(3,3%)	0(0,0%)	ns
	2	2(6,7%)	7(23,3%)	
	3	16(53,3%)	9(30,0%)	
	4	11(36,7%)	14(46,7%)	
Infekcija		20(66,7%)	18(60,0%)	ns
OFA		22(73,3%)	19(63,3%)	ns
AO		14(46,6%)	7(23,3%)	<0,05

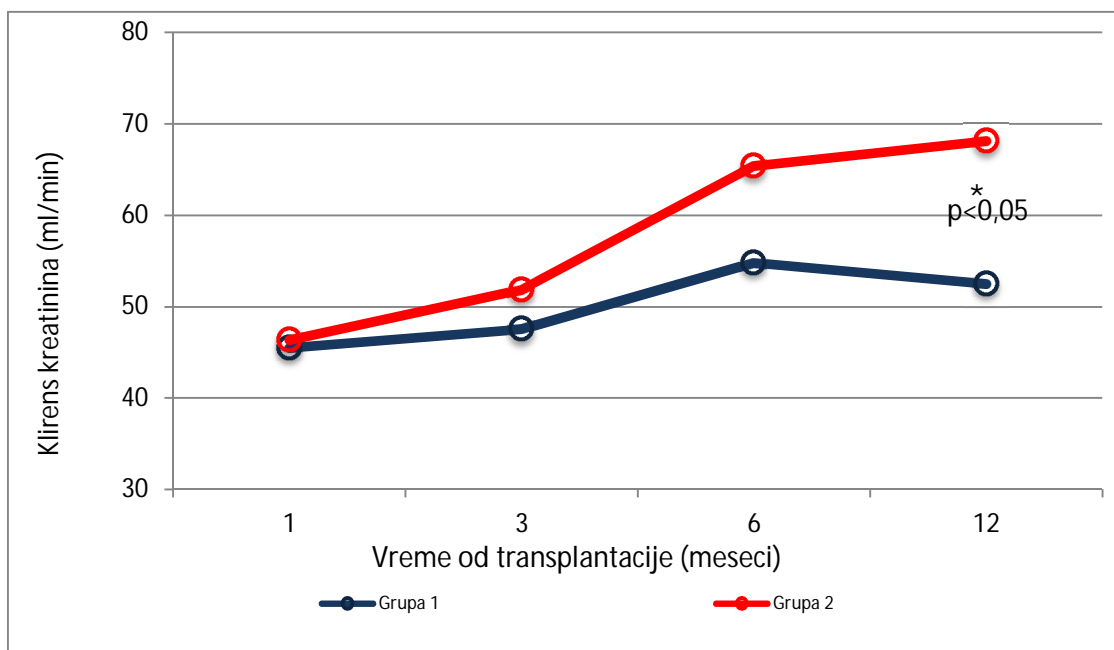
ADPKD: autozomno dominantna policistična bolest bubrega; TIN: tubulointersticijski nefritis; OFA: odložena funkcija alografta; AO: akutno odbacivanje

Funkcija presađenog bubrega je praćena godinu dana posle transplantacije i merena je koncentracijom kreatinina u serumu i klirensom kreatinina. Takodje, u istim vremenskim intervalima određivana je i kvantitativnom proteinurijom ispitivanih grupa recipijenata. Praćenje funkcije presađenog bubrega kod 12 bolesnika je prestalo pre isteka prve godine. U prvoj grupi primaoca dva bolesnika su imala smrtni ishod, kod dva bolesnika je urađena transplantektomija i jedan je započeo sa dijalizom. U drugoj grupi je smrtni ishod nastupio kod 4 bolesnika, jedan bolesnik je nastavio praćenje u drugom centru, a 2 bolesnika su započela lećenje dijalizom. Funkcija presađenog

bubrega je bila bolja kod primaoca druge grupe sve vreme praćenja, a razlika u klirensu kreatinina odnosu na prvu grupu je bila statistički značajna na kraju prve godine praćenja (Grafikon 1 i 2).



Grafikon 1. Koncentracija kreatinina ( $\mu\text{mol/l}$ ) u serumu primaoca prve i druge grupe



Grafikon 2. Klirens kreatinina (ml/min) primaoca prve i druge grupe

Kvantitativna proteinurija nije bila statistički značajno niža kod primaoca druge grupe na kraju prve godine posle transplantacije (Tabela 9).

Tabela 9. Proteinurija u ispitivanim grupama primaoca

	Grupa 1	Grupa 2	p
Proteinurija 1 mesec (g/dan)	0,63±0,40	0,78±0,83	ns
Proteinurija 3 meseca (g/dan)	0,54±0,42	0,61±0,67	ns
Proteinurija 6 meseci (g/dan)	0,68±1,0	0,43±0,40	ns
Proteinurija 12 meseci (g/dan)	0,66±1,1	0,29±0,55	ns

## **4.2. KONCENTRACIJA NF- $\kappa$ B, TSP-1 i 8-OH-dG U SERUMU**

### **DAVAOCA I PRIMAOCA**

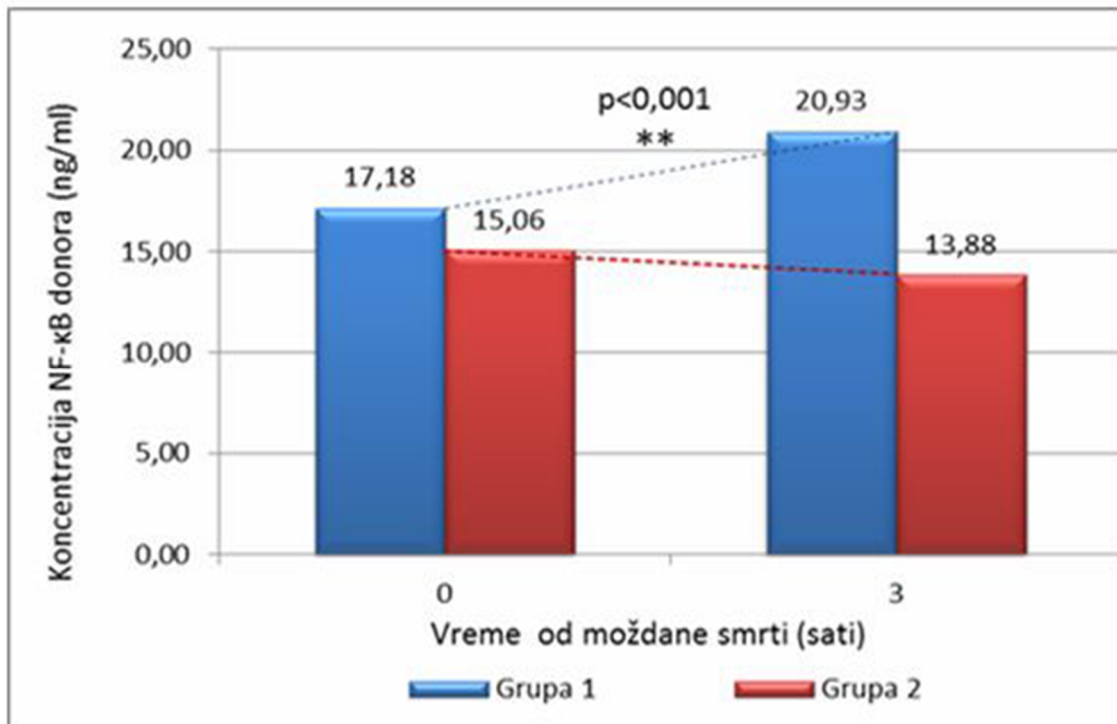
U cilju procene efekata KS koji su davani donorima, kao i uticaja same transplantacije na oksidativni stres i inflamaciju, merene su koncentracije NF- $\kappa$ B, TSP-1 i 8OH-dG u serumu kako davalaca bubrega tako i primalaca.

#### **4.2.1. Praćenje koncentracija NF- $\kappa$ B, TSP-1 i 8-OH-dG kod davaoca**

U cilju ispitivanja uticaja moždane smrti i primene KS donorima na OS i inflamaciju koja je prati, određivali smo koncentraciju NF- $\kappa$ B, TSP-1 i 8OH-dG u serumu davaoca u vreme moždane smrti i posle 3 sata od primene KS.

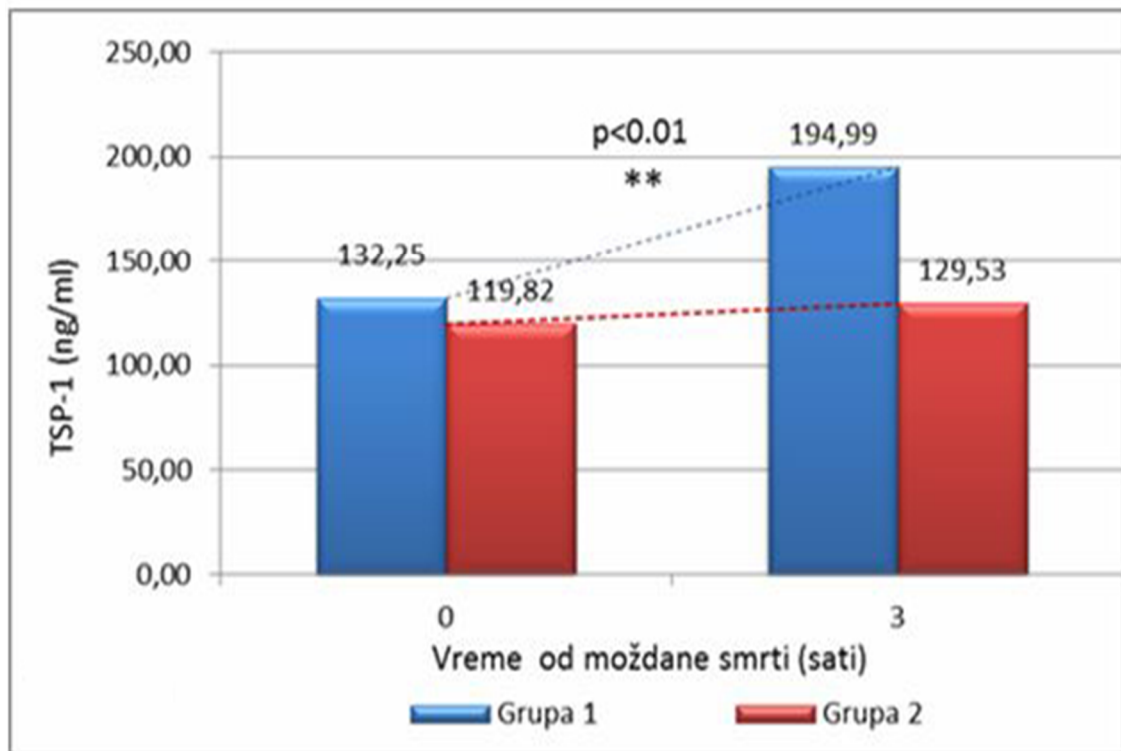
Koncentracije NF- $\kappa$ B u vreme moždane smrti se nisu značajno razlikovale izmedju prve i druge grupe. Tri sata posle dijagnoze moždane smrti u prvoj grupi je koncentracija NF- $\kappa$ B bila statistički značajno viša u odnosu na vreme moždane smrti ( $p < 0,01$ ), dok je u drugoj grupi ostala praktično nepromenjena. Koncentracija NF- $\kappa$ B kod davaoca bubrega prve grupe je bila statistički značajno viša u odnosu na drugu grupu posle tri sata od dijagnoze moždane smrti i primene KS (Grafikon 3).





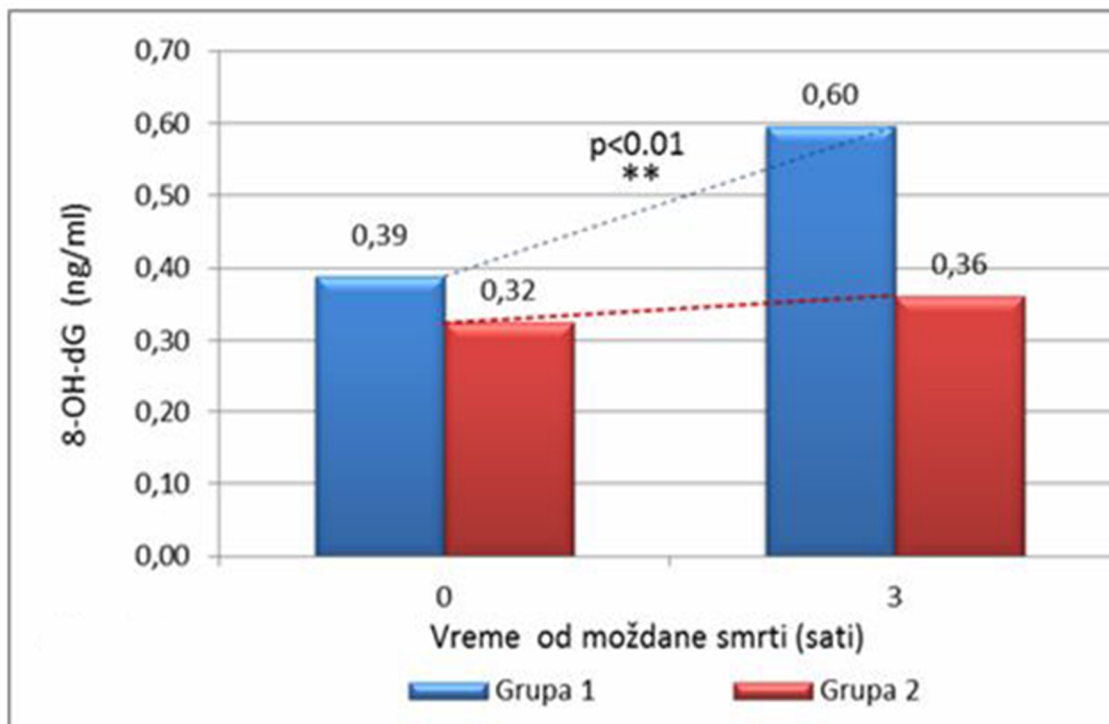
Grafikon 3. Koncentracija NF-κB u vreme moždane smrti i posle 3 sata u ispitivanim grupama davaoca

Koncentracija TSP-1 u vreme dijagnoze moždane smrti se nije statistički značajno razlikovala između grupa davaoca. Nakon 3 sata od dijagnoze moždane smrti u prvoj grupi je registrovan statistički značajan porast koncentracije TSP-1 u serumu ( $p < 0,01$ ), za razliku od druge grupe u kojoj je porast koncentracije TSP-1 bio bez statističkog značaja. Posle tri sata od dijagnoze moždane smrti koncentracija TSP-1 je bila statistički značajno viša u prvoj grupi u odnosu na drugu grupu davaoca bubrega (Grafikon 4).



Grafikon 4. Koncentracija TSP-1 u vreme moždane smrti i posle 3 sata u ispitivanim grupama davaoca

Koncentracija 8-OH-dG u serumu davaoca bubrega u vreme moždane smrti se nije statistički značajno razlikovala između prve i druge grupe. Posle tri sata od dijagnoze moždane smrti u prvoj grupi je registrovan statistički značajan porast koncentracije 8-OH-dG ( $p < 0,01$ ) za razliku od druge grupe gde se ona u istom periodu a posle primene KS nije suštinski promenila. Tada je koncentracija 8-OH-dG određena po drugi put i bila je statistički značajno viša u prvoj grupi u odnosu na drugu grupu (Grafikon 5).



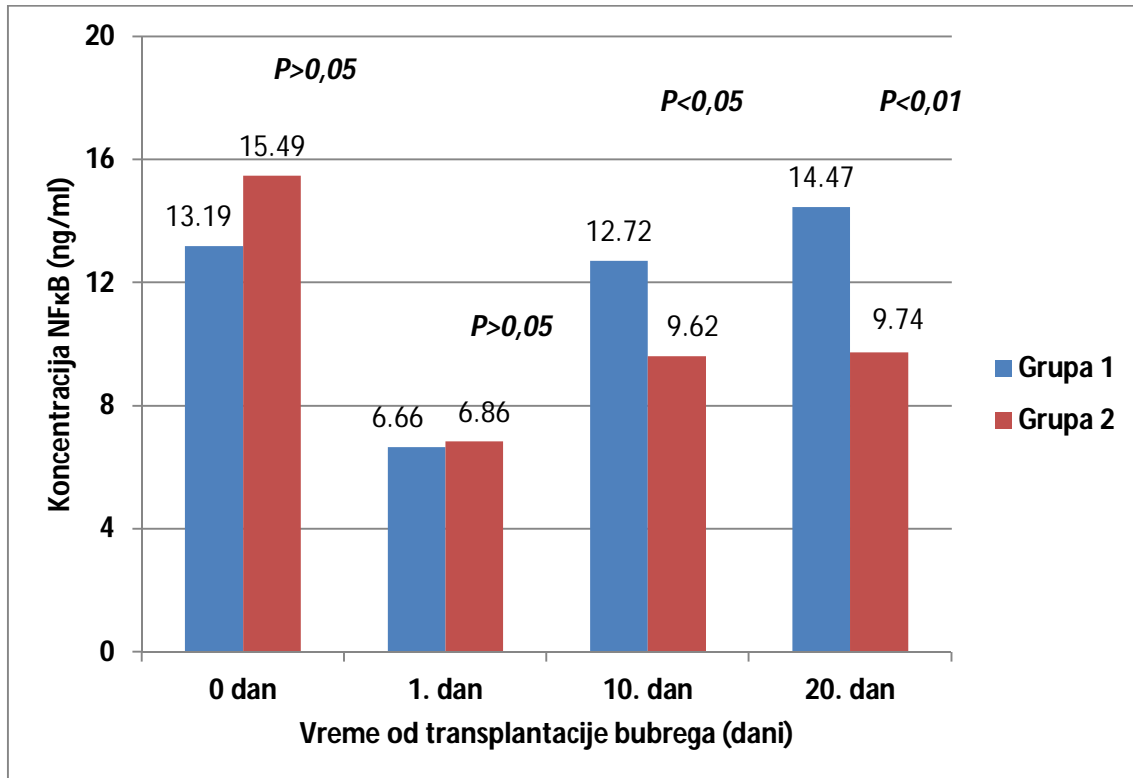
Grafikon 5 . Koncentracija 8-OH-dG u vreme moždane smrti i posle 3 sata u ispitivanim grupama davaoca

#### 4.2.2. Praćenje koncentracije NF- $\kappa$ B, TSP-1 i 8-OH-dG kod primaoca

U cilju praćenja efekata KS koji su davani donorima, kao i uticaja same transplantacije na inflamaciju i oksidativni stres, merene su koncentracije NF- $\kappa$ B, TSP-1 i 8OH-dG u serumu pre transplantacije, zatim prvog, desetog i dvadesetog dana posle transplantacije.

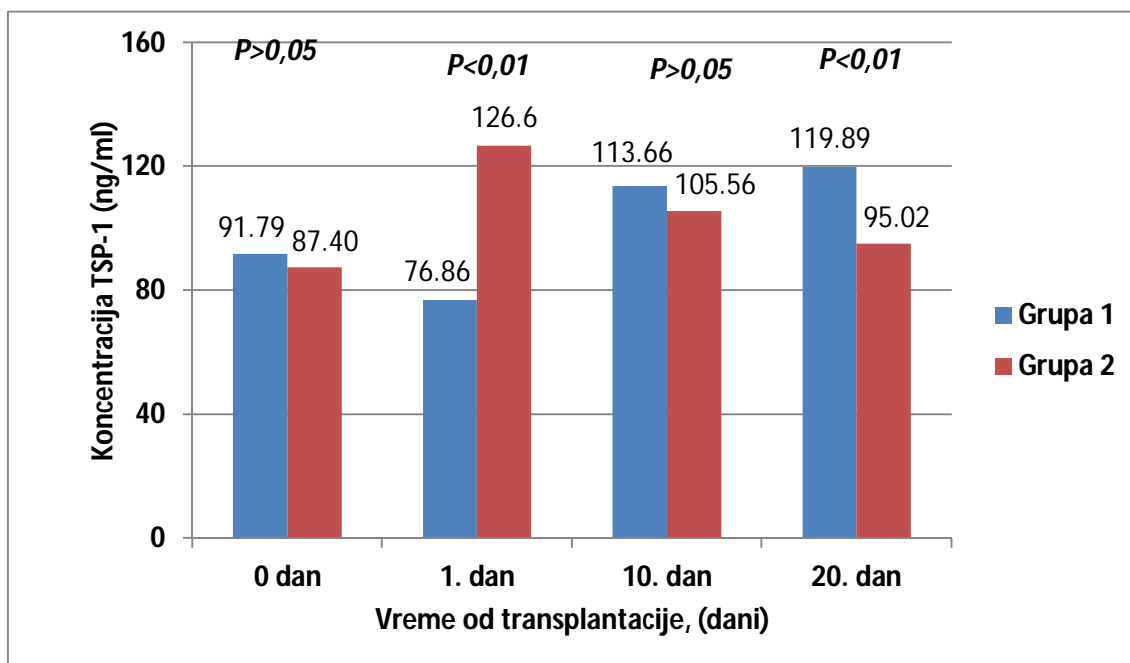
Koncentracija NF- $\kappa$ B u serumu primaoca je bila statistički značajno niža prvog dana posle transplantacije u odnosu na vrednosti pre transplantacije ( $6,76 \pm 3,83$  vs.  $14,34 \pm 5,60$  ng/ml;  $p < 0,01$ ). Desetog ( $11,17 \pm 5,36$  ng/ml) i dvadesetog dana posle transplantacije ( $12,11 \pm 5,72$  ng/ml), zabeležen je značajan porast koncentracije NF- $\kappa$ B u odnosu na prvi dan nakon transplantacije. Dvadesetog dana posle transplantacije, koncentracija NF- $\kappa$ B je bila statistički značajno niža u odnosu na koncentraciju pre transplantacije ( $12,11 \pm 5,72$  vs.  $14,34 \pm 5,60$  ng/ml;  $p < 0,05$ ).

Koncentracija NF- $\kappa$ B kod primaoca druge grupe je desetog i dvadesetog dana posle transplantacije bila statistički značajno niža u odnosu na primaoce prve grupe (Grafikon 6).



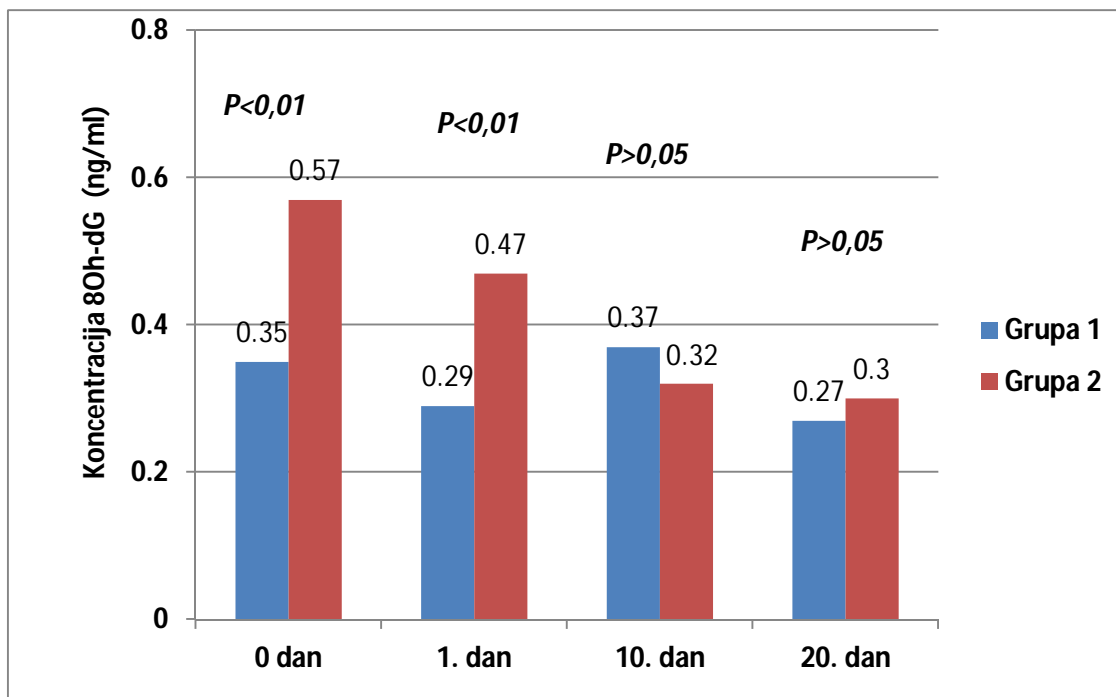
Grafikon 6. Serumska koncentracija NF- $\kappa$ B kod primaoca prve i druge grupe

Koncentracija TSP-1 u drugoj grupi je bila statistički značajno viša prvog dana posle transplantacije u odnosu na prvu grupu. Koncentracija TSP-1 u prvoj grupi je bila statistički značajno viša dvadesetog dana posle transplantacije u odnosu na drugu grupu (Grafikon 7).



Grafikon 7. Serumska koncentracija TSP-1 kod primaoca prve i druge grupe

Serumska koncentracija 8-OH-dG u drugoj grupi je bila statistički značajno viša pre transplantacije i prvog dana posle transplantacije u odnosu na prvu grupu (Grafikon 8).



Grafikon 8. Serumska koncentracija 8-OH -dG primaoca u ispitivanim grupama

#### 4.2.3. Uticaj primene kortikosteroida donorima na produkciju NF- $\kappa$ B, TSP-1 i 8-OH-dG

Na osnovu rezultata univarijantne linearne regresione analize primena KS statistički značajno smanjuje produkciju NF- $\kappa$ B, dok ispitivani demografski i klinički parametri poput starosti davaoca, uzroka smrti, marginalnog kvaliteta organa, dužine hospitalizacije davaoca, koncentracije kreatinina u serumu na prijemu u bolnicu, srednjeg arterijskog pritiska i primene inotropa, nisu imali uticaj na koncentracije NF- $\kappa$ B u serumu (Tabela 10).

Tabela 10. Ispitivanje uticaja demografskih, kliničkih i biohemijskih parametara davaoca na koncentraciju NF- $\kappa$ B posle 3 sata od dijagnoze moždane smrti univarijantnom linearnom regresionom analizom

	Nestandardizovani koeficijent		Standard-izovani koeficijent	t	p	Interval poverenja (95%)	
	B	SE	Beta			Donja granica	Gornja granica
Starost donora (godine)	-0,101	0,097	-0,171	-1,040	0,305	-0,297	0,096
Dužina hospitalizacije (dani)	-1,098	0,775	-0,230	-1,417	0,165	-2,669	0,473
Marginalni donor (da)	2,523	2,750	0,151	0,918	0,365	-3,054	8,100
Dopamin (sati)	0,024	0,192	0,020	0,123	0,903	-0,366	0,413
Kortikosteroidi (da)	-7,047	2,556	-0,417	-2,757	0,009	-12,232	-1,863
Uzrok smrti donora (CVI)	0,688	2,986	0,038	0,230	0,819	-5,368	6,744
Početni kreatinin ( $\mu$ mol/l)	0,049	0,076	0,106	0,640	0,526	-0,106	0,204
Srednji arterijski pritisak (mmHg)	-0,040	0,085	-0,077	-0,463	0,646	-0,213	0,134

CVI: cerebrovaskularni insult

Slični rezultati su dobijeni i za TSP-1. Samo primena KS u vreme moždane smrti statistički značajno negativno utiče na koncentraciju TSP-1 u serumu davalaca bubrega (Tabela 11).

