

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI
FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
Facultatea de Medicină**



**TEZĂ DE DOCTORAT
REZUMAT**

**Conducător științific:
ACADEMICIAN IOANEL SINESCU**

**Doctorand:
DR. RĂDULESCU (DOMNIȘOR) LILIANA FLORENȚA**

**BUCUREȘTI
2019**

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI
FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
Facultatea de Medicină**



TEZĂ DE DOCTORAT

REZUMAT

***Studiul factorilor de risc asociați cu
funcția întârziată a grefei în
transplantul renal de la donator aflat în
moarte cerebrală***

Conducător științific:

ACADEMICIAN IOANEL SINESCU

Doctorand:

DR. RĂDULESCU (DOMNIȘOR) LILIANA FLORENȚA

**BUCUREȘTI
2019**

CUPRINS

INTRODUCERE	1
PARTEA GENERALĂ	4
1. Considerații generale privind transplantul renal	4
1.1 Generalități, introducere	4
1.2 Epidemiologia transplantului renal - istoric și actualități	7
1.2.1 Istoric	7
1.2.2 Actualități	7
1.3 Factori de risc asociați cu supraviețuirea pe termen lung a pacienților transplantați renal	10
1.4 Factori de risc asociați cu supraviețuirea grefei post-transplant renal	13
2. Definiția funcției întârziate a grefei renale după transplant renal	17
3. Epidemiologia funcției întârziate a grefei renale	21
4. Factori de risc asociați funcției întârziate a grefei renale după transplantul renal de la donator în moarte cerebrală	23
5. Patogenia funcției întârziate a grefei	32
6. Elemente de diagnostic pentru funcția întârziată a grefei renale	41
6.1 Evoluția pacienților în prima săptămână post-transplant	41
6.2 Rolul biomarkerilor în diagnosticul funcției întârziate a grefei renale	43
6.3 Rolul altor metode de diagnostic	45
7. Diagnosticul diferențial al funcției întârziate a grefei renale	47
7.1 Rejetul grefei renale	47
7.2 Hipovolemia, hipotensiunea	48
7.3 Complicații chirurgicale	48
7.4 Alte cauze	49
8. Impactul funcției întârziate a grefei renale asupra evoluției pacienților transplantați	50
9. Managementul funcției întârziate a grefei renale	52
9.1 Prevenția	52
9.1.1 Intervenții asupra donatorului pentru a minimiza afectarea organelor	52
9.1.2 Intervenții asupra perioadei de prezervare la rece a grefei pentru a reduce efectul timpului de ischemie rece	53
9.1.3 Intervenții asupra receptorului pentru a diminua/evita apariția DGF	55
9.2 Tratatamentul funcției întârziate a grefei renale	57
9.3 Alte direcții de tratament	59
PARTEA SPECIALĂ	60
I. Introducere	60
II. Obiectivele cercetării	62
III. Metodologia generală	62
1. Caracteristicile studiului	62
2. Criterii de includere	63
3. Criterii de excludere	63

4. Caracteristici generale ale lotului	63
5. Organizarea studiului	64
6. Prelucrarea statistică a datelor	65
IV. Rezultate	67
1. Caracteristicile generale ale pacienților analizați	67
1.a. Caracteristicile generale ale receptorilor	67
1.b. Caracteristicile generale ale donatorilor	70
1.c. Caracteristicile generale legate de procedura de transplant renal	74
2. Caracteristicile pacienților comparativ între cele două loturi	76
2.a. Caracteristicile receptorilor în funcție de cele două loturi	
– Analiză comparativă	76
2.b. Caracteristicile donatorilor în funcție de cele două loturi	81
2.c. Caracteristicile procedurii de transplant în funcție de distribuția pe loturi	85
3. Caracteristicile pacienților în funcție de valoarea sodiului seric a donatorului	
– Analiză comparativă	87
3.a. Caracteristicile receptorilor în funcție de valoarea sodiului seric a donatorului	87
3.b. Caracteristicile donatorilor în funcție de valoarea sodiului seric a donatorului	91
3.c. Caracteristicile procedurii de transplant în funcție de valoarea serică a sodiului donatorului	95
4. Caracteristicile pacienților în funcție de prezența funcției întârziate a grefei renale	
– Analiză comparativă cu și fără funcție întârziată a grefei renale	97
4.a. Caracteristicile receptorilor în funcție de prezența/absența funcției întârziate a grefei	97
4.b. Caracteristicile donatorilor în funcție de prezența / absența funcției întârziate a grefei	101
4.c. Caracteristicile procedurii de transplant în funcție de prezența / absența funcției întârziate a grefei	106
5. Analiză de regresie logistică univariată și multivariată pentru identificarea factorilor de risc asociați cu funcția întârziată a grefei	107
6. Utilitatea prognostică pentru factorii de risc independenți ai funcției întârziate a grefei	108
7. Evaluarea factorilor de risc pentru pierderea funcției grefei renale raportată la momentul actual 2019, după o perioadă de 4 și respectiv 5 ani de la transplant	112
7.a. Analiza de regresie logistică univariată	112
7.b. Analiza de regresie logistică multivariată	116
V. Discuții	118
VI. Concluzii	126
Bibliografie	130

Introducere

Transplantul de rinichi este mult mai eficient din punct de vedere al costurilor și oferă o calitate a vieții mult mai bună în comparație cu dializa cronică, ca metodă de tratament pentru pacienții cu BRC stadiu V [1-3].

Există un avantaj clar al transplantului renal preemptiv și acesta ar trebui să fie prima alegere, atât a pacienților cât și a medicilor, atunci când o astfel de oportunitate este disponibilă [20]. Rezultatele mai bune, ale pacienților transplantați preemptiv sau cu o perioadă de timp mai scurtă de dializă pre-transplant, subliniază importanța referirii rapide a pacientului către centrele de transplant renal.

Având în vedere aceste date, analiza USRDS (*United States Renal Data System*) a arătat că, supraviețuirea grefei după transplantul renal, se corelează cu timpul de așteptare pentru un transplant renal.

În ciuda tuturor acestor realizări, una dintre principalele probleme este numărul redus de donatori, pentru a acoperi nevoia în continuă creștere a pacienților aflați pe listele de așteptare.

Procentul grefelor renale provenite de la donatori vii înrudiți, a scăzut cu 15% între anii 2004-2012, iar cel al donatorilor vii neînrușiți a crescut, însă insuficient pentru a compensa declinul numărului donatorilor vii înrudiți.

Numărul redus al donatorilor, în comparație cu numărul tot mai crescut al pacienților de pe listele de așteptare, au dus la extinderea criteriilor de acceptare a donatorilor cadavru.

Cele două tipuri de donator cadavru sunt donatorul în moarte cerebrală (decesul este confirmat pe baza criteriilor neurologice) și donatorul „*non-heart beating*” (decesul este confirmat pe baza criteriilor cardio-pulmonare).

Sunt acceptate astăzi din ce în ce mai mult, organe de la donatori așa-zisi "marginali", mai în vârstă sau de la donatori cadavru „*non-heart beating*”.

În numeroase studii, „donatorul marginal” este definit succint ca: donatorul cu vârstă > 60 de ani, sau donatorul între 50-59 ani cu cel puțin două comorbidități (ex.: HTA, diabet).

În general, calitatea grefei renale poate fi influențată de unii factori care țin de donator, ca de exemplu: vârsta, greutatea, rasa, istoricul de hipertensiune, istoricul de diabet, cauza decesului, nivelul creatininei serice, statusul infecției VHC, statusul de donator „*non-heart beating*”.

Caracteristicile clinice care diferențiază alogrefele renale „marginale” derivă din antecedentele sociale și medicale ale donatorului: vârsta, istoricul de hipertensiune arterială sau diabet, riscul transmiterii bolilor infecțioase și / sau malignității, cauza morții donatorilor (traumă vs. accident vascular cerebral), mecanismul decesului donatorului (moartea cerebrală vs. moartea cardiacă), anatomia alogrefei (anomalii ale vaselor), morfologia biopsiei (glomeruloscleroza, interstițială și / sau fibroză) și profilul funcțional (creatinina serică sau rata de filtrare glomerulară calculată), înainte de transplant. Rinichii transplantați de la donatori vârstnici, sunt considerați a face parte din acest grup de criterii extinse, deoarece aceste alogrefe au o rată mai mare a funcției întârziate de grefă, episoade de rețet acut mai frecvente și de scădere a funcției grefei pe termen lung.

Trend-ul existent pe plan mondial, de a accepta donatori cadavru și donatori cu criterii de donare extinse, în detrimentul donatorilor vii, a dus la înmulțirea complicațiilor în perioada postoperatorie, cât și la înmulțirea episoadelor de rețet pe termen lung.

Funcția întârziată a grefei renale (*delayed graft function* – DGF), este o complicație frecventă după transplantul renal de la donator cadavru, cu impact important asupra supraviețuirii grefei atât pe termen scurt cât și pe termen lung, considerată o formă de insuficiență renală acută, atribuită strict rinichiului transplantat.

DGF este definită ca: necesitatea dializei în primele 7 zile după transplantul renal, fără confirmarea etiologiei (sunt excluși pacienții cu suspiciune de rețet acut), ca o consecință a leziunilor de ischemie agravate de reperfuzie, care evoluează către acidoză tubulară acută post-ischemică. Numeroși parametri legați de caracteristicile donatorului, receptorului sau prezervarea grefei renale au fost asociați cu apariția DGF. Mai mult, acești parametri au fost analizați și încorporați în diverse modele statistice, pentru a putea prezice apariția DGF. Din păcate, la ora actuală nu există o strategie optimă pentru a preveni apariția acestei complicații preoce post-transplant.

În acest studiu am analizat riscul de apariție a DGF, pe un lot de pacienți transplantați în Centrul pentru Urologie și Transplant Renal, din cadrul Institutului Clinic Fundeni, București.

Am investigat numeroși factori legați de donatori, receptori și perioada perioperatorie, cu impact pe această disfuncție de grefă de la donatori în moarte cerebrală.

Am ales această temă de studiu, din dorința de a optimiza protocoalele de alocare a grefelor de acest tip, pentru îmbunătățirea rezultatelor individuale imediate și pe termen lung.

Cercetarea actuală, a pornit de la ipoteza că pot fi identificați, noi factori de risc ai DGF, analizând parametrii atât ai donatorului cât și ai primitorului și inclusiv parametrii proprii procedurii de transplant renal. Studiul este unicentric cu un protocol de tip prospectiv, observațional, non-intervențional.

Obiectivele cercetării

Obiectivele cercetării au urmărit, studiul factorilor de risc pentru DGF de la donator în moarte cerebrală prin:

- Evaluarea incidenței DGF, precum și analiza caracteristicilor clinico-biologice ale loturilor de studiu.
- Studiul factoriilor de risc asociați DGF.
- Evaluarea factorilor de risc pentru pierderea funcției grefei renale pe termen lung.
- Identificarea valorilor *prag* cu putere optimă de diagnostic, pentru variabilele continue în identificarea pacienților cu risc, de a dezvolta DGF post-transplant.

Metodologia generală

1. Caracteristicile studiului

Studiul de tip prospectiv, s-a extins pe o perioadă de 31 de luni din ianuarie 2014 până în iulie 2016, cu pacienți înrolați conform criteriilor de eligibilitate.

Lotul cuprinde 200 de pacienți înrolați consecutiv, cu BCR stadiu V, transplantați preemptiv sau de pe listele de așteptare, aflați sub diferite forme de dializă (hemodializă, dializă peritoneală), cu grefe de la donatori în moarte cerebrală.

Recrutarea subiecților incluși în studiu, s-a realizat în funcție de momentul la care s-a efectuat transplantul renal, moment la care s-a evaluat eligibilitatea cazului, s-a realizat evaluarea clinică și s-a obținut consimțământul informat al pacientului asupra proiectului cercetării.

Datele clinice și parametrii biologici atât ai primitorului, cât și ai receptorului, au fost colectate prospectiv, la momentul efectuării procedurii de transplant renal și în primele 7 zile post-transplant, de urmărire a receptorilor.

End-point-ul studiului a fost:

a) Stabilirea incidenței DGF în centrul nostru și compararea cu datele din literatura de specialitate;

b) identificarea factorilor de risc majori pentru apariția DGF la pacienți transplantați de la donatori în moarte cerebrală;

c) evaluarea incidenței DGF și a factorilor de risc, pentru anul 2014, an care a constituit un vârf pentru centrul nostru, în ceea ce privește transplantul renal cu donator în moarte cerebrală, comparativ cu restul pacienților din lot. Pentru aceasta am împărțit lotul mare de pacienți în două subloturi:

- lotul I – pacienți transplantați între: ianuarie – decembrie 2014

- lotul II – pacienți transplantați între: ianuarie 2015 – iulie 2016.

d) evaluarea factorilor de risc cu impact pentru pierderea funcției grefei renale pe termen lung, raportată la momentul actual 2019, reprezentând 4 și 5 ani de la grefare. Datele pentru evaluarea funcției de grefă la momentul actual, au fost reprezentate de rezultatele obținute la ultimul control periodic, în centrul nostru.

2. Criterii de includere

- Pacienții cu BCR stadiu V, aflați sau nu în program de substituție renală prin dializă, la care s-a efectuat procedura de transplant renal de la donator în moarte cerebrală, în cadrul Centrului de Urologie și Transplant renal, Institutul Clinic Fundeni, în perioada ianuarie 2014 – iulie 2016;

- Vârsta între 16 și 80 ani;
- Consimțământul informat al pacientului;

3. Criterii de excludere

- Pacienți transplantați renal de la donator viu;
- Vârsta receptorului sub 16 ani;
- Pacienți care nu au semnat consimțământul informat.

4. Caracteristici generale ale lotului

- Toți pacienții au fost selectați de pe listele de așteptare pentru transplant renal de la donator în moarte cerebrală, conform protocolului centrului nostru.

- Procedura de transplant s-a aplicat pacienților cu BRC stadiu V, cu compatibilitate de grup sanguin, compatibilitate HLA și *crossmatch* negativ cu donatorul, conform protocoalelor centrului, în acord cu ghidurile internaționale.

- Decizia finală de selecție, în urma evaluării globale a pacienților propuși, a aparținut unei echipe formată din: nefrolog, imunolog, chirurg și anestezist-reanimator.

- Toți pacienții au primit tratament de imunosupresie, conform protocolului centrului nostru, aliniat ghidurilor internaționale: inhibitori de calcineurină (ICN), micofenolat de mofetil (MMF), anticorpi monoclonali CD-25 – inhibitori de IL-2 (basiliximab) – 20 mg indiferent de greutate, în ziua 0 și în ziua 4 postoperator, corticoterapie. În lotul studiat nu au existat pacienți cu risc imunologic ridicat.
- Toți pacienții au avut anestezie generală, conform protocolului privind managementul volemic al pacientului uremic și evitarea drogurilor nefrotoxice.

5. Organizarea studiului

- a) DGF a fost definită ca: necesitatea dializei în primele 7 zile după transplantul renal, fără confirmarea etiologiei.
- b) După înrolare, colectarea datelor de urmărire s-a realizat în primele 7 zile post-transplant. Datele clinice și parametrii biologici, atât ai primitorului cât și ai receptorului, au fost colectate prospectiv, la momentul efectuării procedurii de transplant renal și în primele 7 zile post-transplant.
- c) Decizia de dializă în prima săptămână după transplant, a aparținut echipei medicale (nefrolog, anestezist-reanimator, chirurg), în funcție de criterii variabile: oligo-anurie, scăderea inadecvată a creatininei serice, dezechilibre acido-bazice și hidroelectrolitice.
- d) Au fost excluse complicațiile chirurgicale, specifice procedurii de transplant.
- e) Parametrii clinico-biologici ai receptorului luați în considerare au fost: vârsta, genul, greutatea, tipul de transplant (preemptiv, Da/Nu), dializă anterior transplantului (Da/Nu), perioada de efectuare a procedurii de dializă pre-transplant, comorbidități (ex.: hipertensiune, diabet zaharat, boală cardiacă ischemică, insuficiență cardiacă, accident vascular cerebral, etc).
- f) Parametrii clinico-biologici ai donatorului luați în considerare au fost: vârsta, greutatea, creatinina serică înainte de donare, comorbidități (ex.: HTA, diabet zaharat), cauza decesului (traumatism craniocerebral - TCC/boli cerebrovasculare), sodiu seric – donator, hipernatremie la donator înainte de recoltare (Da/Nu), tratament vasopresor ≥ 72 ore (Da/Nu).
- g) Parametrii legați de procedura de transplant renal: anul transplantului, timpul de ischemie rece ≥ 12 ore (Da/ Nu), timpul de ischemie caldă (minute) și funcție întârziată a grefei (Da/ Nu).
- h) Toti parametrii au fost evaluați:
 - la momentul includerii în studiu

- în primele 7 zile post-transplant.
- în momentul actual, la 4 și respectiv 5 ani de la transplant.

i) Protocolul studiului a fost aprobat de către Consiliul local de Etică. Pacienții au primit informații despre protocolul studiului și li s-a solicitat consimțământul informat. Evaluarea în cadrul acestui studiu a fost efectuată cu acordul celorlați medici din echipa de transplant și nu a interferat cu stabilirea protocolului de evaluare în cadrul clinicii sau cu luarea unei decizii în ceea ce privește tratamentul ulterior.

6. Prelucrarea statistică a datelor

Datele colectate au fost stocate în format electronic, într-un fișier SPSS care a inclus toate variabilele din Fișa pacientului și Fișa de monitorizare. Programele software folosite pentru analiza statistică a datelor, sunt SPSS 22.0 pentru Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

Variabilele continue sunt exprimate ca medie $\pm$ deviație standard, iar cele discontinue ca număr (procent). Variabilele non-parametrice au fost exprimate ca valoare mediană și quartile. Distribuția datelor a fost analizată prin testul Jarque-Bera. În cazul variabilelor continue, diferența dintre grupuri a fost evaluată prin testul t Student sau testul Mann-Whitney U test, în funcție de distribuție. Variabilele categorice au fost comparate prin testul χ^2 .

Pentru evidențierea unor comparații și asocieri între parametrii studiați s-a folosit analiza de regresie lineară, iar coeficienții de corelație au fost calculați prin metoda Pearson.

Analiza curbei ROC (*Receiver Operating Characteristic*), a fost utilizată pentru a evalua puterea de diagnostic și valorile de *cut-off* pentru parametrii identificați. Valoarea predictivă pozitivă și negativă, a fost calculată pentru diferite valori de referință.

