

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
MEDICINĂ**



***Evaluarea factorilor clinici și paraclinici implicați în
monitorizarea funcției grefei renale la pacienții
transplantați renal***

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF.UNIV.DR. BĂDĂRĂU IOANA ANCA

Student-doctorand:

VRABIE RADU TIBERIU

2019

CUPRINS

LISTA CU ABREVIERI

INTRODUCERE

PARTEA GENERALĂ

- STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII ÎN DOMENIU –

PARTEA SPECIALĂ

- CONTRIBUȚII PERSONALE -

1. IPOTEZA ȘI OBIECTIVELE GENERALE.....	4
2. METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII.....	5
3. REZULTATE.....	10
4. DISCUȚII.....	21
5. CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE.....	30
6. ORIGINALITATE ȘI CARACTERUL INOVATOR.....	34

BIBLIOGRAFIE

LISTA DE ABREVIERI

CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CMV	Citomegalovirus
DCD	Donors after Cardiac Death
DMC	Donator aflat în Moarte Cerebrală
DV	Donator Viu
eRFG	Rata de Filtrare Glomerulară Estimată
eRFG _{Cr}	Rata de filtrare glomerulară estimată pe baza nivelului seric al creatininei
eRFG _{Cys}	Rata de filtrare glomerulară estimată pe baza nivelului seric al cystatin C
HLA	Human Leukocyte Antigens
HTA	Hipertensiune arterială
IC95%	Interval de confidență 95%
IMC	Indice de Masă Corporală
IQR	Interquartile Range
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
KDPI	Kidney Donor Profile Index
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MM	Mismatch
OPTN	Organ Procurement and Transplantation Network
OR	Odds Ratio
RFG	Rata Filtrării Glomerulare
ROC	Receiver Operator Curve
RPN	Raport de Probabilitate Negativă
RPP	Raport de Probabilitate Pozitivă
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TIC	Timp de Ischemie Caldă
TIR	Timp de Ischemie Rece
VHB	Virus hepatic B
VHC	Virus hepatic C
VPN	Valoare Predictivă Negativă
VPP	Valoare Predictivă Pozitivă

INTRODUCERE

Transplantul renal este considerat la ora actuală tratamentul de elecție în cazul pacienților aflați în stadiul final al bolii renale cronice, reprezentând una dintre marile inovații ale secolului XX. În ultimii 50 de ani a devenit o practică curentă la nivel mondial, fiind considerată cea mai eficientă terapie din punct de vedere cost-beneficiu.

Conform Global Observatory on Donation and Transplantation, transplantul de organe se practică în cel puțin 110 state, iar statisticile acestei organizații indică un număr total de 135860 de transplanturi de organe efectuate la nivel mondial în anul 2016, dintre care majoritatea au fost transplanturi renale 89 823. La nivel european în 2016 s-au efectuat 26 726 de transplanturi renale cu grefe provenite de la toate categoriile de donatori, iar majoritatea grefelor au provenit de la donatori aflați în moarte cerebrală.

La momentul actual statisticile indică faptul că numărul transplanturilor renale este în creștere, dar cu toate acestea se estimează că sunt efectuate mai puțin de 10% din numărul total de transplanturi necesare la nivel mondial[1].

Provocările actuale ale donării de organe și a transplantului renal sunt reprezentate de deficitul de organe, calitatea grefelor recoltate și a decalajelor dintre programele naționale de recoltare și a celor de transplant[2].

Evaluarea donatorilor cuprinde efectuarea unui set de investigații atât bioumorale cât și imagistice cu scopul de a determina funcția și anatomia grefelor renale. De asemenea profilul complet al donatorului cuprinde și evaluarea tarelor asociate ce pot determina degradarea funcției grefei renale post-transplant.

În prezent, pentru evaluarea calității grefelor renale de la donator aflat în moarte cerebrală a fost elaborat de către cercetătorii americani un scor ce permite estimarea evoluției grefei renale post-transplant. Scorul KDPI (Kidney Donor Profile Index) are rolul de estima riscul relativ de pierdere a funcției grefei renale post-transplant și cuprinde 10 criterii : vârstă, înălțimea, greutatea, etnia/rasa, istoric personal de hipertensiune și diabet zaharat, cauza morții cerebrale, nivelul seric al creatininei, statusul infecției cu virus hepatic C și îndeplinirea criteriilor de acceptare a donatorului aflat în moarte cerebrală. Valorile ridicate ale scorului KDPI sunt asociate cu o calitate inferioară a grefelor renale. Fiecare dintre criteriile cuprinse în cadrul scorului KDPI reprezintă factori de risc pentru deprecierea funcției grefei renale post-transplant[3,4,5].

