

## POSILIJETRANSPLANTACIJSKA ANEMIJA ŠEST MJESECI NAKON PRESADIJANJA BUBREGA

JELENA BANJEGLAV, LADA ZIBAR

Medicinski fakultet Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku, Osijek, Hrvatska

U većine bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti prisutna je anemija. Najbolji način liječenja takve anemije je bubrežno presađivanje (TX). Nakon TX do popravka anemije dolazi unutar 12 do 16 tjedana. Ponekad se endokrina funkcija bubrega ne popravlja unutar očekivanog vremena te anemija perzistira, takvu anemiju nazivamo poslijetransplantacijskom anemijom (PTA). PTA je definirana vrijednostima hemoglobina (Hb) < 110 g/l 3 mjeseca nakon TX. Cilj ovog istraživanja bio je ispitati prevalenciju anemije te čimbenike koji na nju utječu u prvih šest mjeseci nakon bubrežnog presađivanja (TX) u bolesnika transplantiranih u Kliničkom bolničkom centru Osijek (KBCO) u vremenskom razdoblju od 2007. do ožujka 2012. godine. Istraživanjem je obuhvaćeno 55 ispitanika (35 muškaraca i 20 žena) prosječne dobi 49±11 (27 – 70) godina. Dva presatka nisu preživjela tjedan dana (jedan bolesnik s naglom smrću u prva 24 sata i jedan bolesnik s trombozom bubrežne arterije u prva 24 sata). Prevalencija PTA u KBCO je iznosila 28,85% (15 od 52). Pojava PTA bila je učestalija u ispitanika ženskog spola (9 od 19). Ispitanici s PTA bili su dulje hospitalizirani nakon TX. PTA je bila češća u bolesnika sa sepsom poslije TX, u onih s dehiscencijom poslijeoperacijske rane, te u ispitanika s akutnim odbacivanjem presatka liječenih bolusima kortikosteroida. Uz odgođenu funkciju bubrežnog presatka PTA je bila češća, broj hemodijaliza (HD) nakon TX statistički značajno veći kao i dulje trajanje HD nakon TX. Proporcionalno poboljšanju funkcije presatka došlo je do korekcije anemije u većine bolesnika 3 mjeseca nakon TX. Nije nađena statistički značajna povezanost između bilo koje kombinacije imunosupresivnih lijekova niti bilo kojih drugih primijenjenih lijekova i razvoja PTA. U prva tri mjeseca nakon TX čak 20 od 53 ispitanika je anemiju liječilo transfuzijama krvi dok je u 20 ispitanika liječeno lijekovima za stimulaciju eritropoeze. Zaključno, PTA je udružena s drugim pobolom bolesnika nakon TX bubrega, funkcijom presatka te liječenjem koje povećava cijenu transplantacije. Kirurške i infektivne komplikacije povezane s anemijom ostavljaju prostor za dodatna preventivna nastojanja.

Ključne riječi: bubrežno presađivanje, poslijetransplantacijska anemija

Adresa za dopisivanje: Dr. med. Jelena Banjeglav  
Klinički bolnički centar Osijek  
Huttlerova 4  
31000 Osijek/Hrvatska  
e-pošta: jelenabanjeglav@gmail.com

### UVOD

Bubrežno presađivanje (TX) je nabolja metoda liječenja kronične bubrežne bolesti (CKD, prema eng. *chronic kidney disease*), a njome se popravlja i ekskrecijska i endokrina funkcija patološki promijenjenog bubrega. (1) Transplantaciju bubrega ne smijemo shvaćati kao potpuno izliječenje, jer nakon TX, bolesnika očekuje redovit nadzor bubrežne funkcije, doživotno uzimanje imunosupresivne terapije te poremećaji koji su posljedica uzimanja imunosupresivnih lijekova. (1,2). Kako propada ekskrecijska funkcija bubrega, smanjuje se i proizvodnja eritropoetina, zbog čega je normocitna normokromna anemija redovita pojava u bolesnika s CKD. Nakon TX, a uz idealne nutritivne uvjete, očekuje se popravak anemije tijekom 12 do 16 tjedana. (3) Ipak, u određenog broja transplantiranih anemija se ne popravlja, nego perzistira ili se pogoršava, te izaziva dugotrajne probleme koji utječu na funkciju transplantiranog bubrega, morbiditet i kvalitetu života. (4,5) U vrijeme TX gotovo su svi bolesnici anemični s vrijednostima hemoglobina (Hb) između 110

i 120 g/l. Uočeno je da vrijednosti Hb rastu na normalne (za muškarce 138-175 g/l, za žene 119-157 g/l) te se ponovno snižavaju u ovisnosti o funkciji presatka. (6,7) Ipak, u većine transplantiranih bolesnika koncentracija eritropoetina počinje rasti drugog dana nakon TX, učestvostruči se nakon dva do tri tjedna, te se nakon toga uspostavlja odgovor na eritropoetin, što dovodi do ispravljanja anemije. Čimbenici koji utječu na pojavu anemije u ranom poslijeoperacijskom razdoblju su gubitak krvi u tijeku i nakon TX, smanjena sposobnost presatka da sintetizira eritropoetin te lijekovi koji dovode do supresije eritropoeze u koštanoj srži. (5) Poslijetransplantacijska anemija (PTA) se u literaturi nerijetko definira kao snižena vrijednost Hb (<110 g/l) tri mjeseca nakon TX. (5) Incidencija anemije je i do 40% unutar prve godine nakon TX, čak 15% bolesnika ima teži oblik anemije s vrijednostima Hb<110 g/l, a u 25% bolesnika PTA nije prepoznata niti adekvatno liječena. (6-9) U prva tri mjeseca nakon TX ne možemo govoriti o jednoznačnoj dijagnozi anemije zbog čestih fluktuacija Hb uzrokovanih komplikacijama u tijeku operacije i čestim promjenama volumena