Pentru a studia contribuția concomitentă a mai multor factori la apariția funcției întârziate a grefei, s-a utilizat analiza logistică multivariată, incluzând numai variabilele care, s-au asociat semnificativ cu apariția DGF în analiza univariată. Rezultatele au fost exprimate ca *hazard ratios* (HR) cu un interval de confidență de 95% (95% CI).

Probabilitatea “ p ” de respingere a ipotezei nule (pragul de semnificație statistică) a fost stabilit la 0,05, valori ale $p < 0,05$ fiind considerate semnificative statistic.

Rezultate

1. Caracteristicile generale ale pacienților analizați

Lotul studiat, a inclus 200 de pacienți receptori de grefă renală, cu un număr total de 200 de intervenții de transplant renal efectuate în perioada ianuarie 2014 – iulie 2016.

1.a. Caracteristicile generale ale receptorilor

Caracteristicile generale ale receptorilor sunt cuprinse în **Tabelul 1**.

Tabel 1. Caracteristicile generale ale receptorilor

Variabile ale receptorului	Nr. Pacienți (n=200)
Vârsta (medie, ani)	43,5±1,3
Genul (%)	
Feminin	62 (31%)
Masculin	138 (69%)
Greutate (medie, kg)	70,7±13,4
Transplant preemptiv (%)	22 (11%)
Dializă anterior transplantului (%)	178 (89%)
Timp efectuare dializă (mediană, luni)	36 (12-57,8)
Comorbidități (%)	
Hipertensiune	147 (73,5%)
Diabet zaharat	14 (7%)
Boală cardiacă ischemică	20 (10%)
Insuficiență cardiacă	10 (5%)
Accident vascular cerebral	5 (2,5%)
Altele	4 (2%)

▪ Distribuția în funcție de gen, a relevat predominanța sexului masculin - 69% (138) dintre receptori (**Tabel 1**).

▪ Vârsta medie a receptorilor a fost de 43,5±10,3 ani, iar greutatea medie de 70,7±13,4 kg (**Tabel 1**).

▪ Un procent de 11% (22) dintre pacienți, au efectuat transplant preemptiv (**Tabel 1**).

▪ 178 de pacienți (89%) au fost incluși în program de dializă anterior transplantului, cu o valoare mediană a duratei de efectuare a dializei de 36 luni (12-57,8 luni) (**Tabel 1**).

▪ Comorbiditățile receptorilor au fost reprezentate în ordinea descrescătoare a prevalenței de: hipertensiune arterială (147 pacienți - 73,5%), boală cardiacă ischemică (20 pacienți - 10%), diabet zaharat (14 pacienți - 7%), insuficiență cardiacă (10 pacienți - 5%),

accident vascular cerebral (4 pacienți - 2%) și alte afecțiuni în proporție de 2% (4 pacienți) (**Tabel 1**).

Caracteristicile generale ale donatorilor sunt cuprinse în **Tabelul 2**.

Tabel 2. Caracteristicile generale ale donatorilor

Variabile ale donatorului	Nr. Pacienți (n=200)
Vârsta (medie, ani)	50,7 ± 14,5
Vârsta ≥ 60 ani	64 (32%)
Greutate (medie, Kg)	76,9 ± 12,5
Creatinina (mediană, mg/dL)	1,3 (0,8-2,1)
Comorbidități	
Hipertensiune (%)	82 (41%)
Diabet zaharat (%)	14 (7%)
Cauza decesului (%)	
TCC	80 (40%)
Boli cerebrovasculare	120 (60%)
Sodiu seric (medie, mmol/L)	146,6± 11
Hipernatremie (%)	92 (46%)
Tratament vasopresor ≥ 72 ore (%)	126 (63%)

1. b. Caracteristicile generale ale donatorilor

- Vârsta medie a donatorilor a fost de 50,7±14,5 ani, cu o proporție de 32% (64 de pacienți) cu vârsta *peste 60 de ani* (**Tabel 2**), iar greutatea medie a fost de 76,9 ± 12,5 kg.
- În cadrul lotului analizat, valoarea mediană a creatininei serice a donatorului în moarte cerebrală, a fost de 1,3 mg/dL (0,8-2,1 mg/dL) (**Tabel 2**).
- 41% dintre donatori (82 pacienți) au avut un diagnostic de hipertensiune arterială, iar 7% (14 pacienți) au avut diabet zaharat (**Tabel 2**).
- Cauza decesului a fost reprezentată în 40% dintre cazuri de traumatisme cranio-cerebrale (TCC) directe (80 de donatori) și în proporție de 60% (120 de donatori) boli cerebrovasculare (**Tabel 2**).
- Valoarea medie a sodiului seric, a donatorului în moarte cerebrală, a fost de 146,6±11 mmol/L, iar procentul de donatori hipernatremici a fost de 46% (92 de pacienți) (**Tabel 2**).

Tratamentul donatorului în ATI administrat pe o durată mai lungă de 72 de ore, a fost identificat la 63% (126) dintre donatori (**Tabel 2**).

1.c. Caracteristicile generale legate de procedura de transplant renal

Caracteristicile generale ale transplantului sunt cuprinse în **Tabelul 3**.

Tabel 3. Caracteristicile generale ale intervenției de transplant renal

Variabile legate de procedura de transplant	Nr. pacienți (n=200)
Distribuția loturilor (%)	
Lotul I	116 (58%)
Lotul II	84 (42%)
Timp de ischemie rece (%) ≥ 12 ore	44 (22%)
Timp de ischemie caldă (medie, minute)	34,6 $\pm$ 3,9
Funcție întârziată a grefei (%)	31 (15,5%)

Din numărul total de intervenții de transplant renal evaluate, 116 (58%) au aparținut lotului I și 84 (42%) lotului II (**Tabel 3**).

- Procentul de intervenții cu un timp de ischemie rece ≥ 12 ore a fost de 22% (44 de intervenții de transplant renal) (**Tabel 3**), iar durata medie de ischemie caldă a fost de 34,6 $\pm$ 3,9 minute (**Tabel 3**).

- 31 de intervenții de transplant renal (15,5%) din numărul total de cazuri evaluate, au prezentat funcție întârziată a grefei (**Tabel 3, Figura 1**).

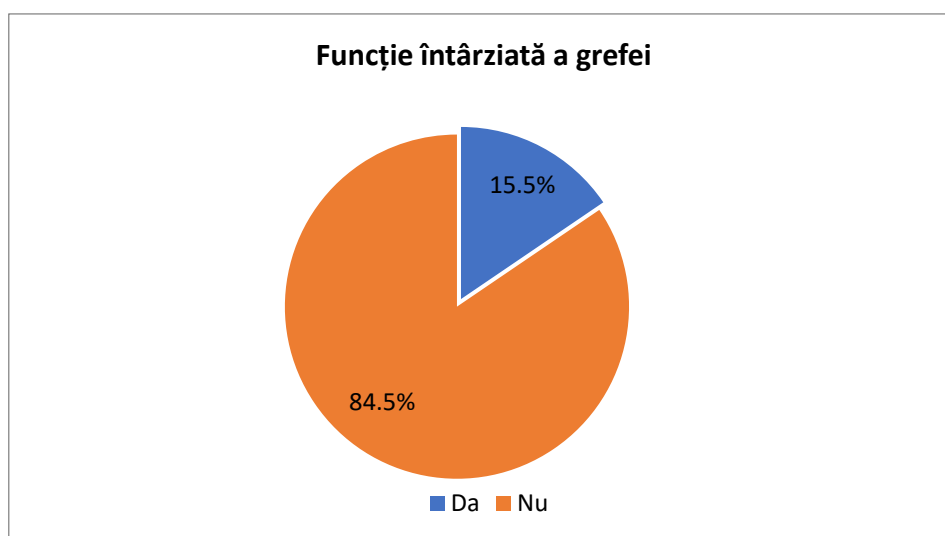


Figura 1. Distribuția intervențiilor de transplant renal în funcție de prezența funcției întârziate a grefei

2. Caracteristicile pacienților comparativ între cele două loturi

- Lotul I – pacienți transplantați între: ianuarie – decembrie 2014
- Lotul II – pacienți transplantați între: ianuarie 2015 – iulie 2016

2.a. Caracteristicile receptorilor în funcție de cele două loturi

– Analiză comparativă

Tabel 4.

Variabile ale receptorului	Lotul I (n=116)	Lotul II (n=84)	Valoare p
Vârsta (medie, ani)	43,6 ± 10,6	43,3 ± 9,8	0,92
Genul (%)			0,34
Feminin	39 (33,6%)	23 (27,4%)	
Masculin	77 (66,4%)	61 (72,6%)	
Greutate (medie, kg)	70,8 ± 13,7	70,7 ± 13,2	0,98
Transplant preemptiv (%)	21 (18,1%)	1 (1,2%)	<0,001
Dializă anterior transplantului (%)	95 (81,9%)	83 (98,8%)	0,85
Timp efectuare dializă (mediană, luni)	42,3 (21-60)	39,6 (12-48)	0,08
Comorbidități (%)			
Hipertensiune	90 (77,6%)	557 (67,9%)	0,12
Diabet zaharat	9 (7,8%)	5 (6%)	0,62
Boală cardiacă ischemică	15 (12,9 %)	5 (6%)	0,10
Insuficiență cardiacă	8 (6,9%)	2 (2,4%)	0,13
Accident vascular cerebral	3 (2,6%)	2 (2,4%)	0,92
Altele (%)	2 (1,7%)	2 (2,4%)	0,74

Caracteristicile receptorilor în funcție de cele două loturi sunt cuprinse în **Tabelul 4** și în **Figura 2**.

▪ Analiza statistică comparativă a celor două loturi, s-a corelat semnificativ din punct de vedere statistic cu procentul de intervenții de transplant preemptiv în lotul I, efectuându-se un procent semnificativ mai mare de intervenții de transplant preemptive (lotul I – 18,1%, lotul II – 1,2%, valoare $p < 0,001$)(**Tabel 4, Figura 2**), dar nu s-a corelat cu vârsta, genul, greutatea și comorbiditățile receptorului (**Tabel 4**).

▪ De asemenea, analiza statistică comparativă a celor două loturi, nu s-a corelat semnificativ statistic cu procentul de intervenții care au necesitat anterior transplantului suplerea funcției renale și nici cu durata efectuării dializei (**Tabel 4, Figura 2**).

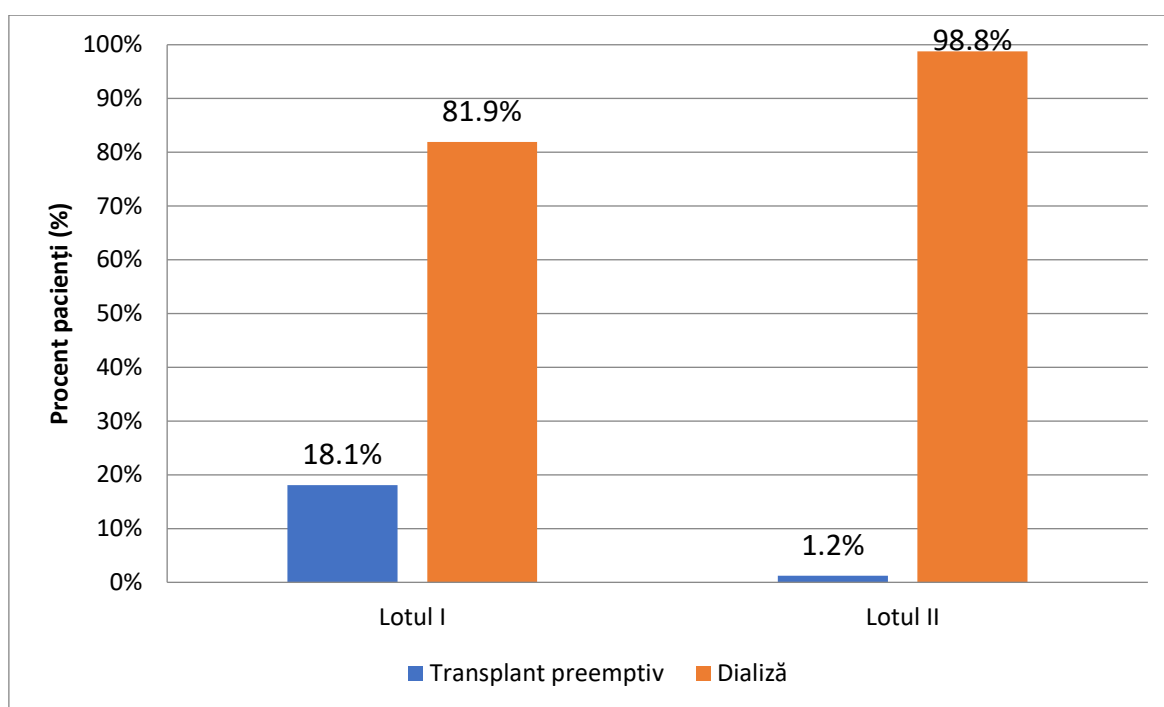


Figura 2. Distribuția receptorilor în funcție de necesitatea supleerii funcției renale, în cele două loturi

Tabel 5. Caracteristicile donatorilor în funcție de cele două loturi - Analiză comparativă

Variabile	Lotul I (n=116)	Lotul II (n=84)	Valoare p
Variabile ale donatorului			
Vârsta (medie, ani)	50,3 ± 13,9	51,1 ± 15,2	0,69
Vârsta ≥ 60 ani	34	30	0,33
Greutate (medie, Kg)	77,3 ± 12,5	76,3 ± 12,6	0,57
Creatinina (mediană, mg/dL)	1,5 (0,8-2,1)	1,6 (0,8-2,1)	0,76
Hipertensiune (%)	43 (37,1%)	39 (46,4%)	0,18
Diabet zaharat (%)	9 (7,8%)	5 (6%)	0,62
Cauza decesului (%)			0,10
TCC	52 (44,8%)	56 (66,7%)	
Boli cerebrovasculare	64 (55,2%)	28 (33,3%)	
Sodiu seric (medie, mmol/L)	147,6 ± 10,6	145,2 ± 11,4	0,12
Hipernatremie (%)	60 (51,7%)	32 (38,1%)	0,06
Tratament vasopresor ≥ 72 ore (%)	83 (71,6%)	43 (51,2%)	0,003

2.b. Caracteristicile donatorilor în funcție de cele două loturi

Caracteristicile donatorilor în funcție de distribuția pe loturi sunt cuprinse în **Tabelul 5** și în **Figurile 3-4**.

▪ Analiza comparativă între cele două loturi, s-a corelat semnificativ din punct de vedere statistic, cu procentul donatorilor care au necesitat tratament vasopresor administrat ≥ 72 ore, astfel un procent semnificativ mai mare de donatori, a aparținut lotului I (lotul I - 71,6%, lotul II - 51,2%, valoare $p = 0,003$)(**Tabel 5, Figura 4**), iar relația dintre cele două loturi și procentul de donatori hipernatremici, a fost la limita semnificației statistice, astfel un procent mai mare, la limita semnificației statistice, dintre donatori din lotul I au fost hipernatremici (lotul I - 51,7%, lotul II - 38,1%, $p = 0,06$) (**Tabel 5, Figura 3**). Analiza comparativă între cele două loturi nu s-a corelat semnificativ statistic cu vârsta, greutatea, creatinina, comorbiditățile, cauza decesului și valoarea sodiului seric ale donatorilor (**Tabel 5**).

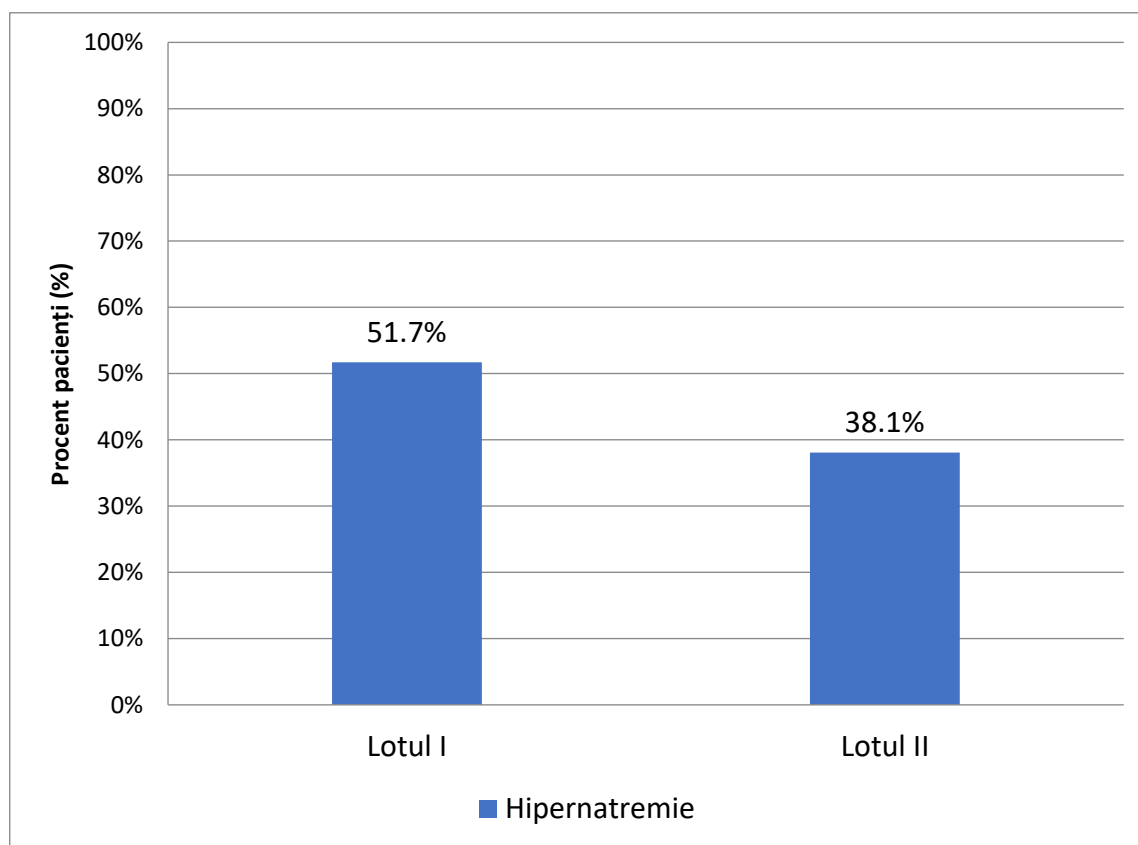


Figura 3. Distribuția loturilor donatorilor în funcție de prezența hipernatremiei