La momentul actual evaluarea funcției grefei renale post-transplant este efectuată, în majoritatea centrelor de transplant renal, prin estimarea ratei filtrării glomerulare pe baza nivelului seric al creatininei, folosind bineînțeles formule de calcul specifice.

În literatura de specialitate sunt descrise mai multe ecuații de estimare a RFG pe baza valorii serice a creatininei, însă cele mai folosite ecuații de estimare a RFG_{Cr} , la nivel internațional, sunt: CKD-EPI, MDRD și Cockcroft-Gault. Conform studiilor actuale formula de calcul CKD-EPI pentru estimarea ratei filtrării glomerulare prezintă cel mai înalt grad de acuratețe, în comparație cu ecuațiile MDRD sau Cockcroft-Gault, fiind folosită în majoritatea centrelor de transplant renal[6,7].

Limitarea majoră a ecuațiilor de estimare a RFG pe baza valorii serice a creatininei este reprezentată de variația producerii endogene de creatinină, fapt ce duce la scăderea preciziei estimării. În acest context se impune utilizarea unui test de confirmare: măsurarea clearance-ului urinar al creatininei, estimarea ratei filtrării glomerulare pe baza nivelului seric al cystatin C, utilizarea ecuației creatinină-cystatin C de estimare RFG sau măsurarea clearance-ului urinar al unui marker al filtrării exogen (gold standard), cu scopul de a indica cât mai precis valoarea reală a RFG[8-10].

Cystatin C este un aminoacid cu greutate moleculară mică ce este produsă de toate celulele nucleate ale organismului, având o rată de producție constantă. Particularitatea majoră a acestei molecule este reprezentată de capacitatea de a nu fi reabsorbită la nivel renal, dar metabolizată la nivel tubular. Această particularitate contraindică folosirea măsurării directe a clearance-ului urinar și susține utilizarea valorii serice a cystatin C ca marker endogen al filtrării glomerulare, superior creatininei serice[11].

În cazul pacienților transplantați renal, în literatura de specialitate este menționată superioritatea ecuațiilor de estimare a ratei filtrării glomerulare bazate pe nivelul seric al cystatin C față de ecuațiile ce utilizează valoarea serică a creatininei[12].

Conceptul acestei teze de doctorat este reprezentat de îmbunătățirea metodelor de monitorizare a funcției grefei renale post-transplant care să permită identificarea precoce a degradării funcției grefei renale și identificarea factorilor determinanți ai ratei de filtrare glomerulară.

Obiectivul major al tezei de doctorat este reprezentat de identificarea factorilor clinici și paraclinici specifici pacienților transplantați renal, cu valoare predictivă pentru aspectele patologice nefavorabile – degradarea funcției grefei renale post-transplant.

Obiectivele specifice sunt reprezentate de :

1. Descrierea și analiza caracteristicilor clinico-biologice ale populației studiate.
2. Analiza și identificarea parametrilor clinico-biologici asociați cu prognostic nefavorabil post-transplant (degradarea funcției grefei renale).
3. Analiza și identificarea factorilor de risc asociați cu scăderea ratei filtrării glomerulare sub 60 ml/min/1,73m²

PARTEA GENERALĂ

- STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII ÎN DOMENIU –

Transplantul de organe reprezintă una dintre marile inovații ale secolului XX, ce a dus la creșterea speranței de viață și a calității vieții pacienților cu insuficiență de organ, devenind în ultimii cincizeci de ani o practică curentă la nivel mondial și cea mai eficientă terapie din punct de vedere cost – beneficiu în cazul pacienților aflați în stadiul final al BRC. Transplantul de organe poate fi considerat o opțiune terapeutică, cum este în cazul BRC, sau unica soluție terapeutică în cazul pacienților aflați în stadiul final al insuficienței hepatice, cardiace sau pulmonare [13].