tjelesnih tekućina. Neki od demografskih čimbenika povezani s nižim vrijednostima Hb nakon TX su mlađa životna dob primatelja bubrega, tj. bolesnika (<45 godina), ženski spol primatelja te povećana životna dob darivatelja bubrega (>50-60 godina). (6,8-11) Čimbenici rizika koji dovode do pojave PTA u poslijetransplantacijskom razdoblju su brojni imunosupresivni lijekovi kao što je mikofenolat mofetil (MMF), mikofenolna kiselina (MPA) te mTOR inhibitori, zatim antivirusni lijekovi (ganciklovir), inhibitori angiotenzin-konvertaze (ACEI, prema eng. angiotensin-converting enzyme inhibitors) i antagonisti angiotenzinskih receptora, bubrežna disfunkcija i infekcije. (5,6,9,12) Znakovi koji upućuju na smanjenje bubrežne funkcije (snižen kreatininski klirens, povišen serumski kreatinin) povezani su povećanom pojavnosti anemije u takvih bolesnika. (6,13) Smanjenje zaliha željeza u ranom poslijeooperacijskom razdoblju, a zbog krvarenja i učestalijih infekcija, povećava rizik nastanka PTA. (14) Često je smanjenje zaliha željeza zamaskirano visokim vrijednostima feritina, koji se javlja kao reaktant akutne faze u infekcijama, ali i kod akutnog odbacivanja presatka. (7,15) Postoji povezanost između PTA i drugih stanja koja su vezana uz bubrežnu funkciju i stanje hematopoeze. Utvrđeno je da epizode akutnog odbacivanja presatka smanjuju Hb u prosjeku za 5 g/l. (16,17) Infekcije, a ponajviše virusne infekcije koje uzrokuju Citomegalovirus (CMV), Varicella zoster virus, Parvovirus-B19 i herpesvirusi dovode do povećanja rizika nastanka PTA. (18,19) U bolesnika koji imaju anemiju promjene se vide na brojnim organskim sustavima, a posljedica su dvaju osnovnih procesa: poremećaja funkcije tkiva zbog hipoksije i kompenzacijskih mehanizama kojima se učinci hipoksije pokušavaju ublažiti. (20) Na periferiji dolazi do preraspodjele krvnog optjecaja, što ključnim organima, kao što su mozak i srce, omogućuje da ostanu dostatno prokrvljeni, dok u perifernim organima, kao što je i bubreg, dolazi do vazokonstrikcije. Takva smanjena opskrba bubrega krvlju i kisikom je ugrožavajući čimbenik za bolesnike s transplantiranim bubregom, jer smanjena doprema kisika u stanice intersticija bubrega dovodi do stvaranja upalnih molekula i povećanog oštećenja presatka, te se anemija povezuje i s 25% većim rizikom za odbacivanje presatka. (4,5,21) Anemija uzrokuje povećanje potreba tkiva za kisikom te zbog toga uzrokuje hipertrofiju lijeve srčane klijetke, što može dovesti do srčane dekompenzacije. (5,20) Transplantirani bolesnici s anemijom su rizična skupina za nastanak srčanožilnih bolesti, koje su u tih bolesnika najčešći uzrok smrti. (5) Neliječena anemija dovodi do potrebe za transfuzijama krvi, a u nekim je istraživanjima zabilježena povezanost između transfuzija krvi i povećanog rizika za odbacivanje presatka. (22,23) Zbog tih čimbenika bi trebalo utvrditi točne razloge zbog kojih nastaje poslijetransplantacijska anemija i pokušati minimizirati sve rizične čimbenike koji na nju utječu, kako bi postigli bolji oporavak eritropoeze i na taj način ubrzali oporavak transplantiranog bolesnika, povećali preživljenje i smanjili ukupne troškove liječenja nakon TX.

## CILJ RADA

Ispitati prevalenciju anemije te čimbenike koji na nju utječu u prvih šest mjeseci nakon bubrežnog presađivanja (TX) u bolesnika transplantiranih u Kliničkom bolničkom centru Osijek (KBCO) u vremenskom razdoblju od 2007. do ožujka 2012. godine.

## ISPITANICI I POSTUPCI

Ovo retrospektivno istraživanje provedeno je na Odjelu za dijalizu Klinike za internu medicinu KBCO. Kao obilježje kojim smo mjerili anemiju izabrali smo koncentraciju serumskog hemoglobina u različitim razdobljima nakon TX.

Istraživanjem je obuhvaćeno 55 ispitanika koji su transplantirani u vremenskom razdoblju od 20.10.2007. godine do 23.2.2012. godine. Svi su ispitanici primili presadak umrlog darivatelja. Od ukupno 55 primatelja bubrežnog presatka u istraživanje anemije je uključeno 53, jer dva prestka nisu preživjela tjedan dana (jedan bolesnik s naglom smrću u prva 24 sata i jedan bolesnik s trombozom bubrežne arterije u prva 24 sata). Demografska obilježja ispitanika navedena su u Tablici 1.

Podaci o bolesnicima preuzeti su iz medicinske dokumentacije. Podaci koji su preuzeti odnosili su se na obilježja primatelja i darivatelja bubrega, postupak eksplantacije i TX te poslijetransplantacijski tijek tijekom prvih šest mjeseci. Podatci su podijeljeni u nekoliko skupina: demografska obilježja ispitanika, obilježja darivatelja, obilježja eksplantacijskog i transplantacijskog postupka, obilježja anemije, funkcija bubrežnog presatka, klinička i laboratorijska obilježja koja mogu biti povezana s PTA i imunosupresivna terapija.

Prikupljeni podatci su statistički obrađeni pomoću SPSS 16.0 (SPSS inc, Chicago, IL, SAD). Deskriptivni su podaci iskazani učestalošću i udjelom za nominalne varijable te aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom za numeričke varijable koje se raspodjeljuju normalno, a medijanom i rasponom za varijable čija distribucija odstupa od normalne. Razlike kategorijskih varijabli testirane su  $\chi^2$  testom. Razlike numeričkih varijabli s normalnom raspodjelom testirane su Studentovim t-testom, a onih čija raspodjela odstupa od normalne Mann-Whitneyevim U testom. Korelacije su ispitane pomoću Kendallovog testa). Razina značajnosti je prihvaćena uz  $P < 0,05$ .