Tabela 11. Ispitivanje uticaja demografskih, kliničkih i biohemijskih parametara davaoca na koncentraciju TSP-1 posle 3 sata od dijagnoze moždane smrti univarijantnom linearnom regresionom analizom

	Nestandardizovani koeficijent		Standardizovani koeficijent	t	p	Interval poverenja (95%)	
	B	SE	Beta			Donja granica	Gornja granica
Starost donora (godine)	-1,152	1,208	-0,157	-0,953	0,347	-3,603	1,299
Dužina hospitalizacije (dani)	-11,640	9,715	-0,196	-1,198	0,239	-31,343	8,063
Marginalni donor	7,487	34,600	0,036	0,216	0,830	-62,685	77,658
Dopamin (sati)	0,234	2,388	0,016	0,098	0,922	-4,609	5,077
Kortikosteroidi (da)	-65,457	33,271	-0,312	-1,997	0,050	-132,933	2,019
Uzrok smrti donora (CVI)	-21,692	37,014	-0,097	-0,586	0,562	-96,760	53,376
Početni kreatinin ( $\mu\text{mol/l}$ )	0,147	0,955	0,026	0,154	0,879	-1,790	2,083
Srednji arterijski pritisak (mmHg)	0,040	1,066	0,006	0,038	0,970	-2,122	2,202

CVI: cerebrovaskularni insult; MAP: srednji arterijski pritisak

Tokom moždane smrti dolazi do povećane produkcije kiseoničnih radikala što dovodi do oštećenja organa uključujući i bubrege. Zbog toga smo ispitali efekte davanja KS donorima na produkciju 8OH-dG kao parametra oksidativnog stresa. Primena KS u



vreme moždane smrti je statistički značajno negativno uticala na serumsku koncentraciju 8OH-dG (Tabela 12).

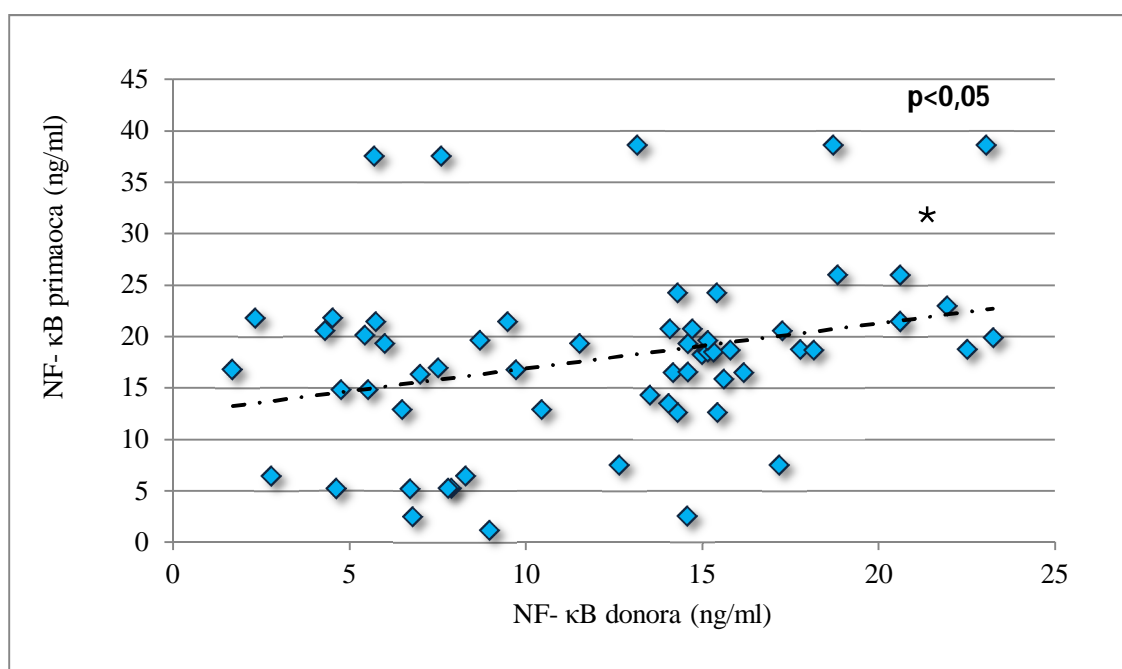
Tabela 12. Ispitivanje uticaja demografskih, kliničkih i biohemijskih parametara davaoca na koncentraciju 8OH-dG posle 3 sata od dijagnoze moždane smrti univarijantnom linearnom regresionom analizom

	Nestandardizovani koeficijent		Standardizovani koeficijent	t	p	Interval poverenja (95%)	
	B	SE	Beta			Donja granica	Gornja granica
Starost donora (godine)	0,001	0,003	0,060	0,358	0,723	-0,005	0,007
Dužina hospitalizacije (dani)	0,010	0,025	0,070	0,423	0,675	-0,040	0,061
Marginalni donor	0,068	0,086	0,131	0,792	0,434	-0,106	0,242
Dopamin (sati)	0,006	0,006	0,160	0,974	0,336	-0,006	0,018
Kortikosteroidi (da)	-0,234	0,078	-0,446	-2,991	0,005	-0,393	-0,075
Uzrok smrti donora (CVI)	-0,025	0,093	-0,044	-0,265	0,792	-0,213	0,164
Početni kreatinin ( $\mu\text{mol/l}$ )	0,002	0,002	0,137	0,829	0,413	-0,003	0,007
Srednji arterijski pritisak (mmHg)	-0,004	0,003	-0,243	-1,506	0,141	-0,009	0,001

CVI: cerebrovaskularni insult

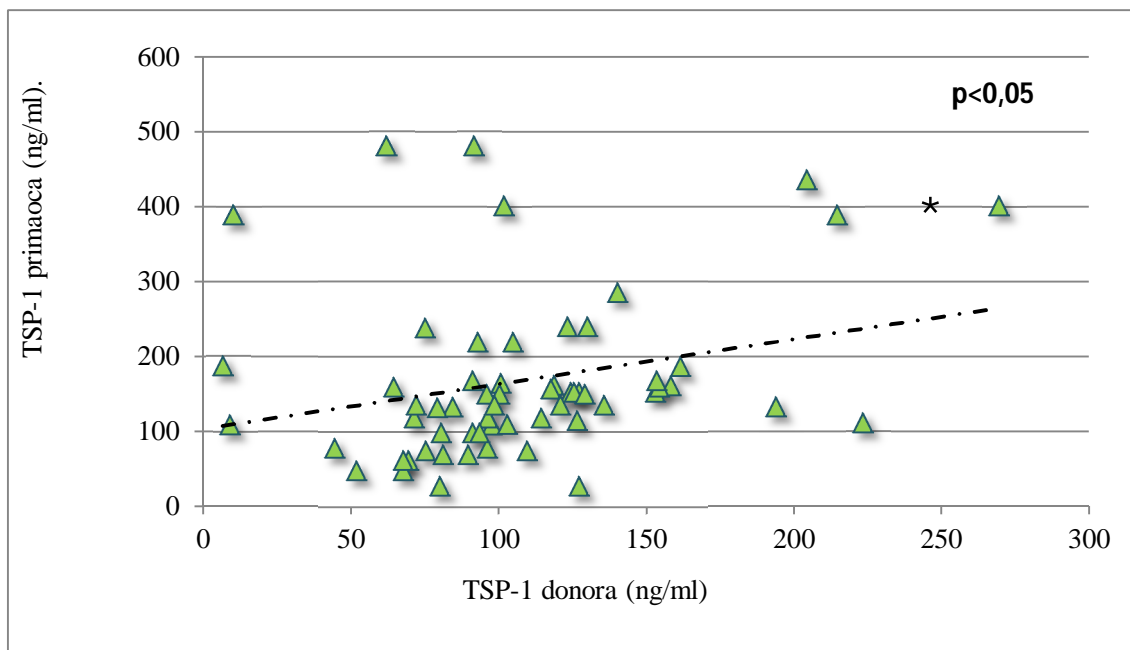
#### 4.2.4. Ispitivanje povezanosti koncentracije NF- $\kappa$ B, TSP-1 i 8OH-dG u serumu davalaca i primalaca bubrega

Pirsonova analiza korelacije je pokazala da su koncentracije NF- $\kappa$ B u serumu davaoca značajno povezane sa koncentracijama NF- $\kappa$ B u serumu primalaca. Viša koncentracija NF- $\kappa$ B donora 3 sata posle dijagnoze moždane smrti je povezana sa višom koncentracijom NF- $\kappa$ B primaoca dvadesetog dana posle transplantacije (Grafikon 9).



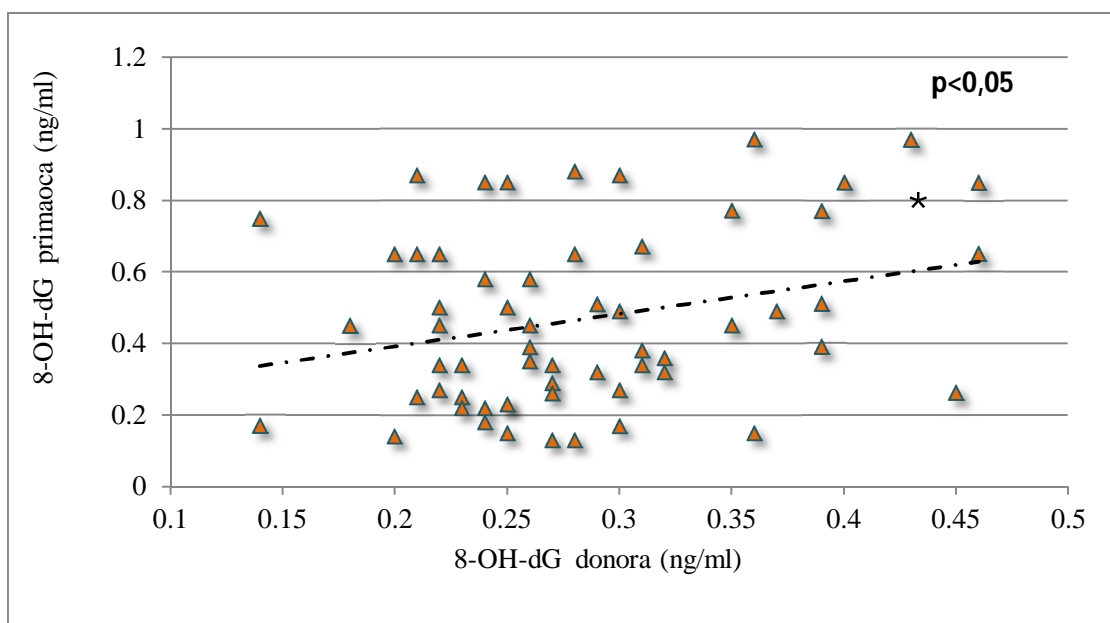
Grafikon 9. Korelacija NF- $\kappa$ B davaoca i primaoca dvadesetog dana od transplantacije

Istovremeno, zabeležena je i statistički značajno pozitivna korelacija između koncentracije TSP-1 u serumu davaoca 3 časa posle dijagnoze moždane smrti i koncentracije TSP-1 u serumu primaoca ( $R=0,269$ ;  $R^2= 0,072$ ,  $p<0,05$ ) dvadesetog dana posle transplantacije (Grafikon 10).



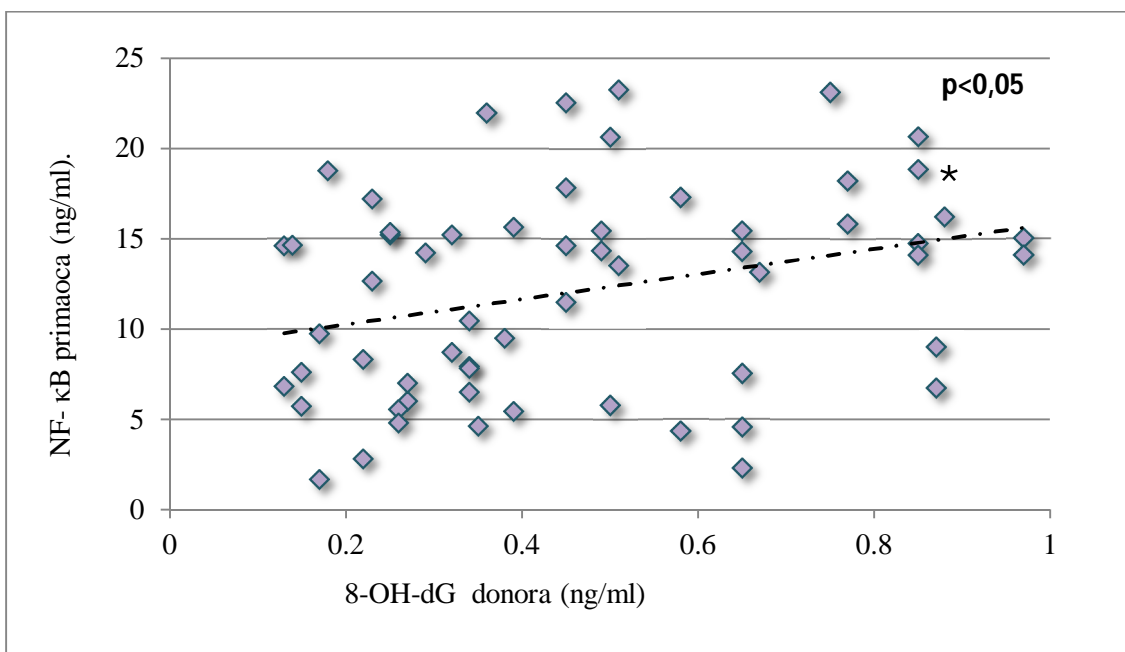
Grafikon 10. Korelacija TSP-1 davaoca i primaoca dvadesetog dana od transplantacije

Statistički značajna pozitivna korelacija je potvrđena i između koncentracije 8 OH-dG davaoca 3 sata posle dijagnoze moždane smrti i koncentracije 8 OH-dG u serumu primaoca ( $R = 0,273$ ,  $R^2 = 0,072$ ,  $p < 0,05$ ) dvadesetog dana posle transplantacije (Grafikon 11).



Grafikon 11. Korelacija 8-OH-dG davaoca i primaoca dvadesetog dana od transplantacije

Osim značajne povezanosti koncentracija NF- $\kappa$ B, TSP-1 i 8-OH-dG u serumu davalaca 3 sata nakon dijagnoze moždane smrti sa koncentracijama istih parametara u serumu donora, registrovana je i značajna povezanost između koncentracija 8 OH-dG donora 3 sata posle moždane smrti i koncentracije NF- $\kappa$ B u serumu primaoca (R=0,300, R<sup>2</sup>=0,089, p<0,05) dvadesetog dana posle transplantacije (Grafikon 12).



Grafikon 12. Korelacija 8-OH-dG donora i NF- $\kappa$ B primaoca dvadesetog dana od transplantacije

#### 4.2.5. Efekti davanja kortikosteroida donorima na produkciju NF- $\kappa$ B, TSP-1 i 8-OH-dG primaoca

Da bi ispitali eventualni uticaj davanja KS davaocima bubrega na produkciju NF- $\kappa$ B, TSP-1 i 8OH-dG primalaca prvog dana posle transplantacije, urađena je univarijantna linearna regresiona analiza koja je pokazala da primena KS značajno

smanjuje produkciju TSP-1 i 8-OH-dG davalaca prvog dana posle transplantacije i da nema uticaja na produkciju NF- $\kappa$ B (Tabela 13).

Tabela 13. Ispitivanje uticaja primene kortikosteroida davaocima na serumsku koncentraciju NF- $\kappa$ B, TSP-1 i 8OH-dG primaoca prvog dana posle transplantacije univarijantnom linearnom regresionom analizom

	Nestandardizovani koeficijent		Standardizovani koeficijent	t	p	Interval poverenja (95%)	
	B	SE	Beta			Donja granica	Gornja granica
NF- $\kappa$ B	0,203	0,997	0,027	0,204	0,839	-1,793	2,200
TSP-1	49,735	15,365	0,391	3,237	0,002	18,979	80,492
8OH-dG	0,181	0,050	0,426	3,591	0,001	0,080	0,282

NF-  $\kappa$ B – nuklearni faktor kapa B; TSP-1- trombospondin - 1; 8-OH-dG -8-hidroksi-2 deoksiguanozin

Kako i drugi faktori koji se odnose na postupak transplantacije, kvalitet organa, ali i osobine davalaca i primaoca bubrega mogu uticati na produkciju NF- $\kappa$ B, TSP-1 i 8OH-dG, ispitivali smo uticaj demografskih i kliničkih osobina kako primaoca tako i davalaca bubrega na produkciju NF- $\kappa$ B, TSP-1 i 8OH-dG.

Univarijantna linearna regresiona analiza je pokazala da samo davanje KS davaocima bubrega značajno smanjuje produkciju TSP-1 primalaca bubrega već prvog dana posle transplantacije (Tabela 14).

Tabela 14. Ispitivanje uticaja demografskih i kliničkih osobina davaoca i primaoca na koncentraciju TSP-1 u serumu primaoca prvog dana posle transplantacije univarijantnom linearnom regresionom analizom

	Nestandardizovani koeficijent		Standardizovani koeficijent	t	p	Interval poverenja (95%)	
	B	SE	Beta			Donja granica	Gornja granica
Starost primaoca	-0,215	0,810	-0,035	-0,265	0,792	-1,836	1,406
Pol primaoca	-14,537	17,843	-0,106	-0,815	0,419	-50,254	21,180
HLA nepoklapanje	-1,758	10,969	-0,021	-0,160	0,873	-23,714	20,199
Vreme hladne ishemije	-1,252	2,309	-0,071	-0,542	0,590	-5,873	3,370
Hirurške komplikacije (da)	-8,933	16,691	-0,070	-0,535	0,595	-42,345	24,478
OFA (da)	-18,278	17,784	-0,134	-1,028	0,308	-53,876	17,321
Starost davaoca	0,695	0,590	0,153	1,178	0,244	-0,486	1,875
ECD (da)	12,359	16,654	0,097	0,742	0,461	-20,976	45,695
Dopamin (da)	-7,556	24,536	-0,040	-0,308	0,759	-56,671	41,559
Kortikosteroidi (da)	49,735	15,365	0,391	3,237	0,002	18,979	80,492

OFA- odložena funkcija presađenog bubrega; ECD-marginalni donor

Istovremeno, univarijantna linearna regresiona analiza je pokazala da na produkciju 8OH-dG u serumu primaoca prvog dana posle transplantacije statistički značajno utiču pored primene KS davaocima bubrega i starost bolesnika kojima je presađen bubreg. Što su stariji, produkcija 8OH-dG je veća (Tabela 15).

Tabela 15. Ispitivanje uticaja demografskih i kliničkih osobina davaoca i primaoca na koncentraciju 8OH-dG u serumu primaoca prvog dana posle transplantacije univarijantnom linearnom regresionom analizom

	Nestandardizovani koeficijent		Standardizovani koeficijent	t	p	Interval poverenja (95%)	
	B	SE	Beta			Donja granica	Gornja granica
Starost primaoca	0,006	0,003	0,271	2,148	0,036	0,000	0,011
Pol primaoca	-0,017	0,060	-0,037	-0,279	0,781	-0,137	0,103
HLA nepoklapanje	0,007	0,037	0,024	0,184	0,855	-0,067	0,080
Vreme hladne ishemije	-0,004	0,008	-0,070	-0,536	0,594	-0,020	0,011
Hiruške komplikacije	-0,027	0,056	-0,063	-0,484	0,630	-0,139	0,085
OFA	-0,044	0,060	-0,097	-0,740	0,462	-0,163	0,075
Starost davaoca	0,000	0,002	0,009	0,071	0,944	-0,004	0,004
ECD	-0,021	0,056	-0,050	-0,381	0,705	-0,133	0,090
Dopamin (da)	-0,150	0,080	-0,240	-1,886	0,064	-0,309	0,009
Kortikosteroidi (da)	0,181	0,050	0,426	3,591	0,001	0,080	0,282

OFA- odložena funkcija presađenog bubrega; ECD-marginalni donor

Medjutim, multivarijantnom regresionom analizom je pokazano da je samo davanje kortikosteroida davaocima nezavistan prediktor produkcije 8-OH-dG prvog dana posle transplantacije (Tabela 16).

Tabela 16. Multivarijantna linearna regresiona analiza – Ispitivanje uticaja starosti primaoca i primene kortikosteroida davaocu na koncentraciju 8-OH-dG u serumu primaoca prvog dana posle transplantacije

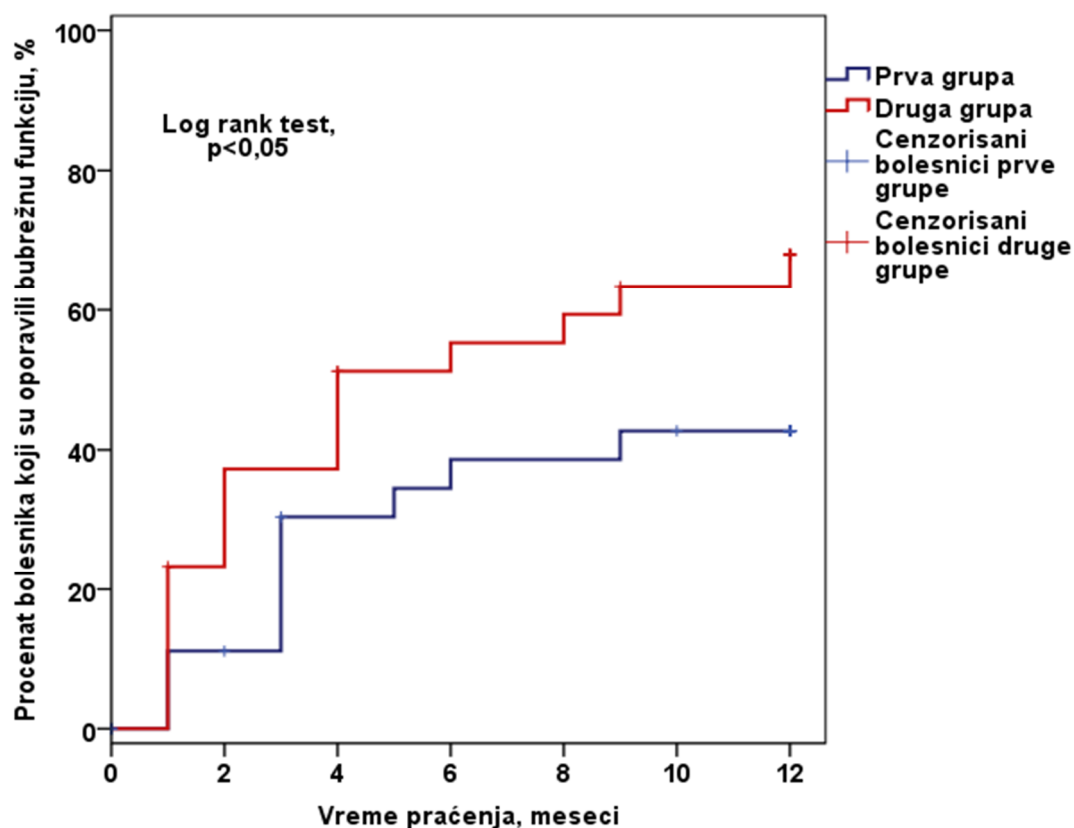
	Nestandardi-zovani koeficijent		Standardi-zovani koeficijent	t	p	Interval poverenja (95%)	
	B	SE	Beta			Donja granica	Gornja granica
Starost primaoca	0.004	0.002	0.201	1.695	0.096	-0.001	0.009
Kortikosteroidi (da)	0.166	0.050	0.390	3.284	0.002	0.065	0.267

### 4.3. OPORAVAK FUNKCIJE PRESADENOG BUBREGA

U cilju procene efikasnosti davanja KS donorima na funkciju presađenog bubrega, praćena je brzina i stepen oporavka funkcije alokalema.

Oporavak funkcije presađenog bubrega u prvoj grupi je registrovan kod 11 (45,8%), a u drugoj grupi kod 16 (69,6%) bolesnika, što predstavlja statistički značajnu razliku ( $p < 0,05$ ). Prosečno vreme od transplantacije do oporavka funkcije presađenog bubrega je bilo  $5,1 \pm 2,81$  meseci u prvoj grupa, dok je u drugoj grupi bilo  $3,8 \pm 3,38$  meseci. U prvoj grupi ispitanika je došlo do značajno bržeg oporavka bubrežne funkcije u poređenju sa drugom grupom tokom jednogodišnjeg perioda praćenja ( $p < 0,05$ ) (Grafikon 13).





Grafikon 13. Kaplan- Meier-ova kriva oporavka funkcije presađenog bubrega

#### 4.3.1. Uticaj demografskih, kliničkih i biohemijskih parametara davaoca i primaoca na oporavak funkcije presađenog bubrega

Kako bi ispitali koji demografski, klinički i biohemijski parametri donora i primaoca pored primene KS utiču na oporavak funkcije presađenog bubrega, primenjena je Cox-ova regresiona analiza. Koncentracija kreatinina u serumu na kraju prvog posttransplantacionog meseca, ženski pol i starost donora značajano negativno utiču na oporavak funkcije presađenog bubrega. Što je kreatinin bio veći, šansa za oporavak funkcije alokalema je bila manja. Istovremeno, primena KS kod donora i trauma kao uzrok smrti donora su značajno pozitivno uticali na oporavak funkcije presađenog bubrega (Tabela 17).

Tabela 17. Ispitivanje uticaja demografskih, kliničkih i kaboratorijskih faktora davaoca i primaoca na oporavak funkcije presađenog bubrega univarijantnom Cox-ovom regresionom analizom

	B	p	Exp(B)	Interval poverenja (95%)	
				Donja granica	Gornja granica
Starost donora	-0.028	0.017	0.972	0.950	0.995
Pol donora (ženski)	-0.904	0.025	0.405	0.184	0.890
Uzroksmrti donora (Trauma)	0.836	0.036	2.308	1.057	5.038
Dužina hospitalizacije donora	0.305	0.096	1.357	0.948	1.942
Vreme moždane smrti	-0.062	0.302	0.939	0.835	1.058
Terminalni kreatinin	-0.001	0.769	0.999	0.993	1.005
Srednji arterijski pritisak	-0.349	0.394	0.705	0.317	1.572
Dopamin (da)	0.396	0.591	1.486	0.351	6.286
Kortikosteroidi (da)	0.751	0.047	2.119	0.978	4.589
Vreme hladne ishemije	0.074	0.131	1.077	0.978	1.185
HLA nepoklapanje	-0.319	0.218	0.727	0.438	1.208
Odložena funkcija alografta	0.359	0.414	1.432	0.605	3.390
Akutno odbacivanje	-0.432	0.291	0.649	0.291	1.449
Hiruške komplikacije	-0.233	0.560	0.792	0.362	1.732
Infekcija primaoca	-0.530	0.174	0.589	0.274	1.263
Kreatinin primaoca 1mesec	-0.008	0.006	0.992	0.986	0.998
Pol primaoca (muški)	0.672	0.089	1.958	0.902	4.249
Starost primaoca	0.020	0.309	1.020	0.982	1.060

Viša koncentracija NF- $\kappa$ B, TSP-1 i 8OH-dG u serumu donora izmerena 3 sata posle dijagnoze moždane smrti je imala negativan uticaj na oporavak funkcije presađenog bubrega, ali je ovaj uticaj bio bez statističke značajnosti (Tabela 18).