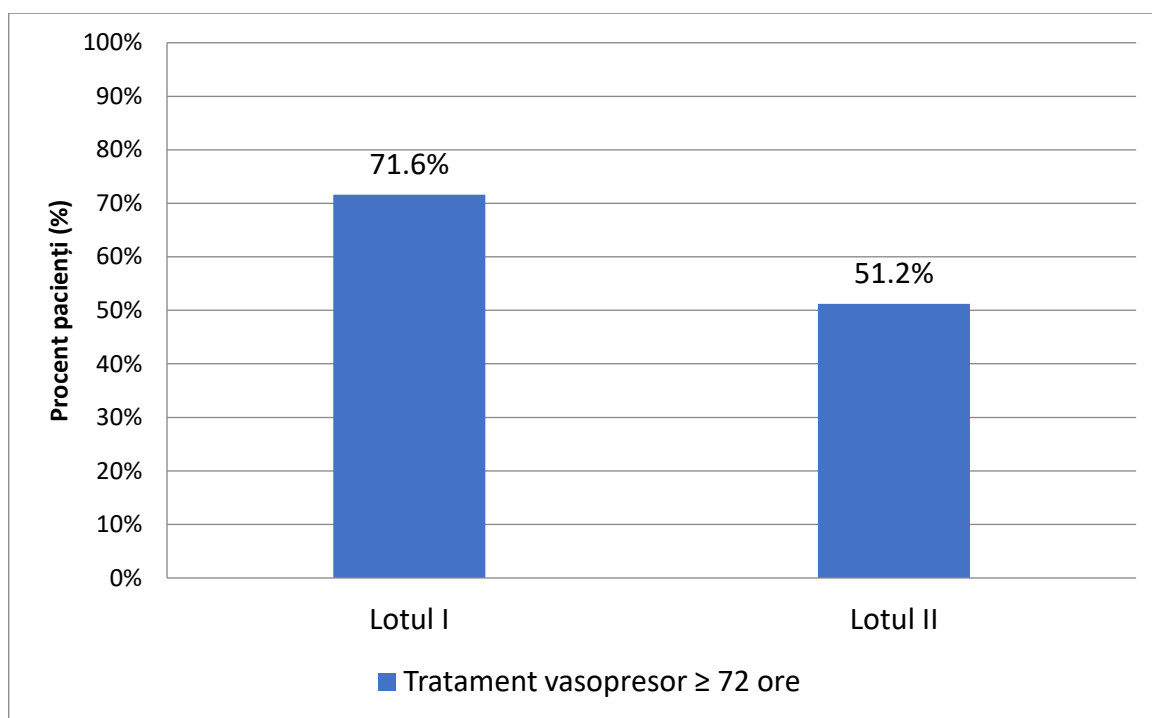


Figura 4. Distribuția donatorilor pe loturi în funcție de necesitatea administrării tratamentului vasopresor ≥ 72 ore

2.c. Caracteristicile procedurii de transplant în funcție de distribuția pe loturi

Tabel 6. Caracteristicile procedurii de transplant în funcție de distribuția pe loturi - Analiză comparativă

Variabile	Lotul I (n=116)	Lotul II (n=84)	Valoare p
Variabile legate de transplant			
Timp de ischemie rece (%) >12 ore	54(46,6%)	38 (45,2%)	0,85
Timp de ischemie caldă (medie,minute)	34,1 ± 4,9	34,5 ± 5,4	0,64
Funcție întârziată a grefei (%)	20 (17,2%)	11 (13,1%)	0,42

Caracteristicile procedurii de transplant în funcție de distribuția pe loturi sunt cuprinse în **Tabelul 6** și în **Figura 5**.

▪ Niciuna dintre caracteristicile procedurii de transplant considerate (timpul de ischemie rece >12 ore, timpul de ischemie caldă, respectiv prezența funcției întârziate a grefei renale), nu s-au corelat din punct de vedere statistic cu distribuția pe loturi (**Tabelul 6, Figura 5**).

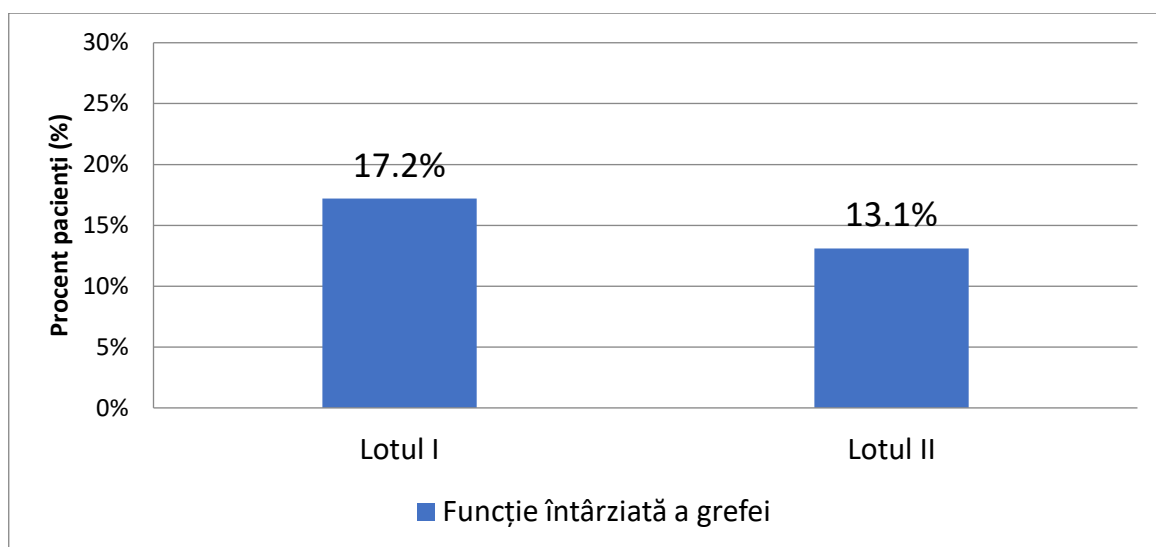


Figura 5. Distribuția intervențiilor de transplant renal pe loturi în funcție de prezența funcției întârziate a grefei

3. Caracteristicile pacienților în funcție de valoarea sodiului seric a donatorului - Analiză comparativă

3.a. Caracteristicile receptorilor în funcție de valoarea sodiului seric a donatorului

Tabel 7. Caracteristicile receptorilor în funcție de valoarea sodiului seric a donatorului-Analiză comparativă

Variabile	Na donator < 150 (n=108)	Na donator ≥ 150 (n=92)	Valoare P
Variabile ale receptorului			
Vârsta (medie, ani)	43,7 ± 10,2	43,3 ± 10,4	0,79
Genul (%)			0,87
Feminin	34 (31,5%)	28 (30,4%)	
Masculin	74 (68,5%)	64 (69,6%)	
Greutate (medie, kg)	70,9 ± 13,3	70,6 ± 13,8	0,85
Transplant preemptiv (%)	12 (11,1%)	10 (10,9%)	0,95
Dializă anterior transplantului (%)	96 (88,9%)	74 (89,1%)	0,95
Timp efectuare dializă (mediană, luni)	36 (13-57)	36(12-57,7)	0,63

Comorbidități (%)			
Hipertensiune	77 (71,3%)	70 (76,1%)	0,44
Diabet zaharat	8 (7,4%)	6 (6,5%)	0,80
Boală cardiacă ischemică	12 (11,1%)	8 (8,7%)	0,57
Insuficiență cardiacă	6 (5,6%)	4 (4,3%)	0,69
Accident vascular cerebral	2 (1,9%)	3 (3,3%)	0,52
Altele (%)	3 (2,8%)	1 (1,1%)	0,39

Caracteristicile receptorilor în funcție de valoarea sodiului seric a donatorului sunt cuprinse în **Tabelul 7**.

▪ Nu am identificat nicio diferență semnificativă statistic în cadrul variabilelor receptorului, (vârstă, gen, greutate, necesitatea supleerii funcției renale sau prezența transplantului preemptiv, durata efectuării dializei, comorbiditățile asociate), între cele două loturi reprezentate de donatori normonatremici și donatori hipernatremici (**Tabelul 7**).

3.b. Caracteristicile donatorilor în funcție de valoarea sodiului seric a donatorului

Tabel 8. *Caracteristicile donatorilor în funcție de valoarea sodiului seric a donatorului - Analiză comparativă*

Variabile	Na donator < 150 (n=108)	Na donator ≥ 150 (n=92)	Valoare p
Variabile ale donatorului			
Vârsta (medie, ani)	52,9 ± 13,3	48,1 ± 15,5	0,02
Vârsta ≥ 60 ani	40 (37%)	24 (26,1%)	0,09
Greutate (medie, kg)	77,2 ± 11	76,5 ± 14,2	0,69
Creatinina (mediană, mg/dL)	1,5(0,9- 2,1)	1,2(0,8-1,8)	0,14
Comorbidități			
Hipertensiune (%)	43 (39,8%)	39 (46,4%)	0,71
Diabet zaharat (%)	6 (5,6%)	8 (8,7%)	0,38
Cauza decesului (%)			0,41
TCC	46 (42,6%)	34 (37%)	
Boli cerebrovasculare	62 (57,4%)	58 (63%)	
Sodiu seric (medie, mmol/L)	139,1 ± 8,8	151,3 ± 5,4	<0,001
Tratament vasopresor ≥ 72 ore (%)	69 (63,9%)	57 (62%)	0,77

Caracteristicile donatorilor cu normonatremie și hipernatremie sunt cuprinse în **Tabelul 8** și în **Figura 6**.

▪ Nivelul seric al sodiului donatorului s-a corelat semnificativ statistic cu vârsta donatorului ($p = 0,02$), vârsta medie a donatorilor normonatremici fiind $52,9 \pm 13,3$ ani, pe când cea a celor hipernatremici $48,1 \pm 15,5$ ani (**Tabelul 8, Figura 6**).

▪ Nu am găsit nicio diferență semnificativ statistică între nivelul sodiului donatorului și greutatea, creatinina, comorbiditățile, cauza decesului donatorului și tratamentul vasopresor administrat ≥ 72 ore (**Tabelul 8**).

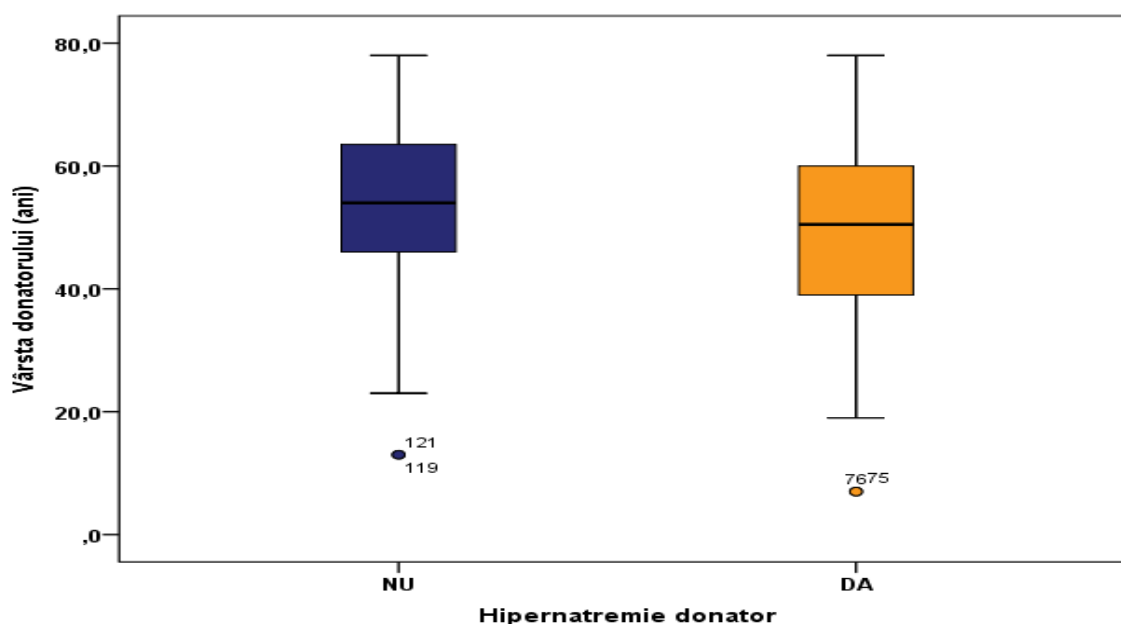


Figura 6. Vârsta donatorilor în funcție de hipernatremia donatorilor

3.c. Caracteristicile procedurii de transplant în funcție de valoarea serică a sodiului donatorului

Tabel 9. Caracteristicile procedurii de transplant în funcție de valoarea sodiului seric a donatorului - Analiză comparativă

Variabile	Na donator < 150 (n=108)	Na donator ≥ 150 (n=92)	Valoare p
Variabile legate de transplant			
Timp de ischemie rece (%) >12 ore	42 (38,9%)	50 (54,3%)	0,02
Timp de ischemie caldă (medie, minute)	33 (31-35)	34 (32-35)	0,37
Funcție întârziată a grefei (%)	20 (18,5%)	11 (12%)	0,20

Caracteristicile procedurii de transplant renal în funcție de nivelul seric al sodiului donatorului sunt cuprinse în **Tabelul 9** și în **Figura 7**.

▪ Nivelul seric al sodiului donatorului, s-a corelat semnificativ statistic cu timpul de ischemie rece >12 ore ($p = 0,02$), procentul de intervenții de transplant renal cu timp de ischemie rece >12 ore fiind în cazul donatorilor normonatremici de 38,9%, iar în cazul celor hipernatremici semnificativ statistic mai mare 54,3% (**Tabelul 9, Figura 7**).

▪ Nu am gasit nicio diferență semnificativ statistic, între nivelul seric al sodiului donatorului și timpul de ischemie caldă, respectiv prezența funcției întârziate a grefei renale. (**Tabelul 9**).

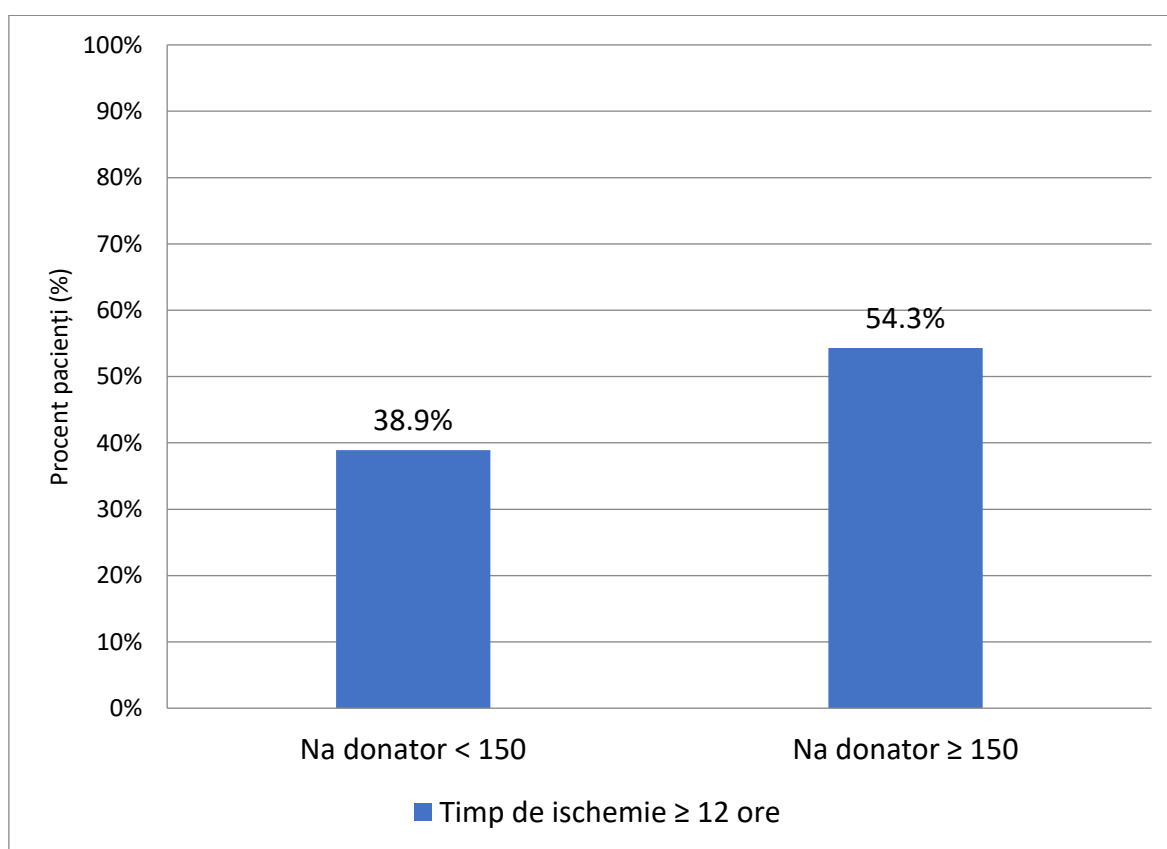


Figura 7. Distribuția procedurilor de transplant renal în funcție de durata timpului de ischemie rece > 12 ore și valoarea serică a sodiului donatorului

4. Caracteristicile pacienților în funcție de prezența funcției întârziate a grefei renale - Analiză comparativă a pacienților cu și fără funcție întârziată a grefei renale

4.a. Caracteristicile receptorilor în funcție de prezența/absența funcției întârziate a grefei

Tabelul 10. Caracteristicile receptorilor în funcție de prezența/absența funcției
întârziată a grefei - Analiză comparativă

Variabile ale receptorului	DGF (n=31)	Fără DGF (n=169)	Valoare p
Vârsta (medie, ani)	44,5 ± 12,3	43,3 ± 9,9	0,53
Genul (%)			
Feminin	4 (12,8%)	58 (34,3%)	0,01
Masculin	27 (87,2%)	111 (65,7%)	
Greutate (medie, kg)	76,2 ± 13	69,8 ± 13,3	0,01
Transplant preemptiv (%)	2 (6,5%)	20 (11,8%)	0,37
Dializă anterior transplantului (%)	29(93,5%)	149 (88,2%)	0,37
Timp efectuare dializă (mediană, luni)	35,1(36-60)	28 (12-48)	0,02
Comorbidități (%)			
Hipertensiune	27 (87,1%)	120 (71%)	0,06
Diabet zaharat	5 (16,1%)	9 (5,3%)	0,03
Boală cardiacă ischemică	2 (6,5%)	18 (10,7%)	0,47
Insuficiență cardiacă	6 (19,4%)	4 (2,4%)	<0,001
Accident vascular cerebral	0 (0%)	5 (3%)	0,33
Altele (%)	1 (3,2%)	1 (1,8%)	0,62

Caracteristicile receptorilor în funcție de prezența sau absența funcției întârziate a grefei renale sunt cuprinse în **Tabelul 10** și în **Figurile 8-11**.