## REZULTATI

U ispitivanje je bilo uključeno 55 bolesnika koji su transplantirani u KBC Osijek od 2007. godine do ožujka 2012. godine, 35 muškaraca i 20 žena. Srednja dob u trenutku TX iznosila je  $49 \pm 11$  godina (od 27 do 70 godina) (Tablica 1).

Tablica 1.  
Demografska obilježja ispitanika (N=55)

Obilježja ispitanika	Vrijednost	
Spol (n) M : Ž	35 : 20	
Dob u trenutku TX (godine)	49 ± 11 (min. 27, max. 70)	
Liječenje dijalizom prije TX (godine)	4 (min. 1, max. 14)	
Vrsta dijalize prije TX (n)	HD	41
	PD	9
	HDPD	1
	PD, HD	4
Osnovna bubrežna bolest (n)	Glomerulska	32
	Intersticijska	6
	AD policistična bubrežna bolest	6
	Arterijska hipertenzija	3
	Anomalije mokraćnog sustava	3
	Šećerna bolest – tip 2	1
Broj transplantacija bubrega u primatelja (n)	Ostale bolesti	4
	1.	50
	2.	4
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	3.	1
		28±5

HD – hemodijaliza, PD – peritonejska dijaliza, HDPD – bimodalna dijaliza, PD,HD – peritonejska dijaliza zatim hemodijaliza, AD – autosomno dominantna, BMI- indeks tjelesne mase;

Od ukupno 55 bolesnika nadalje je analizirano 52, jer su dva bolesnika imala smrtni ishod odmah nakon TX, te je još jedna osoba isključena iz istraživanja jer nije doživjela tri mjeseca života nakon TX, a mi smo kao kriterij PTA uzeli Hb < 110 g/l 3 mjeseca nakon TX. Od 52 ispitanika 15 je imalo, a 37 nije imalo PTA. Laboratorijski parametri koji ukazuju na anemiju navedeni su u Tablici 2. i Tablici 3. Dan nakon TX Hb je snižen prosječno za 22 g/l u odnosu na vrijednosti izmjerene prije same TX. Minimalni Hb nakon transplanacije iznosio je prosječno 77 g/l, a najniže vrijednosti Hb izmjerene su u prosjeku šestog dana nakon TX. U prva tri mjeseca nakon TX 20 ispitanika je anemiju liječilo transfuzijama krvi dok je u 20 ispitanika liječeno lijekovima za stimulaciju eritropoeze.

Tablica 2.  
Anemija u peritransplantacijskom razdoblju

Obilježja	Vrijednost
Hb na dan TX (g/l) (N=55)	114±10
Hb dan nakon TX(g/l) (N=54)	92±15
Razlika Hb na dan TX i dan nakon TX (g/l) (N=54)	22±13
Minimalni Hb (g/l) (N=53)	77±10
Dan kada je izmjeren minimalni Hb (N=53)	6 (min. 1, max. 83)

Hb- hemoglobin, TX- transplantacija;

Tablica 3.  
Anemija u ranom i kasnom poslijetransplantacijskom razdoblju

Obilježja	Vrijednost	
Hb 1 mjesec nakon TX (g/l) (N=53)	102±17	
Hb 3 mjeseca nakon TX (g/l) (N=52)	119±19	
Hb 6 mjeseci nakon TX (g/l) (N=49)	123±19	
PTA (Hb < 110 g/l) (n) (N=52)	Da	15
	Ne	37

Hb- hemoglobin, TX- transplantacija, PTA-poslijetransplantacijska anemija

Primjenom  $\chi^2$  testa nađena je statistički značajna razlika u prevalenciji PTA s obzirom na spol ispitanika (P=0,025). Pojava PTA bila je učestalija u žena. Dob ispitanika u trenutku TX koji imaju PTA je iznosila u prosjeku 48 godina i nije bila relevantna za pojavu anemije. Isto tako nije nađena statistička značajnost između bubrežne bolesti koja je dovela do TX, vrste i trajanja HD te BMI i pojave PTA (Tablica 4).

Tablica 4.  
Demografske razlike između bolesnika s i bez poslijetransplantacijske anemije

Obilježja	PTA		Vrijednost testa	P	
	DA (n=15)	NE (n=37)			
Spol (n) muški : ženski	6:9	27:10	$\chi^2=5,004$	<b>0,025</b>	
Dob u trenutku TX (godine)	48±13	49±8	t=-0,213	0,833	
Liječenje dijalizom prije TX (godine)	4 (min.2, max.11)	4 (min.1, max.14)	z=-0,663	0,507 <sup>†</sup>	
Osnovna bubrežna bolest (n)	Glomerulska	7	23	$\chi^2=14,647$	0,101
	Intersticijska	1	4		
	AD policistična bubrežna bolest	1	5		
	Arterijska hipertenzija	2	1		
	Anomalije mokraćnog sustava	3	0		
	Šećerna bolest	1	0		
Vrsta dijalize prije TX (n)	Ostalo	0	3		
	HD	9	29	$\chi^2=2,838$	0,417
	PD	4	5		
	HDPD	0	1		
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	PD, HD	2	2		
		29±5	27±4	t=1,43	0,159

PTA – poslijetransplantacijska anemija, TX – transplantacija, HD – hemodijaliza, PD – peritonejska dijaliza, HDPD – bimodalna dijaliza, PD,HD – peritonejska dijaliza zatim hemodijaliza, AD – autosomno dominantna, BMI-indeks tjelesne težine;

<sup>†</sup> - Mann Whitneyev test

Svi presadci bili su od umrlog darivatelja. Prosječna dob darivatelja bubrega bila je 53±14 (od 16 do 75) godina. U najvećem broju slučajeva uzrok smrti bilo je moždano krvarenje (42 darivatelja). Koncentracija kreatinina darivatelja bila je 90±8 (29 - 298) μmol/L. Prosječna dob darivatelja bila je viša u ispitanika koji imaju PTA u odnosu na one koji nemaju, no bez statistički značajne razlike. Niti za ostala obilježja darivatelja nema značajnosti u odnosu na pojavu PTA (Tablica 5).