Tabela 18. Ispitivanje uticaja koncentracije NF- $\kappa$ B, TSP-1 i 8OH-dG u serumu davaoca 3 sata posle dijagnoze moždane smrti na brzinu oporavka funkcije presađenog bubrega univarijantnom Cox-ovom regresionom analizom

	B	p	Exp(B)	Interval poverenja (95%)	
				Donja granica	Gornja granica
NF- $\kappa$ B	-0.033	0.197	0.967	0.919	1.018
TSP-1	-0.001	0.502	0.999	0.995	1.002
8OH-dG	-0.961	0.247	0.382	0.075	1.947

NF- $\kappa$ B - nuklearni faktor kapa B; TSP-1 – trombospondin 1; 8OH-dG - 8 hidroksi dvadeoksiguanozin

Pored uticaja demografskih i kliničkih parametara, ispitivali smo i potencijalni uticaj koncentracija NF- $\kappa$ B, TSP-1 i 8OH-dG u serumu primaoca na brzinu oporavka funkcije presađenog bubrega. U tom cilju je primenjena Cox-ova regresiona analiza, koja je pokazala da viša koncentracija NF- $\kappa$ B dvadesetog dana posle transplantacije statistički značajno utiče na sporiji oporavak funkcije presađenog bubrega (Tabela 19).

Tabela 19. Ispitivanje uticaja koncentracije NF- $\kappa$ B, TSP-1 i 8OH-dG u serumu primaoca na brzinu oporavka funkcije presađenog bubrega univarijantnom Cox-ovom regresionom analizom

	B	p	Exp(B)	Interval poverenja (95%)	
				Donja granica	Gornja granica
NF- $\kappa$ B pre transplantacije	0.025	0.400	1.026	0.967	1.088
NF- $\kappa$ B dan 1	0.047	0.239	1.048	0.969	1.134
NF- $\kappa$ B dan 10	-0.027	0.454	0.973	0.906	1.045
NF- $\kappa$ B dan 20	-0.076	0.027	0.926	0.866	0.991
TSP-1 pre transplantacije	-0.001	0.793	0.999	0.989	1.009
TSP -1 dan 1	0.001	0.637	1.001	0.996	1.006
TSP-1 dan 10	-0.001	0.831	0.999	0.992	1.007
TSP-1 dan 20	-0.002	0.554	0.998	0.990	1.005
8OH-dG pre transplantacije	0.462	0.367	1.588	0.582	4.333
8OH-dG dan 1	0.511	0.564	1.666	0.295	9.421
8OH-dG dan 10	3.201	0.058	24.564	0.900	670.113
8OH-dG dan 20	-0.892	0.731	0.410	0.003	65.982

NF- $\kappa$ B- nuklearni faktor kapa B; TSP-1 –trombospondin-1; 8OH-dG- 8 hidroksi dva-deoksiguanozin

Ispitivan je i uticaj promene koncentracija NF- $\kappa$ B, TSP-1 i 8OH-dG u serumu davaoca zabeležen između koncentracija u vreme moždane smrti i posle 3 sata na oporavak funkcije presađenog bubrega Cox-ovom regresionom analizom. Porast koncentracije sva tri ispitivana parametra u serumu donora tokom tročasovnog perioda je negativno uticao na oporavak funkcije presađenog bubrega, ali ovaj uticaj nije bio statistički značajan (Tabela 20).

Tabela 20. Ispitivanje uticaja razlike koncentracije NF- $\kappa$ B, TSP-1 i 8OH-dG u serumu davaoca na oporavak funkcije presađenog bubrega univarijantnom Cox-ovom regresionom analizom

	B	p	Exp(B)	Interval poverenja (95%)	
				Donja granica	Gornja granica
TSP-1 D1-0	-0.001	0.732	0.999	0.996	1.003
NF- $\kappa$ B D1-0	-0.041	0.186	0.959	0.902	1.020
8OH-dG D 1-0	-1.116	0.163	0.328	0.068	1.569

TSP-1 D1-0 – razlika koncentracije trombospondina-1 donora u vreme moždane smrti i posle 3 sata; NF- $\kappa$ B D1-0 - razlika koncentracije nuklearnog faktora kapa B u donora vreme moždane smrti i posle 3 sata; 8OH-dG D1-0 -razlika koncentracije 8 -hidroksi dvadeoksigenaazina donora u vreme moždane smrti i posle 3 sata

Ispitivan je i potencijalni uticaj promene koncentracija NF- $\kappa$ B, TSP-1 i 8OH-dG u serumu primaoca zabeležen između koncentracija pre transplantacije i dvadesetog dana posle transplantacije na oporavak funkcije presađenog bubrega. Cox-ovom regresionom analizom je pokazano da porast koncentracije NF- $\kappa$ B u serumu primaoca dvadesetog dana posle transplantacije negativno i statistički značajno utiče na oporavak funkcije presađenog bubrega tokom prve godine posle transplantacije. Više koncentracije NF- $\kappa$ B, TSP-1 i 8OH-dG u serumu primaoca prvog dana posle transplantacije u odnosu na vrednosti pre transplantacije nisu imale statistički značajan uticaj na oporavak funkcije presađenog bubrega (Tabela 21).

Tabela 21. Ispitivanje uticaja razlike koncentracije NF- $\kappa$ B, TSP-1 i 8OH-dG u serumu primaoca na oporavak funkcije presađenog bubrega univarijantnom Cox-ovom regresionom analizom

	B	p	Exp(B)	Interval poverenja (95%)	
				Donja granica	Gornja granica
TSP-1 R20-0	-0.001	0.691	0.999	0.992	1.006
NF- $\kappa$ B R20-0	-0.061	0.011	0.940	0.897	0.986
8OH-dG R 20-0	-0.498	0.324	0.608	0.226	1.636
TSP-1 R1-0	0.000	0.831	1.000	0.996	1.003
NF- $\kappa$ B R1-0	-0.021	0.270	0.979	0.943	1.017
8OH-dG R1-0	-0.331	0.385	0.718	0.340	1.517

TSP-1 R20-0 – razlika koncentracije trombospondina-1 primaoca dvadesetog dana posle transplantacije i pretransplantacione koncentracije; NF- $\kappa$ B R20-0 - razlika koncentracije nuklearnog faktora kapa B primaoca dvadesetog dana posle transplantacije i pretransplantacione koncentracije; 8OH-dG R 20-0 -- razlika koncentracije 8-hidroksi dvadeoksigunaozina primaoca dvadesetog dana posle transplantacije i pretransplantacione koncentracije; TSP-1 R 1- 0 – razlika koncentracije trombospondina-1 primaoca prvog dana posle transplantacije i pretransplantacione koncentracije; NF- $\kappa$ B R 1-0 - razlika koncentracije nuklearnog faktora kapa B primaoca prvog dana posle transplantacije i pretransplantacione koncentracije; 8OH-dG R 1-0 -- razlika koncentracije 8-hidroksi dvadeoksigunaozina primaoca prvog dana posle transplantacije i pretransplantacione koncentracije

Nezavistan prediktorski značaj svih statistički značajnih parametra iz univarijantne Cox-ove regresione analize je ispitivan multivarijantnom Cox-ovom regresionom analizom. Značajni negativni prediktori oporavka funkcije presađenog bubrega bili su koncentracija kreatinina u serumu na kraju prvog meseca posle transplantacije ( $p < 0,01$ ), ženski pol donora ( $p < 0,05$ ) i koncentracija NF- $\kappa$ B dvadesetog dana od transplantacije (Tabela 22).

Tabela 22. Ispitivanje uticaja demografskih, kliničkih i biohemijskih parametara davaoca i primaoca na oporavak funkcije presađenog bubrega multivarijantnom Cox-ovom regresionom analizom

	B	p	Exp(B)	95% Interval poverenja	
				Donja granica	Gornja granica
Kortikosteroidi (da)	0.287	0.534	1.333	0.539	3.293
Serumski kreatinin 1 mesec	-0.008	0.011	0.992	0.986	0.998
Starost donora	-0.030	0.117	0.971	0.936	1.007
Pol donora (ženski)	-0.776	0.041	0.460	0.178	1.188
Uzrok smrti donora (Trauma)	-0.646	0.377	0.524	0.125	2.198
NF-κB 20	-0.079	0.037	0.924	0.858	0.995
NF-κB R20-0	-0.011	0.749	0.989	0.921	1.061
Pol primaoca	0.745	0.109	2.106	0.846	5.239
Dužina hospitalizacije	0.469	0.051	1.598	1.002	2.547
8OH-dG dan 10	2.194	0.238	8.971	0.235	342.747

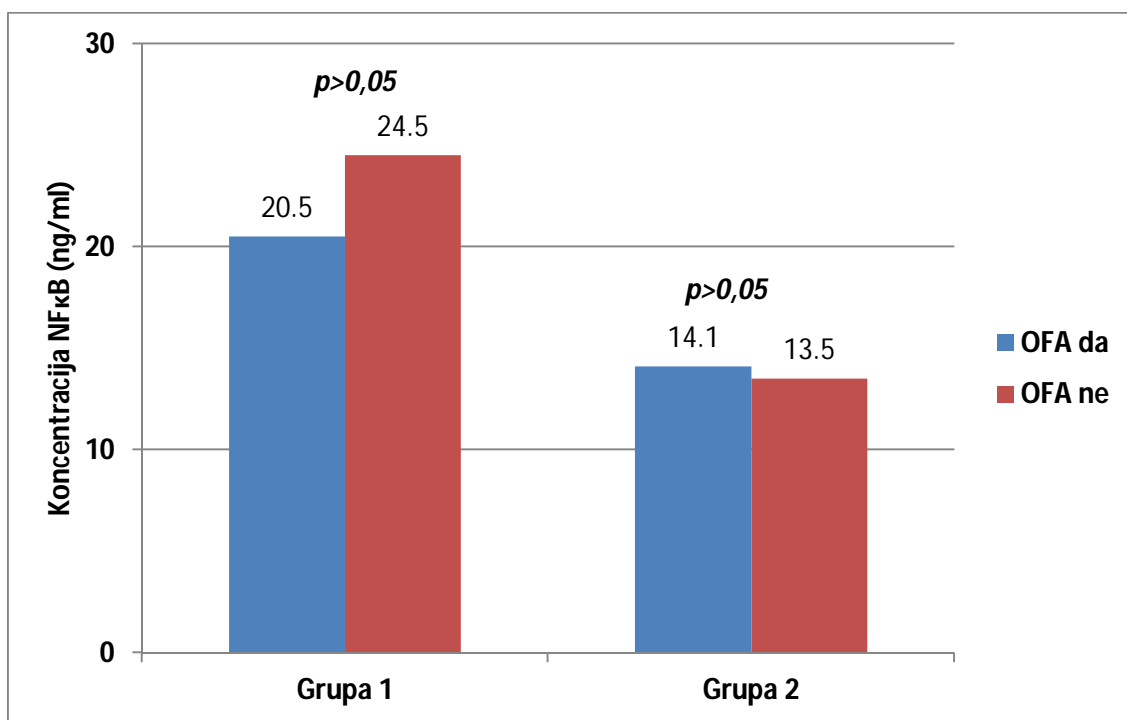
NF-κB 20- nuklearni faktor kapa B; NF-κB R20-0 - razlika koncentracije nuklearnog faktora kapa B primaoca dvadesetog dana posle transplantacije i pretransplantacione koncentracije

#### 4.4. ODLOŽENA FUNKCIJA PRESADENOG BUBREGA

Odložena funkcija presađenog bubrega je česta komplikacija nakon transplantacije bubrega, a njena pojava je posebno česta posle kadaverične transplantacije. Vreme hladne ishemije je jedan od najvažnijih faktora za njen nastanak, a sve se više ispituju i drugi potencijalni uzročnici njenog nastajanja. Zbog toga smo ispitali potencijalni uticaj demografskih i kliničkih osobina davalaca i primalaca bubrega, kao i potencijalni uticaj produkcije NF-κB, TSP-1 i 8OH-dG u serumu davalaca i primalaca bubrega na učestalost OFA nakon transplantacije.

#### 4.4.1. Koncentracija NF- $\kappa$ B, TSP-1 i 8-OH-dG u serumu davaoca u zavisnosti od pojave odložene funkcije presađenog bubrega odgovarajućeg primaoca

Analizirana je koncentracija NF- $\kappa$ B, TSP-1 i 8OH-dG u serumu davaoca koji su donirali bubrege primaocima sa i bez OFA. Analiziranjem serumske koncentracije NF- $\kappa$ B kod davaoca bubrega nije nađena značajna razlika u odnosu na pojavu OFA kod primaoca u obe grupe ispitanika (Grafikon 14).

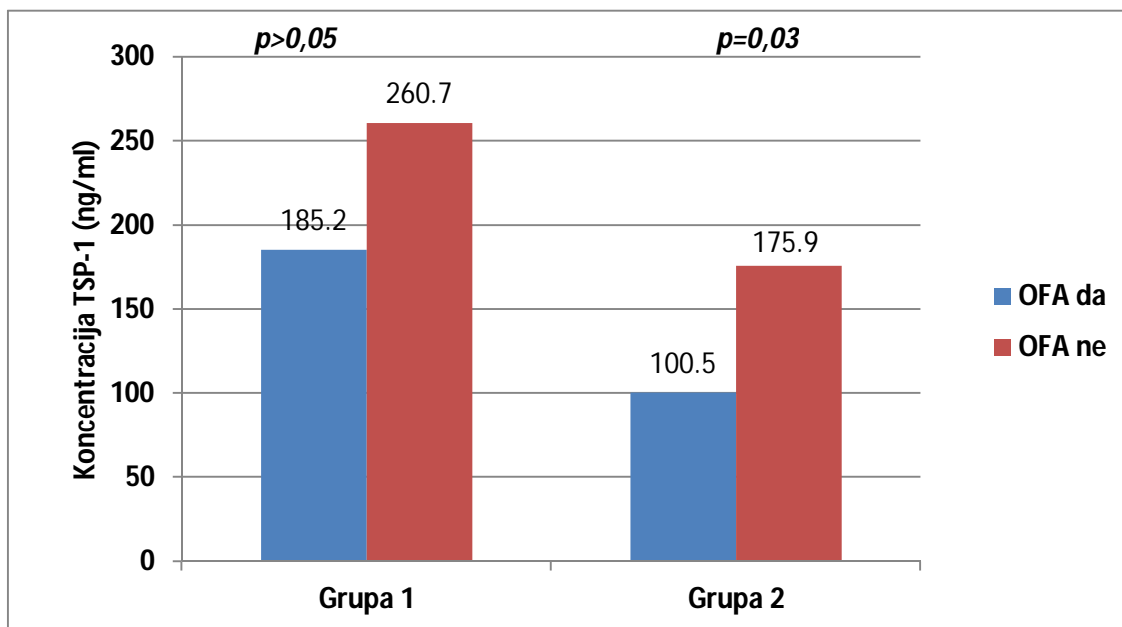


Grafikon 14. Serumska koncentracija NF- $\kappa$ B kod davaoca u zavisnosti od pojave odložene funkcije presađenog bubrega primaoca

U prvoj grupi ispitanika nije bilo značajne razlike u koncentraciji TSP-a kod davaoca u zavisnosti od pojave OFA odgovarajućih primaoca. U drugoj grupi je registrovana

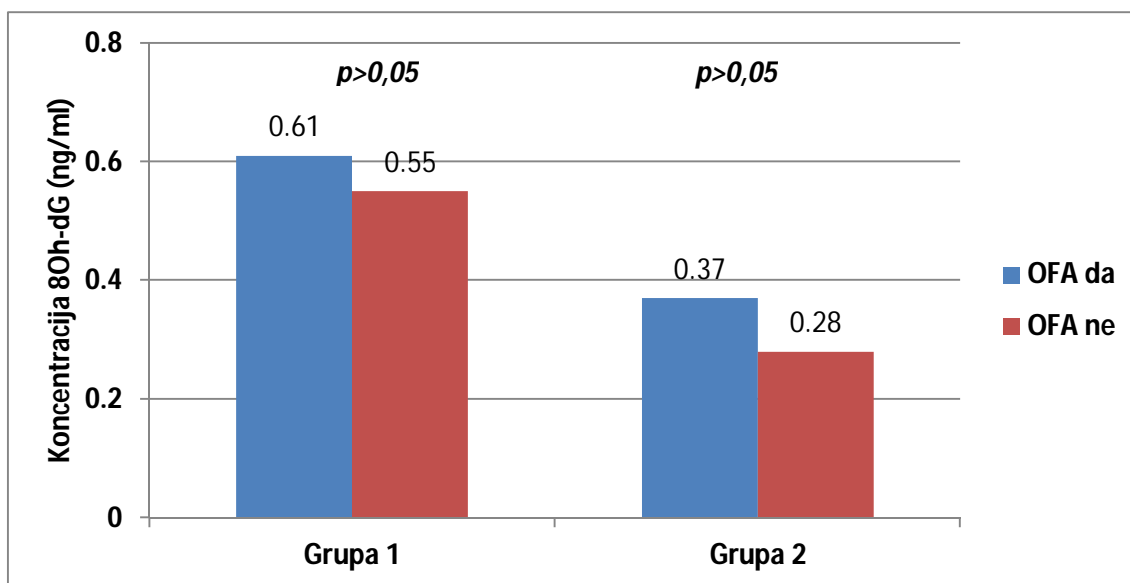


značajno niža koncentracija TSP-a kod davaoca čiji su primaoci imali OFA (Grafikon 15).



Grafikon 15. Serumska koncentracija TSP-1 kod davaoca u zavisnosti od pojave odložene funkcije presađenog bubrega primaoca

Koncentracija 8-OH-dG između davaoca čiji primaoci su imali OFA i davaoca čiji primaoci nisu imali ovu komplikaciju nije bila statistički značajna (Grafikon 16).

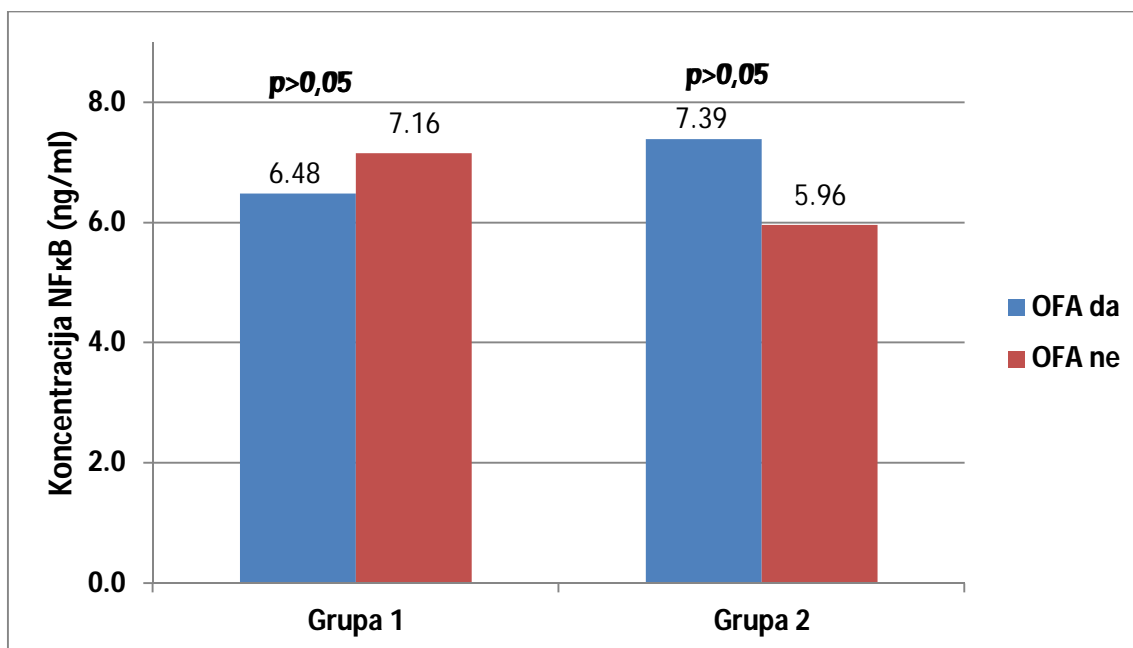


Grafikon 16. Serumska koncentracija 8-OH-dG davaoca čiji primaoci su imali ili nisu imali odloženu funkciju presađenog bubrega.

#### 4.4.2. Koncentracija NF- $\kappa$ B, TSP-1 i 8-OH-dG u serumu primaoca u zavisnosti od pojave odložene funkcije presađenog bubrega

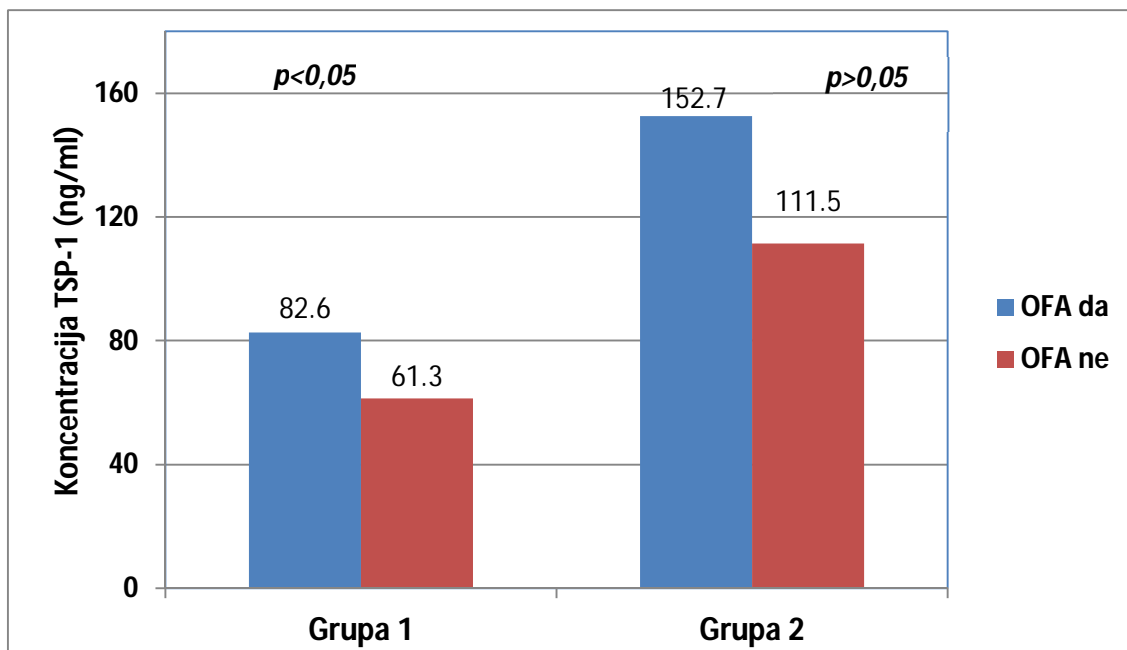
Analizirali smo koncentraciju NF- $\kappa$ B, TSP-1 i 8OH-dG prvog dana posle transplantacije kod primaoca kod kojih je neposredno posle transplantacije uspostavljena funkcija presađenog bubrega kao i kod primaoca koji su imali OFA.

Koncentracija NF- $\kappa$ B u serumu primaoca prvog dana posle transplantacije se nije statistički značajno razlikovala između primaoca sa i bez OFA u ispitivanim grupama (Grafikon 17).



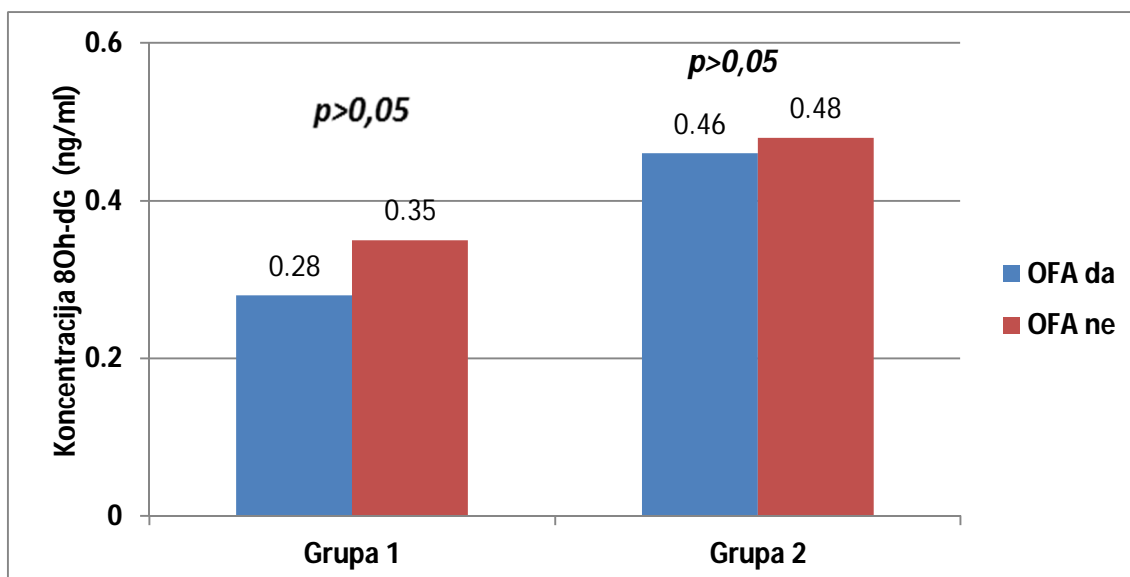
Grafikon 17. Serumska koncentracija NF- $\kappa$ B prvog dana posle transplantacije kod primaoca sa i bez odložene funkcije presađenog bubrega

Koncentracija TSP-1 u serumu primaoca prvog dana posle transplantacije je u prvoj grupi bila statistički značajno viša ukoliko su imali OFA. U drugoj grupi primaoca nije bilo statistički značajne razlike u koncentraciji TSP-1 između podgrupa bolesnika sa i bez OFA (Grafikon 18).



Grafikon 18. Serumska koncentracija TSP-1 prvog dana posle transplantacije kod primaoca sa i bez odložene funkcije presađenog bubrega

Slično kao i kada je u pitanju NF- $\kappa$ B, Koncentracija 8-OH-dG u serumu primaoca prvog dana posle transplantacije se nije statistički značajno razlikovala između primaoca sa i bez OFA (Grafikon 19).



Grafikon 19. Serumska koncentracija 8-OH-dG prvog dana posle transplantacije kod primaoca sa i bez OFA

#### 4.4.3. Uticaj demografskih, kliničkih i biohemijskih parametara davaoca i primaoca na odloženu funkciju presađenog bubrega

Upotrebom univarijantne logističke regresiona analize ispitan je uticaj demografskih, kliničkih i biohemijskih parametra davaoca i primaoca na pojavu OFA. Duže trajanje hladne ishemije i viša koncentracija kreatinina davaoca pre eksplantacije su značajni prediktori nastanka OFA (Tabela 23).