Partea generală este divizată în patru capitole principale și are ca principal scop descrierea stadiului actual al cunoașterii în domeniul transplantului renal.

Primul capitol „Aspecte generale – transplant renal” cuprinde definirea bolii renale cronice, stadializării BRC și expunerea variantelor terapeutice pentru pacienții aflați în stadiul final al BRC. De asemenea acest capitol cuprinde o amplă evaluare a variantelor terapeutice și comparația tratamentelor de substituție a funcției renale (hemodializa, dializa peritoneală și transplantul renal), cu evidențierea superiorității beneficiilor socio-economice ale transplantului renal.

În acest capitol sunt descrise comparativ datele statistice referitoare la situația actuală privind donarea de organe de la nivel național, european și mondial, cu evidențierea limitărilor datorate de deficitul de organe, calitatea grefelor recoltate și a decalajelor dintre programele naționale de recoltare și a celor de transplant

În al doilea capitol, „Donarea de organe – caracteristici generale” sunt descrise principalele caracteristici ale donării de organe ce cuprind definirea tipurilor de donatori și a criteriilor de stabilire a calității de donator, prezentarea protocoalelor de selecționare a perechilor donator-receptor în funcție de compatibilitatea histologică și de tehnicile actuale

de efectuare a crossmatch-ului. Tot în cadrul acestui capitol sunt amplu definiți timpii de ischemie (caldă, rece), conform ghidurilor actuale și definit impactul acestora asupra calității grefei renale.

Capitolul trei „Aspecte chirurgicale ale donării de organe și a transplantului renal” cuprinde o evaluare a literaturii de specialitate cu identificarea și definirea tehnicilor chirurgicale specifice atât donării de grefe renale cât și a transplantului renal propriu-zis. De asemenea sunt definite principalele complicații chirurgicale post-transplant care pot fi implicate în apariția disfuncției grefei renale după implantare.

În ultimul capitol al părții generale sunt prezentate pe larg metodele actuale de monitorizare a funcției grefei renale. De asemenea sunt definiți markerii filtrării glomerulare și ecuațiile de estimare a RFG pe baza nivelului seric al celor doi markeri ai filtrării utilizați în cadrul studiului actual (creatinina și cystatin C).

Capitolul patru cuprindem o analiză comparativă a literaturii de specialitate referitoare la acuratețea formulelor de estimare a RFG pe baza, atât a nivelului seric al creatininei cât și al cystatin C seric. Sunt definite astfel metodele de estimare a RFG utilizate la ora actuală în practica medicală.

De asemenea acest capitol cuprinde expunerea ghidurilor actuale de management post-transplant a pacienților ce beneficiază de transplant renal, ca variantă de substituție a funcției renale, cu evidențierea protocolului de monitorizare a funcției grefei renale pe termen scurt și lung.

PARTEA SPECIALĂ

- CONTRIBUȚII PERSONALE -

1. IPOTEZA ȘI OBIECTIVELE GENERALE

Obiectivul general al tezei de doctorat a constat în evaluarea caracteristicilor epidemiologice, clinice și paraclinice a funcției renale la pacienții transplantați renal și identificarea unor posibile corelații între diverși factori clinici, paraclinici și markeri ai estimării RFG, cu impact asupra evoluției și prognosticului pacientului transplantat renal.

În vederea studiului și îndeplinirii obiectivului general am încercat să răspundem la următoarele întrebări:

1. Pot fi identificate particularități antropometrice, clinice și paraclinice la pacienții transplantați renal ?

2. Se pot identifica corelații între factorii clinici, paraclinici și markerii estimării RFG?
3. Pot fi identificați factori de risc asociați cu $\text{RFG} < 60\text{ml/min/1,73m}^2$ în perioada precoce post-transplant renal, în cazul pacienților transplantați cu grefă de la donator viu?
4. Pot fi identificați factori de risc asociați cu $\text{RFG} < 60\text{ml/min/1,73m}^2$ în perioada precoce post-transplant renal, în cazul pacienților transplantați cu grefă de la donator cadavru?
5. Poate fi identificată capacitatea de predicție a factorilor studiați în evaluarea funcției grefei renale post-transplant?

2. METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII

În cadrul acestei teze de doctorat a fost realizat un studiu de cohortă, prospectiv, observațional, non-intervențional.

Studiul a inclus un număr de 44 de pacienți transplantați renal în cadrul Centrului de Uronefrologie și Transplant Renal al Institutului Clinic Fundeni.

În vederea înrolării pacienților în studiu a fost elaborat un protocol de studiu și un formular de consimțământ informat al pacientului pentru participare la un proiect de cercetare. Protocolul de studiu și formularul de consimțământ informat au obținut avizul Consiliului de Etică al Institutului Clinic Fundeni și al Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila”.

Perioada de monitorizare a pacienților înrolați în studiu, după semnarea consimțământului informat, a fost de 6 luni, timp în care au fost evaluați lunar.

Parametri analizați

În cadrul studiului au fost analizați parametrii specifici donatorului, receptorului, histocompatibilității donator-receptor, tehnicii chirurgicale, tratamentului imunosupresor, grefei renale și timpilor de ischemie. Astfel au fost analizați următorii parametrii clinici și paraclinici atât pre- cât și post-transplant renal:

- a. Parametrii specifici donatorului: vârstă, gen, greutate, înălțime, IMC, valoarea serică a creatininei, prezența anumitor factori de risc (HTA, diabet zaharat sau infecția cu VHC), cauza morții cerebrale și calcularea scorului KDPI (în cazul donatorilor cadavru).
- b. Parametrii specifici receptorului: mediu de proveniență, vârstă, gen, greutate, înălțime, IMC, patologii asociate (HTA, diabet zaharat), Obiceiuri habituale (statusul

de fumător sau nefumător), patologia de bază a bolii renale cronice, perioada de efectuare a hemodializei pre-transplant, prezența unei patologii infecțioase (VHB, VHC).

- c. Parametrii specifici histocompatibilității donator-receptor: crossmatch și mismatch HLA, grup de sânge și Rh.
- d. Parametrii specifici tratamentului imunosupresor: de inducție și de menținere
- e. Parametrii specifici grefei renale: greutatea grefei renale, lungimea grefei renale, tipul grefei renale (stângă sau dreaptă).
- f. Parametrii specifici perioadei de ischemie a grefei renale: timpul de ischemie rece și de ischemie caldă.
- g. Parametrii specifici tehnicii chirurgicale: durata intervenției chirurgicale, tipul de anastomoză arterială și venoasă, tipul de ureteroneocistostomie, complicații post-operatorii.
- h. Parametrii specifici evoluției post-transplant renal a receptorului: glicemie, colesterol total, trigliceride și hemoglobină, RFG estimată în baza valorilor serice ale creatininei și a cystatin C, valoarea serică a creatininei și a cystatin C, rejetul acut de grefă, episoade infecțioase post-transplant, durata spitalizării.

Indicatorii antropometrici au fost evaluați individual atât în cazul donatorilor (viu-înruși sau cadavru), cât și în cazul receptorilor:

- Date demografice: vârsta și mediul de proveniență (rural sau urban) -anamnestic.
- Evaluarea obiceiurilor habituale : statusului de fumător sau nefumător.
- Evaluarea istoricului personal de HTA sau diabet zaharat.
- Date clinice: determinarea greutateii, înălțimii, indicelui de masă corporală și clasificarea atât a donatorilor cât și a receptorilor în funcție de valoarea IMC calculată conform World Health Organization (WHO).

a. Parametrii specifici donatorului

În cazul donatorilor cadavru a fost calculat scorul KDPI ce reprezintă procentual riscul relativ de pierdere a funcției grefei renale post-transplant (scorul KDPI fiind specific grefelor provenite de la donatori aflați în moarte cerebrală sau fără funcție cardiacă - non heart beating). Scorul KDPI a fost calculat pe baza anumitor caracteristici ale donatorului cadavru, conform OPTN (Organ Procurement and Transplantation Network).

b. Parametrii specifici receptorului

Patologia de bază ce a dus la dezvoltarea bolii renale cronice a receptorului a fost analizată din istoricul patologic personal și clasificată, în funcție de frecvență, astfel: glomerulopatii, nefropatii tubulointerstiționale, diabet zaharat, altele sau necunoscută.