Prezența funcției întârziate a grefei renale s-a corelat din punct de vedere statistic cu:

- genul receptorului (genul masculin în proporție de 87,2% și genul feminin în proporție de 12,8%, în rândul receptorilor cu funcție întârziată de grefă, respectiv genul masculin în proporție de 65,7% și genul feminin în proporție de 34,3% în rândul receptorilor fără funcție întârziată de grefă, $p= 0,01$)(**Tabelul 10, Figura 8**).

- greutatea medie (greutatea medie a receptorilor cu funcție renală întârziată de 76,2±13, față de greutatea medie a receptorilor fără funcție întârziată de grefă (69,8 ± 13,3, $p = 0,01$)(**Tabelul 10, Figura 9**).

▪ timpul efectuării dializei pre-transplant (mediană de 35,1 luni, în cazul receptorilor cu funcție renală întârziată față de 28 de luni în cazul receptorilor fără funcție întârziată a grefei, $p = 0,02$) (**Tabelul 10, Figura 10**).

▪ unele dintre comorbidități: cu *diabetul zaharat* (16,1% dintre receptorii cu funcție întârziată a grefei față de 5,3% dintre receptorii fără funcție întârziată a grefei, $p = 0,03$) (**Tabelul 10, Figura 11**), cu *insuficiența cardiacă* (insuficiența cardiacă fiind prezentă în rândul receptorilor cu funcție întârziată a grefei, în proporție semnificativ mai mare 19,4% față de 2,4% în rândul celor fără funcție întârziată a grefei, $p < 0,001$) (**Tabelul 10, Figura 11**).

Relația dintre prezența funcției întârziate a grefei renale și hipertensiunea arterială, a fost la limita semnificației statistice (87,1% dintre cei cu funcție întârziată a grefei față de 71% la cei fără funcție întârziată a grefei, $p = 0,06$) (**Tabelul 10, Figura 11**).

Nu am identificat nicio asociere semnificativă statistic între, prezența funcției întârziate a grefei renale și vârsta receptorului, efectuarea fie a transplantului preemptiv, fie a dializei pretransplant și prezența anumitor comorbidități, cum ar fi: boala cardiacă ischemică, accidentul vascular cerebral și altele nespecificate (**Tabel 10, Figura 11**).

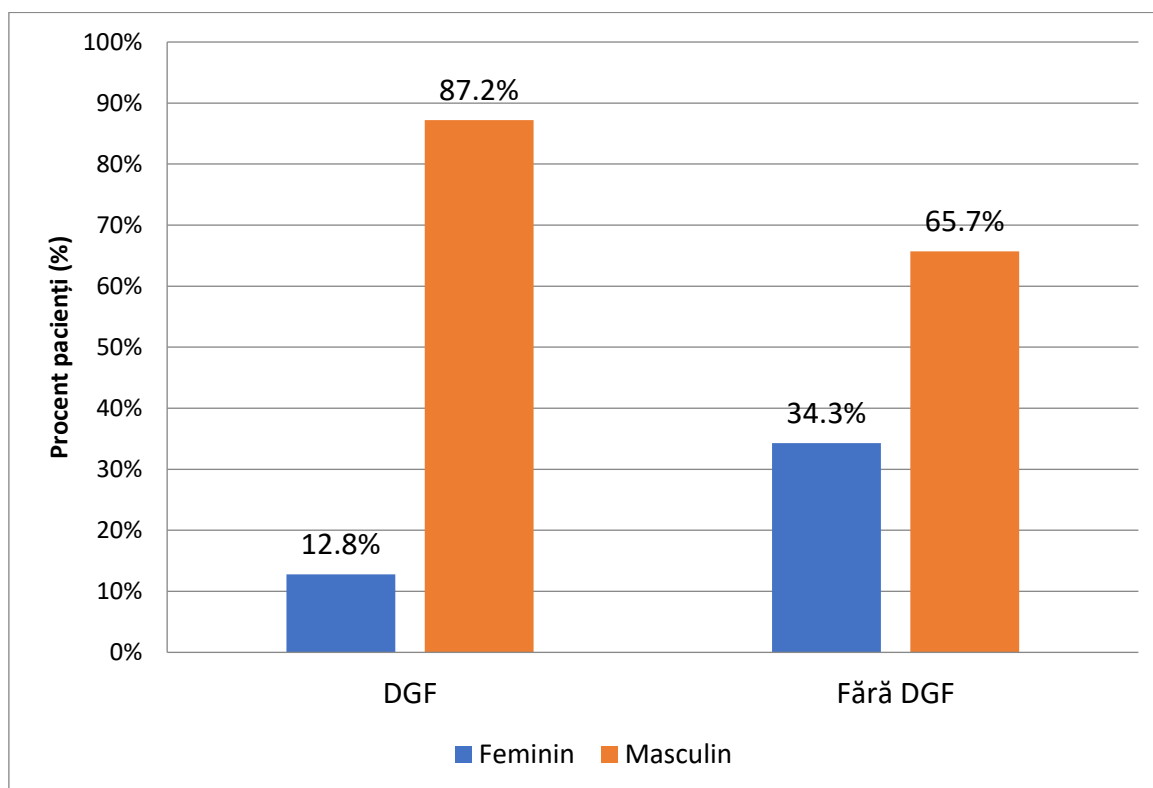


Figura 8. Distribuția receptorilor în funcție de gen și prezența / absența funcției întârziate a grefei renale

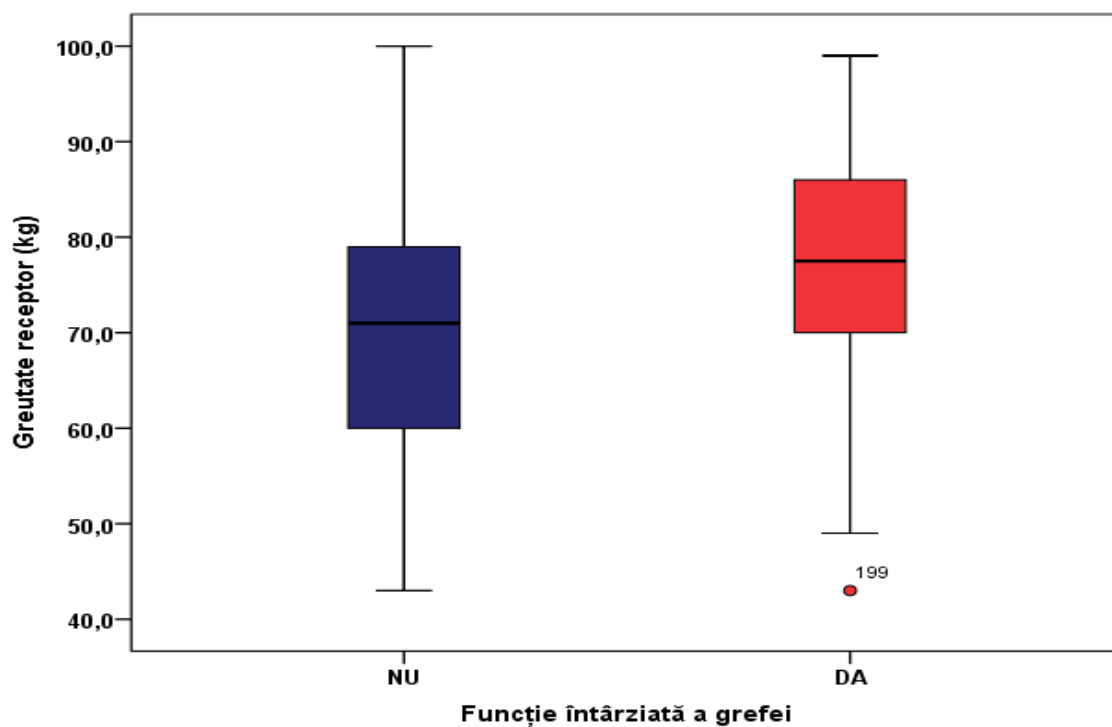


Figura 9. Greutatea receptorilor în funcție de prezența / absența funcției întârziate a grefei renale

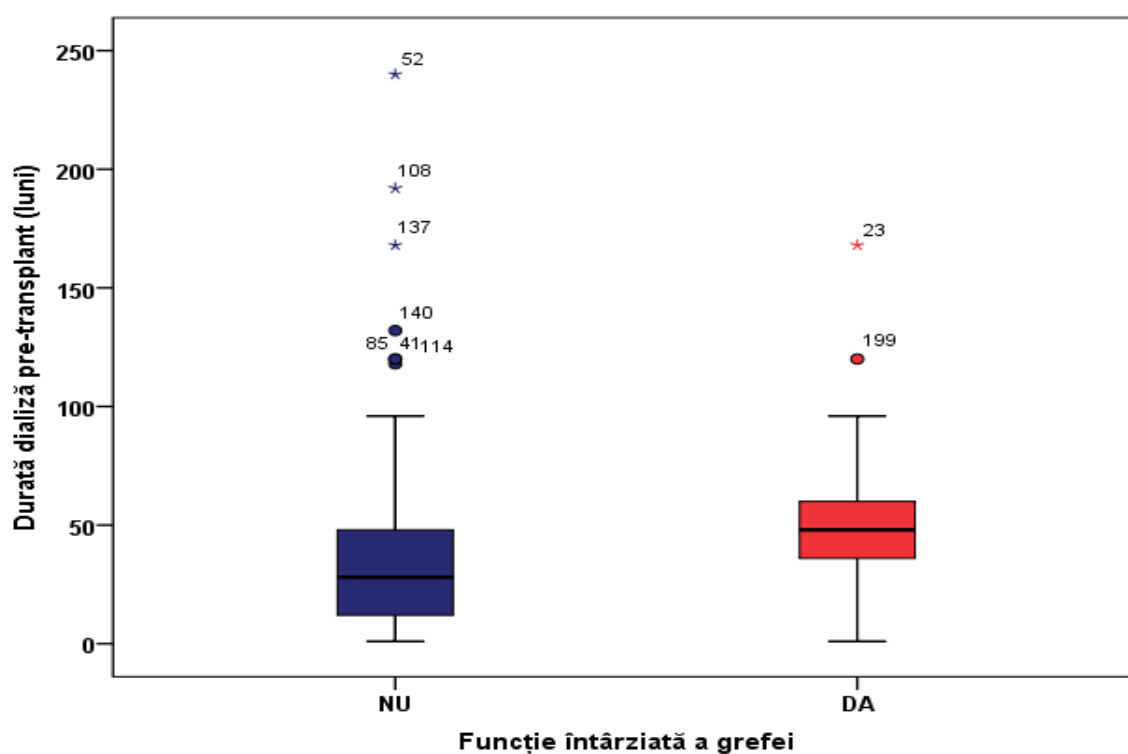


Figura 10. Durata efectuării dializei pretransplant în funcție de prezența / absența funcției întârziate a grefei

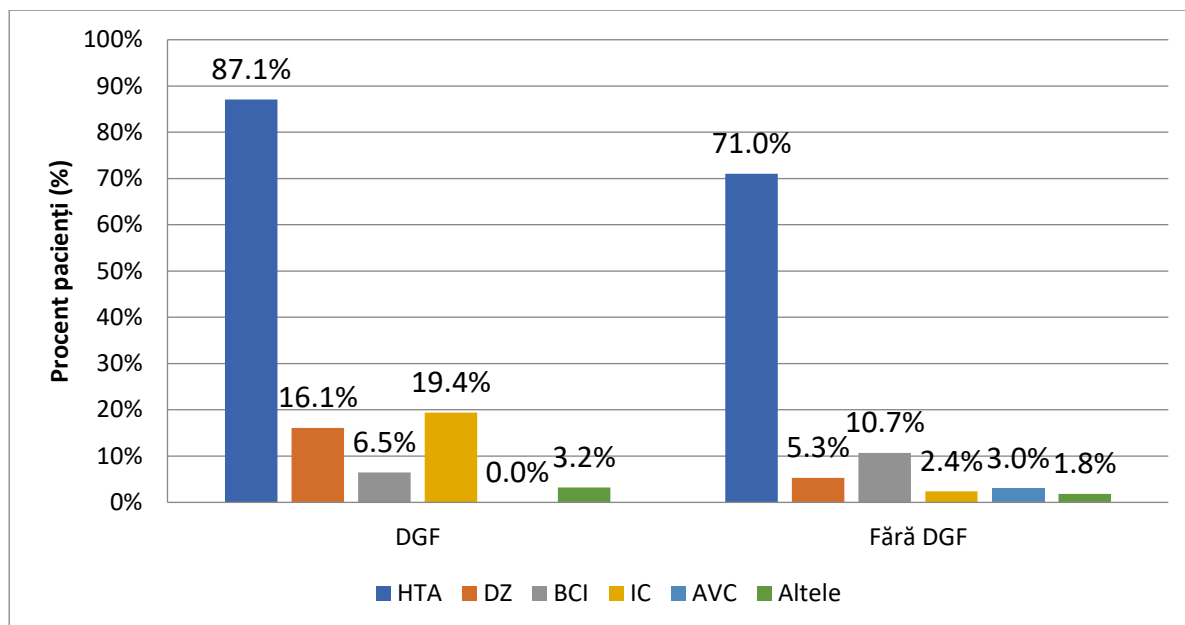


Figura 11. Distribuția receptorilor în funcție de comorbidități și prezența / absența funcției întârziate a grefei

4.b. Caracteristicile donatorilor în funcție de prezența / absența funcției întârziate a grefei

Tabelul 11. Caracteristicile donatorilor în funcție de prezența / absența funcției întârziate a grefei - Analiză comparativă

Variabile	DGF (n=31)	Fără DGF (n=169)	Valoare p
Variabile ale donatorului			
Vârsta (medie, ani)	53,7 ± 12,1	50,1 ± 14,8	0,21
Vârsta ≥ 60 ani	10 (32.3%)	54 (32%)	0,97
Greutate (medie, kg)	74,5 ± 7,8	77,3 ± 13.2	0,24
Creatinina (mediană, mg/dL)	2.1 (1-2.8)	1.3 (0.8-2)	0,01
Comorbidități			
Hipertensiune (%)	11 (35,5%)	71 (42%)	0,49
Diabet zaharat (%)	1 (3,2%)	13 (7,7%)	0,37
Cauza decesului (%)			
TCC	10 (32.3%)	70 (41,4%)	0,33
Boli cerebrovasculare	21 (67,7%)	99 (58,6%)	0,33
Sodiu seric (medie, mmol/L)	143,8 ± 8.5	146,9 ± 11,4	0,20
Hipernatremie (%)	11 (35,5%)	81 (47,8%)	0,15
Tratament vasopresor ≥ 72 ore (%)	23 (74,2%)	103(60,9%)	

▪ Caracteristicile donatorilor în funcție de prezența / absența funcției întârziate a grefei renale sunt cuprinse în **Tabelul 11** și în **Figura 12**.

▪ Am constatat o diferență semnificativă statistic, între prezența/absența funcției întârziate a grefei renale și valoarea mediană a creatininei serice a donatorului.

▪ Valoarea mediană a creatininei serice a donatorului în rândul intervențiilor de transplant renal cu funcție întârziată a grefei, a fost semnificativ statistic mai mare, în comparație cu cea a celor fără această disfuncție (2,1 (1-2,8) față de 1,3 (0,8-2), $p=0,01$) (**Tabel 11, Figura 12**).

▪ Nu am identificat nicio diferență semnificativă statistic între prezența / absența funcției întârziate a grefei renale și vârsta, greutatea, prezența hipertensiunii arteriale și a diabetului zaharat, cauza decesului, nivelul seric mediu al sodiului, prezența hipernatremiei și administrarea tratamentului vasopresor ≥ 72 ore (**Tabel 11**).

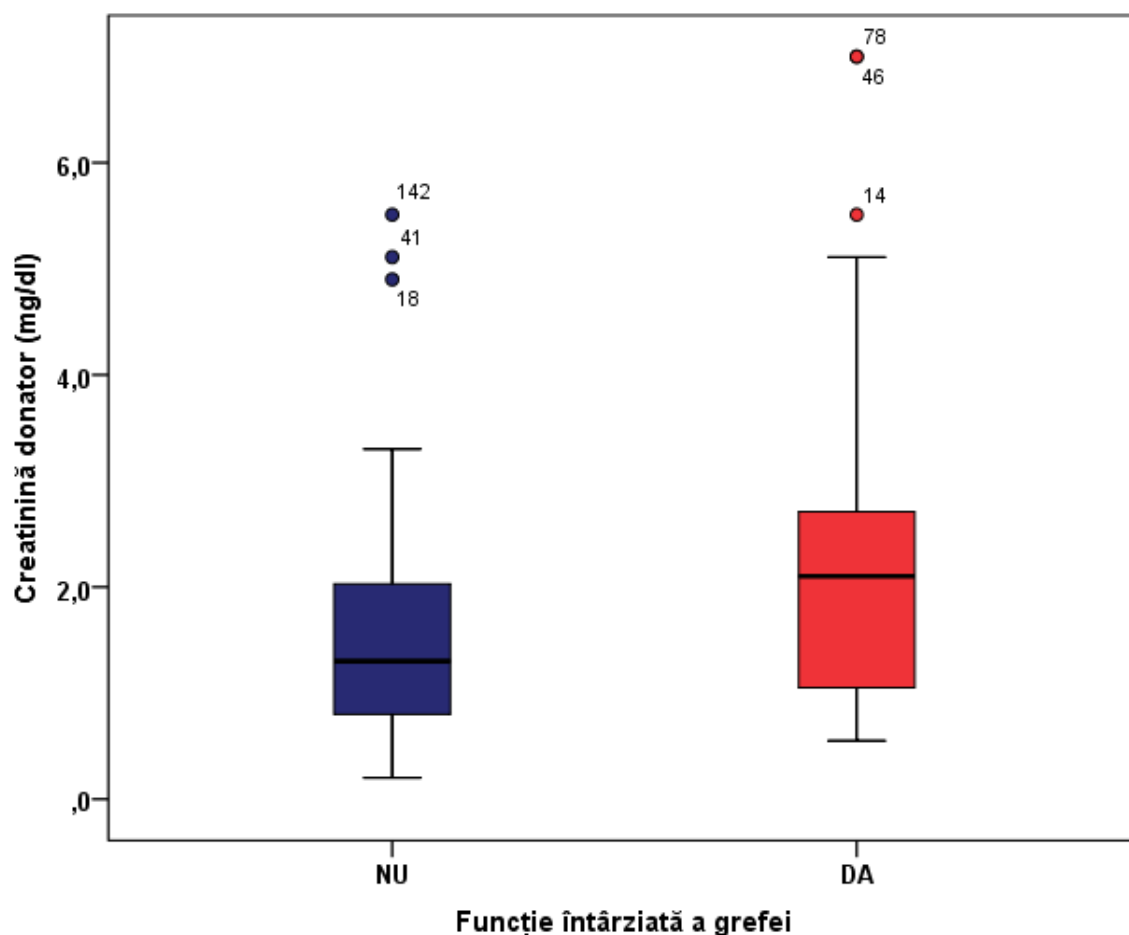


Figura 12. Valoarea creatininei serice a donatorului în funcție de prezența / absența funcției întârziate a grefei

4.c. Caracteristicile procedurii de transplant în funcție de prezența / absența funcției întârziată a grefei

Tabelul 12. Caracteristicile procedurii de transplant în funcție de prezența / absența funcției întârziată a grefei - Analiză comparativă

Variabile	DGF (n=31)	Fără DGF (n=169)	Valoare p
Variabile legate de transplant			
Timp de ischemie rece (%) >12 ore	15 (48,4%)	77 (45,6%)	0,77
Timp de ischemie caldă (medie, minute)	34,2 ± 5,1	34,3 ± 5	0,92

Caracteristicile procedurii de transplant renal în funcție de prezența / absența funcției întârziată a grefei renale sunt cuprinse în **Tabelul 12**.