Tabela 23. Ispitivanje uticaja demografskih, kliničkih i laboratorijskih osobina davaoca i primaoca na pojavu odložene funkcije presađenog bubrega univarijantnom logističkom regresionom analizom

	B	p	Exp(B)	95% Interval poverenja	
				Donja granica	Gornja granica
Godine davaoca	-0,024	0,298	0,976	0,933	1,021
Pol donora	-0,920	0,116	0,399	0,127	1,253
Uzrok smrti (CVI)	1,228	0,082	3,413	0,856	13,616
Vreme održavanja davaoca	-0,067	0,338	0,935	0,814	1,073
Vreme moždane smrti	0,093	0,872	1,097	0,357	3,375
Terminalni kreatinin	0,023	0,019	1,024	1,004	1,044
ECD	-0,270	0,630	0,764	0,255	2,288
MAP davaoca	-0,036	0,066	0,964	0,928	1,002
Kortikosteroidi (da)	-0,465	0,407	0,628	0,209	1,884
Dopamin (da)	0,903	0,241	2,467	0,545	11,168
Vreme hladne ishemije	0,438	0,001	1,550	1,202	1,999
HLA nepoklapanje	-0,358	0,353	0,699	0,329	1,486
Godine primaoca	0,001	0,982	1,001	0,949	1,055
Pol primaoca	0,006	0,992	1,006	0,312	3,241

CVI – cerebrovaskularni insult; ECD- marginalni donor; MAP- srednji arterijski pritisak

Univarijantnom logističkom regresionom analizom ispitivan je potencijalni uticaj koncentracija NF- $\kappa$ B, TSP-1 i 8OH-dG u serumu davaoca 3 sata posle dijagnoze moždane smrti na pojavu OFA. Koncentracije TSP-1 u serumu davaoca bubrega 3 sata posle dijagnoze moždane smrti su bile značajan prediktor nastanka OFA, što nije bio slučaj sa koncentracijama NF- $\kappa$ B i 8OH-dG (Tabela 24).

Tabela 24. Ispitivanje uticaja koncentracije NF- $\kappa$ B, TSP-1 i 8OH-dG davaoca 3 sata posle dijagnoze moždane smrti na pojavu odložene funkcije presađenog bubrega univarijantnom logističkom regresionom analizom

	B	p	Exp(B)	95% Interval poverenja	
				Donja granica	Gornja granica
NF- $\kappa$ B	-0,009	0,781	0,991	0,931	1,055
TSP-1	-0,005	0,041	0,995	0,990	1,000
8OH-dG	1,744	0,159	5,721	0,506	64,706

NF- $\kappa$ B - nuklearni faktor kapa B; TSP-1–trombospondin 1; 8OH-dG - 8 hidroksi 2 deoksiguanozin

Univarijantnom logističkom regresionom analizom ispitivan je potencijalni uticaj koncentracija NF- $\kappa$ B, TSP-1 i 8OH-dG u serumu primaoca pre transplantacije i prvog dana posle transplantacije na pojavu OFA. Nijedan od ispitivanih parametara nije značajno uticao na učestalost OFA (Tabela 25).

Tabela 25. Ispitivanje uticaja koncentracije NF- $\kappa$ B, TSP-1 i 8OH-dG primaoca pre transplantacije i prvog dana posle transplantacije na pojavu odložene funkcije presađenog bubrega univarijantnom logističkom regresionom analizom

	B	p	Exp(B)	95% Interval poverenja	
				Donja granica	Gornja granica
NF- $\kappa$ B pre transplantacije	-0,049	0,324	0,952	0,863	1,050
NF- $\kappa$ B dan 1	0,032	0,683	1,033	0,885	1,205
TSP-1 pre transplantacije	-0,002	0,760	0,998	0,984	1,012
TSP-1 dan 1	-0,004	0,336	0,996	0,987	1,004
8OH-dG pre transplantacije	-0,211	0,815	0,810	0,138	4,747
8OH-dG dan 1	-0,937	0,457	0,392	0,033	4,630

NF-  $\kappa$ B – nuklearni faktor kapa B; TSP-1- trombospondin 1; 8-OH-dG -8-hidroksi-dva deoksiguanozin

Ispitivan je i potencijalni uticaj porasta koncentracije NF- $\kappa$ B, TSP-1 i 8OH-dG u serumu davaoca i primaoca na učestalost OFA, ali promena koncentracije ni jednog od ispitivanih parametara nije bio statistički značajan za pojavu OFA (Tabela 26).

Tabela 26. Ispitivanje uticaja porasta koncentracije NF- $\kappa$ B, TSP-1 i 8OH-dG davaoca i primaoca za pojavu odložene funkcije presađenog bubrega univarijantnom logističkom regresionom analizom

	B	p	Exp(B)	95% Interval poverenja	
				Donja granica	Gornja granica
TSP-1 R1-0	-0,010	0,183	0,990	0,975	1,005
NF- $\kappa$ B R1-0	0,133	0,112	1,142	0,969	1,346
8OH-dG R 1-0	-0,585	0,710	0,557	0,025	12,173
TSP-1 D1-0	-0,006	0,073	0,994	0,987	1,001
NF- $\kappa$ B D1-0	0,002	0,956	1,002	0,923	1,089
8OH-dG D 1-0	0,788	0,501	2,199	0,221	21,888

TSP-1 R1-0 – razlika koncentracije trombosondinal primaoca prvog dana posle transplantacije i pretransplantacione koncentracije; NF- $\kappa$ B R1-0 - razlika koncentracije

nuklearnog faktora kapa B primaoca prvog dana posle transplantacije i pretransplantacione koncentracije; 8OH-dG R 1-0 -- razlika koncentracije 8 -hidroksi dvadeoksigunaozina primaoca prvog dana posle transplantacije i pretransplantacione koncentracije; TSP-1 D 1-0 – razlika koncentracije trombospondina 1 donora; NF-κB D 1-0 - razlika koncentracije nuklearnog faktora kapa B donora; 8OH-dG D 1-0 -- razlika koncentracije 8 -hidroksi dvadeoksigunaozina donora

Nezavistan prediktorski značaj svih statistički značajnih parametra za pojavu OFA iz univarijantne logističke regresione analize je ispitivan multivarijantnom logističkom regresionom analizom. Ova analiza je pokazala da su prediktori OFA duže VHI ( $p < 0,05$ ) i viša koncentracija kreatinina u serumu davaoca pre eksplantacije (Tabela 27).

Tabela 27. Ispitivanje nezavisnog prediktorskog značaja kliničkih i biohemijskih parametara na pojavu odložene funkcije presađenog bubrega multivarijantnom logističkom regresionom analizom

	B	p	Exp(B)	95% Interval poverenja	
				Donja granica	Gornja granica
Vreme hladne ishemije	0,433	0,002	1,542	1,175	2,022
Terminalni kreatinin	0,028	0,030	1,028	1,003	1,054
TSP-1 davaoca	-	0,097	-	-	-

MAP- srednji arterijski pritisak; CVI – cerebrovaskularni insult; MAP- srednji arterijski pritisak; TSP-1- trombospondin 1; TSP-1 D 1-0 – razlika koncentracije trombospondina 1 davaoca

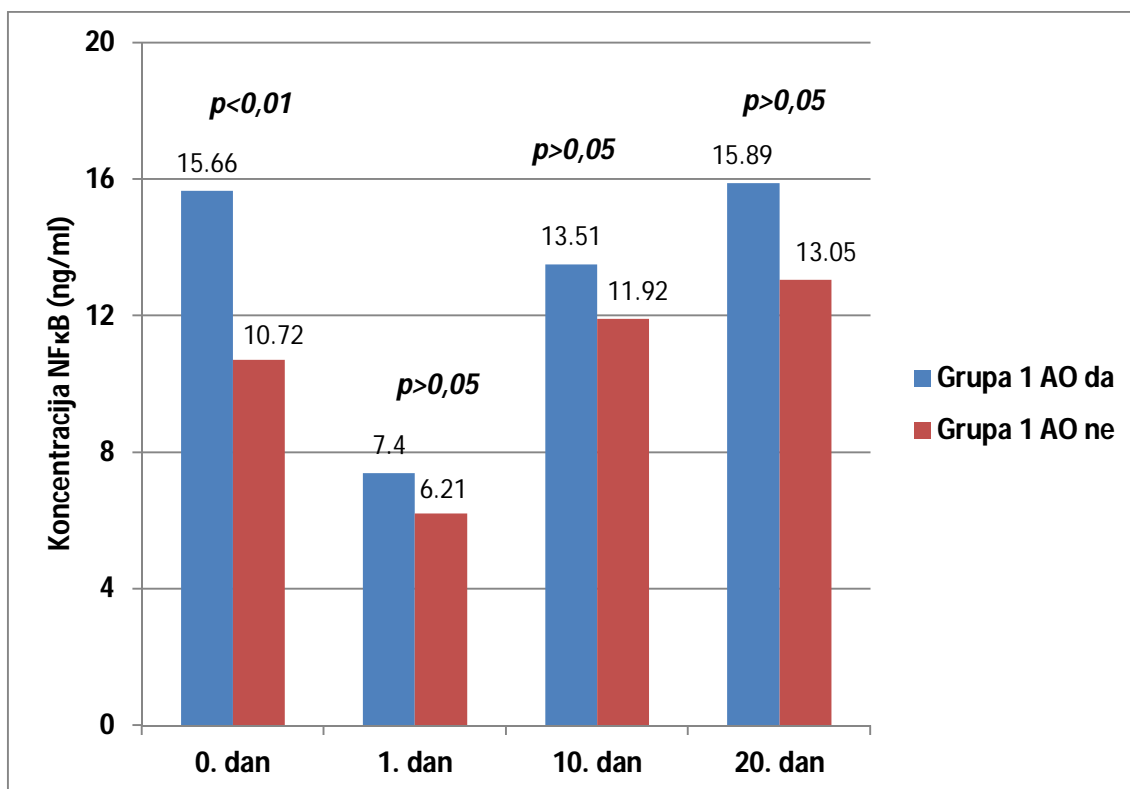
#### 4.5. AKUTNO ODBACIVANJE PRESADENOG BUBREGA

Akutno odbacivanje je jedna od najčešćih i najozbiljnijih komplikacija nakon transplantacije bubrega, koja utiče kako na funkciju alokalema, tako i na tok i ishod transplantacije. Imunološki faktori su najznačajniji za njegovo nastajanje, a sve se više

ispituju i drugi potencijalni uzročnici njegovog nastajanja. Zbog toga smo ispitali potencijalni uticaj demografskih i kliničkih osobina davalaca i primalaca bubrega, kao i potencijalni uticaj produkcije NF-κB, TSP-1 i 8OH-dG u serumu davalaca i primalaca bubrega na učestalost akutnog odbacivanja nakon transplantacije.

#### 4.5.1. Povezanost produkcije NF-κB, TSP-1 i 8OH-dG u serumu primaoca i akutnog odbacivanja

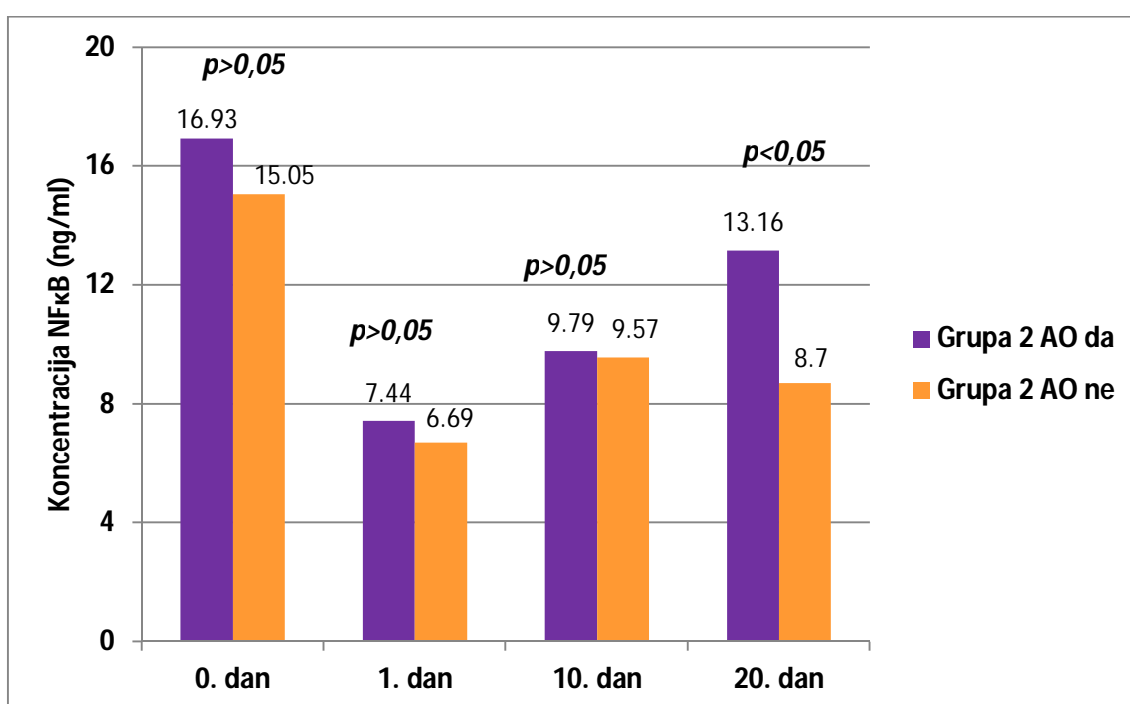
Koncentracije NF-κB, TSP-1 i 8OH-dG u serumu primaoca su određivane neposredno pre transplantacije i prvog, desetog i dvadeset dana posle transplantacije. Razlika u koncentraciji NF-κB u serumu primaoca prve grupe koji su imali AO je bila značajno viša pre transplantacije u odnosu na primaoce koji nisu imali AO ( $p < 0,01$ ). Prvog, desetog i dvadesetog dana posle transplantacije razlika u koncentraciji NF-κB nije bila statistički značajna u odnosu na pojavu AO (Grafikon 20).



Grafikon 20. Koncentracija NF-KB u serumu primaoca prve grupe sa i bez akutnog odbacivanja

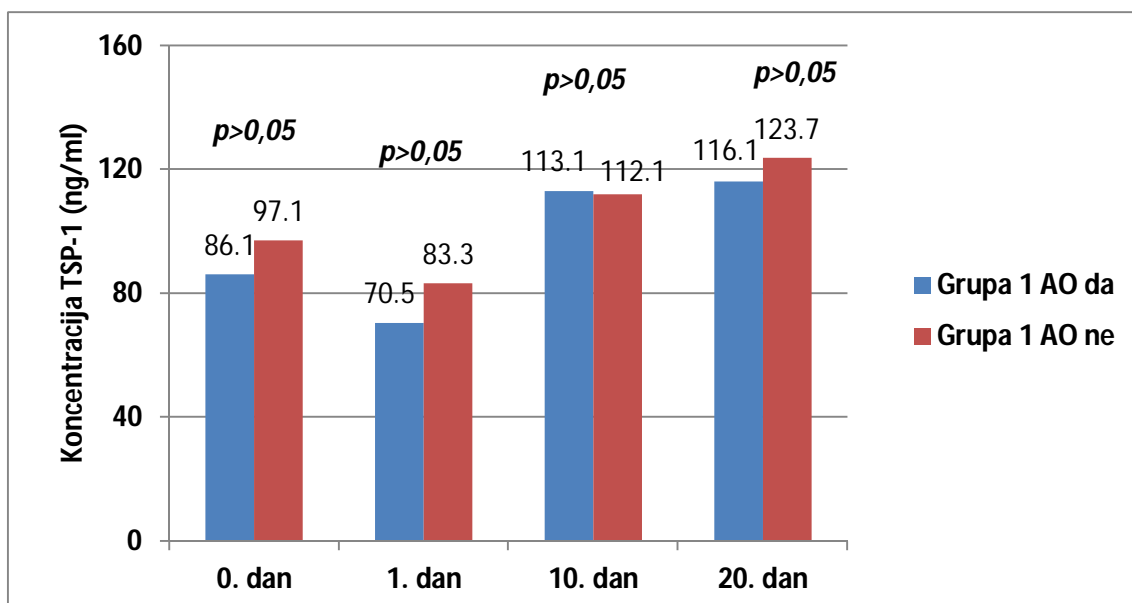


Razlika u koncentraciji NF- $\kappa$ B u serumu primaoca druge grupe koji su imali AO je bila statistički značajno viša dvadesetog dana nakon transplantacije u odnosu na primaoca koji nisu imali AO ( $p < 0,05$ ). Pre transplantacije, prvog i desetog dana posle transplantacije razlika u koncentraciji NF- $\kappa$ B kod primaoca druge grupe nije bila značajna u zavisnosti od pojave AO (Grafikon 21).



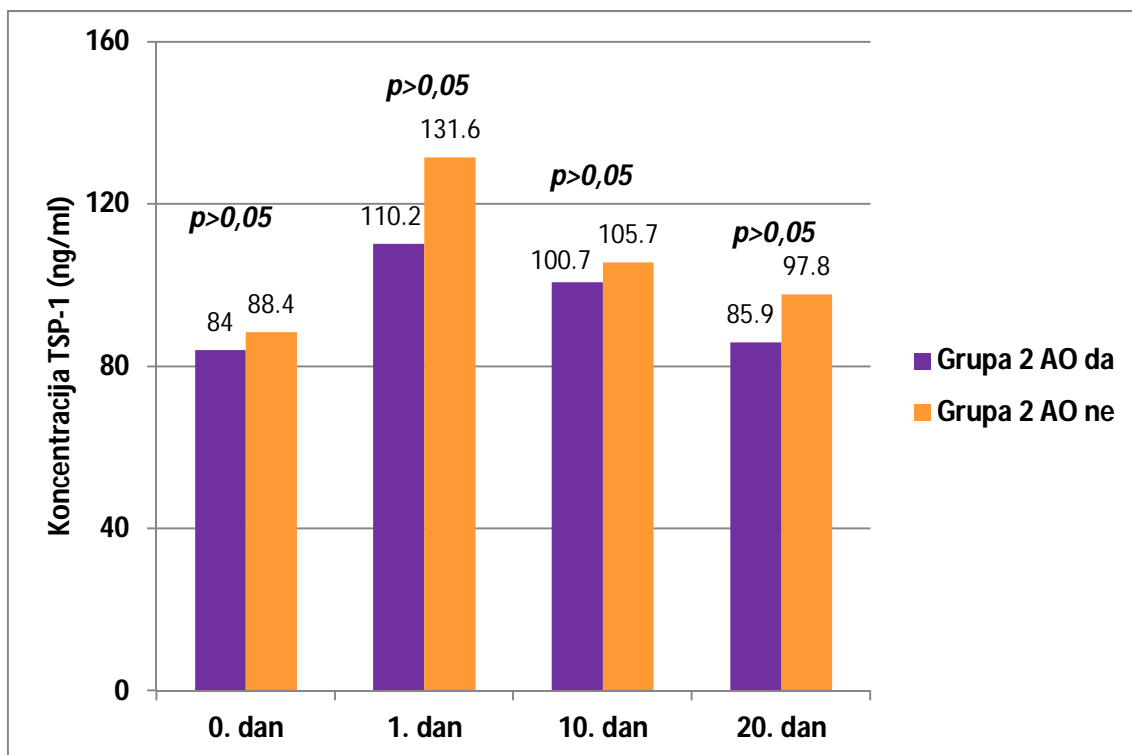
Grafikon 21. Koncentracija NF-KB u serumu primaoca druge grupe sa i bez akutnog odbacivanja

Koncentracija TSP-1 u serumu primaoca prve grupe sa i bez AO se nije značajno razlikovala tokom perioda praćenja (Grafikon 22).



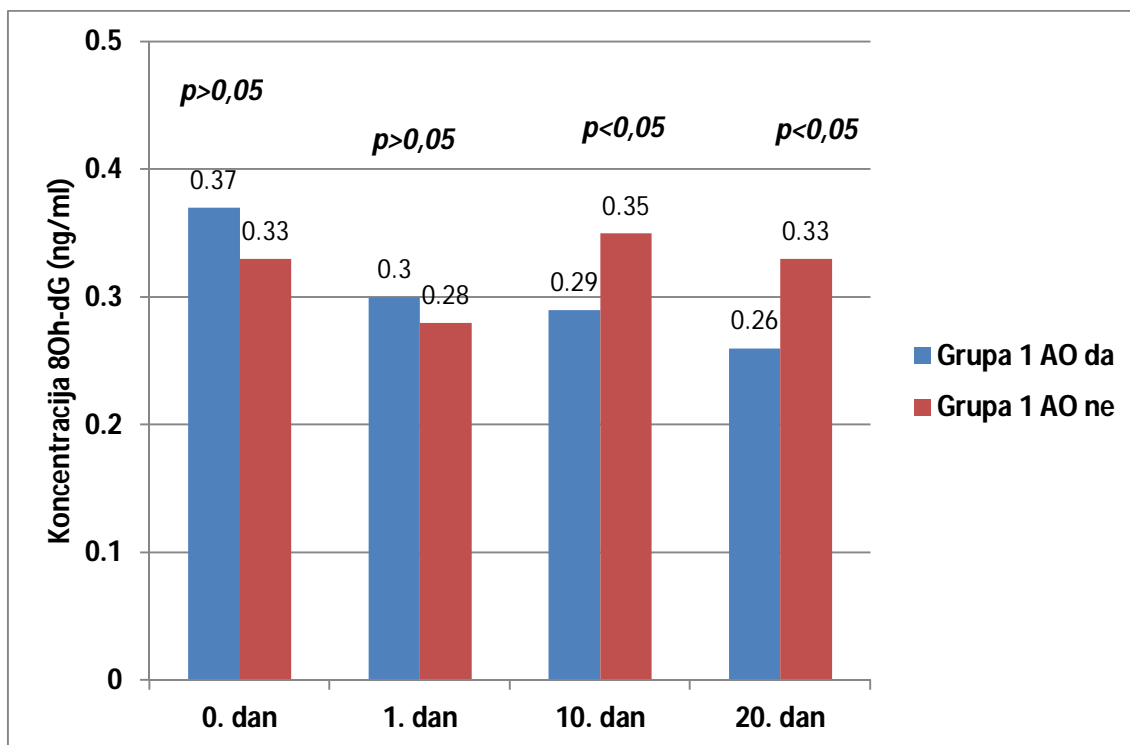
Grafikon 22. Koncentracija TSP-1 u serumu primaoca prve grupe sa i bez akutnog odbacivanja

Koncentracija TSP-1 u serumu primaoca druge grupe sa i bez AO se nije značajno razlikovala pre transplantacije i u prvih dvadeset dana posle transplantacije (Grafikon 23).



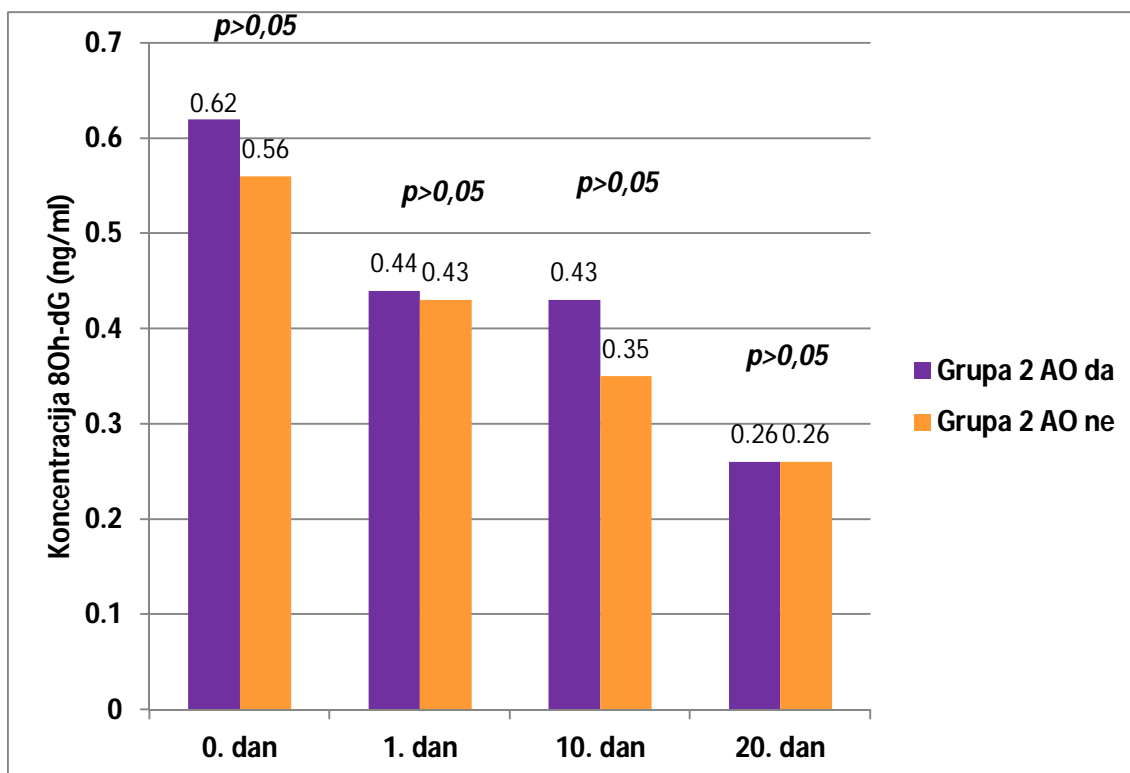
Grafikon 23. Koncentracija TSP-1 u serumu primaoca druge grupe sa i bez akutnog odbacivanja

Koncentracija 8-OH-dG u serumu primaoca prve grupe kod kojih je došlo do AO je bila statistički značajno niža desetog i dvadesetog dana posle transplantacije u odnosu na primaoce koji nisu imali AO ( $p < 0,05$ ) (Grafikon 24).



Grafikon 24. Koncentracija 8OH-dG u serumu primaoca prve grupe sa i bez akutnog odbacivanja

Koncentracija 8-OH-dG u serumu primaoca druge grupe se nije značajno razlikovala u odnosu na pojavu AO (Grafikon 25).



Grafikon 25. Koncentracija 8OH-dG u serumu primaoca druge grupe sa i bez akutnog odbacivanja

#### 4.5.2. Uticaj demografskih, kliničkih i biohemijskih parametara davaoca i primaoca na akutno odbacivanje presađenog bubrega

Kako bi ispitali koji demografski, klinički i biohemijski parametri donora i primaoca utiču na pojavu AO, urađena je univarijantna logistička regresiona analiza. Ona je pokazala da je primena kortikosteroida davaocima statistički značajan prediktor manjeg broja epizoda AO (Tabela 28).

Tabela 28. Ispitivanje uticaja demografskih, kliničkih i laboratorijskih osobina davaoca i primaoca za pojavu akutnog odbacivanja presađenog bubrega univarijantnom logističkom regresionom analizom

	B	p	Exp(B)	Interval poverenja (95%)	
				Donja granica	Gornja granica
Godine donora	-0,022	0,244	0,978	0,942	1,015
Pol donora (ženski)	0,077	0,886	1,080	0,377	3,097
Uzrok smrti donora (CVI)	-0,327	0,578	0,721	0,228	2,284
Vreme održavanja donora	0,007	0,887	1,007	0,915	1,108
Vreme moždane smrti	0,053	0,442	1,055	0,921	1,208
Terminalni kreatinin	0,003	0,593	1,003	0,991	1,016
ECD donor	-0,077	0,886	0,926	0,323	2,655
Srednji arterijski pritisak	-0,025	0,172	0,975	0,941	1,011
Kortikosteroidi (da)	-1,190	0,035	0,304	0,100	0,922
Dopamin (da)	0,041	0,958	1,042	0,224	4,854
Vreme hladne ishemije	-0,041	0,585	0,960	0,828	1,113
HLA nepoklapanje	0,108	0,760	1,114	0,555	2,237
Godine primaoca	-0,039	0,144	0,962	0,913	1,013
Pol primaoca (muški)	0,388	0,552	1,403	0,459	4,283
OFA (da)	-0,338	0,552	0,713	0,233	2,177
Infekcije primaoca (da)	-0,591	0,285	0,554	0,188	1,635
Serumski kreatinin 1. mesec	0,002	0,355	1,002	0,998	1,005

CVI- cerebrovaskularni insult; ECD –marginalni donor; OFA - odložena funkcija alokalema

Ispitali smo i da li koncentracije NF- $\kappa$ B, TSP-1 i 8OH-dG u serumu davaoca 3 sata posle dijagnoze moždane smrti utiču na pojavu epizoda AO presađenog bubrega u kasnijem periodu posle transplantacije. Prediktor AO su bile viša koncentracija NF- $\kappa$ B ( $p < 0,05$ ) i viša koncentracija TSP-1 ( $p < 0,05$ ) u serumu donora, za razliku od koncentracije 8OH-dG, čiji uticaj je bio bez statističke značajnosti (Tabela 29).