În cazul pacienților ce au efectuat tratament de substituție a funcției renale (hemodializă) pre-transplant a fost notată perioada de la momentul începerii hemodializei și până la momentul transplantului renal (luni), iar în cazul pacienților transplantați preemptiv această perioadă a fost notată cu 0. Testele pentru depistarea infecției cu VHB, VHC sau CMV au fost efectuate din sângele venos periferic cu ajutorul aparatului ABBOTT LABS ARCHITECT i2000 Immunoassay Analyzer.

c. Parametrii specifici histocompatibilității donator-receptor

Pentru evaluarea histocompatibilității perechii donator-receptor au fost identificat din sângele periferic grupul și Rh-ul atât al donatorului cât și al receptorului fiind selecționate perechile cu același grup de sânge. Crossmatch-ul (depistarea anticorpilor citotoxici (anti-HLA)) și fenotiparea HLA (HLA-A, HLA-B, HLA-DR) a fost efectuată prin metoda LUMINEX cu ajutorul aparatului LABScan™ 100 System. Au fost evaluat număr de mismatch-uri HLA total și individual : HLA-A, HLA-B, HLA-DR. În funcție de numărul total de mismatch-uri (MM) pacienți au fost împărțiți în trei categorii (≤ 3 MM, 4 MM sau 5MM). Numărul de mismatch-uri specifice HLA-A, HLA-B, HLA-DR au fost divizate astfel: 0 MM, 1MM sau 2MM.

d. Parametrii specifici tratamentului imunosupresor:

Au fost analizate schemele de tratament imunosupresor atât de inducție cât și de menținere post-transplant renal.

e. Parametrii specifici grefei renale

Au fost măsurate atât greutate cât și lungimea tuturor grefelor renale cu ajutorul unor dispozitive standard sterile (cântar electronic, metru liniar) și exprimate în grame (gr) și respectiv centimetri (cm).

f. Parametrii specifici perioadei de ischemie a grefei renale

Timpii de ischemie au fost preluați din protocoalele operatorii, iar valorile acestora au fost exprimate în minute.

g. Parametrii specifici tehnicii chirurgicale

Au fost extrase din protocoalele operatorii următorii parametrii: durata intervenției chirurgicale de transplant renal, tipul de anastomoză vasculară (arterială și venoasă), tipul de ureteroneocistostomie .

h. Parametrii specifici evoluției post-transplant renal a receptorului

Durata spitalizării post-transplant renal a fost exprimată în zile și calculată din foile de observație a fiecărui pacient transplantat. Rejetul acut a fost definit ca rejetul de grefă apărut după 3 luni post-transplant renal și înregistrat în baza de date a studiului.

Indicatorii paraclinici specifici evoluției post-transplant renal a receptorului au cuprins următoarele teste:

- A. Teste hematologice: dozarea hemoglobinei a fost obținută din sângele venos obținut prin puncție venoasă periferică, cu ajutorul aparatului XT 2000I™ Sysmex Europe GmbH®
- B. Teste biochimice: dozarea creatininei serice, glicemiei, colesterolului total și trigliceridelor a fost obținută din sângele venos periferic cu ajutorul aparatului Konelab 60I Prime™ Thermo FisherScientific™

Dozarea cystatin C seric a fost efectuată cu ajutorul aparatului EUROLyser CUBE, iar valorile returnate au fost exprimate în mg/l pentru cystatin C seric și ml/min/1,73m² pentru eRFG_{Cys}. Metoda de determinare a valori serice a cystatin C utilizată de EUROLyser CUBE este reprezentată de *latex enhanced immunoturbidimetric assay*, procedeu ce include măsurarea fotometrică (cu o lungime de undă de 700nm) a gradului de turbiditate produs de aglutinare, care este proporțional cu cantitatea de cystatin C din serul analizat, exprimând astfel valoarea serică a cystatin C. Rata filtrării glomerulare a fost estimată pe baza nivelului seric al creatininei și cystatinC cu ajutorul următoarelor formule: pentru eRFG_{Cr} a fost utilizată formula CKD-EPI, iar pentru eRFG_{Cys} a fost utilizată formula DakoCytomation.