Tablica 5.

*Razlike u obilježjima darivatelja u bolesnika s i bez poslijetransplantacijske anemije*

Obilježja	PTA		Vrijednost testa	P
	DA (n=15)	NE (n=37)		
Dob darivatelja (godine)	56±14	52±14	t=0,807	0,423
	Moždana smrt	10	29	
Uzrok smrti darivatelja (n)	Samoubojstvo	0	3	χ <sup>2</sup> =3,592
	Druga trauma	4	4	
	Ostalo	1	1	
Broj nepodudarnosti (n) (N=54)	3±1	3±1	t=1,342	0,186
IgG CMV status darivatelja (n)	Pozitivni	12	35	χ <sup>2</sup> =2,616
	Negativni	3	2	
Koncentracija kreatinina u serumu darivatelja (μmol/l)	100 (min.36, max.298)	86 (min.29, max.289)	z=-0,828	0,407 <sup>1</sup>

PTA – poststransplantacijska anemija, CMV – Citomegalovirus;  
<sup>1</sup> - Mann Whitneyev test

Medijan trajanja kirurškog zahvata transplantacije bio je četiri sata (min. 2, max. 7). Vrijeme hladne ishemije iznosilo je medijan 15 sati, najkraće osam, a najdulje 28 sati. Devetoro transplantiranih krvarilo je značajnije u tijeku samog postupka. Prosječno trajanje hospitalizacije nakon TX iznosilo je 23 dana (od 2 do 98). Za sam eksplantacijsko-transplantacijski postupak i komplikacije koje se mogu javiti u tijeku operacije, kao što je krvarenje, nije nađena statistička povezanost s pojavom PTA. Postoji statistički značajna razlika u duljini hospitalizacije u bolesnika s i bez PTA (P=0,002) (Tablica 6).

Tablica 6.

*Razlike u obilježjima eksplantacijsko-trasplantacijskog postupka u bolesnika s i bez poslijetransplantacijske anemije N=52*

Obilježja	PTA		Vrijednost testa	P
	DA (n=15)	NE (n=37)		
Trajanje operacije (sati)	4±0,91	4±1	t=0,248	0,805
	15	14		
Trajanje hladne ishemije (sati)	(min.10, max. 23)	(min.8, max. 28)	z=-0,112	0,911 <sup>1</sup>
Trajanje anastomoza krvnih žila (minute)	77±17	82±26	t=-0,804	0,426
Krvarenje u tijeku operacije (n) (N=54)	Da	4	5	χ <sup>2</sup> =1,29
	Ne	11	35	
	35	17		
Duljina hospitalizacije (dani)	(min.14, max.98)	(min.12, max.42)	z=-3,027	0,002 <sup>1</sup>

PTA – poslijetransplantacijska anemija, TK – transfuzija krvi;  
<sup>1</sup> - Mann Whitneyev test

Funkcija bubrežnog presatka prikazana je u Tablici 7. Odgođenu funkciju bubrežnog presatka imalo je 28 bolesnika, hemodijalizu nakon TX trebali su u prosjeku dva puta, a dijalizirani su u prosjeku do pet dana nakon TX. Odgođena funkcija bubrežnog presatka nije pokazala statistički značajnu, ali jest graničnu povezanost s nastankom anemije (P=0,068). Povezanost između oporavka bubrežne funkcije i popravka anemije može se vidjeti iz Slike 1, na kojoj su prikazane promjene u vrijednostima hemoglobina i kreatinina tijekom šest mjeseci nakon TX. S oporavkom bubrežne funkcije, tj. sniženjem koncentracije kreatinina, povećava se koncentracija hemoglobina, tj. dolazi do popravka anemije. Osim DGF i druga su obilježja koja mogu ukazati na funkciju bubrežnog presatka pokazala povezanost s pojavom PTA. Prosječan broj hemodijaliza u bolesnika koji su imali PTA je bio veći u odnosu na one koji nisu imali PTA (7 vs 1, P=0,004). I vrijeme do zadnje hemodijalize nakon TX je bilo značajno dulje u bolesnika s PTA (P=0,008). Vrijednosti kreatinina u serumu pri otpustu bolesnika bile su značajno veće u bolesnika u kojih je 3 mjeseca nakon TX utvrđena PTA u odnosu na bolesnike bez PTA (361 μmol/l vs 160 μmol/l, P=0,035) (Tablica 8).

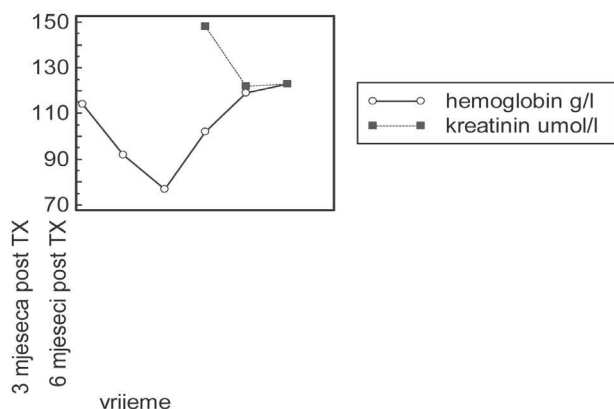
Tablica 7.