▪ Nu am găsit nicio diferență semnificativă statistic între prezența/absența funcției întârziată a grefei renale și procentul de intervenții de transplant renal, cu timp de ischemie rece >12 ore, respectiv între prezența/absența funcției întârziată a grefei renale și durata medie a timpului de ischemie caldă (**Tabelul 12**).

5. Analiză de regresie logistică univariată și multivariată pentru identificarea factorilor de risc asociați cu funcția întârziată a grefei

Tabel 13. Analiză de regresie logistică univariată și multivariată pentru identificarea factorilor de risc asociați cu funcția întârziată a grefei

Variabile	Regresie logistic univariată			Regresie logistic multivariată		
	OR	95% IC	Valoare p	OR	95% IC	Valoare p
Gen masculin receptor	3,52	1,17-10,56	0,02	-	-	-
Greutate receptor	1,03	1,007-1,07	0,01	1,04	1,003-1,08	0,03
Timp efectuare dializă pre-transplant	1,01	0,99-1,02	0,10	1,01	0,99-1,02	0,06
HTA receptor	2,75	0,91-8,29	0,07	-	-	-
DZ receptor	3,41	1,06-11	0,03	-	-	-
IC receptor	9,9	2,61-37,5	0,001	11,8	2,5-53,7	0,001
Creatinină donator	1.80	1.31-2.48	<0.001	1.69	1.2-2.37	0.002
Tratament vasopresor ≥ 72 ore	1.84	0.77-4.36	0.16	-	-	-

OR – Odds Ratio; IC – interval de confidență; HTA- hipertensiune arterială; DZ- diabet zaharat; IC- insuficiență cardiacă

Tabelul 13, include rezultatele analizei de regresie logistică univariată și multivariată, ce și-a propus identificarea factorilor de risc asociați cu prezența funcției întârziată a grefei renale. Modelul de analiză multivariată a hazardului proporțional Cox a inclus următorii parametri: genul masculin al receptorului, greutatea receptorului, durata efectuării dializei pre-transplant, hipertensiunea arterială asociată receptorului, diabetul zaharat asociat receptorului, insuficiența cardiacă asociată receptorului, nivelul seric al creatininei donatorului și administrarea tratamentului vasopresor ≥ 72 ore.

Greutatea receptorului, insuficiența cardiacă asociată receptorului și valoarea creatininei serice a donatorului, au fost parametri reținuți în modelul final fiind asociați independent cu apariția funcției întârziată a grefei renale.

În urma regresiei multivariate, am identificat următorii *factori de risc*:

- greutatea receptorului (OR 1,04, IC 95% 1,003-1,08, $p = 0,03$)
- insuficiența cardiacă a receptorului (OR 11,8, IC 95% 2,5-53,7, $p = 0,001$) și
- valoarea creatininei serice a donatorului (OR 1,69, IC 95% 1,2-2,37, $p = 0,002$).

Durata efectuării dializei pre-transplant a fost la limita semnificației statistice (OR 1,01, IC 95% 0,99-1,02, $p = 0,06$).

Anumiți parametri, și-au pierdut semnificația statistică în momentul analizei multivariate - genul masculin al receptorului, hipertensiunea asociată receptorului și diabetul zaharat asociat receptorului.

6. Utilitatea prognostică pentru factorii de risc independenți ai funcției întârziată a grefei

Pentru evaluarea utilității prognostice a principalilor factori de risc independenți identificați ai funcției întârziată a grefei, greutatea receptorului, creatinina donatorului și insuficiența cardiacă asociată receptorului, a fost utilizată analiza ariilor de sub curbele receiver operator (ROC).

Analiza a arătat faptul că, prezența insuficienței cardiace asociată receptorului, identifică cu o precizie mai mare decât valoarea creatininei donatorului și greutatea receptorului pacienții care vor dezvolta funcție întârziată a grefei (acuratețea 85,5%, CI 95% 79,84-90,07 vs. acuratețea 70%, CI 95% 63,14-76,26% vs. acuratețea 51%, CI 95% 43,95-58,12%) (**Tabele 14-16, Figuri 13-14**).

Aceeași analiză a permis și identificarea nivelului prag (*cut-off*) pentru valoarea creatininei serice a donatorului și pentru greutatea receptorului. La un nivel prag de 2 mg/dl,

valoarea creatininei serice identifică corect pe cei care dezvoltă funcție întârziată de grefă cu o sensibilitate de 51,61% și o specificitate de 73,37% (**Tabel 14, Figura 13**). La un nivel prag de 70 kg, greutatea receptorului identifică corect pe cei care dezvoltă funcție întârziată de grefă cu o sensibilitate de 74,19% și o specificitate de 46,75% (**Tabel 15, Figura 13**). Prezența insuficienței cardiace identifică corect pe cei care dezvoltă funcție întârziată de grefă cu o sensibilitate de 19,35% și o specificitate de 97,63% (**Tabel 16**).

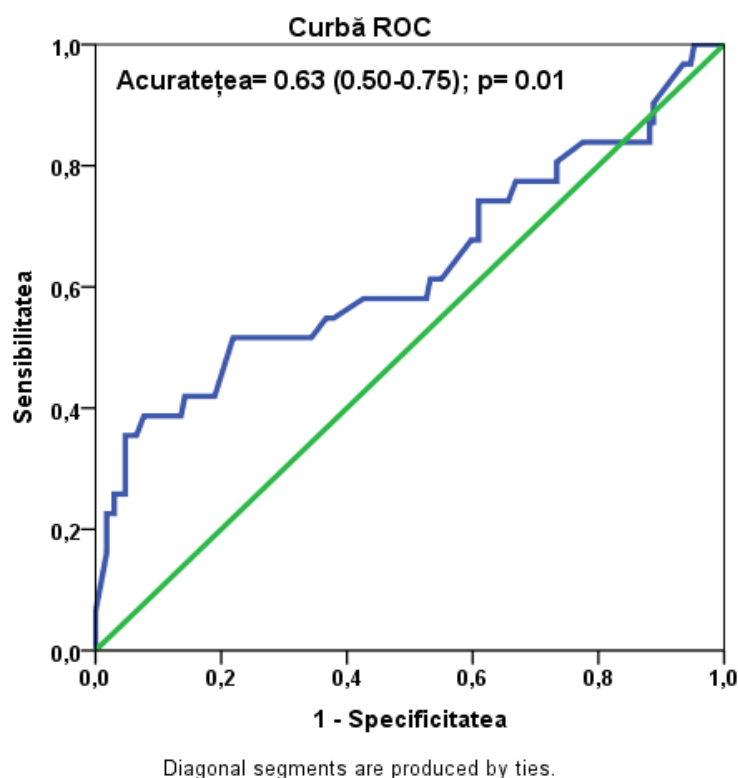


Figura 13. Utilitatea nivelului seric al creatininei donatorului în identificarea pacienților cu risc de apariție a funcției renale întârziate (aria de sub curbă 0,63; 95% CI 0,50 – 0,75)

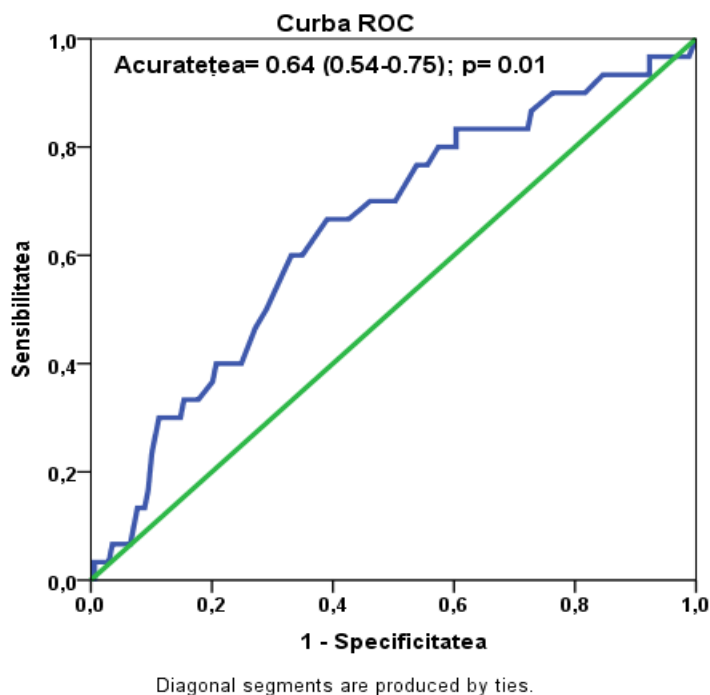


Figura 14. Utilitatea greutății receptorului în identificarea pacienților cu risc de apariție a funcției renale întârziate (aria de sub curbă 0,64; 95% CI 0,54 – 0,75).

Tabel 14. Sensibilitatea, specificitatea, RPP, RPN, VPP, VPN și acuratețea nivelului seric al creatininei donatorului pentru apariția funcției întârziate a grefei

	Valoare	95% IC
Sensibilitate	51,61%	33,06-69,85%
Specificitate	73,37%	66,04-79,87%
RPP	1,94	1,27-2,96
RPN	0,66	0,45-0,96
VPP	26,23%	18,89-35,18%
VPN	89,21%	85,04-92,32%
Acuratețe	70%	63,14-76,26%

Tabel 15. Sensibilitatea, specificitatea, RPP, RPN, VPP, VPN și acuratețea greutății receptorului pentru apariția funcției întârziate a grefei

	Valoare	95% IC
Sensibilitate	74,19%	55,39-88,14%
Specificitate	46,75%	39,04-54,56%
RPP	1,39	1,08-1,79
RPN	0,55	0,30-1,02
VPP	20,35%	16,58-24,73%
VPN	90,80%	84,18-94,83%
Acuratețe	51%	43,95-58,12%

Tabel 16. Sensibilitatea, specificitatea, RPP, RPN, VPP, VPN și acuratețea insuficienței cardiace asociate a receptorului pentru apariția funcției întârziate a grefei

	Valoare	95% IC
Sensibilitate	19,35%	7,45-37,47%
Specificitate	97,63%	94,05-99,35%
RPP	8,18	2,45-27,31
RPN	0,83	0,69-0,98
VPP	60%	30,99-83,36%
VPN	86,84%	84,72-88,71
Acuratețe	85,50%	79,84-90,07

7. Evaluarea factorilor de risc pentru pierderea funcției grefei renale raportată la momentul actual 2019, după o perioadă de 4 și respectiv 5 ani de la transplant

În perioada de urmărire 37 de pacienți (18,5%) au dezvoltat disfuncție ireversibilă de grefă.

7.a Analiza de regresie logistică univariată

În ceea ce privește analiza parametrilor clinico-biologici, care reflectă riscul de apariție a pierderii funcției grefei renale, datele sunt sumarizate în Tabelul 17, ce include principalele variabile analizate.

Dintre variabilele primitorului analizate, pacienții care au dezvoltat în perioada de urmărire disfuncție ireversibilă de grefă, au avut greutate mai mare ($69,7 \pm 13,5$ vs. $75,2 \pm 12,2$ kg, $p = 0,02$). Nu au fost înregistrate diferențe semnificative în ceea ce privește vârsta, sexul, tipul de transplant, timpul petrecut în program de substituție renală prin dializă sau comorbiditățile primitorului între cele două grupuri (**Tabel 17**).

Apariția funcției întârziate a grefei post-transplant s-a asociat semnificativ din punct de vedere statistic, cu riscul de apariție a disfuncției ireversibile a grefei (14 (8,6%) vs. 17 (45,9%), $p < 0,001$). A existat o diferență semnificativă în ceea ce privește greutatea donatorului, între cele două grupuri: pacienții care au pierdut funcția grefei în perioada de urmărire, au primit grefa de la un donator cu o greutate semnificativ mai mică, comparativ cu cei care nu au dezvoltat disfuncție ireversibilă de grefă ($77,6 \pm 13$ vs. $73,4 \pm 9,6$ Kg, $p = 0,06$) (**Tabel 17**).

Nivelul seric al creatininei donatorului, a fost semnificativ mai mare în grupul pacienților care au dezvoltat disfuncție ireversibilă de grefă în perioada de urmărire, comparativ cu grupul pacienților care nu au dezvoltat un astfel de eveniment ($1,3$ vs. $1,6$ mg/dl; $p = 0,06$) (**Tabel 17, Figura 15**). Am identificat o diferență semnificativă statistic între cele două grupuri și în ceea ce privește valoarea Na-ului seric, pacienții care au pierdut funcția grefei în perioada de urmărire, au primit grefa de la un donator cu o valoare a Na-ului seric semnificativ mai mare ($147,3 \pm 10,8$ vs. $143,6 \pm 11,4$ mEq/L, $p = 0,06$) (**Tabel 17, Figura 16**).

În ceea ce privește comorbiditățile donatorului, pacienții care au pierdut funcția grefei în perioada de urmărire au primit mai des grefa de la un donator cu HTA (62 (38%) vs. 20 (54,1%), $p = 0,07$) (**Tabel 17**). Nu au fost înregistrate diferențe semnificative în ceea ce

privește timpul de ischemie rece, timpul de ischemie caldă sau necesitatea suportului vasopresor între cele două grupuri (**Tabel 17**).

Tabel 17. Parametrii investigați la momentul inițial în tot lotul și în grupurile definite în funcție de prezența/ absența disfuncției ireversibile de grefă renală

Variabile	Fără pierdere grefă (n=163)	Pierdere grefă (n=37)	Valoare p
Variabile ale receptorului			
Vârsta (medie, ani)	43,3 ± 10	44,5 ± 11,5	0,50
Genul (%)			0,17
Feminin	54 (33,1%)	8 (21,6%)	
Masculin	109 (66,9%)	29 (78,4%)	
Greutate (medie, kg)	69,7 ± 13,5	75,2 ± 12,2	0,02
Transplant preemptiv (%)	20 (12,3%)	2 (5,4%)	0,22
Dializă anterior transplantului (%)	143 (87,7%)	35 (94,6%)	0,22
Timp efectuare dializă (mediană, luni)	36 (12-57)	36 (12-72)	0,56
Comorbități (%)			
Hipertensiune	123 (75,5%)	24 (64,9%)	0,18
Diabet zaharat	11 (6,7%)	3 (8,1%)	0,77
Boală cardiacă ischemică	17 (10,4%)	3 (8,1%)	0,67
Insuficiență cardiacă	9 (5,5%)	1 (2,7%)	0,47
Accident vascular cerebral	5 (3,1%)	0 (0%)	0,28
Altele (%)	2 (1,2%)	2 (5,4%)	0,15
Deces (%)	4 (2,5%)	1 (2,7%)	0,93
Variabile ale donatorului			
Vârsta (medie, ani)	50 ± 14,8	53,5 ± 12,9	0,19
Vârsta ≥ 60 ani	50 (30,7%)	14 (37,8%)	0,39
Greutate (medie, kg)	77,6 ± 13	73,4 ± 9,6	0,06
Creatinina (mediană, mg/dL)	1,3 (0,8-2)	1,6 (0,8-2,4)	0,06
Hipertensiune (%)	62 (38%)	20 (54,1%)	0,07
Diabet zaharat (%)	12 (7,4%)	2 (5,4%)	0,66
Cauza decesului (%)			0,29
TCC	68 (41,7%)	12 (32,4%)	
Boli cerebrovasculare	95 (58,3%)	25 (67,6%)	
Sodiu seric (medie, mmol/L)	147,3 ± 10,8	143,6 ± 11,4	0,06
Tratament vasopresor ≥ 72 ore (%)	102 (62,6%)	24 (69,9%)	0,79
Variabile legate de transplant			
Timp de ischemie rece (%) >12 ore	74 (45,5%)	18 (48,6%)	0,72
Timp de ischemie caldă (medie, minute)	34,2 ± 5	34,5 ± 5	0,72
Funcție întârziată a grefei (%)	14 (8,6%)	17 (45,9%)	<0,001