Determinarea valorilor glicemie, colesterolului total, trigliceridelor și a hemoglobinei au fost efectuate conform următorului protocol de monitorizare:

- pre-transplant
- la 24 de ore post-transplant
- lunar până la 6luni

Dozarea creatininei serice, a cystatin C seric și calcularea ratei filtrării glomerulare estimată pe baza celor doi markeri endogeni (conform formulelor descrise anterior) au fost efectuate conform următorului protocol de monitorizare:

- la 24 de ore post-transplant
- lunar până la 6 luni

Analiza statistică

Interpretarea statistică a datelor obținute a fost realizată cu ajutorul programelor IBM SPSS Statistics 20.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) și Microsoft Excel 2010® pentru Windows.

Analiză statistică descriptivă

Variabilele binare (discontinue) au fost exprimate ca procent (%). Variabilele continue normal distribuite au fost exprimate ca medie $\pm$ deviație standard. Variabilele continue anormal distribuite au fost exprimate ca mediană și quartile (IQR – Interquartile Range).

Analiză statistică de comparație

Pentru comparația variabilelor binare (discontinue) a fost folosit testul χ^2 (chi-square sau hi-pătrat). Pentru comparația variabilelor continue normal distribuite a fost folosit testul t Student. Pentru comparația variabilelor continue anormal distribuite a fost folosit testul Mann-Whitney U test.

Analiză statistică de corelație

A fost analizată corelația dintre factorii clinico-biologici analizați și valoarea serică a markerilor endogeni ai filtrării glomerulare (creatinină și cystatin C) cu ajutorul următoarelor coeficiente de corelație: coeficientul Spearman și coeficientul Point Biserial Correlation. Probabilitatea „p” de respingere a ipotezei nule considerată pragul de semnificație statistică a fost stabilit la 0,05. Astfel au fost considerate semnificativ statistic valorile $p < 0,05$. În ceea ce privește puterea (tăria) de corelație (asociere) dintre variabilele studiate, aceasta a fost divizată în trei categorii în funcție de valoarea „r”: slabă ($|r| < 0,3$), moderată ($0,3 \leq |r| \leq 0,7$) și puternică ($|r| > 0,7$).

Analiza statistică a factorilor de risc

Pentru a studia asocierea concomitentă a mai multor factori cu prognosticul nefavorabil post-transplant al funcției grefei renale a fost utilizată analiza de tip regresie logistică multivariată, ce a inclus doar variabilele (factorii) care s-au asociat semnificativ statistic cu prognosticul nefavorabil al funcției grefei renale în cadrul analizei logistice de regresie univariată. Rezultatele au fost exprimate ca odds ratio (OR) cu un interval de confidență de 95% (IC95%).

Analiza statistică de predicție a factorilor de risc

Analiza statistică de predicție a factorilor de risc identificați în cadrul analizei multivariate a inclus evaluarea următorilor parametrii cu un interval de confidență de 95% (IC95%): Sensibilitate, specificitate, RPP, RPN, VPP și VPN.

3. REZULTATE

ANALIZA DESCRIPTIVĂ A LOTULUI STUDIAT

Populația studiată a cuprins 44 de pacienți transplantați renal, iar vârsta medie a receptorilor a fost de $38,3 \pm 12$ ani, cu o pondere de 65,9% a genului masculin (29 de pacienți). Majoritatea receptorilor au provenit din mediul urban 56,8% (25 de pacienți). Greutatea medie a receptorilor a fost de $74,9 \pm 12,9$ kilograme și înălțimea medie de $172,9 \pm 9,5$ centimetri, iar indicele de masă corporală mediu a fost de $24,8 \pm 3,4$ kg/m².

În ceea ce privește obiceiurile habituale, 31,8% dintre receptori (14 pacienți) au fost fumători activi la momentul transplantului renal. Dintre patologiiile asociate ale receptorilor, pre-transplant, diabetul zaharat a fost identificat în 4,5% din cazuri, iar 47,7% dintre receptori (21 de pacienți) au fost hipertensivi la momentul transplantului renal.