*Funkcija bubrežnog presatka (N=53)*

Obilježja	Vrijednost
DGF (n) (N=53)	Da 28 Ne 25
Vrijednosti kreatinina pri otpustu (μmol/l) (N=54)	188 (min. 67, max. 1211)
Vrijednosti kreatinina 1 mjesec nakon TX (μmol/l) (N=54)	142 (min. 77, max. 1000)
Vrijednosti kreatinina 3 mjeseca nakon TX (μmol/l) (N=52)	122 (min. 85, max. 354)
Vrijednosti kreatinina 6 mjeseci nakon TX (μmol/l) (N=49)	123 (min. 49, max. 377)
Broj HD nakon TX (N=53)	2 (min. 0, max. 27)
Vrijeme do zadnje HD nakon TX (dani) (N=53)	5 (min.0, max. 45)

DGF- odgođena funkcija presatka, TX- transplantacija, HD- hemodijaliza;

Tablica 9 prikazuje povezanost kliničkih obilježja s pojavom PTA. Fisherovim egzaktnim testom nađena je statistički značajna razlika između bolesnika s i bez PTA u nastanku dehiscencije poslijetransplantacijske rane na trbuhu (P=0,021), kao i u učestalosti klinički zabilježenog akutnog odbacivanja presatka liječenog bolusima kortikosteroida (P=0,004). PTA je bila značajno češća u bolesnika sa sepsom (P=0,03). Ostala klinička obilježja nisu pokazala statistički značajnu povezanost s razvojem PTA.



Slika 1. Kretanje koncentracija hemoglobina i kreatinina tijekom šest mjeseci nakon transplantacije

Tablica 8.

Razlike u funkciji bubrežnog presatka u bolesnika s i bez poslijetransplantacijske anemije N=52

Obilježje	PTA		Vrijednost testa	p
	DA (n=15)	NE (n=37)		
DGF (n)	Da: 11 Ne: 4	Da: 16 Ne: 21	$\chi^2=3,871$	0,068**
Broj HD nakon TX	(min.0, max.27)	(min.0, max.10)	$z=-2,883$	<b>0,004*</b>
Vrijeme do zadnje HD nakon TX (dani)	15±13 (min.0, max.45)	1±5 (min.0, max.17)	$z=-2,665$	<b>0,008*</b>
Vrijednosti kreatinina pri otpustu (umol/l)	361±301 (min.67, max.1211)	160±125 (min.89, max.529)	$z=-2,111$	<b>0,035*</b>
Vrijednosti kreatinina u 1 mjesec nakon TX (umol/l)	236±274 (min.82, max.1000)	132±57 (min.77, max.319)	$z=-1,879$	0,06†
Vrijednosti kreatinina 3 mjeseca nakon TX (umol/l)	151±107 (min.85, max.354)	120±52 (min.85, max.325)	$z=-1,465$	0,143†
Vrijednosti kreatinina 6 mjeseci nakon TX (umol/l) (N=49)	126±94 (min.73, max.377)	123±54 (min.49, max.268)	$z=-1,107$	0,268†

PTA – poslijetransplantacijska anemija, DGF – odgođena funkcija bubrežnog presatka, TX – transplantacija;

\*\* – Fisherov egzaktan test, † – Mann Whitneyev test

U tablici 10 prikazana je povezanost imunosupresivne terapije i PTA. Nije nađena statistički značajna povezanost između bilo koje kombinacije lijekova i razvoja PTA. Nije nađena statistički značajna povezanost između uzimanja ACEI s PTA, kao ni profilakse CMV infekcije ganciklovirovom i PTA.

Kendallovim testom nađena je statistički značajna korelacija, doduše slabije snage, između vrijednosti Hb 3 mjeseca nakon TX i vrijednosti kreatinina 3 mjeseca nakon TX ( $\tau=-0,221$ ,  $P=0,022$ ).

Tablica 9.

Razlike u kliničkim obilježjima u bolesnika s i bez poslijetransplantacijske anemije (N=52)

Obilježje	PTA		Vrijednost testa	p
	DA (n=15)	NE (n=37)		
Reoperacija (n)	Da: 2 Ne: 13	Da: 3 Ne: 34	$\chi^2=0,335$	0,563
Vrijeme do odsranjenja drena (dani)	(min.4, max.36)	(min.6, max.26)	$z=-1,163$	0,245
Dehiscencija rane (n)	Da: 4 Ne: 11	Da: 1 Ne: 36	$\chi^2=7,053$	<b>0,021**</b>
Infekcija rane (n)	Da: 2 Ne: 13	Da: 1 Ne: 36	$\chi^2=2,219$	0,136
Trajanje terapije niskomolekulskim heparinom (dani)	7±4	7±3	$t=0,185$	0,854
Kalcijneurinska toksičnost (n)	Da: 9 Ne: 6	Da: 19 Ne: 18	$\chi^2=0,571$	0,76††
Terapija ACEI (n)	Da: 9 Ne: 6	Da: 26 Ne: 11	$\chi^2=0,512$	0,474
Sepsa (n)	Da: 4 Ne: 11	Da: 2 Ne: 35	$\chi^2=4,727$	<b>0,03</b>
Akutno odbacivanje presatka liječeno bolusima kortikosteroida (n)	Da: 10 Ne: 5	Da: 8 Ne: 28	$\chi^2=9,158$	<b>0,004**</b>

PTA – posttransplantacijska anemija

\*\* – Fisherov egzaktan test, † – Mann Whitneyev test

Tablica 10.

Razlike u imunosupresivnoj terapiji u bolesnika s i bez poslijetransplantacijske anemije

Obilježje	PTA		Vrijednost testa	p
	DA (n=15)	NE (n=37)		
Indukcijska terapija (n)	daklizumab: 10 baziliksimumab: 5 bez induksijske terapije: 0	25 8 1	$\chi^2=2,208$	0,53
Početna terapija (n) (N=52)	daklizumab + bolusi KS: 0 CSA+MMF/MPA+KS: 4 TAK+MMF/MPA+KS: 11	3 15 22	$\chi^2=0,886$	0,526**
Terapija 1 mjesec nakon TX (n) (N=52)	CSA+MMF/MPA+KS: 4 TAK+MMF/MPA+KS: 11	15 21	$\chi^2=1,019$	0,36**
Terapija 3 mjeseca nakon TX (n) (N=50)	CSA+MMF/MPA+KS: 4 TAK+MMF/MPA+KS: 11	18 17	$\chi^2=2,613$	0,131**
Terapija 6 mjeseci nakon TX (n) (N=44)	CSA+MMF/MPA+KS: 5 TAK+MMF/MPA+KS: 7 SIR+MMF/MPA+KS: 1	19 12 0	$\chi^2=3,746$	0,154
Smanjenje doze mikofofenolata (n) (N=53)	Da: 5 Ne: 10	Da: 12 Ne: 25	$\chi^2=0,004$	0,95