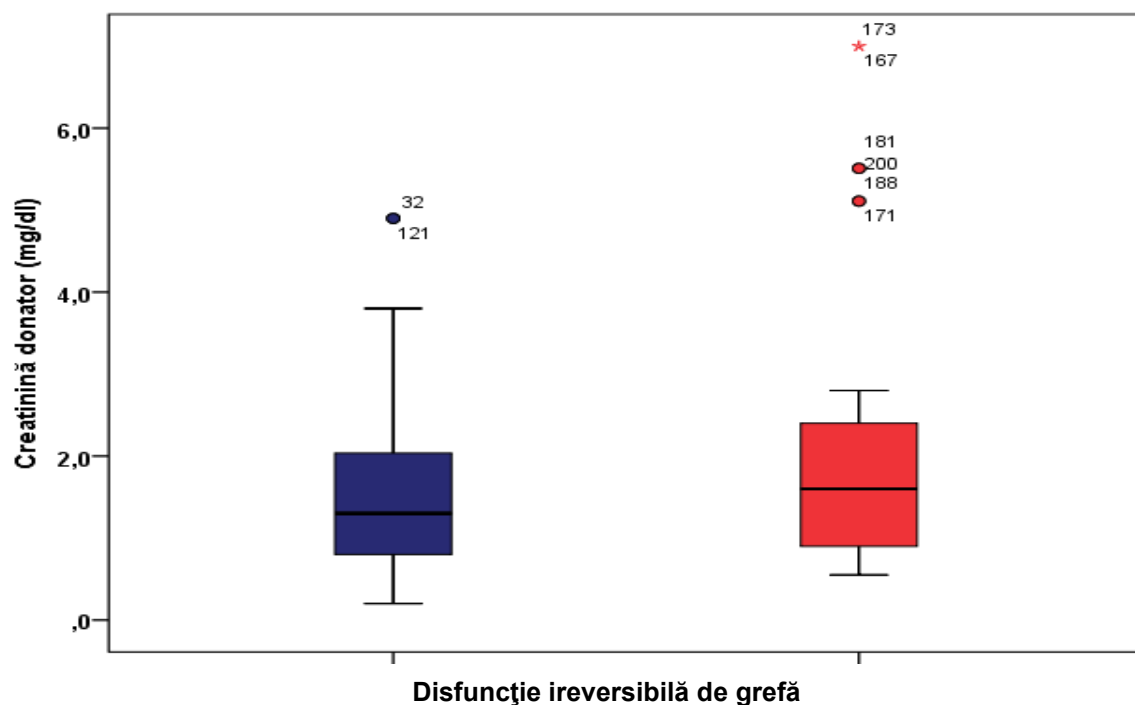


Figura 15. Nivelul seric al creatininei donatorului la momentul inițial în funcție de apariția disfuncției ireversibile de grefă

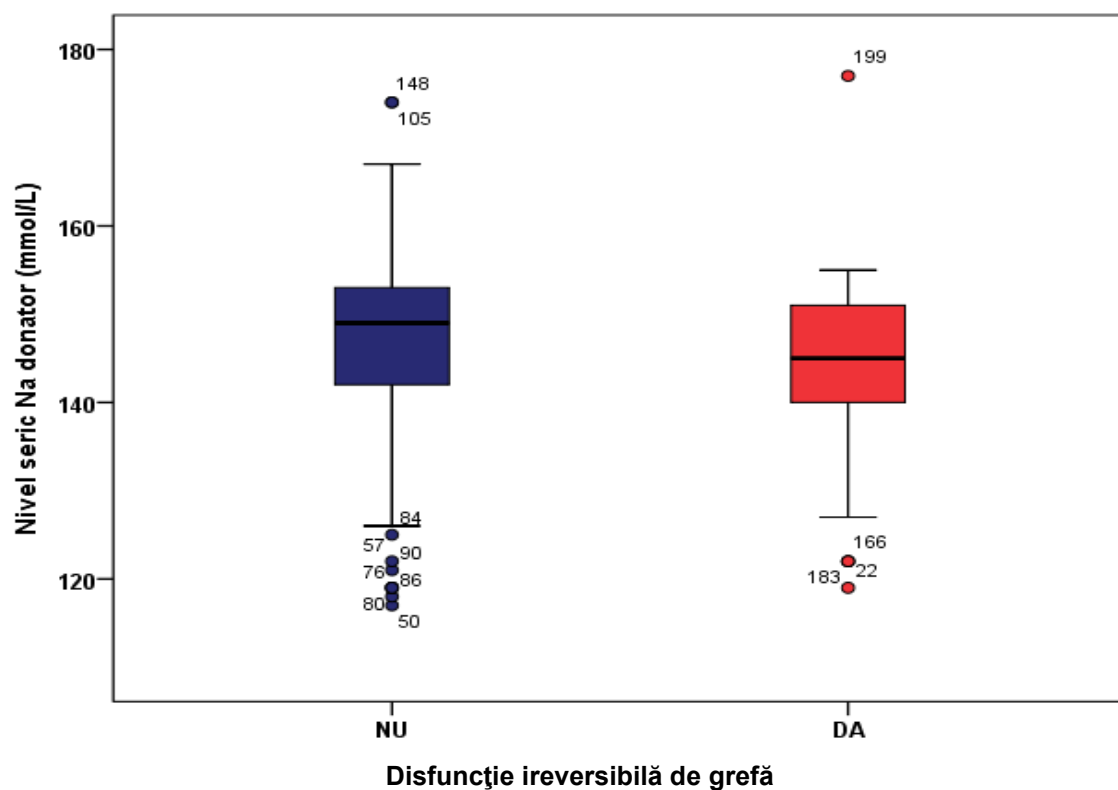


Figura 16. Nivelul seric al sodiului seric al donatorului la momentul inițial în funcție de apariția disfuncției ireversibile de grefă

7.b Analiza de regresie logistică multivariată

Modelul de analiză multivariată a inclus următorii parametrii: greutate receptor, greutate donator, creatinină donator, HTA donator, sodiu seric donator, funcția întârziată a grefei. Rezultatele acestei analize sunt prezentate în **Tabelul 18**. Valoarea creatininei donatorului, prezența HTA donator și a funcției întârziate a grefei au fost parametrii reținuți în modelul final fiind asociați independent cu un risc crescut de pierdere ireversibilă a funcției grefei renale în lotul investigat.

Riscul de pierdere ireversibilă a funcției grefei renale a fost direct proporțional cu valoarea creatininei serice a donatorului. Fiecare creștere cu un 1,0 mg/dL a valorii creatininei serice a fost asociată cu o creștere cu 49% (95% CI 1,04-2,15; $p = 0,02$) a riscului de disfuncție ireversibilă de grefă renală (**Tabel 18**).

Prezența HTA în cazul donatorului a crescut riscul de apariție a disfuncției ireversibile de grefă în lotul nostru de două ori și jumătate (95% CI: 1,08-5,82; $p = 0,03$).

Dintre variabilele incluse în modelul final, prezența funcției întârziate a grefei a fost identificată ca factorul de risc independent cel mai puternic în ceea ce privește apariția disfuncției ireversibile de grefă în lotul nostru (HR 8,11; 95% CI: 3,15-20,83; $p < 0,001$).

Practic prezența funcției întârziate a grefei crește riscul apariției disfuncției ireversibile de grefă de 8 ori)!!!

Tabel 18. Analiză de regresie logistică univariată și multivariată pentru identificarea factorilor de risc asociați cu disfuncția ireversibilă de grefă

Varibile	Regresie logistică univariată			Regresie logistică multivariată		
	OR	95% IC	Valoare p	OR	95% IC	Valoare p
Greutate receptor	1,03	1,003-1,06	0,02 ^a	-	-	-
Alte comorbidități receptor	4,6	0,62-33,77	0,13	-	-	-
Greutate donator	0,97	0,94-1,002	0,06	0,96	0,93-1,003	0,07
Creatinină donator	1,65	1,22-2,24	0,001 ^a	1,49	1,04-2,15	0,02
HTA donator	1,91	0,93-3,93	0,07	2,5	1,08-5,82	0,03
Sodiu seric donator	0,97	0,99-1,002	0,06	0,96	0,93-1,006	0,96
Funcție întârziată a grefei	9	3,87-21,11	<0,001 ^a	8,11	3,15-20,83	<0,001

OR – Odds Ratio; IC – interval de încredere; HTA- hipertensiune arterială

Discuții

În prezent există un interes deosebit în ceea ce privește managementul pacienților cu BRC stadiu V, transplantați cu grefă de la donatori în moarte cerebrală, cu scopul de a preveni și trata eficient disfuncțiile precoce ale rinichiului transplantat, dintre care funcția întârziată de grefă pare să fie complicația cea mai frecventă, cu impact asupra grefei pe termen lung.

Problemele derivă pe de o parte, din caracteristicile donatorilor și receptorilor, iar pe de altă parte din modificările fiziopatologice, suferite de rinichi înainte de recoltare, derivate din fiziopatologia generală a statusului de moarte cerebrală.

DGF, definită succint ca necesitatea dializei în primele 7 zile după transplantul renal, fără confirmarea etiologiei, nu apare după toate formele de transplant în aceeași proporție, ci este apanajul cu precădere, al transplantului cu grefă de la donator cadavru (donator în moarte cerebrală și donator „*non-heart beating*”). În țara noastră, dintre aceste tipuri de donatori, donatorul în moarte cerebrală deține majoritatea absolută. Există o variație mare în raportarea incidenței DGF (5-93%), în funcție de sursa grefei (mai mare pentru transplantul de la donator cadavru în comparație cu transplantul de la donatorul viu), dar majoritatea centrelor de transplant renal raportează o incidență a DGF între 20% și 40% [6].

Studiul actual efectuat pe un lot de 200 de pacienți consecutivi, a relevat o incidență a DGF în valoare de 15,5%, ceea ce ne situează pe o poziție încurajatoare și îmbucurătoare în rândul centrelor de transplant din Europa și chiar din lume. Acest procent a fost posibil, probabil prin stabilirea și aplicarea protocoalelor privind diagnosticarea și susținerea donatorilor, precum și prin managementul corect al bolnavilor uremici înrolați pe listele de așteptare. Nu mai puțin importante sunt în prezent, protocoalele stabilite și aplicate conform ghidurilor internaționale, privind selecția, evaluarea și pregătirea receptorilor pre-transplant (managementul dializei, imunosupresia).

Lotul receptorilor studiați a fost caracterizat de predominanța sexului masculin - 69% (138 pacienți) și vârsta medie de $43,5 \pm 10,3$ ani. Dintre aceștia 178 de pacienți (89%) au fost incluși în program de dializă anterior transplantului, cu o valoare mediană a duratei de efectuare a dializei de 36 luni (12-57,8 luni). Acest fapt semnifică un procent destul de redus de pacienți, referiți transplantului de către centrele de dializă, înaintea substituirii funcției renale cu o formă de dializă (hemodializă, dializă peritoneală). Analiza statistică comparativă pe cele două loturi privind caracteristicile receptorilor din perioada ianuarie-

decembrie 2014 (lot 1) și respectiv ianuarie 2015-iulie 2016 (lot 2), a evidențiat un procent semnificativ statistic mai mare de intervenții de transplant preemptiv la lotul I (18,1%) față de lotul II (1,2%) (valoare $p < 0,001$).

În țara noastră, aceste aspecte se pot corela cu faptul că, există puține centre de transplant de anvergură, raportate la populația cu BRC stadiu V, precum și cu lipsa unor programe naționale ample de înrolare a pacienților pe listele de așteptare.

În ceea ce privește comorbiditățile receptorilor, caracteristicile lotului au relevat în ordine descrescătoare a prevalenței: HTA (147 pacienți - 73,5%), boală cardiacă ischemică (20 pacienți - 10%), diabet zaharat (14 pacienți - 7%), insuficiență cardiacă (10 pacienți - 5%), accident vascular cerebral (4 pacienți - 2%) și alte afecțiuni în proporție de 2% (4 pacienți). Comorbiditățile receptorului pot influența riscul de apariție a DGF precum și supraviețuirea grefei pe termen lung. Importanța vârstei receptorului, genului, a HTA, insuficienței cardiace, diabetului zaharat precum și a obezității au fost asociate independent cu un risc crescut de DGF în numeroase studii clinice. Rezultatul obținut în studiul nostru, se corelează cu literatura de specialitate [11-13] și în plus, a arătat că, obezitatea la un nivel prag de peste 70 kg a indentificat DGF, cu o sensibilitate de 74,19% și o specificitate de 46,75 % iar prezența insuficienței cardiace cu o sensibilitate de 19,35% și o specificitate de 97,63%.

Numeroase studii clinice, au demonstrat și importanța duratei de dializă anterior transplantului asupra DGF, precum și a supraviețuirii grefei pe termen lung, relevând superioritatea transplantului preemptiv. Similar acestor studii, timpul de dializă pretransplant s-a corelat semnificativ statistic cu prezența DGF și în lotul nostru.

Alți factori cu impact statistic, citați în studiile de specialitate pentru apariția DGF sunt caracteristicile generale ale donatorilor (vârstă, greutate, creatinină serică înainte de recoltare, comorbidități – HTA, DZ) [8-9]. La înrolarea pacienților, am considerat valoare prag a vârstei donatorului, vârsta de 60 de ani ca un criteriu de extindere, peste care donatorul este încadrat în categoria de donator marginal.

Caracteristicile generale ale donatorilor în lotul studiat au fost: vârsta medie ($50,7 \pm 14,5$ ani), cu o proporție de 32% (64 de pacienți) cu vârsta peste 60 de ani și greutatea medie ($76,9 \pm 12,5$ kg).

Un parametru intens studiat ca factor de predicție pentru prezența DGF, este creatinina serică a donatorului înainte de recoltare [10]. Cu toate acestea, acest parametru nu poate prezice în mod consecvent apariția DGF, așa cum a fost demonstrat prin ratele de risc discordante pentru apariția DGF, observate pentru rinichii transplantați de la donatorii

standard, comparativ cu rinichii de la donatori marginali, cu valori similare ale creatininei serice. În cadrul studiului nostru, analiza univariată a relevat că valoarea mediană a creatininei serice a donatorului în rândul intervențiilor de transplant renal cu funcție întârziată a grefei, a fost semnificativ statistic mai mare în comparație cu cea a celor fără această disfuncție (2,1; $p = 0,01$); la înrolarea pacienților am considerat, valoarea creatininei donatorului de 2 mg/dl, limita înainte de donare, conform ghidurilor care au stabilit această limită între 1,5-2 mg/dl [21]. Mai mult, analiza a permis și identificarea nivelului prag (cut-off) pentru valoarea creatininei serice a donatorului. La un nivel prag de 2 mg/dl, valoarea creatininei serice a identificat corect pe cei care dezvoltă funcție întârziată de grefă cu o sensibilitate de 51,61% și o specificitate de 73,37%.

Jung G.O. et al., într-un studiu între 2004-2008, pe pacienți transplantați cu grefă de la donator în moarte cerebrală, au demonstrat că nivelul creatininei serice a donatorului înainte de recoltare a fost factor independent de risc pentru DGF, alături de vârsta donatorului și cauza morții cerebrale [14].

În 2014, *Chapal et al.* a propus un scor predictiv folosind cinci parametri diferiți comparativ cu modelul elaborat de *Jelders* (timpul de ischemie rece – CIT, vârsta donatorului, indicele de masă corporală a receptorului (IMC), creatinina serică a donatorului, anti-thymocyte globulin (ATG induction), care a prezis DGF cu o acuratețe de 73% [17].

Irish et al. au inclus un total de 20 de factori de risc independenți pentru receptori și donatori și au elaborat un scor care a identificat riscul de DGF, cu o precizie de predicție de aproximativ 70% [5].

O meta-analiză ce a evaluat patru modele predictive pentru DGF după transplantul de la donatori decedați [7] a arătat că, toate cele patru modele supraestimează incidența DGF, iar modelul elaborat de *Irish et al.* a demonstrat cea mai bună discriminare.

Rezultatele obținute se pliază perfect pe modelul de predicție elaborat de *Irish et al.* [5], dar în plus modelul nostru evidențiază insuficiența cardiacă cu o acuratețe mult mai mare.

Tipul de injurie cerebrală (TCC sau boală cerebrovasculară), o altă caracteristică a donatorului, nu a fost o variabilă cu semnificație statistică, cu toate că unele studii susțin calitatea grefei, mai scăzută la pacienții cu boli cerebrovasculare, datorată hipoxiei prelungite.

În perioada de preservare a grefei, timpul de ischemie rece scurt este un *target* îndeaproape urmărit de către echipele de prelevare și de transplant.

În literatura de specialitate, sunt puține studii care susțin timpul de ischemie rece ca factor de risc independent predictor pentru DGF. *Cheung CL et al.* susțin această afirmație și în plus demonstrează că DGF se asociază cu rețetul acut și pierderea grefei la un an [15], în timp ce *Biesenbach et al.* [16], nu au detectat o asociere semnificativă între timpul de ischemie rece și DGF, studiul a raportat o corelație pozitivă între timpul de ischemie > 24 ore și DGF în cazul donatorilor decedați.

În studiul nostru, timpul de ischemie rece > 12 ore nu s-a dovedit statistic, ca factor independent predictor pentru DGF pentru nici una dintre variabilele studiate.

Timpul de ischemie caldă, care reprezintă de fapt timpul chirurgical de anastomoză, acceptat între 35-45 minute, în lotul studiat a avut o durată medie de $34,6 \pm 3,9$ minute, bine încadrat în limitele descrise în literatura de specialitate. Analiza statistică în studiul nostru, nu a evidențiat că timpul de ischemie caldă este un factor independent de predicție pentru DGF.

Problema apariției DGF după transplant, a apărut odată cu utilizarea grefelor de la donator în moarte cerebrală.

DGF este considerată de fapt, o necroză tubulară acută specifică grefei renale, post-injuriei ischemice din timpul morții cerebrale și mai departe prin asocierea leziunilor de reperfuzie. Aceasta denotă că, degradingolada fiziopatologică caracteristică morții cerebrale, este de fapt factorul *trigger* al injuriei de grefă [18].

Modelele pe animale au demonstrat că, „furtuna catecolaminică” caracteristică morții cerebrale la donator (epinefrina crește de 750 de ori, norepinefrina crește de 400 de ori), determină un risc crescut de apariție a leziunilor ischemice la nivelul miocardului și implicit la nivel renal.

Deprecierea funcției miocardice presupune administrarea de agenți vasoactiv la 80-90% dintre donator, fiecare centru deținând protocoale proprii de substituție (dopamină în doză alfa-adrenergică > 10 $\mu\text{g/kgc/oră}$, epinefrină, norepinefrină, vasopresină, dobutamină) [18].

Alte studii de mai mică amploare, au demonstrat că, administrarea după moartea cerebrală a unei combinații între vasopresină și doze mici de epinefrină, pot produce stabilitate hemodinamică prelungită, fără disfuncție renală.

Alți factori care se adaugă și contribuie la instabilitatea hemodinamică și hipotensiunea donatorului în moarte cerebrală sunt: diabetul insipid – poliurie, hiperglicemia – diureză osmotică, administrarea de diuretice (manitol, furosemid), hipotermia, insuficiența adrenală post-traumatică, resuscitarea volemică inadecvată.

Experimental s-a dovedit că biomarkerii pentru leziunile tubulare renale pot fi crescuți la 30 de minute după declanșarea morții cerebrale.

Astfel, unii autori recomandă recoltarea organelor puțin înaintea instalării morții cerebrale, susținând că astfel crește calitatea grefei și scade imunogenitatea.