În cadrul studiului au fost transplantați pacienți ce se aflau în stadiul final al BRC și care au prezentat diferite patologii de bază ce au dus la apariția și progresia insuficienței renale. Astfel principala patologie de bază a BRC în rândul receptorilor a fost reprezentată de glomerulopatii 43,2% (19 pacienți), urmată de patologii necunoscute 29,6% (13 pacienți) și de nefropatii tubulointerstițiale 15,9% (7 pacienți). Din numărul total de pacienți al lotului studiat, 95,5% dintre receptori (42 de pacienți) s-au aflat la primul transplant renal și 2 receptori au fost transplantați pentru a doua oară. Majoritatea receptorilor 77,3% (34 de pacienți) au efectuat hemodializă pre-transplant, iar durata mediană de dializă a fost de 9 luni (IQR: 1,25 – 23,25). În cadrul studiului au fost incluși și pacienții transplantați preemptiv, atât de la donator cadavru cât și de la donator viu, care au reprezentat 22,7% (10 pacienți) din numărul total de pacienți studiați.

Majoritatea grefelor renale au provenit de la donatori cadavru 52,3% (23 de pacienți), iar vârsta medie a donatorilor a fost de $47,7 \pm 15,7$ ani. Din numărul total de donatori (cadavru sau viu-înruși), 65,9% (29 de pacienți) au fost de gen feminin. În cadrul studiului au fost prelevate grefe renale doar de la donatori viu-înruși, iar din numărul total de donatori vii 95,2% (20 pacienți) au fost rude de gradul I cu receptorii pereche.

Treizece (29,5%) donatori au fost hipertensivi, 13,6% au avut diabet zaharat tip II și valoarea medie a indicelui de masă corporală a fost de $24,5 \pm 3,6$ kg/m². Valoarea mediană a creatininei serice a donatorilor a fost de 0,9 (IQR: 0,7 – 1,2).

În cadrul studiului a fost calculat scorul KDPI, iar 43,5% (10 pacienți) dintre donatori au avut scorul mai mare de 85%.

În cadrul grupului studiat grupa de sânge cea mai frecventă a fost reprezentată de AII 54,5%(24 de pacienți), urmată de grupa de sânge OI care s-a regăsit în rândul a 29,5% (13 pacienți) dintre receptori. Numărul de mismatch-uri HLA total a fost exprimat procentual și majoritatea perechilor donator-receptor 79,5% (35 pacienți) au avut numărul de mismatch-uri ≤ 3 . În cea ce privește numărul de mismatch-uri HLA-A,HLA-B și HLA-DR majoritatea perechilor donator-receptor au prezentat 1 MM, 70,5%(31 de perechi)pentru HLA-A, 65,9% (29 de perechi)pentru HLA-B și 59,1% (26 de perechi) pentru HLA-DR.

Greutatea medie a grefelor renale a fost de $187,7 \pm 46,8$ grame, iar lungimea medie a fost $10,9 \pm 0,9$ centimetri. În cadrul studiului au fost grefate majoritar (54,5%) grefe renale drepte ce au provenit atât de la donatori cadavru cât și donatori viu-înrușiți.

Au fost analizați timpul de ischemie caldă (TIC) și timpul de ischemie rece (TIR) ce au prezentat o valoare mediană de 30,5 minute (IQR:28,2 – 35), respectiv de 375 minute (IQR:101,5 – 1056) pentru TIR.

Majoritatea grefelor renale au fost transplantate la nivelul fosei iliace drepte, în 90,9% (40 de pacienți) din cazuri anastomoza venoasă a fost efectuată la nivelul venei iliace externe drepte. În 88,6% (39 de pacienți) din cazuri anastomoza arterială a fost efectuată la nivelul arterei iliace interne drept. În 72,7% (32 pacienți) de cazuri ureterneocistostomia a fost efectuată prin tehnica Lich-Gregoir, urmată de tehnica Nipple-Split care a fost folosită în 15,9% (7 pacienți) din cazuri. Timpul mediu de efectuare a transplantului renal (durata intervenției chirurgicale) a fost de $174,7 \pm 21,7$ minute.

Valoarea medie a glicemie pre-transplant a fost de $92,3 \pm 3,8$ mg/dl și a prezentat o ușoară scădere la 1 lună post-transplant $88 \pm 36,5$ mg/dl. La 3 luni post-transplant valoarea medie a glicemiei a fost de $92,2 \pm 27,4$ mg/dl, menținându-se relativ constantă până la 6 luni post-transplant când valoarea medie a fost de $91 \pm 29,5$ mg/dl.