Tabela 29. Ispitivanje uticaja koncentracije NF- $\kappa$ B, TSP-1 i 8OH-dG davaoca 3 sata posle dijagnoze moždane smrti za pojavu akutnog odbacivanja presađenog bubrega univarijantnom logističkom regresionom analizom

	B	p	Exp(B)	Interval poverenja (95%)	
				Donja granica	Gornja granica
NF- $\kappa$ B	0,078	0,030	1,081	1,008	1,160
TSP-1	0,005	0,043	1,005	1,000	1,011
8OH-dG	1,577	0,157	4,840	0,546	42,934

NF- $\kappa$ B - nuklearni faktor kapa B; TSP-1–trombospondin 1; 8OH-dG - 8 hidroksi- dva deoksiguanozin

Ispitali smo i da li koncentracije NF- $\kappa$ B, TSP-1 i 8OH-dG u serumu primaoca u ranom periodu posle transplantacije utiču na pojavu epizoda AO presađenog bubrega u kasnijem periodu posle transplantacije. U tom cilju je primenjena univarijantna logistička regresiona analiza, koja je pokazala da je viša koncentracija NF- $\kappa$ B dvadesetog dana posle transplantacije statistički značajan prediktor AO presađenog bubrega (Tabela 30).

Tabela 30. Ispitivanje uticaja koncentracije NF- $\kappa$ B, TSP-1 i 8OH-dG primaoca na akutno odbacivanje presađenog bubrega univarijantnom logističkom regresionom analizom

	B	p	Exp(B)	Interval poverenja (95%)	
				Donja granica	Gornja granica
NF- $\kappa$ B pre transplantacije	0,094	0,089	1,099	0,986	1,225
NF- $\kappa$ B dan 1	0,048	0,488	1,049	0,916	1,201
NF- $\kappa$ B dan 10	0,066	0,204	1,068	0,965	1,182
NF- $\kappa$ B dan 20	0,162	0,005	1,175	1,051	1,315
TSP-1 pre transplantacije	-0,005	0,542	0,995	0,980	1,011
TSP -1 dan 1	-0,015	0,069	0,985	0,969	1,001
TSP-1 dan 10	0,000	1,000	1,000	0,989	1,011
TSP-1 dan 20	-0,001	0,908	0,999	0,989	1,010
8OH-dG pre transplantacije	-0,176	0,848	0,839	0,140	5,043
8OH-dG dan 1	0,181	0,885	1,198	0,103	13,967
8OH-dG dan 10	-1,107	0,625	0,331	0,004	27,987
8OH-dG dan 20	-6,287	0,125	0,002	0,000	5,676

NF- $\kappa$ B- nuklearni faktor kapa B; TSP-1 –trombospondin 1; 8OH-dG- 8 hidroksi 2-deoksiguanozin

Ispitali smo i da li razlika koncentracije NF- $\kappa$ B, TSP-1 i 8OH-dG u serumu davaoca u vreme dijagnoze moždane smrti i posle 3 sata utiče na AO presađenog bubrega. Uticaj porasta serumske koncentracije NF- $\kappa$ B, TSP-1 i 8OH-dG davaoca u tročasovnom periodu od dijagnoze moždane smrti nije bio statistički značajan za pojavu AO (Tabela 31).

Tabela 31. Ispitivanje uticaja porasta koncentracije NF- $\kappa$ B, TSP-1 i 8OH-dG davaoca na akutno odbacivanje presađenog bubrega univarijantnom logističkom regresionom analizom

	B	p	Exp(B)	Interval poverenja (95%)	
				Donja granica	Gornja granica
TSP-1 D1-0	0,005	0,106	1,005	0,999	1,012
NF- $\kappa$ B D1-0	0,058	0,170	1,060	0,975	1,151
8OH-dG D 1-0	0,975	0,396	2,652	0,279	25,238

TSP-1 D1-0 – razlika koncentracije trombosondina 1 davaoca u vreme moždane smrti i posle 3 sata; NF- $\kappa$ B D1-0 - razlika koncentracije nuklearnog faktora kapa B u davaoca vreme moždane smrti i posle 3 sata; 8OH-dG D1-0 -razlika koncentracije 8 -hidroksi dvadeoksigunaozina davaoca u vreme moždane smrti i posle 3 sata

Ispitali smo i da li razlika koncentracije NF- $\kappa$ B, TSP-1 i 8OH-dG u serumu primaoca između prvog dana posle transplantacije i pre transplantacije utiče na AO presađenog bubrega. Logističkom regresionom analizom je pokazano da porast koncentracije TSP-1 u serumu primaoca prvog dana posle transplantacije utiče na ređu pojavu epizoda AO tokom prve godine posle transplantacije, dok je uticaj porasta TSP-1 i 8OH-dG bez statističkog značaja. Međutim, porast koncentracije sva tri ispitivana parametra dvadsetog dana posle transplantacije u odnosu na koncentraciju pre transplantacije je bio bez statističkog značaja (Tabela 32).



Tabela 32. Ispitivanje uticaja porasta koncentracije NF- $\kappa$ B, TSP-1 i 8OH-dG primaoca za pojavu akutnog odbacivanja presađenog bubrega univarijantnom logističkom regresionom analizom

	B	p	Exp(B)	Interval poverenja (95%)	
				Donja granica	Gornja granica
TSP-1 R20-0	0,002	0,723	1,002	0,991	1,013
NF- $\kappa$ B R20-0	0,041	0,316	1,041	0,962	1,127
8OH-dG R 20-0	-0,164	0,851	0,849	0,154	4,678
TSP-1 R1-0	-0,027	0,019	0,973	0,952	0,996
NF- $\kappa$ B R1-0	-0,134	0,102	0,874	0,744	1,027
8OH-dG R 1-0	0,527	0,710	1,694	0,105	27,339

TSP-1 R20-0 – razlika koncentracije trombospondina-1 primaoca dvadesetog dana posle transplantacije i pretransplantacione koncentracije; NF- $\kappa$ B R20-0 - razlika koncentracije nuklearnog faktora kapa B primaoca dvadesetog dana posle transplantacije i pretransplantacione koncentracije; 8OH-dG R 20-0 -- razlika koncentracije 8 -hidroksi dvadeoksigunaozina primaoca dvadesetog dana posle transplantacije i pretransplantacione koncentracije; TSP-1 R 1- 0 – razlika koncentracije trombospondina-1 primaoca prvog dana posle transplantacije i pretransplantacione koncentracije; NF- $\kappa$ B R 1-0 - razlika koncentracije nuklearnog faktora kapa B primaoca prvog dana posle transplantacije i pretransplantacione koncentracije; 8OH-dG R 1-0 -- razlika koncentracije 8-hidroksi dvadeoksigunaozina primaoca prvog dana posle transplantacije i pretransplantacione koncentracije

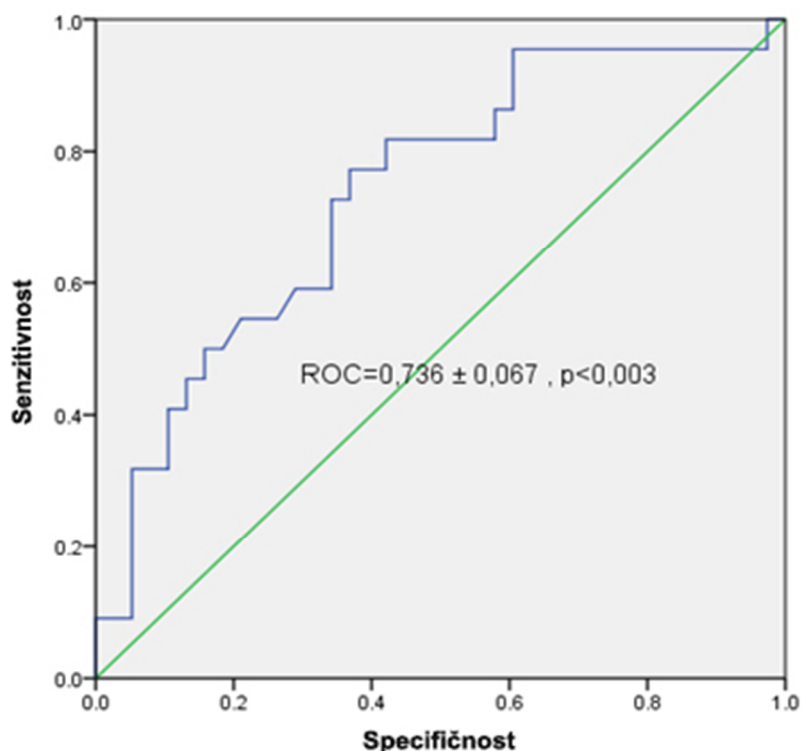
Nezavistan prediktorski značaj svih statistički značajnih parametra iz univarijantne logističke regresione analize je ispitivan multivarijantnom regresionom analizom. Ovom analizom je dokazan nezavistan prediktorski značaj koncentracije NF- $\kappa$ B u serumu primaoca dvadesetog dana od transplantacije za češću pojavu epizoda AO (Tabela 33).

Tabela 33. Ispitivanje uticaja kliničkih i biohemijskih parametara davaoca i primaoca na akutno odbacivanje presađenog bubrega multivarijantnom logističkom regresionom analizom

	B	p	Exp(B)	95% interval poverenja	
				Donja granica	Gornja granica
Kortikosteroidi (da)	-	0,352	-	-	-
NF-κB dan 20	0,130	0,029	1,139	1,013	1,281
NF-κB - D1	-	0,699	-	-	-
TSP-1 – D1	-	0,255	-	-	-
TSP-1 R1-0	-	0,132	-	-	-

TSP-1 D1 – trombospondin 1 davaoca; NF-κB – D1 - nuklearni faktor kapa B davaoca; TSP-1 R1-0 - razlika koncentracije trombospondina 1 primaoca prvog dana posle transplantacije i pre transplantacije

Koncentracija NF-κB u serumu primaoca dvadesetog dana posle transplantacije je imala značajnu diskriminacionu sposobnost predikcije AO (Grafikon 26). Najbolji odnos senzitivnosti i specifičnosti za pojavu AO je pokazala koncentracija NF-κB od 11 ng/ml, sa senzitivnošću 81,8% i specifičnošću 57,9%. Pri ovoj vrednosti koncentracije NF-κB, pozitivna prediktivna vrednost nastanka AO je 52,9%, a negativna prediktivna vrednost 84,6%.



Grafikon 26. ROC kriva vrednosti NF-kB primaoca dvadesetog dana posle transplantacije za predikciju akutnog odbacivanja presađenog bubrega

#### **4.6. FUNKCIJA PRESADENOG BUBREGA GODINU DANA NAKON TRANSPLANTACIJE**

Faktori koji statistički značajno utiču na viši kreatinin u serumu primaoca posle mesec dana od transplantacije su OFA, infekcije i porast koncentracije 8OH-dG donora ( $p<0,05$ ). U multivarijantnoj analizi je OFA istovremeno bila i prediktor višeg kreatinina u serumu primaoca posle mesec dana od transplantacije i nižeg klirensa kreatinina ( $p<0,01$ ).

Univarijantnom linearnom regresionom analizom je pokazano da su ženski pol donora, CVI kao uzrok smrti donora i viši kreatinin u serumu primaoca prvog meseca ( $p < 0,01$ ) bili povezani sa višim kreatininom u serumu primaoca posle 3 meseca od transplantacije, dok su se kao nezavisni prediktori viših vrednosti kreatinina u istom periodu pokazali ženski pol davaoca ( $p < 0,01$ ), muški pol primaoca i kreatinin u serumu primaoca posle mesec dana od transplantacije ( $p < 0,05$ ). Istovremeno je viši serumski kreatinin posle mesec dana od transplantacije bio nezavistan prediktor nižeg klirensa kreatinina ( $p < 0,01$ ).

Univarijantnom linearnom regresionom analizom je pokazano da su starost davaoca ( $p < 0,05$ ), ženski pol davaoca ( $p < 0,01$ ), CVI kao uzrok smrti ( $p < 0,05$ ) i kreatinin u serumu primaoca posle mesec dana od transplantacije ( $p < 0,01$ ) značajno povezani sa višim kreatininom u serumu primaoca posle 6 meseci od transplantacije, a među prethodno navedenim faktorima starost donora ( $p < 0,05$ ), pol donora ( $p < 0,05$ ) i kreatinin u serumu primaoca posle mesec dana od transplantacije ( $p < 0,01$ ) su istovremeno i nezavisni prediktori višeg kreatinina šest meseci od transplantacije. Na niži klirens kreatinina posle šest meseci od transplantacije statistički značajno utiču starost donora, pol davaoca, uzrok smrti, ECD donori i kreatinin u serumu prvog meseca posle transplantacije ( $p < 0,01$ ). Rezultat multivarijantne analize ukazuje da su nezavisni prediktori nižeg klirensa kreatinina posle 6 meseci od transplantacije starost donora, pol donora, uzrok smrti ( $p < 0,05$ ) i serumski kreatinin posle mesec dana od transplantacije ( $p < 0,01$ ).

Jednogodišnje preživljavanje i funkcija transplantiranog bubrega su značajno poboljšani nakon uvođenja kalcineurinskih inhibitora u imunosupresivne protokole nakon transplantacije. Međutim, brojni faktori mogu uticati na funkciju presađenog bubrega tokom prve godine nakon transplantacije. Zbog toga smo ispitivali uticaj demografskih, kliničkih i biohemijskih parametara davaoca i primaoca bubrega na funkciju presađenog bubrega. Koncentracija kreatinina u serumu je iz praktične perspektive najčešće korišćen metod procene funkcije presađenog bubrega. Viši kreatinin u serumu primaoca presađenog bubrega posle godinu dana od transplantacije istovremeno ukazuje i na rizik njenog daljeg smanjenja. Ukoliko je davaoc bubrega ženskog pola i kreatinin u serumu primaoca posle mesec dana od transplantacije viši, funkcija presađenog bubrega

merena koncentracijom kreatinina u serumu nakon godinu dana od transplantacije je lošija (Tabela 34).

Tabela 34. Ispitivanje uticaja demografskih, kliničkih i biohemijskih parametara davaoca i primaoca na koncentraciju kreatinina u serumu primaoca posle godinu dana od transplantacije univarijantnom linearnom regresionom analizom

	Nestandardi- zovani koeficijent		Standardi- zovani koeficijent	t	p	Interval poverenja (95%)	
	B	SE	Beta			Donja granica	Gornja granica
Starost donora	-0,256	0,835	-0,045	-0,306	0,761	-1,936	1,425
Pol donora (ženski)	47,475	22,367	0,299	2,123	0,039	2,452	92,497
Traumatski uzrok smrti	-13,516	25,056	-0,079	-0,539	0,592	-63,951	36,919
Dužina hospitalizacije	-3,193	6,290	-0,075	-0,508	0,614	-15,853	9,468
ECD (da)	3,453	23,431	0,022	0,147	0,883	-43,712	50,617
Kortikosteroidi (da)	-11,580	23,322	-0,073	-0,497	0,622	-58,525	35,365
Dopamin (da)	-0,039	3,046	-0,002	-0,013	0,990	-6,169	6,091
Trajanje moždane smrti	0,263	0,984	0,039	0,267	0,791	-1,719	2,244
Terminalni kreatinin	-0,465	0,639	-0,107	-0,727	0,471	-1,752	0,822
MAP	-0,585	0,753	-0,114	-0,777	0,441	-2,101	0,931
Starost primaoca	-0,586	1,132	-0,076	-0,518	0,607	-2,863	1,692
Pol primaoca	-41,646	24,374	-0,244	-1,709	0,094	-90,708	7,415
Vreme hladne ishemije	-2,027	3,228	-0,092	-0,628	0,533	-8,526	4,471
HLA nepodudarnost	19,335	15,101	0,186	1,280	0,207	-11,061	49,732
AO	42,501	23,699	0,256	1,793	0,079	-5,203	90,205
OFA	14,000	25,050	0,082	0,559	0,579	-36,424	64,423
Hiruške komplikacije	29,515	23,029	0,186	1,282	0,206	-16,840	75,870
Infekcije primaoca	36,605	23,655	0,222	1,547	0,129	-11,011	84,220
sCr 1 mesec	0,246	0,069	0,467	3,578	0,001	0,107	0,384

ECD- marginalni donor; MAP-srednji arterijski pritisak; AO- akutno odbacivanje; OFA- odložena funkcija alokalema; sCr-serumski kreatinin

Univarijantnom linearnom regresionom analizom ispitivan je uticaj koncentracije NF- $\kappa$ B, TSP-1 i 8OH-dG u serumu davaoca i primaoca na funkciju presađenog bubrega merenu koncentracijom kreatinina u serumu primaoca godinu dana nakon transplantacije. Ni jedan od tri prethodno pomenuta parametra kako davaoca, tako i primaoca nije imao značajnog uticaja na koncentraciju kreatinina u serumu primaoca posle godinu dana od transplantacije bubrega (Tabela 35).

Tabela 35. Ispitivanje uticaja koncentracije NF- $\kappa$ B, TSP-1 i 8OH-dG davaoca i primaoca na koncentraciju kreatinina u serumu primaoca na kraju prve godine posle transplantacije univarijantnom linearnom regresionom analizom

	Nestandardizovani koeficijent		Standardizovani koeficijent	t	p	Interval poverenja (95%)	
	B	SE	Beta			Donja granica	Gornja granica
NF- $\kappa$ B	0,608	1,352	0,066	0,450	0,656	-2,114	3,331
TSP-1	-0,086	0,107	-0,118	-0,805	0,425	-0,303	0,130
8OH-dG	--5,064	47,972	-0,016	-0,106	0,916	-101,62	91,498
NF- $\kappa$ B pre transplantacije	-1,807	2,087	-0,127	0,866	0,391	-6,008	2,394
NF- $\kappa$ B dan 1	-2,962	3,046	-0,142	-0,972	0,336	-9,094	3,170
NF- $\kappa$ B dan 10	-0,254	2,183	-0,017	0,116	0,908	-4,648	4,140
NF- $\kappa$ B dan 20	2,428	2,005	0,176	1,211	0,232	-1,607	6,463
TSP-1 pre transplantacije	-0,132	0,315	-0,062	-0,419	0,677	-0,766	0,502
TSP-1 dan 1	-0,087	0,183	-0,070	-0,473	0,638	-0,456	0,283
TSP-1 dan 10	0,044	0,244	0,027	0,180	0,858	-0,448	0,536
TSP-1 dan 20	0,080	0,238	0,050	0,337	0,738	-0,399	0,559
8OH-dG pre transplantacije	32,791	38,723	0,124	0,847	0,401	-45,154	110,73
8OH-dG dan 1	70,750	54,099	0,189	1,308	0,197	-38,145	179,64
8OH-dG dan 10	122,87	90,965	0,195	1,351	0,183	-60,226	305,98
8OH-dG dan 20	87,663	158,82	0,081	0,552	0,584	-232,03	407,35

NF- $\kappa$ B- nuklearni faktor kapa B; TSP-1 –trombospondin 1; 8OH-dG- 8 hidroksi dva-deoksiguanozin

Univarijantnom linearnom regresionom analizom je ispitivan i potencijalni uticaj porasta koncentracija NF- $\kappa$ B, TSP-1 i 8OH-dG u serumu davaoca i primaoca prvog dana posle transplantacije na funkciju presađenog bubrega merenu koncentracijom kreatinina u serumu primaoca godinu dana nakon transplantacije, ali porast koncentracije ispitivanih parametara nije bio njen statistički značajan prediktor. Ukoliko se porast koncentracije NF- $\kappa$ B, TSP-1 i 8OH-dG prati do dvadesetog dana nakon transplantacije, ni tada nema statistički značajan uticaj na koncentraciju kreatinina u serumu primaoca godinu dana od transplantacije (Tabela 36).

Tabela 36. Ispitivanje uticaja porasta koncentracije NF- $\kappa$ B, TSP-1 i 8OH-dG davaoca i primaoca na koncentraciju kreatinina u serumu primaoca na kraju prve godine posle transplantacije univarijantnom linearnom regresionom analizom

	Nestandardizovani koeficijent		Standardizovani koeficijent	t	p	Interval poverenja (95%)	
	B	SE	Beta			Donja granica	Gornja granica
TSP-1 D1-0	-0,043	0,125	-0,051	-0,344	0,733	-0,294	0,208
NFKB D1-0	0,423	1,780	0,035	0,238	0,813	-3,160	4,005
8OH-dG D 1-0	-7,324	49,072	-0,022	0,149	0,882	-106,102	91,453
TSP-1 R 20-0	0,157	0,235	0,098	0,670	0,506	-0,316	0,630
NFKB R 20-0	2,835	1,618	0,250	1,753	0,086	-0,421	6,092
8OH-dG R 20-0	4,506	12,284	0,054	0,367	0,715	-20,22	29,233
TSP-1 R1-0	-0,124	0,308	-0,059	-0,403	0,689	-0,745	0,496
NF- $\kappa$ B R1-0	0,584	2,673	0,032	0,219	0,828	-4,795	5,964
8OH-dG R 1-0	2,559	50,841	0,007	0,050	0,960	-99,778	104,897

TSP-1 D1-0 – razlika koncentracije trombospondina 1 davaoca u vreme moždane smrti i posle 3 sata; NF- $\kappa$ B D1-0 - razlika koncentracije nuklearnog faktora kapa B davaoca u vreme moždane smrti i posle 3 sata; 8OH-dG D1-0 -razlika koncentracije 8-hidroksi dvadeoksigunaozina davaoca u vreme moždane smrti i posle 3 sata; TSP-1 R20-0 – razlika koncentracije trombospondina-1 primaoca dvadesetog dana posle transplantacije i pretransplantacione koncentracije; NF- $\kappa$ B R 20-0 - razlika koncentracije nuklearnog faktora kapa B primaoca dvadesetog dana posle transplantacije i pretransplantacione koncentracije; 8OH-dG R 20-0 -- razlika koncentracije 8-hidroksi dvadeoksigunaozina primaoca dvadesetog dana posle transplantacije i pretransplantacione koncentracije; TSP-1 R 1-0 – razlika koncentracije trombospondina-1 primaoca prvog dana posle transplantacije i pretransplantacione koncentracije; NF- $\kappa$ B R 1-0 - razlika koncentracije

nuklearnog faktora kapa B primaoca prvog dana posle transplantacije i pretransplantacione koncentracije; 8OH-dG R 1-0 - razlika koncentracije 8-hidroksi dvadeoksigunaozina primaoca prvog dana posle transplantacije i pretransplantacione koncentracije

Multivarijantnom linearnom regresionom analizom je potvrđeno da je nezavistan prediktor koncentracije kreatinina u serumu primaoca posle godinu dana od transplantacije njegova koncentracija nakon prvog meseca od transplantacije (Tabela 37).

Tabela 37. Ispitivanje uticaja kliničkih i biohemijskih parametara davaoca i primaoca na kreatinin u serumu primaoca posle godinu dana od transplantacije multivarijantnom linearnom regresionom analizom

	Nestandardizovani koeficijent		Standardizovani koeficijent	t	p	Interval poverenja (95%)	
	B	SE	Beta			Donja granica	Gornja granica
Pol donora	-	-	-	--	0,127	-	-
Pol primaoca	-	-	-	-	0,144	-	-
AO (da)	-	-	-	-	0,124	-	-
kreatinin 1 mesec	0,246	0,069	0,467	3,578	0,001	0,107	0,384
NF-κB R 20-0	-	-	-	-	0,119		

AO-akutno odbacivanje; NF-κB dan 20–nuklearni faktor kapa B

Ukoliko su davaoci bubrega dobijali KS i ukoliko je trauma bila uzrok smrti donora, funkcija presađenog bubrega godinu dana od transplantacije merena klirensom kreatinina je bila značajno bolja. S druge strane, značajno lošiju funkciju alokalema na kraju prve posttransplantacione godine merenu klirensom kreatinina imali su primaoci bubrega od starijih i marginalnih davaoca i od davaoca ženskog pola (Tabela 38).



Tabela 38. Ispitivanje uticaja demografskih, kliničkih i biohemijskih parametara davaoca na klirens kreatinina posle godinu dana od transplantacije univarijantnom linearnom regresionom analizom

	Nestandardi- zovani koeficijent		Standardi- zovani koeficijent	t	p	Interval poverenja (95%)	
	B	SE	Beta			Donja granica	Gornja granica
Starost donora	-0,718	0,249	-0,392	-2,888	0,006	-1,219	-0,218
Pol donora (ženski)	-16,054	7,202	-0,312	-2,229	0,031	-30,550	-1,558
Traumatski uzrok smrti	20,867	7,525	0,378	2,773	0,008	5,719	36,015
Dužina hospitalizacije	2,624	2,003	0,190	0,390	0,197	-1,408	6,656
ECD (da)	-19,236	7,030	-0,374	-2,736	0,009	-33,387	-5,085
Kortikosteroidi (da)	15,394	7,215	0,300	2,134	0,038	0,871	29,918
Dopamin (da)	10,481	11,018	0,139	0,951	0,346	-11,696	32,659
Trajanje moždane smrti	0,263	0,984	0,039	0,267	0,791	-1,719	2,244
Terminalni kreatinin	0,096	0,208	0,068	0,464	0,645	-0,322	0,514
MAP	0,066	0,245	0,040	0,269	0,789	-0,427	0,559

ECD - marginalni donor; MAP - srednji arterijski pritisak

Faktori koji su vezani za postransplantacioni tok i koji značajno negativno utiču na funkciju presađenog bubrega merenu klirensom kreatinina nakon godinu dana od transplantacije su epizode akutnih odbacivanja i serumski kreatinin posle mesec dana od transplantacije (Tabela 39).

Tabela 39. Ispitivanje uticaja demografskih, kliničkih i biohemijskih parametara primaoca na klirens kreatinina posle godinu dana od transplantacije univarijantom linearnom regresionom analizom

	Nestandardi-zovani koeficijent		Standardi-zovani koeficijent	t	p	Interval poverenja (95%)	
	B	SE	Beta			Donja granica	Gornja granica
Starost primaoca	0,084	0,367	0,034	0,228	0,820	-0,655	0,822
Pol primaoca	4,647	8,101	0,084	0,574	0,569	-11,660	20,954
Vreme hladne ishemije	1,566	1,023	0,220	1,531	0,133	-0,493	3,625
HLA nepodudarnost	-3,896	4,937	-0,116	-0,789	0,434	-13,835	6,042
AO	-18,771	7,430	-0,349	-2,526	0,015	-33,727	-3,814
OFA	5,825	8,085	0,106	0,721	0,475	-10,448	22,098
Hiruške komplikacije	-10,986	7,406	-0,214	-1,483	0,145	-25,893	3,921
Infekcije primaoca	-3,746	7,829	-0,070	-0,478	0,635	-19,504	12,012
sCr 1 mesec	-0,056	0,024	-0,329	-2,366	0,022	-0,104	-0,008

AO- akutno odbacivanje; OFA- odložena funkcija alografta; sCr- kreatinin u serumu

Univarijantnom linearnom regresionom analizom ispitivan je uticaj koncentracije NF- $\kappa$ B, TSP-1 i 8OH-dG u serumu davaoca 3 sata nakon dijagnoze moždane smrti na funkciju presađenog bubrega merenu klirensom kreatinina godinu dana nakon transplantacije. Ni jedan od tri prethodno pomenuta parametra nije imao značajnog uticaja na klirens kreatinina posle godinu dana od transplantacije (Tabela 40).