În studiul nostru, toți pacienții donatori în moarte cerebrală, au avut diverse combinații de substanțe vasoactive (dopamină, norepinefrină, epinefrină, vasopresină), în doze medii – mari. De aceea, am considerat timpul petrecut în secția ATI direct proporțional cu cantitatea de substanțe vasopresoare administrate donatorului, un parametru interesant de urmărit, destul de puțin studiat.

Timpul scurs de la internarea unui posibil donator, până la declararea morții cerebrale este variabil, dependent de rapiditatea mobilizării echipelor medicale pentru examinarea și declararea morții cerebrale. La aceasta, se adaugă timpul necesar deplasării echipelor chirurgicale pentru procedura de recoltare, în prezent ne-existând logistică de „donor-transport” a spitalelor donatoare. În plus, Legea 95/2006, Anexa nr. 3*, prevede intervale diferite de timp pentru examinări și număr diferit de examinări pentru posibili donatori adulți și copii. Astfel, până la declararea morții cerebrale, este nevoie de o perioadă de timp de cel puțin 18-48 de ore. Ca urmare, am considerat pragul de 72 de ore, un interval optim, în țara noastră, pentru a analiza perioada de terapie intensivă și, implicit, influența substanțelor vasoactive asupra grefei donatorului, ca factor de predicție pentru DGF. Astfel, am împărțit pacienții donatori în funcție de timpul de suport vasopresor în < sau > de 72 de ore. Datele statistice obținute, nu s-au corelat semnificativ statistic privind acest parametru ca factor de predicție pentru apariția DGF. Numai analiza comparativă între cele două loturi, s-a corelat semnificativ din punct de vedere statistic, cu procentul donatorilor care au necesitat tratament vasopresor administrat ≥ 72 ore, astfel un procent semnificativ mai mare de donatori a aparținut lotului I (lotul I-71,6%, lotul II-51,2%, valoare $p = 0,003$). Ca urmare, procentul semnificativ statistic de pacienți donatori care au primit suport vasopresor > 72 de ore, a aparținut lotului I, care de fapt reprezintă populația de donatori a anului 2014, anul de vârf ca număr de transplanturi renale în centrul nostru, cu donatori în moarte cerebrală.

O altă problemă foarte importantă, care derivă din fiziopatologia morții cerebrale, este dinamica sodiului în organism. Sodiul este principalul electrolit care determină osmolaritatea plasmatică (spațiul extracelular), după cum reiese din formula:

$$\text{Osmolaritatea plasmatică} = 2 \text{ Na} + \text{Uree (mg/dl)} / 2,8 + \text{Glicemia (mg/dl)} / 18$$

$$\text{Natremia normală} = 135\text{-}145 \text{ mmol/l.}$$

Hipernatremia, caracteristică morții cerebrale, apare ca urmare a disfuncției endocrine majore, reprezentată de diabetul insipid și este definită ca o stare hiperosmolară cauzată de scăderea apei corporale totale (*total body water* – TBW).

Kusaka et al. au demonstrat, pe un studiu în Japonia, pe un lot de 175 de receptori de la donatori în moarte cerebrală că, osmolaritatea plasmatică crescută și hipersodemia pot sugera un impact asupra grefei renale, probabil din cauza inițierii proceselor inflamatorii. Studiul nu a demonstrat însă influența semnificativă pe termen lung. Valoarea plasmatică a sodiului care a fost definită ca hipernatremie, a fost $\text{Na seric} > 150 \text{ mmol/l}$ [22].

În schimb, un studiu desfășurat în Iran, de către *Kazemeymi S.M. et al.* a demonstrat că nivelul seric al creatininei pacientului transplantat, la ultima determinare, a fost semnificativ statistic, corelată cu nivelul seric al sodiului și cu vârsta donatorului [23].

Un alt studiu desfășurat în 2013, în Polonia, pe 80 de receptori de la donatori în moarte cerebrală, a demonstrat că hipernatremia la donator este unul dintre cei mai puternici factori de risc pentru pierderea grefei ficatului dar, consideră că influența hipernatremiei asupra rinichiului este încă incomplet elucidată. Totuși donatorii au fost împărțiți în două grupuri pe baza concentrației de sodiu plasmatic și s-a demonstrat că cei care au prezentat $\text{Na} > 155 \text{ mmol/l}$, au prezentat valori semnificativ mai scăzute ale ratei de filtrare glomerulară. Analiza multivariată a confirmat influența concentrației sodiului și asupra *clearance*-ului creatininei la 2 ani după transplant, probabil datorată proceselor de inflamație și datorită creșterii imunogenității grefei [24].

Pentru analiza statistică a sodiului seric la donator, ca factor predictiv semnificativ statistic cu impact asupra DGF, am considerat în studiul nostru, valoarea sodiului plasmatic de 150 mmol/l , ca valoare prag a hipernatremiei. Analiza univariată privind caracteristicile sodiului plasmatic la donator și receptor, nu a relevat nicio semnificație statistică. În schimb, nivelul seric al sodiului la donator s-a corelat semnificativ statistic cu vârsta donatorului ($p = 0,02$), precum și cu timpul de ischemie rece > 12 ore ($p = 0,02$). Pacienții hipernatremici s-au încadrat în grupa de vârstă mai tânără ($48,1 \pm 15,5$ ani), față de donatorii normonatremici ($52,9 \pm 13,3$ ani). Corelația între hipernatremie și vârsta donatorilor, are cel mai probabil ca explicație, frecvența mai mare a traumatismelor craniene în rândul tinerilor, cu dezvoltarea mult mai rapidă și mai gravă a diabetului insipid, ceea ce determină poliurie severă, cu creșterea consecutivă a osmolarității plasmatice și a sodiului. În analiza multivariată, hipernatremia și-a pierdut semnificația statistică pentru DGF.

Un rezultat îmbucurător, aliniat studiilor internaționale menționate, a fost obținut prin analiza de regresie logistică univariată, de evaluare a factorilor de risc pentru pierderea grefei

renale pe termen lung. S-a identificat o diferență semnificativă statistic, între cele două grupuri și în ceea ce privește valoarea Na-ului seric, unde pacienții care au pierdut funcția grefei în perioada de urmărire (4-5 ani), au primit grefă de la un donator cu o valoare a Na-ului seric semnificativ mai mare ($p = 0,06$).

Deocamdată, consider hipernatremia serică a donatorului un parametru insuficient studiat, ca factor de impact pe funcția grefei renale de la donator în moarte cerebrală. Rezultate similare au dovedit și studiul lui *Kwiatkowska E. et al.* [24], impactul sever al hipernatremiei donatorului asupra grefei de ficat este bine dovedit, în schimb, impactul pe grefa renală este încă insuficient cercetat.

Un studiu recent a demonstrat că, moartea cerebrală este un factor de predicție pentru supraviețuirea grefei pe termen lung, dar nu afectează incidența DGF sau apariția rejetului [25].

Supraviețuirea grefei pe termen lung, presupune un algoritm complex de factori care țin de receptor, de donator, precum și de perioada perioperatorie. În lume în momentul de față sunt implementate politici de alocare a grefelor, precum și scoruri care să optimizeze alocarea grefelor în beneficiul pacienților, luând în calcul atât evoluția imediată a transplantului, cât și pe termen lung.

În 2014, o politică revizuită a UNOS / OPTN (*United Network for Organ Sharing / Organ Procurement and Transplantation Network*), a fost pusă în aplicare cu scopul de a crește utilizarea rinichilor disponibili în cazul donării de organe, de a reduce variabilitatea regională privind accesul la transplant și de a îmbunătăți rezultatele individuale pentru rinichii transplantați. Conform acestei politici, următorii parametri sunt luați în considerare ori de câte ori un donator de rinichi este introdus în sistemul de alocare de organe:

- scorul de supraviețuire post-transplant (EPTS – *Estimated Post Transplant Survival*) estimat, pentru fiecare candidat cu vârstă de peste 18 ani, care așteaptă pe lista de așteptare, prin numărul de ani de care va beneficia în urma unui transplant de rinichi.
- indicele profilului donatorilor de rinichi (KDPI – *Kidney Donor Profile Index*), care estimează cât timp rinichiul odată transplantat va funcționa (estimează riscul relativ al insuficienței grefei post-transplant).

Extinderea studiului actual ne-a permis urmărirea în timp a pacienților înrolați, respectiv, atât a pacienților cu funcție întârziată a grefei, cât și a celor cu funcție normală, la 4 și respectiv 5 ani.

Analiza de regresie logistică univariată a relevat că apariția funcției întârziate a grefei post-transplant este asociată semnificativ din punct de vedere statistic, cu riscul de apariție

a disfuncției ireversibile a grefei ($p < 0,001$). Dintre variabilele incluse în modelul final, prezența funcției întârziate a grefei a fost identificată ca factorul de risc independent, cel mai puternic în ceea ce privește apariția disfuncției ireversibile de grefă, în studiul nostru (HR 8,11; 95% CI: 3,15-20,83; $p < 0,001$), crescând riscul apariției disfuncției ireversibile de grefă de 8 ori. Rezultate similare se regăsesc într-o meta-analiză efectuată de *Yarlagadda și colab.*, pe 21 de studii publicate în perioada 1998-2006, care a arătat că, riscul relativ pentru pierderea grefei este de 1,41 de ori mai mare pentru pacienții cu DGF, față de cei fără DGF ($p = 0,002$) [19].

De asemenea, mai multe studii au demonstrat că HTA a donatorului a fost asociată cu supraviețuirea scăzută a grefei renale pe termen scurt, cu un risc relativ de 1,7 ori de pierdere a grefei la 1 an [4]. În studiul nostru, am identificat că pacienții care au pierdut funcția grefei în perioada de urmărire, au primit mai des grefă de la un donator cu HTA ($p = 0,07$). În plus, analiza de regresie logistică multivariată a demonstrat că, riscul apariției disfuncției de grefă a fost de 2,5 ori mai mare, pentru prezența HTA la donator.

În concluzie, funcția întârziată a grefei renale după transplantul renal de la donator în moarte cerebrală este o problemă medicală importantă, prin multitudinea de factori de risc asociați, caracteristici receptorului, donatorului sau perioadei perioperatorii, precum și a impactului negativ asupra supraviețuirii grefei.

Identificarea factorilor de risc cu valoare predictivă pentru funcția întârziată a grefei renale și pentru supraviețuirea grefei pe termen lung, specifici centrului nostru de transplant renal, va îmbunătăți cu siguranță rezultatele transplantului de la donator în moarte cerebrală. Cu toate că, incidența funcției întârziate a grefei renale în centrul nostru, ne situează statistic printre centrele de referință în transplantul renal, rezultatele studiului deschid porți spre definirea unor strategii moderne de prevenție, diagnostic și tratament a acestei complicații precoce post-transplant.

Concluzii

Funcția întârziată a grefei (DGF), după transplantul renal cu grefă de la donator în moarte cerebrală, este un subiect de actualitate și face obiectul de studiu al multor centre de transplant din lume, din dorința de a defini noi factori de predicție ai acestei disfuncții, pentru îmbunătățirea protocoalelor de prevenție și tratament. Acest fapt este de interes, cu atât mai

mult cu cât, această disfuncție are impact sever pe supraviețuirea grefei pe termen lung, iar numărul donatorilor în moarte cerebrală este în creștere, în defavoarea donatorilor vii. În plus, redefinirea acestei complicații pare o necesitate având în vedere ambiguitățile definiției actuale.

În acest studiu prospectiv, am investigat factori de risc pentru DGF, dependenți de receptor, donator, cât și de procedura de transplant.

Am luat în studiu cei mai frecvenți factori de risc, dovediți în literatura de specialitate (ex.: creatinina donatorului, vârsta donatorului), cât și factori de risc mai puțin studiați (ex.: hipersodemia serică a donatorului), din dorința de a stabili noi corelații reprezentative, cu impact semnificativ asupra funcției întârziate a grefei.

Din cercetarea acestei teze, reies anumite rezultate, care deschid porțile unor noi subiecte de studiu (ex.: rolul hipernatremiei donatorului ca factor de impact, singular sau în combinație cu alți factori, pentru prezența DGF) dar, totodată se desprind câteva concluzii pertinente privitoare la, **factorii de predicție pentru DGF** specifici Centrului pentru Uronefrologie și Transplant Renal din cadrul Institutului Clinic Fundeni, București.

I. Analiza statistică univariată privind factorii de risc pentru apariția funcției întârziate a grefei (DGF):

1. **Incidența** funcției întârziate a grefei (DGF) a fost de **15,5%** pe un lot de 200 de pacienți înrolați succesiv.

2. Caracteristicilor **receptorilor care s-au corelat cu prezența DGF**, în analiza univariată:

- a) **Genul receptorilor** (masculin 87,2%; feminin 12,8%), $p = 0,01$;
- b) **Greutatea medie a receptorilor** ($76,2 \pm 13$ kg), $p = 0,01$;
- c) **Timpul efectuării dializei pretransplant** (valoarea mediană 28 de luni, $p = 0,02$);
- d) **Comorbiditățile receptorilor – diabet zaharat** (16,1%; $p = 0,03$), **insuficiență cardiacă** (19,4%; $p < 0,01$), **HTA** ($p = 0,06$) – **la limita semnificației statistice**;

3. **Vârsta medie a donatorilor** a fost de $50,7 \pm 14,5$ ani, cu 60 de pacienți (32%) în vârstă > 60 de ani.

4. **Greutatea medie a donatorilor** a fost de $76,9 \pm 12,5$ kg.

5. **Valoarea mediană a creatininei serice a donatorului** în rândul intervențiilor de transplant renal cu funcție întârziată a grefei a fost **semnificativ statistic**, mai mare în comparație cu cea a celor fără această disfuncție 2,1 (1-2,8) față de 1,3 (0,8-2), $p = 0,01$).

6. **Nivelul seric al sodiului donatorului** s-a corelat **semnificativ statistic** cu **vârsta donatorului** ($p = 0,02$), vârsta medie a donatorilor normonatremici fiind $52,9 \pm 13,3$ ani, pe când cea a celor **hipernatremici** $48,1 \pm 15,5$ ani.

7. **Nivelul seric al sodiului donatorului**, s-a corelat **semnificativ statistic** cu **timpul de ischemie rece** >12 ore ($p = 0,02$), procentul de intervenții de transplant renal cu timp ischemie rece >12 ore, fiind în cazul donatorilor normonatremici de 38,9%, iar în cazul celor hipernatremici semnificativ statistic mai mare – 54,3%.

8. Nu am identificat nicio diferență semnificativ statistică între prezența / absența funcției întârziate a grefei renale și vârsta, greutatea, prezența hipertensiunii arteriale și a diabetului zaharat, cauza decesului, nivelul seric mediu al sodiului, prezența hipernatremiei și administrarea tratamentului vasopresor ≥ 72 ore.

9. Nu am găsit nicio diferență semnificativă statistic între prezența/absența funcției întârziate a grefei renale și procentul de intervenții de transplant renal, cu timp de ischemie rece >12 ore, respectiv între prezența/absența funcției întârziate a grefei renale și durata medie a timpului de ischemie caldă.

10. Tipul de injurie cerebrală (TCC sau boală cerebrovasculară) nu s-a corelat semnificativ statistic cu apariția DGF.

II. Analiza de regresie logistică univariată și multivariată pentru identificarea factorilor de risc asociați cu DGF:

1. **Durata efectuării dializei pretransplant** a fost la limita semnificației statistice – model de analiză multivariată a hazardului proporțional Cox.

2. **Prezența insuficienței cardiace a receptorului**, identifică cu o precizie mai mare DGF, decât **valoarea creatininei donatorului** și **greutatea receptorului** (acuratețea 85,5%, CI 95% 79,84-90,07 vs. acuratețea 70%, CI 95% 63,14-76,26% vs. acuratețea 51%, CI 95% 43,95-58,12%) – prin analiza ariilor de sub curbele Roc.

3. **Creatinina donatorului, la un nivel de 2 mg/dl, identifică corect pe cei care vor dezvolta DGF** (sensibilitate de 51,61% și o specificitate de 73,37%) - nivel prag (*cut-off*).

4. **Greutatea receptorului la un nivel prag de 70 kg identifică corect pe cei care vor dezvolta DGF** (sensibilitate de 74,19% și o specificitate de 46,75%) - nivel prag (*cut-off*).

5. **Insuficiența cardiacă a receptorului identifică corect pe cei care dezvoltă funcție întârziată de grefă** (sensibilitate de 19,35% și o specificitate de 97,63%) – nivel prag (*cut-off*).

III. Analiza statistică comparativă între cele două loturi:

Lotul I – ianuarie-decembrie 2014

Lotul II – ianuarie 2015 – iulie 2016

1. Analiza statistică comparativă a celor două loturi, **s-a corelat semnificativ din punct de vedere statistic** cu **procentul de intervenții de transplant preemptiv** în lotul I, efectuându-se un procent semnificativ mai mare de intervenții de transplant preemptive (lotul I – 18,1%, lotul II – 1,2%, valoare $p < 0,001$).

2. Analiza comparativă între cele două loturi, **s-a corelat semnificativ din punct de vedere statistic**, cu **procentul donatorilor care au necesitat tratament vasopresor administrat ≥ 72 ore**, astfel un procent semnificativ mai mare de donatori a aparținut lotului I (lotul I-71,6%, lotul II-51,2%, valoare $p=0,003$).

3. Procentul donatorilor care au necesitat tratament vasopresor > 72 de ore, s-a corelat semnificativ din punct de vedere statistic, din analiza celor două loturi, astfel relația dintre cele două loturi și **procentul de donatori hipernatremici**, a fost **la limita semnificației statistice**, astfel un procent mai mare, la limita semnificației statistice, dintre donatori din lotul I au fost hipernatremici (lotul I-51,7%, lotul II-38,1%, $p = 0,06$).

4. Nici una dintre caracteristicile procedurii de transplant considerate (timpul de ischemie rece >12 ore, timpul de ischemie caldă, respectiv prezența funcției întârziate a grefei renale) nu s-au corelat din punct de vedere statistic cu distribuția pe loturi.