PTA – poslijetransplantacijska anemija, KS-kortikosteroidi, CSA-ciklosporin, MMF/MPA- mikofofenolat mofetil/mikofenololna kiselina, TAK -takrolimus, TX- transplantacija, SIR- sirolimus;

\*\* – Fisherov egzaktan test

## RASPRAVA

U istraživanju Winkelmayera i suradnika nađeno je da se prevalencija PTA kreće od 20-40%. (4) Od 52 bolesnika koji su transplantirani od 2007. do ožujka 2012. godine

u KBCO i u kojih su bubrežni presadci bili u funkciji tri mjeseca nakon TX, 15 je razvilo poslijetransplantacijsku anemiju, što čini prevalenciju od 28,85%. Srednja vrijednost hemoglobina na dan TX bila je 114 g/l, dok je srednja vrijednost hemoglobina dan nakon TX bila 92 g/l, čime je prosječni pad iznosio 22 g/l. Takvo značajno sniženje vrijednosti Hb moglo bi se objasniti gubitkom krvi i komplikacijama u tijeku operacije te fluktuacijama tjelesnih tekućina kao posljedice nadoknade tekućine. (22, 24) Prosječna najniža vrijednost Hb iznosila je 77 g/l i tako niske vrijednosti Hb najčešće su bile u ranom peritransplantacijskom razdoblju (prosječno šestog dana poslije TX). Takve vrijednosti hemoglobina zahtijevale su liječenje transfuzijama krvi i lijekovima za stimulaciju eritropoeze. U prva tri mjeseca nakon TX 20 bolesnika je primilo transfuziju krvi, a 20 je dobivalo eritropoetin, što govori o težini anemije.

$\chi^2$  testom nađena je statistički značajna razlika ( $P=0,025$ ) u pojavi PTA između muškaraca i žena. Žene su češće oboljevale od PTA (9 od 15 oboljelih) u odnosu na muškarce (6 od 15 oboljelih). Ovakav rezultat objašnjava se povećanim gubitkom krvi u tijeku menstruacijskog krvarenja i posljedičnim smanjenim zalihama željeza. (6) Ovo, međutim, ne objašnjava ovu razliku u cijelosti.

Prosječna životna dob primatelja je iznosila 49 godina i nije nađena statistički značajna povezanost dobi s razvojem anemije. Nekoliko istraživanja je potvrdilo povezanost dobi darivatelja s nastankom PTA, no u našem slučaju nije nađena statistički značajna povezanost. (6,8-11) Iako neki navode manju učestalost anemije u bolesnika u kojih je CKD nastupila zbog autosomno dominantne policistične bolesti bubrega, nije nađena statistički značajna povezanost s ijednom osnovnom bubrežnom bolešću naših ispitanika. (6,8,9)

Statistički značajna povezanost nađena je između nastanka PTA i duljine hospitalizacije,  $P=0,002$ . PTA, dakle, već samim produljenjem bolničkog liječenja dovodi do povećanja troškova transplantacije. Iako nema točnih podataka o učestalosti dijagnostičkih venepunkcija neminovno je da su one česte u bolničkom i ambulantnom praćenju oporavka transplantiranih bolesnika te bi moglo biti dodatni čimbenik rizika za ove bolesnike.

Nađena je statistički značajna povezanost između razvoja septičnih stanja i PTA ( $P=0,03$ ), što se može objasniti općom sklonošću citopeniji u sepsi. Ovo i nalaz povezanosti dehiscencije poslijeoperacijske rane i PTA ( $P=0,021$ ) ukazuje na moguće područje prevencije kao načinu pokušaja smanjenja učestalosti barem dijela PTA. I u jednom egipatskom istraživanju PTA je povezana s lošijim preživljenjem presatka i većom učestalošću akutnog odbacivanja presatka. (24) U ovom istraživanju između PTA i DGF, koja je zabilježena u 28 od 53 ispitanika, nije nađena statistički dostignuta značajna nego granična povezanost ( $P=0,068$ ), no iz obilježja može se vidjeti da je PTA češća u bolesnika koji su nakon TX imali smanjenu bubrežnu funkciju (broj HD nakon TX,  $P=0,004$ , i vrijeme do zadnje HD poslije TX,  $P=0,008$ ). Vrijednosti

kreatinina pri otpustu u onih koji su 3 mjeseca nakon TX imali PTA bile su značajno veće (361  $\mu\text{mol/l}$ , medijan) u odnosu na vrijednosti kreatinina pri otpustu u onih koji nisu imali PTA (160  $\mu\text{mol/l}$ , medijan) ( $P=0,035$ ). Oporavak bubrežne funkcije i posljedično smanjenje serumskog kreatinina pratilo je povišenje vrijednosti hemoglobina i oporavak anemije, ali tek u trećem mjesecu nakon TX. Ovaj rezultat je potvrđen i korelacijom između vrijednosti Hb 3 mjeseca nakon TX i vrijednosti kreatinina 3 mjeseca nakon TX ( $P=0,022$ ). Ovo se može objasniti naknadnim oporavkom peritubularnih stanica koje sintetiziraju eritropoetin. Iako se s oporavkom bubrežne funkcije, koje nastupa uglavnom u peritransplantacijskom razdoblju, očekuje i oporavak eritropoeze, to se u nekih slučajeva ne događa istodobno. Razlog je oštećenje peritubularnih stanica koje stvaraju eritropoetin, a koje katkad zaostaju u svom oporavku. (15,18,25,26)