Tabela 40. Ispitivanje uticaja koncentracije NF- $\kappa$ B, TSP-1 i 8OH-dG davaoca 3 sata posle dijagnoze moždane smrti na klirens kreatinina na kraju prve godine posle transplantacije univarijantnom linearnom regresionom analizom

	Nestandardi- zovani koeficijent		Standardi- zovani koeficijent	t	p	Interval poverenja (95%)	
	B	SE	Beta			Donja granica	Gornja granica
NF- $\kappa$ B	-0,449	0,433	-0,151	-1,036	0,306	-1,321	0,423
TSP-1	-0,025	0,035	-0,103	-0,705	0,484	-0,095	0,046
8OH-dG	-15,45	12,324	-0,162	-1,253	0,215	-40,12	9,221

NF- $\kappa$ B - nuklearni faktor kapa B; TSP-1 – trombospondin 1; 8OH-dG - 8 hidroksi 2-deoksiguanozin

Univarijantna linearna regresiona analiza je korišćena i za ispitivanje uticaja koncentracija NF- $\kappa$ B, TSP-1 i 8OH-dG u serumu primaoca na funkciju presađenog bubrega. Ni jedan od tri parametra nije imao značajnog uticaja na funkciju presađenog bubrega bez obzira na činjenicu da li je merenje njihovo koncentracije urađeno prvog, desetog ili dvadesetog dana posle transplantacije (Tabela 41).

Tabela 41. Ispitivanje uticaja koncentracije NF- $\kappa$ B, TSP-1 i 8OH-dG primaoca na klirens kreatinina na kraju prve godine posle transplantacije univarijantnom linearnom regresionom analizom

	Nestandardi- zovani koeficijent		Standardi- zovani koeficijent	t	p	Interval poverenja (95%)	
	B	SE	Beta			Donja granica	Gornja granica
NF- $\kappa$ B pre transplantacije	-0,462	0,677	-0,100	-0,682	0,498	-1,825	0,901
NF- $\kappa$ B dan 1	-0,314	0,994	-0,047	-0,316	0,753	-2,316	1,687
NF- $\kappa$ B dan 10	-0,229	0,705	-0,048	-0,325	0,746	-1,649	4,191
NF- $\kappa$ B dan 20	-1,242	0,633	-0,278	-1,963	0,056	-2,515	0,032
TSP-1 pre transplantacije	-0,076	0,101	-0,110	-0,748	0,459	-0,280	0,128
TSP -1 dan 1	0,021	0,059	0,051	0,348	0,729	-0,099	0,140
TSP-1 dan 10	0,029	0,079	0,054	0,367	0,715	-0,130	0,188
TSP-1 dan 20	0,011	0,077	0,022	0,148	0,883	-0,144	0,166
8OH-dG pre transplantacije	-6,955	12,581	-0,081	-0,553	0,583	-32,278	18,369
8OH-dG dan 1	-13,194	17,714	-0,109	-0,745	0,460	-48,851	22,463
8OH-dG dan 10	23,403	29,802	0,115	0,785	0,436	-36,585	83,391
8OH-dG dan 20	-38,182	51,233	-0,109	-0,745	0,460	-141,31	64,946

NF- $\kappa$ B- nuklearni faktor kapa B; TSP-1 –trombospondin 1; 8OH-dG- 8 hidroksi dvadeoksiguanozin

Porast koncentracije NF- $\kappa$ B, TSP-1 i 8OH-dG davaoca posle 3 sata od dijagnoze moždane smrti u odnosu na koncentraciju u vreme moždane smrti nije bio statistički značajan prediktor klirensa kreatinina primaoca godinu dana od transplantacije bubrega (Tabela 42).

Tabela 42. Ispitivanje uticaja porasta koncentracije NF- $\kappa$ B, TSP-1 i 8OH-dG davaoca na klirens kreatinina na kraju prve godine posle transplantacije univarijantnom linearnom regresionom analizom

	Nestandardi- zovani koeficijent		Standardi- zovani koeficijent	t	p	Interval poverenja (95%)	
	B	SE	Beta			Donja granica	Gornja granica
TSP-1 D1-0	-0,026	0,040	-0,095	-0,644	0,523	-107	0,055
NFKB D1-0	-0,726	0,566	-0,186	-1,283	0,206	-1,866	0,413
8OH-dG D 1-0	-24,585	15,457	-0,228	-1,591	0,119	-55,69	6,528

TSP-1 D1-0 – razlika koncentracije trombospondina 1 davaoca u vreme moždane smrti i posle 3 sata; NF- $\kappa$ B D1-0 - razlika koncentracije nuklearnog faktora kapa B davaoca u vreme moždane smrti i posle 3 sata; 8OH-dG D1-0 - razlika koncentracije 8 -hidroksi dvadeoksigunaozina davaoca u vreme moždane smrti i posle 3 sata

Univarijantnom linearnom regresionom analizom je ispitivan potencijalni uticaj porasta koncentracija NF- $\kappa$ B, TSP-1 i 8OH-dG u serumu primaoca prvog dana posle transplantacije na funkciju presađenog bubrega merenu klirensom kreatinina godinu dana nakon transplantacije. Međutim, porast koncentracije ni jednog od ispitivanih parametara nije bio statistički značajan prediktor klirensa kreatinina godinu dana posle transplantacije. Ukoliko se porast koncentracije NF- $\kappa$ B, TSP-1 i 8OH-dG prati do dvadesetog dana nakon transplantacije, ni tada nema statistički značajan uticaj na klirens kreatinina godinu dana od transplantacije (Tabela 43).

Tabela 43. Ispitivanje uticaja porasta koncentracije NF- $\kappa$ B, TSP-1 i 8OH-dG primaoca na klirens kreatinina na kraju prve godine posle transplantacije univarijantnom linearnom regresionom analizom

	Nestandardi- zovani koeficijent		Standardi zovani koeficijent	t	p	Interval poverenja (95%)	
	B	SE	Beta			Donja granica	Gornja granica
TSP-1 R 20-0	0,055	0,076	0,107	0,731	0,469	-0,097	0,208
NFKB R 20-0	-0,556	0,534	-0,152	-1,041	0,303	-1,631	0,519
8OH-dG R 20-0	4,506	12,284	0,054	0,367	0,715	-20,22	29,233
TSP-1 R 1-0	0,132	0,098	0,195	1,348	0,184	-0,065	0,329
NF- $\kappa$ B R 1-0	0,488	0,862	0,083	0,566	0,574	-1,247	2,223
8OH-dG R 1-0	0,883	16,445	0,008	0,054	0,957	-32,21	33,985

TSP-1 R20-0 – razlika koncentracije trombospondina-1 primaoca dvadesetog dana posle transplantacije i pretransplantacione koncentracije; NF- $\kappa$ B R 20-0 - razlika koncentracije nuklearnog faktora kapa B primaoca dvadesetog dana posle transplantacije i pretransplantacione koncentracije; 8OH-dG R 20-0 - razlika koncentracije 8-hidroksi dvadeoksigunaozina primaoca dvadesetog dana posle transplantacije i pretransplantacione koncentracije; TSP-1 R 1- 0 – razlika koncentracije trombospondina-1 primaoca prvog dana posle transplantacije i pretransplantacione koncentracije; NF- $\kappa$ B R 1-0 - razlika koncentracije nuklearnog faktora kapa B primaoca prvog dana posle transplantacije i pretransplantacione koncentracije; 8OH-dG R 1-0 -- razlika koncentracije 8-hidroksi dvadeoksigunaozina primaoca prvog dana posle transplantacije i pretransplantacione koncentracije

Multivarijantnom linearnom regresionom analizom nije potvrđen nezavistan prediktorski značaj primene KS davaocima na klirens kreatinina posle godinu dana od

transplantacije. Međutim, starost davaoca, epizode AO i kreatinin u serumu primaoca posle mesec dana od transplantacije su statistički značajni negativni prediktori klirensa kreatinina nakon godinu dana od transplantacije (Tabela 44).

Tabela 44. Ispitivanje uticaja kliničkih i biohemijskih parametara davaoca i primaoca na klirens kreatinina posle godinu dana od transplantacije multivarijantnom linernom regresionom analizom

	Nestandardi- zovani koeficijent		Standardi- zovani koeficijent	t	p	Interval poverenja (95%)	
	B	SE	Beta			Donja granica	Gornja granica
Starost donora	-0,799	0,219	-0,436	-3,646	0,001	-1,241	-0,357
Pol davaoca	-	-	-	-	0,161	-	-
Traumatski uzrok smrti	-	-	-	-	0,413	-	-
ECD	-	-	-	-	0,401	-	-
Kortikosteroidi (da)	-	-	-	-	0,369	-	-
AO (da)	-20,733	6,465	-0,386	-3,207	0,003	-33,762	-7,704
kreatinin 1 mesec	-0,044	0,020	-0,257	-2,159	0,036	-0,085	-0,003
NF-κB dan 20	-	-	-	-	0,216		

ECD-marginalni donor; AO-akutno odbacivanje;NF-κB dan 20–nuklearni faktor kapa B

## 5. DISKUSIJA

Po broju kadaveričnih davaoca organa na milion stanovnika Srbija zaostaje za većinom zemalja Zapadne Evrope i pojedinim zemaljama Jugoistočne Evrope (92). Uzroci nedovoljnog broja davaoca organa za transplantaciju su mnogobrojni, a prvenstveno su to nedovoljna identifikacija potencijalnih davaoca i njihova neefikasna konverzija u aktuelne davaoce. Akcioni plan donorskog programa koji smo sproveli u periodu od 2010. do 2012. godine doprineo je u velikoj meri prevazilaženju problema nedovoljnog broja kadaveričnih donora (93). Praćenje indikatora efikasnosti donorskog programa je značajna komponenta razvoja transplantacije solidnih organa i implementacije akcionog plana. Primena standardizovanih indikatora efikasnosti donorskog programa omogućava poređenje uspešnosti donorskog programa među zemljama i regionima, ali doprinosi i njegovom poboljšanju i kvantitativno i kvalitativno.

Primena adekvatne terapije kod davaoca organa posle dijagnoze moždane smrti je jedna od oblasti čijim poboljšanjem se postiže veći procenat konverzije potencijalnih u aktuelne davaoce i time veći broj transplantacija (43). Zbog toga smo unapredili protokole praćenja, a započeli smo i sa primenom modifikovane terapije održavanja potencijalnih donora. Istovremeno su uključeni posvećeni anesteziolozi u tim za održavanje potencijalnih davaoca. Ovim pristupom je u periodu 2010-2012. godine održavana kontinuirana i ujednačena aktivnost donorskog programa u Centralnoj aseptičnoj jedinici intenzivne nege Urgentnog centra Kliničkog centra Srbije. Identifikovan je značajno veći broj potencijalnih davaoca u odnosu na prethodni trogodišnji period, bez značajnih odstupanja između 2010., 2011. i 2012. godine. Značajniji efekti ovakvog pristupa su bili smanjenje gubitka potencijalnih davaoca zbog ireverzibilnog srčanog zastoja i povećanje procenta kadaveričnih transplantacija u odnosu na broj transplantacija od živih davaoca. Povećanje broja potencijalnih davaoca



u periodu istraživanja je u odnosu na prethodni trogodišnji period bilo preko 70%, a istovremeno je broj aktuelnih davaoca porastao za 200%, što je u saglasnosti sa rezultatima posle primene sličnih akcionih planova u svetu (94). Praćenje efikasnosti programa kadaverične transplantacije je praksa zemalja sa razvijenim sistemom transplantacije (95). Praćenje indikatora efikasnosti programa kadaverične transplantacije u jednoj jedinici intenzivnog lečenja može biti korisna mera za unapređenje nacionalnog programa kadaverične transplantacije (96). Naime, broj aktuelnih davaoca u periodu 2010-2012 u našoj ustanovi je predstavljao 50% ukupnog broja davaoca u istom periodu u celoj Srbiji. Visok procenat identifikovanih potencijalnih davaoca u odnosu na broj primljenih bolesnika nije neočekivan zato što naša ustanova tercijarnog nivoa zdravstvene zaštite ima i neurohirušku službu, što utiče na povećanje broja dijagnostikovanih moždanih smrti (93). Jedna od prednosti naše ustanove je i primena savremenih terapijskih pristupa kod bolesnika koji su hospitalizovani zbog moždanog udara, što svakako utiče na manju učestalost CVI kao uzroka smrti potencijalnih davaoca organa (97). Kao rezultat prethodno navedenih okolnosti i preduzetih aktivnosti, broj aktuelnih davaoca u periodu istraživanja je bio od 1,1 do 2,3 po bolničkom krevetu, što je slično podacima iz Velike Britanije, gde je ovaj broj oko 1,4 (98).

Zbog nedostatka donora, u celom svetu se starosna granica davaoca bubrega sve više povećava. Faktori koji doprinose ovakvom trendu su starenje opšte populacije sa jedne i smanjenje broja mladih žrtava saobraćajne traume sa druge strane (99). Demografske karakteristike naših donora su slične sa demografskim podacima donora iz razvijenih zemalja (100). Prosečna starost naših davaoca je bila oko 50 godina, što je direktna posledica selekcije davaoca starijih od 50 godina ukoliko istovremeno nemaju druge faktore rizika za lošije preživljavanje presađenog bubrega. Uzrok smrti kod skoro 70% donora je bio CVI, što je posledica porasta učestalosti kardiovaskularnih oboljenja i smanjenjem broja bolesnika kod kojih je smrtni ishod posledica izolovane povrede glave (101). Međutim, ovakva distribucija uzroka smrti je nepovoljna za transplantaciju bubrega (33). Cerebrovaskularna bolest je kod svakog četvrtog bolesnika udružena sa promenama na drugim arterijama, uključujući i arterije bubrega, što povećava osetljivost bubrega na ishemiju koja je neminovna pre transplantacije (102). Hipertenzija je bila prisutna kod skoro 32% naših donora, što je i očekivano zbog visoke

prevalence ovog oboljenja u Srbiji (103). Prisustvo hipertenzije kod donora je jedan od 4 tradicionalna faktora rizika koji definišu marginalnog donora. Pored toga dugogodišnja hipertenzija davaoca bubrega standardnog kvaliteta ima negativan uticaj na ishod transplantacije bubrega nezavisno od prisustva i drugih faktora rizika (104).

Rizik za nastanak infekcije kod bolesnika hospitalizivanih u jedinicama intenzivnog lečenja se povećava sa dužinom hospitalizacije (37). Zbog toga i u skladu sa činjenicom da je sistemska infekcija kontraindikacija za davalaštvo, naši davaoci su uglavnom bili bolesnici kod kojih je moždana smrt nastupila do 2 dana od početka mehaničke ventilacije. Duža hospitalizacija je praćena i većim rizikom multiorganske disfunkcije (105). Akutno oštećenje bubrega (AOB) se javlja u oko 30% bolesnika u jedinicama intenzivnog lečenja (106). Međutim, procenat potencijalnih davaoca kod kojih se javlja AOB je značajno manji u odnosu na istu pojavu kod ostalih bolesnika u jedinicama intenzivnog lečenja, zato što su potencijalni donori po pravilu mlađi i sa manje pridruženih oboljenja (42). Zbog nedovoljne senzitivnosti i specifičnosti pojedinačne koncentracije serumskog kreatinina u proceni bubrežne funkcije potencijalnih davaoca, koncentracije kreatinina su svakodnevno merene u serumu naših bolesnika. Prosečna koncentracija kreatinina u vreme prijema u bolnicu je bila u referentnom opsegu, a potencijalni davaoci kod kojih je registrovan progresivan porast serumskog kreatinina su isključeni iz daljeg postupka održavanja. Razlog za ovakav pristup je nedovoljna mogućnost optimizacije postupka sa organima marginalnih davaoca u našem centru, koji pre svega podrazumevaju skraćenje VHI, mašinsku perfuziju organa i dvostruku implantaciju na osnovu patohistoloških kriterijuma (107). Prosečno vreme od dijagnoze moždane smrti do eksplantacije je bilo oko 6 sati, čemu su doprineli ranije započinjanje neophodnih dijagnostičkih procedura kod potencijalnih davaoca i lokalna organizacija eksplantacije.

Moždana smrt dovodi do brojnih posledica u organizmu, uključujući hemodinamske poremećaje, hormonski disbalans i inflamaciju, što sve zajedno utiče na kvalitet organa i posledično na ishod transplantacije (38). Patofiziološke posledice oštećenja centralnog nervnog sistema nastaju u dve faze, od kojih se prva odlukuje lokalizovanom nekrozom moždanog tkiva i oštećenjem krvno-moždane barijere, a druga globalnom ishemijom i povećanjem intrakranijalnog pritiska (108). Sistemska

inflamacija kod moždano mrtve osobe je u početku posledica lokalnog oslobađanja citokina i povećane propustljivosti hematoencefalne barijere, a kasnije joj doprinose metabolički i hemodinamski faktori (109). Povećana aktivnost tkivnih metaloproteinaza utiče na progresiju oštećenja hematoencefalne barijere, što ima za posledicu dodatno oslobađanje inflamatornih citokina iz nekrotičnog moždanog tkiva (110). U cilju ispitivanja uticaja moždane smrti na ishemiju i inflamaciju, određivali smo koncentraciju 8-OH-dG, TSP-1 i NF- $\kappa$ B u serumu davaoca dva puta nakon dijagnoze moždane smrti. Koncentracija sva tri ispitivana parametra u serumu donora se u periodu moždane smrti povećala, što potvrđuje da se u ovom periodu razvija sistemska inflamacija i povećava OS (38). Na porast koncentracije medijatora inflamacije u serumu davaoca tokom moždane smrti ukazuju i rezultati Dammana i saradnika, a njihov porast je istovremeno bio praćen i inflamacijom u tkivu bubrega (111, 112). U literaturi se nalaze podaci o serumskoj koncentraciji NF- $\kappa$ B, 8-OH-dG i TSP-1 tokom različitih patoloških stanja, ali nema dostupnih podataka o njihovoj koncentraciji kod potencijalnih davaoca organa (74, 87). Naši rezultati ukazuju da je koncentracija sva tri ispitivana parametra u serumu povećana uprkos zadovoljavajućeg održavanja hemodinamskih parametara potencijalnog davaoca. Ovakav nalaz sugerise da je uloga moždane smrti u pogledu razvoja proinflamatornog stanja nezavisna od hipotenzije, što je u saglasnosti sa rezultatima van der Hoevena i saradnika (9).

Serumska koncentracija TSP-1 u trenutku dijagnoze moždane smrti se nije značajno razlikovala među ispitivanim grupama donora. Ovakav nalaz je bio očekivan zbog homogenosti grupa u pogledu demografskih parametara, uzroka smrti i trajanja mehaničke ventilacije. Koncentracija TSP-1 je 3 sata nakon dijagnoze moždane smrti u drugoj grupi ostala praktično nepromenjena, za razliku od prve grupe u kojoj je zabeležen porast za više od 50%. Ishemija organa utiče na sekreciju TSP-1, pa je ovakav nalaz očekivan zbog višeg srednjeg arterijskog pritiska davaoca druge grupe, čijem održavanju je svakako doprinela i primena KS (51, 89). Smanjenje produkcije TSP-1 u serumu potencijalnih davaoca je u skladu sa nalazom dosadašnjih istraživanja da primena KS ublažava hemodinamsku nestabilnost koja je posledica moždane smrti i time umanjuje ishemiju organa (50). Međutim, srednji arterijski pritisak davaoca nije imao statistički značajan uticaj na koncentraciju TSP-1, što sugerise da u ovom pogledu KS ostvaruju svoje supresivno dejstvo i drugim mehanizmima.

Koncentracija NF- $\kappa$ B u serumu davaoca prve grupe 3 sata nakon dijagnoze moždane smrti se povećala za oko 20%, dok je u drugoj grupi ostala praktično nepromenjena. Ovakav nalaz je u saglasnosti sa nalazom Mc Leana i saradnika da primena KS tokom moždane smrti utiče na smanjenje produkcije proinflamatornih citokina (113). Smanjenje koncentracije NF- $\kappa$ B posle primene KS ukazuje na eventualnu korist primene KS potencijalnim donorima u pogledu smanjenja sistemske inflamacije. Kod potencijalnih davaoca lečenih standardnom terapijom posle tročasovnog perioda od dijagnoze moždane smrti registrovan je i porast koncentracije 8-OH-dG u serumu za skoro 50%, dok se u istom periodu u drugoj grupi ova koncentracija povećala za oko 10%. Ovakav nalaz sugeriše korist primene KS potencijalnim davaocima u vreme moždane smrti u pogledu smanjenja OS. Smanjenje intenziteta OS pozitivno utiče na kvalitet organa, a samim tim i na tok i ishod transplantacije bubrega. Tokom moždane smrti nedovoljno snabdevanje organa kiseonikom je posledica hipovolemije, poremećene plućne i kardiovaskularne funkcije, a što dovodi do povećanja OS. Upravo povoljnim dejstvom KS na plućnu i kardiovaskularnu funkciju, smanjuje se i OS, što smo potvrdili u našem radu merenjem produkcije 8-OH-dG (114).

Naša analiza je pokazala značajnu pozitivnu povezanost koncentracija NF- $\kappa$ B, 8-OH-dG i TSP-1 u serumu davaoca 3 sata od dijagnoze moždane smrti i istih parametara primaoca dvadesetog dana posle transplantacije. Ovakav nalaz upućuje na potencijalni uticaj izraženijeg OS i inflamacije potencijalnog davaoca na sistemsku inflamaciju i OS primaoca bubrega. Koncentracija 8-OH-dG u serumu davaoca 3 sata od dijagnoze moždane smrti je pozitivno korelirala i sa koncentracijom NF- $\kappa$ B u serumu primaoca dvadesetog dana od transplantacije, što u dosadašnjoj literaturi nije prikazano.

Smisao određivanja prediktivnih biomarkera kod potencijalnih davaoca bubrega je u potencijalu predikcije ishoda transplantacije kod primaoca. Od sva tri ispitivana parametra inflamacije, jedino je smanjenje koncentracije 8-OH-dG u serumu davaoca pozitivno uticalo na ranu funkciju presađenog bubrega. U našoj studiji je pokazano da je porast koncentracije 8OH-dG u serumu davaoca bio povezan sa višim vrednostima serumskog kreatinina primaoca, ali ta povezanost nije bila značajna u kasnijem toku praćenja. Ovakav rezultat ukazuje da smanjenje OS kod davaoca ima pozitivan efekat

na funkciju presađenog bubrega tokom ranijeg, ali ne i u kasnijem periodu nakon transplantacije. Međutim, smanjenje produkcije 8-OH-dG kod davaoca bubrega nije bilo nezavistan prediktor funkcije presađenog bubrega čak ni u ranom periodu posle transplantacije, što je najverovatnije posledica uticaja velikog broja faktora koji mogu da utiču na funkciju presađenog bubrega u ovom periodu (7, 16). U bubregu moždano mrtvih davaoca se registruje OS, čije intenziviranje posle transplantacije korelira sa pogoršanjem funkcije presađenog bubrega bez obzira da na etiologiju (115). Svakako da efekti moždane smrti u pogledu povećanja OS u bubregu deluju sinergistički sa kasnijim faktorima, poput vremena hladne ishemije (27). Viša koncentracija NF- $\kappa$ B i TSP-1 u serumu davaoca je bila značajan, ali ne i nezavistan prediktor za nastanak AO. Ovakav rezultat je posledica činjenice da su za nastanak AO odgovorni brojni etiološki faktori (13).

Uklapanje očekivanog preživljavanja presađenog bubrega i očekivane dužine života primaoca omogućava racionalnije korišćenje organa dostupnih za transplantaciju (25). Najveći procenat bolesnika koji započinje lečenje dijalizom u Srbiji je starosti od 65 do 74 godine, a na nacionalnoj listi čekanja za transplantaciju bubrega u Srbiji se nalazi oko 20% bolesnika starijih od 60 godina (118).

Zastupljenost pojedinih uzroka terminalne bubrežne slabosti u Srbiji ukazuje da je njen najčešći uzrok nefroangioskleroza (116). Ona je istovremeno i najčešći uzrok terminalne bubrežne slabosti među našim primaocima. Nepodudarnost HLA antigena davaoca i primaoca je jedna od značajnijih odrednica dugovečnosti presađenog bubrega (117, 118). Najveći broj naših primaoca imao je 3 ili 4 HLA nepodudarnosti sa davaocem, što je iz imunološkog ugla prihvatljivo naročito u smislu potencijano manje učestalosti AO (10). Prosečno VHI od oko 18 sati je nepovoljno i posledica je potrebnog vremena kako za HLA tipizaciju, tako i pozivanje i selekciju primaoca sa neadekvatno zanovljene liste čekanja. Učestalost komplikacija kao što je OFA posle kadaverične transplantacije bubrega je između 10% i 50% i prvenstveno zavisi od VHI, zastupljenosti marginalnih donora, hiruške tehnike i načina perfuzije organa (119). Incidenca OFA od oko 60% među našim primaocima je visoka, a pojedini centri koji imaju sličnu učestalost ove komplikacije je objašnjavaju uticajem brojnih faktora među kojima kasno prepoznavanje potencijalnih davaoca i njihovo neadekvatno održavanje imaju važnu ulogu (120).

Ideja o primeni imunosupresivne terapije davaocu u cilju poboljšanja ishoda transplantacije bubrega nastala je pre oko 40 godina, kada je MP korišćen u kombinaciji sa drugim lekovima, prvenstveno ciklofosfamidom. Rezultati pojedinih studija su pokazali pozitivan uticaj ovakvog pristupa na preživljavanje presađenog bubrega (121, 122). Primena monoterapije KS donorima nije nedvosmisleno potvrdila korist za ishod transplantacije bubrega kod primaoca (58). U dosadašnjim ispitivanjima, primenjivane su različite vrste i doze KS, jednokratno, kontinuirano ili u više navrata, zbog čega nemamo konzistentne rezultate o najefikasnijem načinu primene ovih lekova u cilju poboljšanja kvaliteta organa i ishoda transplantacije (56, 60). Studija Kainza i saradnika je pokazala da je primena 1000 mg MP 3 sata pre eksplantacije, bez obzira na vreme moždane smrti, optimalna za supresiju inflamacije u tkivu bubrega (123). U našem radu primenjivana je dvostruko niža doza KS u vreme moždane smrti, sa ciljem da se postignu adekvatni antiinflamatorni efekti uz minimalnu toksičnost (51). Naši rezultati su pokazali da davanje KS obezbeđuje viši srednji arterijski pritisak, što ukazuje da jednokratno davanje 500 mg MP u vreme moždane smrti obezbeđuje hemodinamsku stabilnost donora, sa posledičnim poboljšanjem kvaliteta organa (124).