Extinderea studiului actual, ne-a permis urmărirea în timp a pacienților înrolați pentru pierderea ireversibilă a grefei, atât a pacienților cu funcție întârziată a grefei, cât și a celor cu funcție normală, la 4 și respectiv 5 ani; **37 de pacienți (18,5%) au dezvoltat disfuncție ireversibilă de grefă.**

IV. Analiza de regresie logistică univariată pentru pierderea ireversibilă a grefei renale la 4 și respectiv 5 ani:

1. **Apariția funcției întârziate a grefei post-transplant, s-a asociat semnificativ din punct de vedere statistic cu riscul de apariție a disfuncției ireversibile a grefei (14 (8,6%) vs. 17 (45,9%), $p < 0,001$).**

2. A existat o **diferență semnificativă** în ceea ce privește **greutatea donatorului**, între cele două grupuri: **pacienții care au pierdut funcția grefei în perioada de urmărire, au**

primit grefa de la un donator cu o greutate semnificativ mai mică comparativ cu cei care nu au dezvoltat disfuncție ireversibilă de grefă ($77,6 \pm 13$ vs. $73,4 \pm 9,6$ kg, $p = 0,06$)

3. Nivelul seric al creatininei donatorului a fost semnificativ mai mare, în grupul pacienților care au dezvoltat disfuncție ireversibilă de grefă în perioada de urmărire, comparativ cu grupul pacienților care nu au dezvoltat un astfel de eveniment ($1,3$ vs. $1,6$ mg/dl; $p = 0,06$).

4. Am identificat o diferență semnificativă statistic între cele două grupuri și în ceea ce privește valoarea Na seric, pacienții care au pierdut funcția grefei în perioada de urmărire au primit grefa de la un donator cu o valoare a Na seric semnificativ mai mare ($147,3 \pm 10,8$ vs. $143,6 \pm 11,4$ mEq/L, $p = 0,06$).

5. În ceea ce privește comorbiditățile donatorului, pacienții care au pierdut funcția grefei în perioada de urmărire au primit mai des grefa de la un donator cu HTA 62 (38%) vs. 20 (54,1%), $p = 0,07$.

6. Nu au fost înregistrate diferențe semnificative în ceea ce privește timpul de ischemie rece, timpul de ischemie caldă sau necesitatea suportului vasopresor între cele două grupuri.

V. Analiza de regresie logistică multivariată pentru pierderea ireversibilă a grefei renale la 4 și respectiv 5 ani:

1. Valoarea creatininei serice a donatorului a fost direct proporțională cu riscul de pierdere ireversibilă a funcției grefei renale. Fiecare creștere cu un $1,0$ mg/dL a valorii creatininei serice a fost asociată cu o creștere cu 49% (95% CI 1,04-2,15; $p = 0,02$) a riscului de disfuncție ireversibilă de grefă renală.

2. HTA a donatorului, a crescut riscul de apariție a disfuncției ireversibile de grefă în lotul nostru de două ori și jumătate (95% CI: 1,08-5,82; $p = 0,03$).

3. Funcția întârziată a grefei a fost identificată ca factorul de risc independent, cel mai puternic, în ceea ce privește apariția disfuncției ireversibile de grefă în lotul nostru (HR 8,11; 95% CI: 3,15-20,83; $p < 0,001$).

**Practic prezența funcției întârziate a grefei crește riscul
apariției disfuncției ireversibile de grefă de 8 ori!**

Bibliografie selectivă

1. Port FK, Wolfe RA, Mauger EA, et al: Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients. JAMA 270:1339, 1993.
2. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al: Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. N Engl J Med 341:1725, 1999.
3. Laupacis A, Keown P, Pus N, et al: A study of the quality of life and cost utility of renal transplantation. Kidney Int 50:235, 1996.
4. Sellers MT, Velidedeoglu E, Bloom RD, Grossman RA, Markmann JW, Naji A, Frank AM, Kass AB, Nathan HM, Hasz RD, Abrams JD, Markmann JF. Expanded-criteria donor kidneys: a single-center clinical and short-term financial analysis--cause for concern in retransplantation. Transplantation. 2004;78(11):1670.
5. Irish WD, Ilesley JN, Schnitzler MA, Feng S (2010) Brennan DC. A risk prediction model for delayed graft function in the current era of deceased donor renal transplantation. Am J Transplant 10:2279–2286
6. Daly PJ, Power RE, Healy DA, Hickey DP, Fitzpatrick JM, Watson RW. Delayed graft function: a dilemma in renal transplantation. BJU Int. 2005 Sep;96(4):498-501.
7. Nashan B, Abbud-Filho M, Citterio F. Prediction, prevention, and management of delayed graft function: where are we now? Clin Transplant. 2016 Oct;30(10):1198-1208.
8. Perico N, Cattaneo D, Sayegh MH, Remuzzi G. Delayed graft function in kidney transplantation. Lancet. 2004 Nov 13-19;364(9447):1814-27.
9. Al Otaibi T, Ahmadpoor P, Allawi AA, et al. Delayed Graft Function in Living-Donor Kidney Transplant: A Middle Eastern Perspective. Exp Clin Transplant. 2016 Feb;14(1):1-11.
10. Kayler LK, Garzon P, Magliocca J, Fujita S, Kim RD, Hemming AW, et al. Outcomes and utilization of kidneys from deceased donors with acute kidney injury. Am J Transplant 2009; 9: 367–373
11. Pallet N, Thervet E, Alberti C, et al. Kidney transplant in black recipients are African Europeans different from African Americans. Am J Transplant 2005; 5: 2682.

12. Amante AJ, Pinon-Barretto SC. The correlation of renal allograft weight to metabolic index ratios and glomerular filtration rate among living-unrelated kidney transplant patients: a crosssectional study. *Transplant Proc.* 2008;40(7):2313-2318.
13. Lee JH, Won JH, Oh CK. Impact of the ratio of graft kidney volume to recipient body surface area on graft function after live donor kidney transplantation. *Clin Transplant.* 2011;25(6):E647-655.
14. 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):705-709.
15. Cheung CY, Chan HW, Chan YH, Chau KF, Li CS. Impact of delayed graft function on renal function and graft survival in deceased kidney transplantation. *Hong Kong Med J.* 2010;16(5):378-382.
16. Pieringer H, Biesenbach G. Risk factors for delayed kidney function and impact of delayed function on patient and graft survival in adult graft recipients. *Clin Transplant.* 2005;19(3):391-398.
17. Chapal M, Le Borgne F, Legendre C et al. A useful scoring system for the prediction and management of delayed graft function following kidney transplantation from cadaveric donors. *Kidney Int.* 2014 Dec;86(6):1130-9.
18. A.S.M. Tanim Anwar, Jae-myeong Lee. Medical Management of Brain-Dead Organ Donors. *Acute and Critical Care* 2019 February 34(1):14-29.
19. Yarlagađa SG, Klein CL, Jani A. Long-term renal outcomes after delayed graft function. *Advances in chronic kidney disease* 2008; 15:248-56.
20. Yoo SW, Kwon OJ, Kang CM. Preemptive living-donor renal transplantation: outcome and clinical advantages. *Transplant Proc.* 2009 Jan;41(1):117-20.
21. Westphal GA, Caldeira Filho M, Vieira KD et al. Guidelines for potential multiple organ donors (adult). Part III: organ-specific recommendations. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2011 Dec;23(4):410-25.
22. Kusaka, Mamoru, Kawai, Akihiro, Iio, Shinji et al. Increased Serum Sodium Values in a Brain-Dead Donor Do Not Influence the Long-Term Kidney Function. *Transplantation*: July 2018 - Volume 102 - Issue - p S759–S760.
23. Kazemeyni SM, Esfahani F. Influence of hyponatremia and polyuria of brain-dead donors before organ procurement on kidney allograft function. *Urol J.* 2008 Summer;5(3):173-7.

24. Kwiatkowska E, Bober J, Ciechanowski K, Kędzierska K, Gołmbiewska E. Increased serum sodium values in brain-dead donor's influences its long-term kidney function. Transplant Proc. 2013 Jan-Feb;45(1):51-6.
25. Ergün M, Özdemir-van Brunschot DMD, Donders RART, Hilbrands LB, Hoitsma AJ, Warlé MC. Prolonged Duration of Brain Death was Associated with Better Kidney Allograft Function and Survival: A Prospective Cohort Analysis. Ann Transplant. 2019 Mar 15; 24:147-154.

**LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE REZULTATE ÎN URMA CERCETĂRII ȘTIINȚIFICE
DIN PROGRAMUL DE STUDII DOCTORALE**

1. Naționale

1.1. Articole publicate în reviste naționale recunoscute CNCSIS-B+

1. **Domnișor Liliana**, Negru I, Tacu D, Bucșa C, Gîngu C, Baston C, Hârza M, Manea I, Preda A, Ismail G, Sinescu I. - WARM ISCHEMIA TIME – A RISK FACTOR ASSOCIATED WITH DELAYED GRAFT FUNCTION IN DECEASED DONOR RENAL TRANSPLANTS – A SINGLE CENTER EXPERIENCE. Revista Română de Urologie, 2016, vol.15, nr.1, pag.33-37, ISSN: 1223-0650 (CNCSIS-B+486), indexată BDI – ProQuest și EBSCO – “CERO – Career profile: Romanian Researcher”, grant number POSDRU/159/1.5/S/135760.
2. **Domnișor Liliana**, D. Tacu, C. Bucșa, C. Țincu, C. Gîngu, C. Baston, M. Hârza, A. Preda, B. Sorohan, G. Ismail, I. Sinescu – STUDY OF RISK FACTORS FOR DELAYED GRAFT FUNCTION AFTER DECEASED DONOR RENAL TRANSPLANTATION. Revista Română de Urologie, 2018, vol.17, nr.4, pag.9-13, ISSN: 1223-0650 (CNCSIS-B+486), indexată BDI – ProQuest și EBSCO.
3. Himedan O., C. Gîngu, M. Hârza, C. Baston, A. Dick, D. Tacu, C. Țincu, E. Kerezsy, C. Dudu, A. Cucu, L. Brîndușe, I. Constantinescu, A. Moise, S. Najjar, M. Frangulea, **Domnișor Liliana**, I. Sinescu - COMPARATIVE ANALYSIS OF THE AUTOPERCEIVED HEALTH STATUS BEFORE AND AFTER RENAL TRANSPLANTATION USING THE SF-36 QUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRE. Revista Română de Urologie, 2016, vol.15, nr.3, pag.12-16, ISSN: 1223-0650 (CNCSIS-B+486), indexată BDI – ProQuest și EBSCO.

1.2. Lucrări științifice comunicate la manifestări naționale cu participare internațională și studii publicate în reviste de specialitate naționale recunoscute

1. Bucșa Cristina, Tacu Dorina, Hârza M, Manea I, Ștefan B, **Domnișor Liliana**, Daia Denise, Mitroi Iulia, Gherghiceanu Mihaela, Duțescu Monica, Caisân Rucsandra, Sinescu I - CORELAȚII CLINICO-PATOLOGICE ÎN REJETUL CRONIC UMORAL AL GREFEI RENALE. Al XIX-lea Congres al Asociației Române de Urologie ROMURO 2014, București 7-10 mai 2014. Rezumat publicat în Revista Română de Urologie, PM.8.4, 2014, vol.13, nr.2, pag.102-103. ISSN: 1223-0650. CNCSIS: B+486.
2. Tacu Dorina, Cristina Bucșa, Mihaela Gherghiceanu, **Domnișor Liliana**, Manea I, Ștefan B, Hârza M, Sinescu I - NEFROPATIA POLYOMA BK ÎN TRANSPLANTUL RENAL: ASPECTE HISTOLOGICE ȘI CLINICO-EVOLUTIVE. Al XIX-lea Congres al Asociației Române de Urologie ROMURO 2014, București 7-10 mai 2014. Rezumat publicat în Revista Română de Urologie, PM.8.3, 2014, vol.13, nr.2, pag.101. ISSN: 1223-0650. CNCSIS: B+486.
3. **Domnișor Liliana**, Cristina Bucșa, Corina Țincu, Iulia Negru, Eliza Burchiu, G. Ismail, A. Preda, S. Divan, Ruxanda Tulbure - FACTORII DE RISC PENTRU FUNCȚIA

ÎNTÂRZIATĂ A GREFEI ÎN TRANSPLANTUL RENAL DE LA DONATOR ÎN MOARTE CEREBRALĂ: EXPERIENȚA UNUI SINGUR CENTRU. Al 42-lea Congres al Societății Române de Anestezie și Terapie Intensivă, Sinaia, 11-15 Mai 2016. Romanian Journal of Anaesthesia and Intensive Care Supplement, 2016, ISSN 2392-7518, (CNCSIS-B+203) - POSTER

4. **Domnișor Liliana**, Dorina Tacu, A. Preda, G. Ismail, Ruxandra Divan, C. Gîngu, Denise Daia, Iulia Mitroi, Ruxanda Tulbure - WARM ISCHEMIA TIME - A RISK FACTOR ASSOCIATED WITH DELAYED GRAFT FUNCTION IN DECEASED DONOR RENAL TRANSPLANTS - A SINGLE CENTER EXPERIENCE. Al 42-lea Congres al Societății Române de Anestezie și Terapie Intensivă, Sinaia, 11-15 Mai 2016. Romanian Journal of Anaesthesia and Intensive Care Supplement, 2016, ISSN 2392-7518, (CNCSIS-B+203) - POSTER
5. Baston C., C. Gîngu, S.S. Margaritis-Guler, A. Omer, I. Manea, B. Hăineală, A. Preda, Oana Moldoveanu, C. Codoiu, V. Olaru, **Domnișor Liliana**, I. Sinescu - AUTOTRANSPLANTUL RENAL ÎN TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL DISPLAZIEI FIBROMUSCULARE RENALE – PREZENTARE DE CAZ. Al XXXII-lea Congres al Asociației Române de Urologie ROMURO 2016, București 8-11 iunie 2016. Rezumat publicat în Revista Română de Urologie, PM7.3, 2016, vol.15, nr.2, pag.93. ISSN: 1223-0650.CNCSIS: B+486.
6. Baston C., R. Vrabie, C. Gîngu, I. Manea, S.S. Guler Margaritis, C. Dudu, C. Codoiu, A.T. Preda, **Domnișor Liliana**, D. Teodorescu, I. Sinescu - PREDICTORII INDEPENDENȚI AI FUNCȚIEI GREFEI RENALE ÎNTÂRZIATE LA PACIENȚII TRANSPLANTAȚI CU TIMP DE ISCHEMIE RECE SUB 12 ORE. Al XXXIII-lea Congres al Asociației Române de Urologie ROMURO 2017, București 14-17 iunie 2017. Rezumat publicat în Revista Română de Urologie, PM11.1, 2017, vol.16, nr.2, pag.143. ISSN: 1223-0650.CNCSIS: B+486.

1.3. State of the art lectures – Invited speaker

1. Sinescu I, Hârza M, Gîngu C, Baston C, Manea I, Dorina Tacu, Eminee Kerezsy, **Domnișor Liliana**, Denise Daia - PEDIATRIC RENAL TRANSPLANTATION - *State of the art – Invited speaker*. Conferința Națională Interdisciplinară cu participare internațională "Cum diagnosticăm și cum tratăm bolile reno-urinare la copil", București, 20-22 Oct. 2016.
2. **Domnișor Liliana** - ANESTEZIA ȘI TERAPIA INTENSIVĂ ÎN TRANSPLANTUL RENAL - *State of the art – Invited Speaker*. Simpozionul Academiei Române: „Transplantul renal în UMF „Carol Davila” – 37 de ani de experiență, București 28 iunie 2017.
3. Sinescu I, Hârza M, Gîngu C, Baston C, Manea IF, Dorina Tacu, Corina Țincu, Eminee Kerezsy, Cristina Bucșa, **Domnișor Liliana** - TRANSPLANTUL RENAL PEDIATRIC. PARTICULARITĂȚI ALE IMUNOSUPRESIEI LA COPIL - *State of the art lecture – Invited speaker*. Conferința Națională “Actualități și interdisciplinaritate în boala cronică la copil”, București, 24-27 Oct. 2018.

2. Internațională

2.1. Articole publicate în reviste internaționale recunoscute ISI

1. Hârza M, Baston C, Preda A, Olaru V, Gener I, **Domnișor Liliana**, Daia D, Mitroi I, Baston MO, Sinescu I - IMPACT OF URETERAL STETING ON UROLOGICAL COMPLICATIONS AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION SURGERY: A SINGLE-CENTER EXPERIENCE. Transplantation Proceedings, 2014, vol.46, issue 10, pag.3459-3462. ISSN: 0041-1345. Impact factor=0,952
<http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2014.08.051>

2.2. Lucrări prezentate la congrese internaționale și studii apărute în reviste de specialitate de circulație internațională recunoscute și cotate ISI

1. Bucșa C., G. Stefan, D. Tacu, C. Baston, Hârza M, G. Mirecescu, **Domnișor Liliana**, I. Sinescu - RISK FACTORS ASSOCIATED WITH DECREASING GRAFT FUNCTION IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS. World Transplant Congress, San Francisco, USA, 26-31 Jul. 2014. Transplantation, 98 (suppl. 1), p.475, A267, ISSN: 0041-1337. Online ISSN: 1534-0608, Impact factor=3,781. American Journal of Transplantation, abstract A267, Vol.14, suppl. 3, pag.475, ISSN: 1600-6135. Impact factor=6,190
2. Himedan A.O., Gîngu C., Harza M., Baston C., Dick A., Tacu D., Tincu C., **Domnișor Liliana**, Sinescu I. - ALTERING THE QUALITY OF LIFE THROUGH KIDNEY TRANSPLANTATION. EAU 19th Central European Meeting, Vienna, Austria, 9-10 May 2019. European Urology Supplements, May 2019; vol.18, issue 2, pag. E2351, ISSN: 1569-9056. Impact factor=2,585

Contracte de cercetare

1. Membru în grup țintă – doctoranzi

Cod Contract Proiect: POSDRU/159/1.5/S/135760 (SMIS: 50701)

Titlul proiectului de cercetare: „**CERO – Profil de carieră: Cercetător român**”

Proiect cofinanțat din Fondul Social European prin POSDRU, 2007-2013

Axa prioritară 1: „Educația și formarea în sprijinul creșterii economice și dezvoltării societății bazate pe cunoaștere”

Domeniul major de intervenție 1.5: „Programe doctorale și post-doctorale în sprijinul cercetării”

Beneficiar: Universitatea de Medicină și Farmacie “Carol Davila”, București

2. Formator

Cod Contract Proiect: POSDRU/186/3.2/S/155295 (SMIS: 50701)

Titlul proiectului de cercetare: „**Dezvoltarea competențelor în transplant**”

Proiect cofinanțat din Fondul Social European prin POSDRU 2007-2013,
09.02.2015-31.12.2015

Axa prioritară 3: „Creșterea adaptabilității lucrătorilor și a întreprinderilor”

Domeniul major de intervenție 3.2: „Formare și sprijin pentru întreprinderi și angajați pentru promovarea adaptabilității”

Titlul curs: “Îngrijirea post-operatorie imediată a pacientului cu transplant renal”

Beneficiar: Academia de Științe Medicale