Više je istraživanja potvrdilo utjecaj azatioprina, miko-fenolata i mTOR inhibitora na supresiju koštane srži, no u naših je bolesnika nađen relativno mali utjecaj imunosupresivne terapije na razvoj PTA. (6,9,12) U našem istraživanju, što se tiče lijekova kao rizičnog čimbenika za nastanak PTA, nije nađena statistička značajnost za nijednu kombinaciju indukcijske ili trajne imunosupresivne terapije. Iako je dokazano da antivirusni lijekovi, pa i ganciklovir, dovode do supresije koštane srži, nije nađena statistički značajan povezanost između profilakse citomegalovirusne infekcije i razvoja PTA. Utjecaj ACEI na razvoj PTA je dokazan i klinički primjenjiv kod eritrocitoze transplantiranih bolesnika, no mi nismo našli statistički značajnu povezanost primjene ACEI s PTA. (6,27) Statistička značajnost nađena je između onih koji su imali PTA u odnosu na one bez PTA u učestalosti liječenja akutnog odbacivanja presatka bolusima kortikosteroida (iako odbacivanje nije uvijek potvrđeno biopsijom), s  $P=0,004$ . Potreba za transfuzijama krvi u uvjetima anemije dodatno nepovoljno utječe na senzibilizaciju na aloantigene i rizik za odbacivanje. (4)

U ovakvom istraživanju nemoguće je procijeniti utjecaj nedostatka zaliha željeza na PTA jer je feritin ujedno i jedan od reaktanata akutne faze upale, a u poslijetransplantacijskom razdoblju su česte infekcije i moguće akutno odbacivanje presatka s posljedičnim povišenjem upalnih biljega. (7,15)

Anemija ima relativno veliku prevalenciju među transplantiranim bolesnicima. Prema literaturi se kreće od 20-40%, dok je u KBCO bila 28,85%, dakle u skladu s rezultatima u drugim transplantacijskim središtima. (4) Tako velik postotak povećava troškove ukupnog liječenja ovih bolesnika koji su i inače veći teret zdravstvenom sustavu zbog skupih imunosupresivnih lijekova, učestali je ambulantne dijagnostike pri kontrolnim pregledima i drugih komorbiditeta povezanih s transplantacijom. (1) Zbog ovih činjenica trebalo bi se usmjeriti na prevenciju PTA i smanjenje broja rizičnih čimbenika koji dovode do PTA, što nije uvijek moguće. No ako se na njih može preventivno utjecati, kao što bi bilo kod sprječavanja na-

stanka septičnih stanja ili bolje perioperativne skrbi koja bi sprječila dehiscenciju rane, to je svakako vrijedno prepoznavanja i pokušaja. S obzirom da je u istraživanjima potvrđena povezanost perioperacijskog krvarenja i nastanka PTA, smanjenje prevalencije PTA moglo bi se postići i pažljivijom operacijskom tehnikom. (24) Naravno, svaku anemiju treba na vrijeme prepoznati i ozbiljno shvatiti, što katkad nije slučaj, te u određenim slučajevima započeti liječenje eritropoetinom kako ne bi došlo do toliko niskih vrijednosti hemoglobina koje bi zahtijevale transfuziju krvi. Čekanje na spontani oporavak anemije ovisno je o oporavku bubrežne funkcije koja je često odgođena, pa je ipak potrebna terapijska intervencija. Kao zadnji izbor za liječenje PTA ostaju transfuzije krvi, no kako svaka transfuzija krvi povećava vjerojatnost akutnog odbacivanja presatka, ovaj oblik liječenja treba ostaviti kao zadnju mogućnost, jer ipak nakon svega, transplantiranom bolesniku je novi bubrežni – novi život te se treba i u liječenju poslijetransplantacijske anemije usmjeriti na očuvanje presatka.

## ZAKLJUČCI

Prevalencija poslijetransplantacijske anemije, definirane hemoglobinom nižim od 110 g/l 3 mjeseca nakon TX, u KBCO u razdoblju od 2007. do ožujka 2012. godine iznosila je 28,85%, u skladu s objavljenim učestalostima drugih autora. Bila je češća u žena, u bolesnika s akutnim odbacivanjem presatka, sa sepsom i onih s dehiscencijom poslijeloperacijske rane nakon transplantacije. Na ova bi se stanja moglo pokušati preventivno više utjecati. Odgođena funkcija bubrežnog presatka se pokazala rizičnom za PTA, pa je broj HD i vrijeme liječenja hemodijalizom poslije TX u bolesnika s PTA bilo značajno dulje. Uz PTA je i trajanje hospitalizacije bila značajno dulje. 3 mjeseca nakon TX u većine je uslijedio oporavak bubrežne funkcije, a njega je pratilo poboljšanje PTA. Bolesnici su često liječeni transfuzijama krvi, što opet povećava rizik za akutno odbacivanje presatka, kao i eritropoetinom, što povećava cijenu transplantacije.