OFA je važna komplikacija posle transplantacije bubrega, jer zahteva nastavak lečenja dijalizama sa svim njenim posledicama i karakteriše se inflamatornim reakcijama u presađenom bubregu koje predisponiraju nastanak kasnijih AO. S obzirom na dokazani pozitivan efekat KS na hemodinamiku, ali i na njihova imunomodulatorna dejstva, opravdano je očekivati da će ovi lekovi primenjeni tokom održavanja davaoca smanjiti učestalost OFA. Međutim, dokazi da je u tkivu bubrega davaoca tretiranih KS umanjena inflamacija nisu bili praćeni potvrdom da smanjenje imunološkog odgovora istovremeno prati smanjenje učestalosti OFA kod primaoca (123). U našoj studiji, bolesnici čiji su davaoci tretirani KS su imali za 10% manju učestalost OFA, što nije predstavljalo značajno smanjenje u odnosu na kontrolnu grupu. Studija Pinsarda i saradnika je pokazala da je učestalost OFA u grupi primaoca bubrega čiji su donori dobijali KS za oko 10% veća u odnosu na kontrolnu grupu (123). Treba istaći da su u ovoj studiji davaoci koji su dobijali steroide bili stariji i imali viši kreatinin u vreme eksplantacije u odnosu na kontrolnu grupu, dok su grupe naših davaoca bile homogene u pogledu starosti i bubrežne funkcije, što bi moglo uticati na manju učestalost OFA u interventnoj grupi naše studije. Značajni faktori za pojavu OFA u našem istraživanju su

bili VHI i kreatinin davaoca u vreme eksplantacije. Rezultati naše male interventne studije se poklapaju u tom pogledu sa nalazom Irisha i saradnika koji su analizom podataka iz registra zaključili da na pojavu OFA utiču oba prethodno pomenuta faktora (125).

Zbog potrebe za dodatnom imunosupresivnom terapijom i njenih neželjenih efekata, kao i posledica na funkciju i preživljavanje presađenog bubrega, AO je komplikacija nakon transplantacije bubrega o kojoj vodimo posebno računa. Dokazano je da se tokom moždane smrti povećava ekspresija inflamatornih markera, ali i ekspresija aloantigena sa posledičnim imunološkim reakcijama koje oštećuju organe. Ova oštećenja su osnova za kasniji nastanak reakcija odbacivanja (126). Poznato je da KS svojim dejstvima smanjuju ekspresiju inflamatornih medijatora i imunogenosti bubrega, tako da bi njihovo davanje donorima trebalo da ima protektivne efekte u smislu smanjenja učestalosti AO (123). Međutim, do sada nema jasnih dokaza o efikasnosti KS u pogledu smanjenja učestalosti AO i povoljnog efekta na funkciju presađenog bubrega. Za razliku od rezultata Jeffery-ja i saradnika koji nisu našli značajnu razliku u broju epizoda AO posle 3, 6 i 12 meseci od transplantacije kod primaoca čiji donori su dobijali kombinovanu terapiju MP i ciklofosfamidom, rezultati našeg istraživanja ukazuju na dvostruko nižu učestalost AO u interventnoj grupi (59). Ovoj razlici je svakako doprinelo kraće praćenje epizoda AO u prethodno pomenutoj studiji, u kojoj je jednogodišnje preživljavanje presađenog bubrega bilo svega 50% u kontrolnoj grupi i 63% u interventnoj grupi. Slično našim rezultatima, Guttman i saradnici su potvrdili povoljne efekte primene imunosupresivne terapije davaocu za pojavu AO, a 18% presađenih organa u interventnoj i 34% u kontrolnoj grupi je tokom petogodišnjeg perioda praćenja prestalo da funkcioniše, čemu je doprinela i činjenica da je među primaocima bilo preko 50% senzibilisanih bolesnika (119).

Posle transplantacije, najveći broj primaoca bubrega ima stadijum III hronične bubrežne slabosti sa prosečnim koncentracijama serumskog kreatinina od oko 150  $\mu\text{mol/l}$  (127). Jednogodišnja funkcija presađenog bubrega je značajna za njegovo dugoročno preživljavanje i što je ona bolja, preživljavanje presađenog bubrega će biti duže (128). Malobrojne studije koje su ispitivale povezanost primene KS kod kadaveričnih donora i funkcije presađenog bubrega nisu pokazale njene pozitivne efekte na funkciju alokalema tokom prve godine nakon transplantacije (129, 130). Obe

prethodno pomenute studije su istraživanja u kojima je kao ishod praćena funkcija presađenog bubrega tokom prve godine od transplantacije, ali interpretaciju nalaza otežava činjenica da je svega 30-60% presađenih organa bilo funkcionalno na kraju perioda praćenja. U našem istraživanju, funkcija presađenog bubrega u pogledu koncentracije kreatinina i klirensa kreatinina je bila sve vreme bolja u grupi primaoca čiji su donori dobijali MP, a na kraju prve godine posle transplantacije primaoci druge grupe su imali statistički značajno viši klirens kreatinina u poređenju sa primaocima prve grupe. Razlika između ispitivanih grupa primaoca u pogledu koncentracije kreatinina u serumu nije bila statistički značajna, što objašnjavamo činjenicom da na pojedinačnu vrednost kreatinina utiču i faktori koji su nezavisni od funkcije presađenog bubrega, kao što su promene mišićne mase i dugotrajna primena steroida posle transplantacije (131). Na osnovu ovakvih rezultata možemo zaključiti da primena MP u momentu dijagnoze moždane smrti potencijanih donora ima povoljan efekat na funkciju presađenog bubrega tokom cele prve posttransplantacione godine. Naši rezultati su u suprotnosti sa rezultatima Jeffery-ja i saradnika koji nisu pokazali korist primene KS na tromesečno, odnosno šestomesečno i jednogodišnje preživljavanje kako bolesnika, tako i presađenog bubrega i njegovu funkciju (59). Međutim, broj davaoca kod kojih je primenjivana terapija KS nije bio definisan, pa se ne može izvući ni precizan zaključak o uticaju drugih demografskih osobina davaoca poput starosti i uzroka smrti na funkciju presađenog bubrega (15). Sa druge strane, Zincke i saradnici su pokazali da primena KS utiče na značajno bolje trogodišnje preživljavanje presađenog bubrega bez uticaja na preživljavanje primaoca (132). Ograničenje ove studije je u tome što su bubrezi davaoca koji su primali KS perfundovani mašinski, pa je teško zaključiti o doprinosu svake pojedinačne intervencije. Ispitali smo i uticaj primene MP kod donora na brzinu oporavka funkcije alokalema definisanu koncentracijom kreatinina u serumu od 150  $\mu\text{mol/l}$ . Naši rezultati ukazuju da ovi lekovi dopinose i bržem oporavku funkcije presađenog bubrega. Protektivna uloga KS na tkiva i organe tokom moždane smrti, sa pozitivnim efektima u smislu ranije stabilizacije funkcije pokazana je i u radovima koji se odnose na transplantaciju drugih organa (133).

TSP-1 ima značajnu ulogu tokom ishemije tkiva, reparacije tkiva i fibrogeneze, a svi navedeni procesi u manjoj ili većoj meri prate i proces transplantacije bubrega (81). Zbog toga smo ispitivali potencijalnu povezanost produkcije TSP-1 kod primaoca



bubrega i ishoda transplantacije. Koncentracije TSP-1 kod ispitivanih grupa primaoca bubrega pre transplantacije su bile slične i posledica homogenosti grupa. Važno je istaći da naši recipijenti nisu imali dijabetes mellitus, odmaklu hroničnu srčanu insuficijenciju, perifernu vaskularnu bolest niti je bilo izrazito gojaznih, što su sve stanja koja utiču na povećanu produkciju TSP-1 (83, 88). Studija Huanga i saradnika je pokazala da je produkcija TSP-1 veća kod dijaliznih bolesnika sa kardiovaskularnim morbiditetom i istovremeno je prediktor njihovog mortaliteta (134). Serumska koncentracija TSP-1 kod naših primaoca se povećala prvog dana posle transplantacije, što je za očekivati s obzirom na reperfuziona oštećenja i intraoperativne komplikacije kao što su gubitak krvi i varijacije krvnog pritiska (89). Svakako da na porast koncentracije TSP-1 utiče i uspostavljena funkcija presađenog bubrega, kao i pojava hiruških postoperativnih komplikacija (135). Porast produkcije TSP-1 posle transplantacije je svakako bar jednim delom i posledica primenjene imunosupresivne terapije uključujući i KS (136). Koncentracija TSP-1 se nije značajno razlikovala kod primaoca sa i bez AO, pa su naši rezultati u ovom pogledu u saglasnosti sa nalazom Leemansa i saradnika da se ekspresija TSP-1 ne povećava pre i tokom epizoda AO (137). Međutim, viša koncentracija TSP-1 davaoca je bila prediktor većeg broja epizoda AO što objašnjavamo kako povezanošću izraženije ishemije bubrega u vreme moždane smrti sa višim vrednostima TSP-1 kod potencijalnog donora, tako i kasnijom većom imunogenošću bubrega koji su bili izloženi ishemiji većeg intenziteta (138). Koncentracija TSP-1 u serumu primaoca u našem istraživanju je bila viša u obe grupe među bolesnicima koji su imali OFA, a razlika u prvoj grupi je bila statistički značajna. Ovakav nalaz ukazuje na ulogu TSP-1 u ishemijsko reperfuzionom oštećenju (139).

Zahvaljujući savremenoj imunosupresivnoj terapiji je značajno smanjena učestalost AO posle transplantacije bubrega, ali je zbog razvoja HNA procenat presađenih organa koji prestaju da funkcionišu i dalje oko 3% godišnje (140). TSP-1 je glavni aktivator TGF- $\beta$ , čija povećana ekspresija prati razvoj hroničnih promena u presađenom bubregu (141). Kod primaoca presađenog bubrega produkcija TSP-1 se progresivno povećava u periodu od šest meseci posle transplantacije i u daljem toku prati progresiju HNA (142, 140). U našem istraživanju, koncentracija TSP-1 u ranom periodu posle transplantacije nije bila prediktor jednogodišnje funkcije presađenog bubrega, što je u skladu sa nalazima koji ukazuju da TSP-1 ima različitu ulogu u ranom

i kasnom periodu posle transplantacije. Za razliku od ranog perioda posle transplantacije, kada ima ulogu u ishemijsko reperfuzionom oštećenju i reparaciji tkiva, u kasnijem periodu je dominantna njegoa uloga u fibrogenezi (90).

U organima moždano mrtvih osoba se u većoj meri stvaraju prooksidantni molekuli i ova pojava je izraženija sa proticanjem vremena tokom moždane smrti (143). U cilju povezivanja efekata primene KS donoru na ishemiju i OS koji prati transplantaciju, određivali smo koncentracija 8-OH-dG u serumu primaoca pre i posle transplantacije. Koncentracija 8-OH-dG u serumu primaoca pre transplantacije odražava povišen OS dijaliznih bolesnika koji je posledica osnovne bubrežne bolesti, pratećih komplikacija, komorbiditeta i starosti bolesnika (144). Kato i saradnici su pokazali da je koncentracija 8-OH-dG u krvi dijaliznih bolesnika oko 2,5 puta viša u odnosu na zdravu populaciju (145). U našem istraživanju kod bolesnika druge grupe koncentracija 8-OH-dG pre transplantacije je bila značajno viša u odnosu na prvu grupu, što jednim delom objašnjavamo nešto većom starošću u ovoj grupi (146). Međutim, kod primaoca druge grupe posle transplantacije se registruje izraženije smanjenje koncentracije 8-OH-dG tokom perioda praćenja u odnosu na prvu grupu. Moguće objašnjenje za ovakav nalaz je manja produkcija 8-OH-dG u bubregu donora koji su dobijali KS i brži oporavak funkcije presađenog bubrega u drugoj grupi (71). Kao rezultat uspešne transplantacije, OS se smanjuje, ali se ponovo i povećava ukoliko se pojave komplikacije (147). Razvoj HNA je praćen gubitkom peritubulskih kapilara, što ima za posledicu i hroničnu ishemiju i povećanje OS (148). Proteinurija, hiperglikemija, dislipidemija i hipertenzija su često prisutni kod primaoca presađenog bubrega i povećavaju OS (149, 150, 151). Slično je i sa kalcineurinskim inhibitorima, a od imunosupresivnih lekova povoljan uticaj na OS imaju preparati mikofenolične kiseline i rapamicin (152, 153, 154). Zbog toga je očekivano da na produkciju 8-OH-dG utiče veliki broj faktora u kasnijem periodu posle transplantacije. Ispitanici prve grupe su imali veću učestalost OFA, a ova komplikacija se karakteriše povećanjem OS u presađenom bubregu. Zbog toga je opravdano očekivati višu koncentraciju 8-OH-dG u grupi koja je imala veću učestalost OFA. Međutim, povezanost OFA i serumske koncentracije 8-OH-dG u ispitivanim grupama primaoca nismo potvrdili, što objašnjavamo uticajem velikog broja faktora na OS posle transplantacije. Kao što je bilo očekivano, dominantnu ulogu u nastanku OFA

ima VHI (155). Drugi faktor po značaju za pojavu OFA je bio kreatinin davaoca u vreme eksplantacije, što je u saglasnosti i sa nalazom Junga i saradnika (156).

Reperfuziono oštećenje i OS imaju značajnu ulogu u nastanku AO, a značajni su i za funkciju presađenog bubrega u ranom periodu posle transplantacije. Tokom epizoda AO u presađenom bubregu se povećava ekspresija biomarkera oksidativnog oštećenja DNK molekula, uključujući i 8-OH-dG (157). Za razliku od prethodne studije, mi smo određivali 8-OH-dG nezavisno od vremena pojave AO, pa očekivano povezanost produkcije 8-OH-dG i pojave AO nije potvrđena. Studija Matsumota i saradnika je pokazala da izraženije smanjenje koncentracije 8-OH-dG posle transplantacije korelira ne samo sa kasnijom manjom učestalošću AO, već i boljom funkcijom presađenog bubrega (71). U našem istraživanju nije potvrđena ni povezanost smanjenja OS posle transplantacije i funkcije presađenog bubrega, a na ovakav nalaz su potencijalno uticale brojne komplikacije u ranom postoperativnom toku, kao što su hiruške komplikacije i infekcije (158).

U literaturi nedostaju podaci o serumskoj koncentraciji NF- $\kappa$ B kod bolesnika lečenih dijalizom, ali je poznato da je koncentracija brojnih parametara inflamacije povišena (159). Kod primaoca u našoj studiji se koncentracija NF- $\kappa$ B pre transplantacije nije značajno razlikovala u ispitivanim grupama, kao posledica homogenosti grupa. Prvog dana posle transplantacije, koncentracija NF- $\kappa$ B se oko dva puta smanjila u odnosu na vrednosti pre transplantacije. Ovakav nalaz je u saglasnosti sa smanjenjem tkivne ekspresije NF- $\kappa$ B neposredno posle transplantacije (77). Na smanjenje koncentracije NF- $\kappa$ B je svakako uticalo i održavanje ciljnog terapijskog nivoa takrolimusa kod naših ispitanika, koji utiče na smanjenje produkcije NF- $\kappa$ B za oko 50% (158, 160).

Ishemijsko reperfuziono oštećenje je patogenetska osnova OFA, a patohistološki se odlikuje nekrozom tubulskih ćelija i intersticijalnom inflamacijom, što su procesi u čijoj regulaciji NF- $\kappa$ B ima važnu ulogu (76). Desetog dana posle transplantacije je registrovan porast koncentracije NF- $\kappa$ B u obe grupe, koji se u prvoj grupi prati do kraja perioda praćenja. Svakako da su različit stepen oporavka funkcije presađenog bubrega i komplikacije poput hiruških i infekcija uticale na različitu dinamiku NF- $\kappa$ B u ranom periodu posle transplantacije (161). Koncentracija NF- $\kappa$ B u serumu naših bolesnika je bila viša u obe grupe primaoca koji su imali AO. Ovakav nalaz je očekivan s obzirom

da se AO karakteriše inflamatornim promenama u transplantiranom bubregu (40). Akutna odbacivanja kao i subkliničke inflamatorne promene u presađenom bubregu doprinose razvoju hroničnih promena i negativno utiču na funkciju presađenog bubrega, pa nije neočekivano da je koncentracija NF- $\kappa$ B dvadesetog dana posle transplantacije bila istovremeno značajan prediktor i AO i funkcije presađenog bubrega (162).

## 6. ZAKLJUČCI

Transplantacija bubrega je optimalan metod lečenja bolesnika sa terminalnom insuficijencijom bubrega. Međutim, svuda u svetu postoji nesklad između raspoloživih organa i broja bolesnika koji čeka na transplantaciju. Zbog toga smo u prvom delu rada analizirali uticaj implementacije indikatora efikasnosti programa kadaverične transplantacije na unapređenje ovog programa i utvrdili sledeće:

1. Kontinuirana primena i evaluacija indikatora efikasnosti programa kadaverične transplantacije je korisna mera za njegovo kvantitativno i kvalitativno unapređenje

U cilju poboljšanja kvaliteta organa, potencijalnim davaocima bubrega smo davali kortikosteroide odmah nakon dijagnoze moždane smrti. Primena kortikosteroida značajno utiče na:

1. Brži oporavak funkcije presađenog bubrega
2. Manju učestalost akutnih odbacivanja
3. Bolju funkciju presađenog bubrega godinu dana nakon transplantacije merenu klirensom kreatinina
4. Smanjenje produkcije parametara inflamacije i oksidativnog stresa

Odložena funkcija presađenog bubrega je posebno česta posle kadaverične transplantacije. Na pojavu OFA značajno utiču:

1. Duže vreme hladne ishemije
2. Viši kreatinin u serumu davaoca pre eksplantacije

Na brži oporavak funkcije transplantiranog bubrega tokom prve godine od transplantacije statistički značajno utiču i:

1. Manja starost i muški pol davaoca
2. Traumatski uzrok smrti davaoca
3. Bolja funkcija presađenog bubrega posle mesec dana od transplantacije
4. Manja produkcija NF-κB kod primaoca

Akutno odbacivanje je jedna od najčešćih i najozbiljnijih komplikacija nakon transplantacije bubrega, koja utiče kako na funkciju alokalema, tako i na tok i ishod transplantacije. Na učestalost akutnih odbacivanja statistički značajno utiču i:

1. Viša koncentracija TSP-1 i NF-κB davaoca
2. Viša koncentracija NF-κB primaoca

Funkcija presađenog bubrega tokom prve godine nakon transplantacije merena kreatininom u serumu ili klirensom kreatinina, zavisi od faktora davaoca i primaoca. Na lošiju funkciju presađenog bubrega značajno utiču i :

1. Veća starost davaoca
2. Ženski pol davaoca
3. CVI kao uzrok smrti davaoca
4. Kategorija marginalnog davaoca
5. Akutna odbacivanja
6. Viši kreatinin u serumu primaoca prvog meseca posle transplantacije

## LITERATURA

---

1. Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Hanson JA, Kaplan B. Exponentially increased risk of infectious death in older renal transplant recipients. *Kidney Int.* 2001;59(4):1539-43.
2. Prasad GV, Ananth S, Palepu S, Huang M, Nash MM, Zaltzman JS. Commercial kidney transplantation is an important risk factor in long-term kidney allograft survival. *Kidney Int.* 2016;89(5):1119-24
3. US Organ Procurement and Transplantation Network and Scientific Registry of Transplant Recipients (2009). US Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients Annual Report 2009: Transplant Data 1999-2008, US Department of Health and Human Services
4. Fuggle SV, Allen JE, et al. Factors affecting graft and patient survival after live donor kidney transplantation in the UK. *Transplantation* 2010; 89(6): 694-701.
5. Axelrod DA, Lentine KL, Xiao H, et al. Accountability for end-stage organ care: implications of geographic variation in access to kidney transplantation. *Surgery.* 2014;155(5):734-42
6. Xia Y, Friedmann P, Cortes CM, Lubetzky ML, Kayler LK. Influence of Cold Ischemia Time in Combination with Donor Acute Kidney Injury on Kidney Transplantation Outcomes. *J Am Coll Surg.* 2015;221(2):532-8.
7. van der Vliet JA, Warlé MC. The need to reduce cold ischemia time in kidney transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2013;18(2):174-8
8. Roodnat JJ, van Riemsdijk IC, Mulder PG, et al. The superior results of living-donor renal transplantation are not completely caused by selection or short cold ischemia time: A single-center, multivariate analysis. *Transplantation* 2003;75(12):2014–8

- 
9. Van Der Hoeven JA, Molema G, Ter Horst GJ, et al. Relationship between duration of brain death and hemodynamic (in)stability on progressive dysfunction and increased immunologic activation of donor kidneys. *Kidney Int.* 2003;64(5):1874–82
  10. Doxiadis II, Smits JM, Schreuder GM, et al. Association between specific HLA combinations and probability of kidney allograft loss: the taboo concept. *Lancet* 1996; 348(903):850-3.
  11. Doxiadis II, de Fijter JW, Mallat MJ, et al. Simpler and equitable allocation of kidneys from postmortem donors primarily based on full HLA-DR compatibility. *Transplantation* 2007; 83(9):1207-13.
  12. *Dialysis and Transplantation*, Owen WF, Pereira BJ, Sayegh MH (Eds), WB Saunders, Philadelphia 2000. p.504
  13. He X1, Johnston A. Early acute rejection does not affect chronic allograft nephropathy and death censored graft failure. *Transplant Proc* 2004;36(10):2993-6.
  14. Lee S, Shin M, Kim E, et al. Donor characteristics associated with reduced survival of transplanted kidney grafts in Korea. *Transplant Proc* 2010;42(3):778-81.
  15. Mandal AK, Kalligonis AN, Ratner LE. Expanded criteria donors: attempts to increase the renal transplant donor pool. *Adv Ren Replace Ther* 2000;7(2): 117 – 30.
  16. Metzger RA, Delmonico FL, Feng S, Port FK, Wynn JJ, Merion RM. Expanded criteria donors for kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2003; 3(4):114-25
  17. Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriesche HU, et al. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(3): 589 – 97.
  18. Su X, Zenios SA, Chertow GM. Incorporating recipient choice in kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(6): 1656 – 63



- 
19. Nyberg SL, Matas AJ, Rogers M, et al. Donor scoring system for cadaveric renal transplantation. *Am J Transplant* 2001; 1(2): 162 – 70
  20. Nyberg SL, Matas AJ, Kremers WK, et al.. Improved scoring system to assess adult donors for cadaver renal transplantation. *American J Transplant*. 2003;3(6):715-21
  21. Remuzzi G, Cravedi P, Perna A, et al: Long-term outcome of renal transplantation from older donors. *N Engl J Med* 2006; 354(4):343-52
  22. Heaphy EL, Goldfarb DA, Poggio ED, Buccini LD, Flechner SM, Schold JD. The impact of deceased donor kidney risk significantly varies by recipient characteristics. *Am J Transplant* 2013;13(4):1001-11
  23. Einollahi B, Rostami Z. nHyperlipidemia after kidney transplantation: long-term graft outcome. *Iran J Kidney Dis*. 2012;6(4):317.
  24. Opelz G, Döhler B. Influence of Current and Previous Smoking on Cancer and Mortality After Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2016;100(1):227-32
  25. Israni AK, Salkowski N, Gustafson S, et al. New National Allocation Policy for Deceased Donor Kidneys in the United States and Possible Effect on Patient Outcomes. *J Am Soc Nephrol*. 2014; 25(8):1842-8
  26. Wolfe RA, McCullough KP, Leichtman AB, et al. Predictability of survival models for waiting list and transplant patients: calculating LYFT. *Am J Transplant* 2009;9(7): 1523-7.
  27. Gill J, Dong J, Eng M, Landsberg D, Gill JS. Pulsatile perfusion reduces the risk of delayed graft function in deceased donorkidney transplants, irrespective of donor type and cold ischemic time. *Transplantation*. 2014 27;97(6):668-74
  28. Albrecht EW, Stegeman CA, Tiebosch AT, Tegzess AM, van Goor H. Expression of inducible and endothelial nitric oxide synthases, formation of peroxynitrite and

---

reactive oxygen species in human chronic renal transplant failure. *Am J Transplant* 2002;2(5):448–53

29. Zahmatkesh M, Kadkhodae M, Mahdavi-Mazdeh M, et al. Oxidative stress status in renal transplant recipients. *Exp Clin Transplant* 2010;8(1):38-44.

30. Joo DJ, Huh KH, Cho Y, et al. Change in serum lipid peroxide as an oxidative stress marker and its effects on kidney function after successful kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2010;42(3):729-32.

31. Djamali A, Reese S, Oberley T, Hullett D, Becker B. Heat shock protein 27 in chronic allograft nephropathy: a local stress response. *Transplantation* 2005; 79(12): 1645–57

32. Zukowski M, Bohatyrewicz R, Biernawska J, et al. Cause of death in multiorgan donors and its relation to the function of transplanted kidneys..*Transplant Proc.* 2009 ;41(8):2972-2974

33. Marconi L, Moreira P, Parada B, Bastos C, Roseiro A, Mota A Donor cause of brain death in renal transplantation: a predictive factor for graft function? *Transplant Proc.* 2011;43(1):74-76

34. Herijgers P, Leunens V, Tjandra-Maga T Bet al.Changes in organ perfusion after brain death in the rat and its relation to circulating catecholamines. *Transplantation* 1996;62(3):330–5

35. Phongsamran PV. Critical care pharmacy in donor management. *Prog Transplant.* 2004;14(2):105-11

36. Koudstaal LG, Ottens PJ, Uges DRA, Ploeg RJ, Van Goor H, Leuvenink HGD. Increased intestinal permeability in deceased brain dead rats. *Transplantation* 2009;88 (3):444–6.