## LITERATURA

1. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. Interna medicina., Zagreb: Naklada Ljevak; 2008. Str. 952-953 i 1097-1102.
2. Min DI, Monaco AP. Complications associated with immunosuppressive therapy and their management. *Pharmacotherapy* 1991;11:119S–125S.
3. Neyak SG, Kiran MK, Fernandes. Anemia in renal transplant recipients - a persisting problem. *Indian J Nephrol* 2005; 1;15:239.
4. Winkelmayr WC, Chandraker A, Brookhart AM, i sur. A prospective study of anaemia and long-term outcomes in kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transpl* 2006;21:3559 –3566.
5. Chhabra D, Grafals M, Skaro AI, Parker M, Gallon L. Impact of Anemia after Renal Transplantation on Patient and Graft Survival and on Rate of Acute Rejection. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1168 –74.
6. Vanrenterghem Y, Ponticelli C, Morales JM, i sur. Prevalence and management of anemia in renal transplant recipients: a European survey. *Am J Transplant* 2003;3:835–45.
7. Lorenz M, Kletzmayer J, Perschl A, i sur. Anemia and iron deficiencies among long-term renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:794 –7.
8. Mix TC, Kazmi W, Khan S, i sur. Anemia: A Continuing Problem Following Kidney Transplantation. *Am J Transpl* 3:1426–33.
9. Yorgin PD, Scandling JD, Belson A, i sur. Late post-transplant anemia in adult renal transplant recipients. An under-recognized problem? *Am J Transplant* 2002;2:429–35.
10. Winkelmayr WC, Kewalramani R, Rutstein M, i sur. Pharmacoepidemiology of anemia in kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1347–52.
11. Shah N, Al-Khoury S, Afzali B, i sur. Posttransplantation anemia in adult renal allograft recipients: prevalence and predictors. *Transplantation* 2006;81:1112–8.
12. Grinyo JM, Cruzado JM. Mycophenolate Mofetil and Sirolimus Combination in Renal Transplantation. *Am J Transpl* 2006;6:1991–9.
13. Imoagene-Oyedede AE, Rosas SE, Doyle AM, i sur. Posttransplantation anemia at 12 months in kidney recipients treated with mycophenolate mofetil: risk factors and implications for mortality. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3240–7.
14. Zheng S, Coyne DW, Joist H, i sur. Iron deficiency anemia and iron losses after renal transplantation. *Transplant Int* 2009;22:434–40.
15. Miles AM, Markell MS, Daskalakis P, i sur. Anemia following renal transplantation: erythropoietin response and iron deficiency. *Clin Transplant* 1997;11:313–5.
16. Shah N, Al-Khoury S, Afzali B, i sur. Posttransplantation anemia in adult renal allograft recipients: prevalence and predictors. *Transplantation* 2006;81:1112–8.
17. Besarab A, Caro J, Jarrell BE, Francos G, Erslev AJ. Dynamics of erythropoiesis following renal transplantation. *Kidney Int* 1987 ;32:526–36.
18. Kim HC, Park SB, Han SY, Whang EA. Anemia following renal transplantation. *Transplant Proc* 2003;35:302–3.
19. Egbuna O, Zand MS, Arbin A, Menegus M, Taylor J. A cluster of parvovirus B19 infections in renal transplant recipients: a prospective case series and review of the literature. *Am J Transplant* 2006 ;6:225–31.
20. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z. Patofiziologija 6. Zagreb: Medicinska naklada; 2005. Str. 772-3.
21. Gill JS, Abichandani R, Khan S, Kausz AT, Pereira BJG. Opportunities to improve the care of patients with kidney transplant failure. *Kidney Int* 2002;61:2193–200.
22. Anemia and the renal transplant recipient. Dostupno na: [http://www.uptodate.com/contents/anemia-and-the-renal-transplant-recipient?source=search\\_result&search=anemia+and+the+renal+transplant+recipients+coyne&selectedTitle=4%7E150#H11](http://www.uptodate.com/contents/anemia-and-the-renal-transplant-recipient?source=search_result&search=anemia+and+the+renal+transplant+recipients+coyne&selectedTitle=4%7E150#H11)
23. Scornik JC, Schold JD, Bucci M, Meier-Kriesche H-U. Effects of blood transfusions given after renal transplantation. *Transplantation* 2009;87:1381–6.

24. Elsayed H, Sany D, Eldin EN, i sur. Prevalence and association of post-renal transplant anemia. Saudi J Kidney Dis Transpl 2012;23:461–6.
25. Serre AF, Souweine B, Evreux O, i sur. Reticulocyte response to endogenous erythropoietin after renal transplantation. Clin Transplant 1994;8:353–7.
26. Wikström B, Goch J, Danielson BG, i sur. Serum erythropoietin in renal transplant patients. Transplant Proc 1989;21:2043–5.
27. Stigant CE, Cohen J, Vivera M, Zaltzman JS. ACE inhibitors and angiotensin II antagonists in renal transplantation: an analysis of safety and efficacy. Am J Kidney Dis 2000;35:58–63.

## SUMMARY

### POSTTRANSPLANTATION ANEMIA 6 MONTHS AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

J. BANJEGLAV, L. ZIBAR

Faculty of Medicine J. J. Strossmayer, University of Osijek, Osijek, Croatia

**Aim:** To determine the prevalence of anemia and risk factors that can affect on it six months after kidney transplantation (TX) at the University Hospital Osijek (KBCO) in period from 2007 to March 2012.

**Methods:** The study included 55 patients, mean age  $49 \pm 11$  (27 - 70) years, after deceased donor kidney TX in KBCO from 2007 to March 2012. Two grafts did not survive a week (one for sudden death and another for the renal artery thrombosis, in the first 24 hours, respectively). The method of the survey comprised of taking data from the medical records and statistical analysis (SPSS).

**Results:** Posttransplantation anemia (PTA) and is defined by serum hemoglobin (Hb) concentration less than 110 g/l at 3 months after TX. The prevalence of PTA was 28.85%. PTA was more frequent among women ( $P=0,025$ ). Patients with PTA were significantly longer hospitalized ( $P=0.002$ ). PTA was more frequent in patients with sepsis after TX ( $P=0,03$ ), in those with dehiscent postoperative wound ( $P=0,021$ ) and in the patients with acute kidney transplant rejection ( $P=0.004$ ). Although delayed graft function was not found significantly related to the PTA, decreased kidney function indicating feature, i.e. number of hemodialysis (HD) needed after TX ( $P=0.004$ ) and after HD duration ( $P=0,008$ ), were associated with the PTA significantly. Furthermore, serum creatinine concentration, at the time of hospital release, were significantly higher in those with PTA ( $P=0.035$ ). There is statistically significant correlation between mean Hb and cratininemia at 3 months after TX. Immunosuppressive drugs and other studied medication, frequently used by kidney transplanted patients, were not related to the PTA. The anemia required erythropoietin substitution in 20 of 53 patients, while 20 patients received blood transfusions.

**Conclusion:** PTA presents a great problem among the kidney transplanted patients with prevalence in our patients similar to that in previously published reports. This study had confirmed some of the well known risk factors for anemia in kidney transplant patients, like gender and graft function, but also there had been noticed few risk factors that can be prevented, like dehiscent postoperative wound and sepsis. PTA often requires erythropoietin substitution and blood transfusions, increasing the expenses of kidney transplantation and posttransplantation treatment. Therefore, prevention of PTA is, both medically and economically, justifiable.

**Key words:** posttransplantation anemia, kidney transplantation