- 
37. Borovikova V, Ivanova S, Zhang M, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature* 2000; 405 (6785):458–62
38. Murugan R, Venkataraman R, Wahed AS et al. Increased plasma interleukin-6 in donors is associated with lower recipient hospital-free survival after cadaveric organ transplantation. *Crit Care Med* 2008;36 (6):1810–6
39. Schwarz C, Regele H, Steininger R, Hansmann C, Mayer G, Oberbauer R. The contribution of adhesion molecule expression in donor kidney biopsies to early allograft dysfunction. *Transplantation*. 2001;71(11):1666-70.
40. Pratschke J, Wilhelm MJ, Kusaka M, et al. Accelerated rejection of rat renal allografts from brain-dead donors. *Ann Surg* 2000; 232(2): 263–71
41. Kusaka M, Pratschke J, Wilhelm MJ, et al. Activation of proinflammatory mediators in rat renal isografts by donor brain death. *Transplantation* 2000;69(3): 405–10
42. Skinner DL, Hardcastle TC, Rodseth RN, Muckart DJ. The incidence and outcomes of acute kidney injury amongst patients admitted to a level I trauma unit. *Injury* 2014 ;45(1):259-64
43. Lopez-Navidad A, Caballero F. For a rational approach to the critical points of the cadaveric donation process. *Transplant Proc* 2001;33(1-2):795-805
44. Schnuelle P, Yard BA, Braun C, et al. Impact of donor dopamine on immediate graft function after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2004;4(3):419-426
45. Liu Z, Hoeger S, Schnuelle P, et al. Donor dopamine pretreatment inhibits tubulitis in renal allografts subjected to prolonged cold preservation. *Transplantation*. 2007;83(3):297-303

- 
46. Brinkkoetter PT, Beck GC, Gottmann U, et al. Hypothermia induced loss of endothelial barrier function is restored after dopamine pre-treatment: role of p42/p44 activation. *Transplantation* 2006;82(4):534-42
47. Hoeger S, Reisenbuechler A, Gottmann U, et al. Donor dopamine treatment in brain dead rats is associated with an improvement in renal function early after transplantation and a reduction in renal inflammation. *Transpl Int.* 2008;21(11):1072-80
48. Schnuelle P, Berger S, de Boer J, Persijn G, van der Woude FJ. Effects of catecholamine application to brain-dead donors on graft survival in solid organ transplantation. *Transplantation.* 2001;72(3):455-63
49. Schnuelle P, Lorenz D, Mueller A, Tredem, van der Woude FJ. Donor catecholamine use reduces acute allograft rejection and improves graft survival after cadaveric renal transplantation. *Kidney Int* 1999;56(2):738-46
50. Novitzky D, Cooper DKC, Rosendale JD, Kauffman HM. Hormonal therapy of the brain-dead organ donor: experimental and clinical studies. *Transplantation* 2006;82(11):1396–1401
51. Dhar R, Cotton C, Coleman J et al. Comparison of high- and low-dose corticosteroid regimens for organ donor management. *J Crit Care* 2013;28 (1) 111.e1–7
52. Hodel A. Effects of glucocorticoids on adrenal chromaffin cells. *J Neuroendocrinol* 2001;13 (2):216–20.
53. Nath DS, Ilias Basha H, Liu HM, Moazami N, Ewald GA. Increased recovery of thoracic organs after hormonal resuscitation therapy. *J Heart Lung Transplant* 2010;29(5):594–6.

- 
54. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids—new mechanisms for old drugs. *New Eng J Med* 2005;353 (16):1711–23.
55. Rosendale JD, Kauffman HM, McBride MA, et al. Hormonal resuscitation yields more transplanted hearts, with improved early function. *Transplantation* 2003;75(4): 1336–41
56. Kotsch K, Ulrich F, Reutzel-Selke A, et al. Methylprednisolone therapy in deceased donors reduces inflammation in the donor liver and improves outcome after liver transplantation: a prospective randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2008;248(6):1042-50
57. Amatschek S, Wilflingseder J, Pones M, et al. The effect of steroid pretreatment of deceased organ donors on liver allograft function: a blinded randomized placebo-controlled trial. *J Hepatol* 2012; 56(6):1305–9
58. Chatterjee SN, Terasaki PI, Fine S, Schulman B, Smith R, Fine RN. Pretreatment of cadaver donors with methylprednisolone in human renal allografts. *Surg Gynecol Obstet* 1977; 145(5): 729–732
59. Jeffery JR, Downs A, Grahame JW, Lye C, Ramsey E, Thomson AE. A randomized prospective study of cadaver donor pretreatment in renal transplantation. *Transplantation* 1978; 25(6): 287–289
60. Dupuis S, Amiel JA, Desgroseilliers M, et al. Corticosteroids in the management of brain-dead potential organ donors: a systematic review. *Br. J. Anaesth* 2014; 113 (3):346-59.
61. Pennefather SH, Bullock RE, Mantle D, Dark JH. Use of low dose arginine vasopres-sin to support brain-dead organ donors. *Transplantation* 1995;59(1):58-62
62. Gores PF, Gillingham KJ, Dunn DL, Moudry-Munns KC, Najarian JS, Sutherland DE. Donor hyperglycemia as a minor riskfactor and immunologic variables as majorrisk

---

factors for pancreas allograft loss in a multivariate analysis of a single institution's experience. *Ann Surg* 1992;215(3):217-30

63. ESCODD. Comparison of different methods of measuring 8-oxoguanine as a marker of oxidative DNA damage. *Free Radic Res* 2000;32(4):333-41.

64. Bagdanov MB, Beal MF, McCabe DR et al. A carbon column-based liquid chromatography electrochemical approach to routine 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine measurements in urine and other biologic matrices: a one-year evaluation of methods. *Free Radical Biol Med* 1999; 27(5-6): 647-66

65. Inoue T, Inoue K, Maeda H et al. Immunological response to oxidized LDL occurs in association with oxidative DNA damage independently of serum LDL concentrations in dyslipidemic patients. *Clin Chim Acta* 2001; 305(1-2): 115-21

66. Asami S, Hirano T, Yamaguchi R et al. Increase of a type of oxidative DNA damage, 8-hydroxyguanine, and its repair activity in human leukocytes by cigarette smoking. *Cancer Res* 1996; 56(11): 2546-9.

67. Tarng DC, Wen Chen T, Huang TP et al. Increased oxidative damage to peripheral blood leukocyte DNA in chronic peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(5):1321-30

68. Kaya Y, Ari E, Demir H, et al. Accelerated atherosclerosis in haemodialysis patients; correlation of endothelial function with oxidative DNA damage. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(3):1164-9

69. Kato A, Odamaki M, Hishida A. Blood 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine is associated with erythropoietin resistance in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(5):931-6

70. Xu H, Watanabe M, Qureshi AR, et al. Oxidative DNA damage and mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*. 2015;35(2):206-15

- 
71. Matsumoto S, Hanai T, Matsuura T, Uemura H, Nishioka T, Akiyama T. Can monitoring of serum 8-OHdG level for 2 hours after renal transplantation predict prognosis of the graft? *Transplant Proc* 2006;38(7):2014-5.
72. Chen F, Castranova V, Shi X, Demers LM. New insights into the role of nuclear factor-kappaB, a ubiquitous transcription factor in the initiation of diseases. *Clin Chem* 1999;45(1):7-17
73. Sheppard KA, Phelps KM, Williams AJ, et al. Nuclear integration of glucocorticoid receptor and NF- $\kappa$ B signaling by CREB-binding protein and steroid receptor coactivator-1. *J Biol Chem* 1998; 273(45):29291-4.
74. Ali Naeem Salman, Samaafaik K. NF- $\kappa$ B activation by infestation with entamoeba histolytica. *IJRANSS* 2015;3(10):19-22
75. Ismail S, Mayah W, El Battia H, et al. Plasma Nuclear Factor Kappa B and Serum Peroxiredoxin 3 in Early Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015.16 (4)1657-63
76. Kuecuk O, Mantouvalou L, Klemz R, et al. Significant reduction of proinflammatory cytokines by treatment of the brain-dead donor *Transplant Proc.* 2005; 37(1):387-8
77. Sung FL, Zhu TY, Kathy K, et al. Enhanced MCP-1 expression during ischemia-reperfusion injury is mediated by oxidative stress and NF-KB. *Kidney Int* 2002; 62(4):1160-70
78. Lawler J, Slayter H, Coligan JE. Isolation and characterization of a high molecular weight glycoprotein from human blood platelets. *J Biol Chem* 1978; 253 (3):8609–16

- 
79. Jiménez B, Volpert O, Crawford SE, Febbraio M, Silverstein RL, Bouck N. Signals leading to apoptosis-dependent inhibition of neovascularization by thrombospondin-1. *Nat Med* 2000;6(1):41–8.
80. Crawford SE, Stellmach V, Murphy-Ullrich JE, et al. Thrombospondin-1 is a major activator of TGF- $\beta$ 1 in vivo. *Cell* 1998; 93 (7):1159–70.
81. Isenberg JS, Ridnour LA, Dimitry J, Frazier WA, Wink DA, Roberts DD. CD47 is necessary for inhibition of nitric oxide-stimulated vascular cell responses by thrombospondin-1. *J Biol Chem* 2006;281(36):26069–80.
82. Frangogiannis NG, Ren G, Dewald O, et al. Critical role of endogenous thrombospondin-1 in preventing expansion of healing myocardial infarcts. *Circulation* 2005; 111(22):2935-42
83. Doyen V, Rubio M, Braun D, et al. Thrombospondin 1 is an autocrine negative regulator of human dendritic cell activation. *J Exp Med.* 2003;198(8):1277-83
84. Yevdokimova N, Wahab NA, Mason RM. Thrombospondin-1 is the key activator of TGF- $\beta$ 1 in human mesangial cells exposed to high glucose. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(4):703–12
85. Sun X, Skorstengaard K, Mosher DF. 1992. Disulfides modulate RGD-inhibitable cell adhesive activity of thrombospondin. *J Cell Biol.* 1992; 118(3):693-701.
86. Smadja DM, d’Audigier C, Bièche I, et al. Thrombospondin-1 is a plasmatic marker of peripheral arterial disease that modulates endothelial progenitor cell angiogenic properties. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31(3): 551–9.
87. Varma V, Yao-Borengasser BA, Bodies AM, et al. Thrombospondin-1 is an adipokine associated with obesity, adipose inflammation, and insulin resistance. *Diabetes* 2008;57 (2):432–9.



- 
88. Vila V, Martinez-Sales V, Almenar L, et al. Inflammation, endothelial dysfunction and angiogenesis markers in chronic heart failure patients. *Int J Cardiol* 2008; 130(2):276-7
89. Thakar CV, Zahedi K, Revelo MP. Identification of thrombospondin 1 (TSP-1) as a novel mediator of cell injury in kidney ischemia. *J Clin Invest* 2005;115(12):3451–9
90. Lario S, Bescos M, Campos B, et al. Thrombospondin-1 mRNA expression in experimental kidney transplantation with heart-beating and non-heart-beating donors. *J Nephrol* 2007; 20(5):588-95
91. Yao M, Rogers NM, Csányi G, et al. Thrombospondin-1 Activation of Signal-Regulatory Protein- $\alpha$  Stimulates Reactive Oxygen Species Production and Promotes Renal Ischemia Reperfusion Injury. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(6):1171-86
92. Spasovski G, Busic M, Pipero P, et al. Current status of transplantation and organ donation in the Balkans--could it be improved through the South-eastern Europe Health Network (SEEHN) initiative? *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(4):1319-23
93. DOPKI Consortium. Improving the knowledge and practices in organ donation in Europe. *ORGANS, TISSUES AND CELLS*. 2008; (2):119-123
94. Roels L, Wight C. Donor Action: an international initiative to alleviate organ shortage. *Prog Transplant*. 2001;11(2):90-7.
95. DOPKI Consortium of partners from participating countries of European Union. Improving the knowledge and practices in organ donation. *DOPKI Newsletter* 2009. Available at: <http://www.dopki.eu/>.
96. Wight C, Cohen B, Beasley C, Miranda B, Deblander G. Donor action: a systematic approach to organ donation. *Transplant Proc*. 1998; 30 (5):2253–54

- 
97. Bendorf A, Kerridge IH, Kelly PJ, Pussell B, Guasch X. Explaining Failure Through Success: A Critical Analysis of Reduction in Road and Stroke Deaths as an Explanation for Australia's Low Deceased Organ Donation Rates. *Internal Medicine Journal* 2012;42(8): 866–73
98. Briggs JD, Crombie A, Fabre J, Major E, Thorogood J, Veitch PS. Organ donation in the UK: a survey by a British Transplantation Society Working Party Nephrol Dial Transplant 1997; 12: 2251–57
99. Donnelly J, Bimpeh Y, Trace F, Waters A, Nicholson AJ. Progress in reducing road-related deaths and injuries in Irish children. *Irish Medical Journal* 2012;105(4): 108-10.
100. Rosenberg JC, Beyersdorf T, Pietroski R. Changes in notification and demographics of deceased donors during the past decade in the state of Michigan, USA. *Transplant Proc.* 2005 Mar;37(2):571-3.
101. Young A, Dixon SN, Knoll GA, et al. The Canadian experience using the expanded criteria donor classification for allocating deceased donor kidneys for transplantation. *Can J Kidney Health Dis.* 2016 24;3:15
102. Henry M, Henry I, Klonaris C, Polydorou A, Polydorou A, Hugel M. The role of embolic protection devices in renal angioplasty and stenting. *Vascular Dis Manage.* 2007;4(3):99-111
103. Marinković M, Ilić N, Djokić D, et al. Prevalence of hypertension in adults in the Sumadija district, Serbia -a cross-sectional study. *Vojnosanit Pregl.* 2014;71(3):245-50.
104. Singh RR, Farney AC, Rogers J, et al. Hypertension in standard criteria deceased donors is associated with inferior outcomes following kidney transplantation. *Clin Transplant* 2011;25(4):437-46

- 
105. Bagshaw SM, George C, Bellomo R. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(5):1569-74.
106. Ostermann M, Chang RW. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit care* 2007;35(8):1837-43
107. Kocman IB, katalinic I, Kastelan Z, et al. Kidney transplantation from deceased donors with high terminal serum creatinine. *Acta Clin Croat* 2013;52(2):223-8
108. Guo ZD, Sun XC, Zhang JH. Mechanisms of early brain injury after SAH: matrix metalloproteinase 9. *Acta Neurochirurgica Suppl* 2011;110 (1):63-5
109. Graetz D, Nagel A, Schlenk F, Sakowitz O, Vajkoczy P, Sarrafzadeh A. High ICP as trigger of proinflammatory IL-6 cytokine activation in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurological Research* 2010; 32 (7):728-35.
110. Lee ST, Chu K, Jung KH, et al. Cholinergic anti-inflammatory pathway in intracerebral hemorrhage. *Brain Research* 2010;1309:164-71.
111. Damman J, Nijboer WN, Schuurs TA, et al. Local renal complement C3 induction by donor brain death is associated with reduced renal allograft function after transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26 (7) 2345-54.
112. Damman J, Seelen MA, Moers C, Daha MR, Rahmel A, Leuvenink HG, Paul A, Pirenne J, Ploeg RJ. Systemic complement activation in deceased donors is associated with acute rejection after renal transplantation in the recipient. *Transplantation*. 2011;92(2):163-9

- 
113. McLean KM, Duffy JY, Pandalai PK, et al. Glucocorticoids alter the balance between pro- and anti-inflammatory mediators in the myocardium in a porcine model of brain death. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26(1):78-84.
114. Taniguchi S, Kitamura S, Kawachi K, Doi Y, Aoyama N. Effects of hormonal supplements on the maintenance of cardiac function in potential donor patients after cerebral death. *Eur J Cardiothorac Surg* 1992; 6: 96–101
115. Kumar A, Hammad A, Sharma AK, Mc Cardle F, Rustom R, Christmas SE. Oxidative stress in kidney transplant biopsies. *Exp Clin Transplant*. 2015;13 (Suppl 1):207-13
116. Udruženje nefrologa Srbije. Godišnji izveštaj o lečenju dijalizama i transplantacijom bubrega u Srbiji 2013 godine. Beograd, Udruženje nefrologa Srbije, 2015
117. Lúcia M, Luque S, Crespo E, et al. Preformed circulating HLA-specific memory B cells predict high risk of humoral rejection in kidney transplantation. *Kidney Int*. 2015;88(4):874-87.
- 118 Konvalinka A, Tinckam K. Utility of HLA Antibody Testing in Kidney Transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(7):1489-502.
119. Feldman H, Gayner R, Berlin JA, et al. Delayed function reduces renal allograft survival independent of acute rejection. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11(7):1306–13.
- 120 de Sandes-Freitas TV, Felipe CR, Aguiar WF, Cristelli MP, Tedesco-Silva H, Medina-Pestana JO. Prolonged Delayed Graft Function Is Associated with Inferior Patient and Kidney Allograft Survivals. *PLoS One*. 2015;10(12):e0144188.

- 
121. Guttman RD, Morehouse DD, Meakins JL, Klassen J, Knaack J, Beau-doin JG. Donor pretreatment in an unselected series of cadaver renal allografts. *Kidney Int Suppl.* 1978;8:99-102
122. Sterioff S, Zincke H, Waltzer WC, Moore SB, Frohnert PP, Offord KP. Factors influencing outcome of kidney allografts from pretreated cadaveric donors. *Arch Surg.* 1981;116(1):73-7
123. Kainz A, Wilflingseder J, Mitterbauer C, et al Steroid pretreatment of organ donors to prevent postischemic renal allograft failure: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2010;153(4):222-30.
124. Pinsard M, Ragot S, Mertes PM, et al. Interest of low-dose hydrocortisone therapy during brain-dead organ donor resuscitation: the CORTICOME study. *Crit Care.* 2014;18(4):R158
125. Irish WD, Ilesley JN, Schnitzler MA, Feng S, Brennan DC. A risk prediction model for delayed graft function in the current era of deceased donor renal transplantation. *Am J Transplant.* 2010;10(10):2279–2286
126. Martins PN, Chandraker A, Tullius SG. Modifying graft immunogenicity and immune response prior to transplantation: potential clinical applications of donor and graft treatment. *Transpl Int* 2006; 19(5):351-9
127. Karthikeyan V, Karpinski J, Nair R, Knoll G. The Burden of Chronic Kidney Disease in Renal Transplant Recipients. *Am J Transplant* 2004;4(2)262-9.
128. Hariharan S, McBride M, Cherikh W, Tolleris C, Bresnahan B, Johnson C. Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney Int* 2002; 62(1): 311–8
129. Corry RJ, Patel NP, West JC, Schanbacher BA. Pretreatment of cadaver donors with cyclophosphamide and methylprednisolone: effect on renal transplant outcome. *Transplant Proc* 1980;12(2):348–51

- 
130. Souillou JP, Baron D, Rouxel A, Guenel J. Steroid-cyclophosphamide pretreatment of kidney allograft donors. A control study. *Nephron* 1979;24(4):193–7
131. Schold JD, Kaplan B. The elephant in the room: failings of current clinical end points in kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2010;10(5):1163–1166.
132. Zincke H, Woods JE, Khan AU, Holley KE, Leary FJ. Immunological donor pretreatment in combination with pulsatile preservation in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1978;26(4):207-11
133. Rosendale JD, Kauffman HM, McBride MA, et al. Hormonal resuscitation yields more transplanted hearts, with improved early function. *Transplantation* 2003;75(8):1336-41.
134. Huang CL, Jong YS, Wu YW, et al. Association of Plasma Thrombospondin-1 Level with Cardiovascular Disease and Mortality in Hemodialysis Patients. *Zhonghua Minguo Xin Zang Xue Hui Za Zhi*. 2015;31(2):113-9
135. Rogers N, Thomson A, Jeffrey S, Isenberg J. Activation of Parenchymal CD47 Promotes Renal Ischemia-Reperfusion Injury. *Journal of the American Society of Nephrology* 2012;33(9):1538-50
136. Barclay JL, Petersons CJ, Keshvari S, et al. , Thrombospondin-1 is a glucocorticoid responsive protein in humans. *Eur J Endocrinol* 2016;174(2) :193-201
137. Leemans JC, Stokman G, Claessen N, et al. Florquin S: Renal-associated TLR2 mediates ischemia/reperfusion injury in the kidney. *J Clin Invest* 2005; 115(10): 2894–903

- 
138. Hetzel GR, Klein B, Brause M, et al. Risk factors for delayed graft function after renal transplantation and their significance for long-term clinical outcome. *Transpl Int* 2002; 15(1): 10–16
139. Wu H, Chen G, Wyburn KR, Yin J, et al. TLR4 activation mediates kidney ischemia/reperfusion injury. *J Clin Invest* 2007; 117(10): 2847–59
140. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, et al. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med* 2000; 342(9): 605–12
141. Shihab FS, Yamamoto T, Nast CC, et al. Transforming growth factor B and matrix protein expression in acute and chronic rejection of human renal allografts. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6(2): 286–94.
142. Baboolal K, Jones GA, Janezic A, Griffiths DR, Jurewicz WA. Molecular and structural consequences of early renal allograft injury. *Kidney International* 2002; 61(2): 686–96
143. Klaassen CD, Reisman SA. Nrf2 the rescue: effects of the antioxidative/electrophilic response on the liver. *Toxicol Appl Pharmacol* 2010;244(1):57–65.
144. Pawlak K, Pawlak D, Mysliwiec M. Impaired renal function and duration of dialysis therapy are associated with oxidative stress and proatherogenic cytokine levels in patients with end-stage renal disease. *Clin Biochem.* 2007;40(1-2):81-5.
145. Kato A, Odamaki M, Akira Hishida A. Blood 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine is associated with erythropoietin resistance in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant* 2003;18(5):931-6
146. Beckman, KB, Ames BN. The free radical theory of aging matures. *Physiol. Rev* 1998;78(2):547-58

- 
147. Campise M, Bamonti F, Novembrino C, et al. Oxidative stress in kidney transplant patients. *Transplantation* 2003;76(10):1474–8
148. Djamali A, Sadowski EA, Samaniego-Picota M, et al. Noninvasive assessment of early kidney allograft dysfunction by blood oxygen level-dependent magnetic resonance imaging. *Transplantation* 2006; 82(5): 621–8.
149. Zandi-Nejad K, Eddy AA, Glassock RJ, Brenner BM. Why is proteinuria an ominous biomarker of progressive kidney disease? *Kidney Int Suppl* 2004;92(11) 76–89
150. Zoja C, Morigi M, Remuzzi G. Proteinuria and phenotypic change of proximal tubular cells. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (Suppl 1): 36–41
151. Zhan CD, Sindhu RK, Pang J, Ehdaie A, Vaziri ND. Superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase in the spontaneously hypertensive rat kidney: effect of antioxidant-rich diet. *J Hypertens* 2004; 22 (10): 2025–33
152. Galletti P, Di Gennaro CI, Migliardi V, et al. Diverse effects of natural antioxidants on cyclosporin cytotoxicity in rat renal tubular cells. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(8): 1551–8
153. Ramzy D, Rao V, Tumiati LC, et al. Role of endothelin-1 and nitric oxide bioavailability in transplant-related vascular injury: comparative effects of rapamycin and cyclosporine. *Circulation* 2006; 114(Suppl 1): I214-9
154. Park J, Ha H, Seo J, et al. Mycophenolic acid inhibits platelet-derived growth factor-induced reactive oxygen species and mitogen-activated protein kinase activation in rat vascular smooth muscle cells. *Am J Transplant* 2004; 4(12): 1982–1990
155. Van der Vliet JA, Warlé MC, Cheung CL, Teerenstra S, Hoitsma AJ. Influence of prolonged cold ischemia in renal transplantation. *Clin Transplant*. 2011;25(6):612-6



- 
156. Jung GO, Yoon MR, Kim SJ, et al. The risk factors of delayed graft function and comparison of clinical outcomes after deceased donor kidney transplantation: single-center study. *Transplant Proc.* 2010;42(3):705-9
157. Ott U, Aschoff A, Fünfstück R, Jirikowski G, Wolf G. DNA fragmentation in acute and chronic rejection after renal transplantation. *Transplant Proc.* 2007;39(1):73-7
158. Dendooven A, Ishola DA Jr, Nguyen, TQ, et al. Oxidative stress in obstructive nephropathy. *Int J Exp Pathol* 2011; 92 (3):202–10
159. Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ, et al. IL-10, IL-6, and TNF- $\alpha$ : central factors in the altered cytokine network of uremia-the good, the bad and the ugly. *Kidney Int* 2005; 67(4):1216–33
160. Vafadari R, Kraaijeveld R, Weimar W, Baan CC. Tacrolimus Inhibits NF-kB Activation in Peripheral Human T Cells *Plos One* 2013;8 (4) e60784
161. Esteban V, Lorenzo O, Ruperez M, Angiotensin II, via AT1 and AT2 receptors and NF-kappaB pathway, regulates the inflammatory response in unilateral ureteral obstruction. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(6): 1514–29
162. Rush D, Nickerson P, Gough J, et al. Beneficial effects of treatment of early subclinical rejection: a randomized study. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9 (11):2129-34

## SPISAK SKRAĆENICA:

1. VHI – vreme hladne ishemije
2. AO - akutno odbacivanje
3. HNA - hronična nefropatija alokalema
4. MHC - glavni histokompatibilni kompleks
5. APĆ –antigen prezentujuća ćelija
6. PRA - panel reaktivna antitela
7. ECD – marginalni donor
8. CVI – cerebrovaskularni insult
9. OFA – odložena funkcija alografta
10. VTI- vreme tople ishemije
11. UVI- ukupno vreme ishemije
12. ATP- adenzin-trifosfat
13. OS-oksidativni stres
14. IL-6 – interleukin 6
15. IL-10- interleukin 10
16. TNF- $\alpha$ -faktor tumorske nekroze alfa
17. TGF- $\beta$ -transformišući faktor rasta beta
18. MCP-1-monocitni hemoatraktantni protein 1
19. KS-kortikosteroidi
20. IL-1 -interleukin 1
21. 8-OH-dG-8hidroksi-2deoksiguanozin
22. NF-kB – nuklearni faktor kapa B
23. RelA - transkripcioni faktor koji sadrži REL domen
24. RelB - transkripcioni faktor koji sadrži REL domen
25. c-REL - transkripcioni faktor koji sadrži REL domen -
26. IL-1 $\beta$  - interleukin 1 beta
27. IL-8 – interleukin 8

28. ICAM-1-intracelularni adhezivni molekul-1
29. I $\kappa$ B-inhibitor kapa B
30. TSP-1-trombospondin 1
31. TSP-2- trombospondin 2
32. TSP-3- trombospondin 3
33. TSP-4- trombospondin 4
34. TSP-5- trombospondin 5
35. LAP-protein latentnog stanja
36. NO-azot-oksid
37. MP-metil-prednizolon
38. BMI-indeks telesne mase
39. sCr-serumski kreatinin
40. Ccr-klirens kreatinina
41. AKI- akutno oštećenje bubrega

## BIOGRAFIJA

Mirjana Laušević, rođena 02.06.1967. godine u Beogradu, gde je završila osnovnu školu i Treću beogradsku gimnaziju.

Diplomirala je na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu 1994. godine sa prosečnom ocenom 9,63. Od 2000. godine je zaposlena na neodređeno vreme u Nefrološkoj klinici Kliničkog centra Srbije.

Specijalista interne medicine od 2002, magistar medicinskih nauka od 2005, subspecijalista nefrologije od 2006.

Novembra 2011. godine je izabrana u zvanje kliničkog asistenta na katedri za internu medicinu, nastavna baza nefrologija. Od tada učestvuje u nastavi za studente Medicinskog fakulteta u Beogradu.

Do sada je objavila više od 100 radova publikovanih u stranim i domaćim časopisima i prezentovanih na domaćim i inostranim kongresima. Mentor je studentskih radova.

Živi i radi u Beogradu.

Prilog 1.

## Izjava o autorstvu

Potpisani-a MIRJANA LAUJEVIĆ

broj upisa \_\_\_\_\_

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

UTICAJ PRIMENE KORTIKOSTEROIDA KARDIJENIČNOM  
DONORU NA ISHOD TRANSPLANTACIJE BUBREGA

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 18.07. 2016

Lauević

Prilog 2.

## Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora MIRJANA LAWEVIĆ

Broj upisa \_\_\_\_\_

Studijski program \_\_\_\_\_

Naslov rada UTICAJ PRIMENE KORTIKOSTEROIDA KADAVERIČNOM  
DONORU NA ISHOD TRANSPLANTACIJE BUBRGA

Mentor PROF. DR. RADOMIR NAUMOVIĆ

Potpisani \_\_\_\_\_

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 18.07.2016

Laurean M

Prilog 3.

## Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

UTICAJ PRIMENE KORTIKOSTEROIDA KAO KVERIČNOG  
DROGORU NA IZHOD TRANSPLANTACIJE BUBREGA

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo

2. Autorstvo - nekomercijalno

3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade

4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima

5. Autorstvo – bez prerade

6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poledini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, 18. 07 2016

Lausenic M