Evaluarea valorilor serice a colesterolului total a indicat o valoare medie de $186 \pm 45,7$ mg/dl pre-transplant, cu o ușoară creștere a valorii medii $197,8 \pm 45,4$ mg/dl la 1 lună post-transplant. La 3 luni și 6 luni post-transplant au fost raportate valori medii ale colesterolului total seric de $171,1 \pm 47,5$ mg/dl și respectiv de $174,3 \pm 41,2$ mg/dl, observându-se o scădere a valorii colesterolului seric total sub valoarea pre-transplant.

În cazul trigliceridelor valoarea medie pre-transplant a fost de $174,9 \pm 95,8$ mg/dl, iar la 1 lună post-transplant a fost de $210,2 \pm 94,7$ mg/dl. La 3 și 6 luni post-transplant valoarea medie a trigliceridelor a prezentat o scădere sub valoarea medie pre-transplant și a fost de $153,3 \pm 66,1$ mg/dl, respectiv $151,3 \pm 60,4$ mg/dl. Valoarea medie a hemoglobinei pre-

transplant a fost de $11,6 \pm 1,4$ g/dl, valoare ce a fost aproximativ egală cu cea de la 1 lună post-transplant $11 \pm 1,8$ g/dl. A fost notată o creștere a valori medii a hemoglobinei la 3 și 6 luni post-transplant, $12,2 \pm 2,1$ g/dl și respectiv $12,9 \pm 2,3$ g/dl.

În vederea evaluării funcției greței renale au fost colectate în dinamică valorile serice ale creatininei și a cystatin C pe baza cărora a fost estimată rata filtrării glomerulare.

Valoarea mediană a creatininei serice măsurată în primele 24 de ore post-transplant a fost de 3,9 mg/dl (IQR:2,1 – 6,4), iar la 1 lună a fost de 1,8 mg/dl (IQR:1,3 – 2,3). La 3 și 6 luni post-transplant valoarea mediană a creatininei serice a prezentat o scădere lentă și a fost de 1,6 mg/dl (IQR:1,3 – 2,3), respectiv 1,4 mg/dl (IQR:1,2-1,9).

În ceea ce privește valoarea mediană a RFG estimat, aceasta a fost de 17,2 ml/min/1,73m² (IQR:9,8-32,4) la 24 de ore post-transplant și de 42,8 ml/min/1,73m² (IQR:31,8-59,3) la 1 lună post-transplant. Valoarea mediană a RFG estimat a fost de 47,4 ml/min/1,73m² (IQR:38,9-65,7) la 3 luni și de 54,4 ml/min/1,73m² (IQR:37,5-70,4) la 6 luni post-transplant.

În cazul nivelului seric al cystatin C, valoarea mediană a fost de 2,4 mg/l (IQR:1,8-3,9) la 24 de ore post-transplant și de 2 mg/l (IQR:1,5-2,6) la 1 lună post-transplant. Valoarea mediană a cystatin C seric la 3 luni a fost de 1,7 mg/l (IQR:1,3-1,9), iar valoarea mediană a cystatin C la 6 luni post-transplant a fost de 1,4 mg/l (IQR:1-1,6). Pe baza valorilor serice a cystatin C a fost evaluată funcția renală, iar valoarea mediană estimată a RFG la 24 de ore post-transplant a fost de 25,4 ml/min/1,73m² (IQR: 11,2-37,1). Valoarea mediană a RFG estimată pe baza Cystatin C a prezentat un trend ascendent, la 1 lună post-transplant a fost de 32,5 ml/min/1,73m² (IQR:22-51,3) și la 3 luni post-transplant a fost de 38,8 ml/min/1,73m² (IQR:33,5-65). Valoarea mediană maximă a RFG estimat a fost de 58 ml/min/1,73m² (IQR:42,2-94,8) la 6 luni post-transplant.

În cadrul studiului a fost evaluată perioada de internare a receptorilor definită ca intervalul de timp de la momentul internării în vederea transplantului renal până în momentul externării post-transplant, vindecăt chirurgical. Durata mediană de spitalizare a fost de 28 de zile (IQR:20-34,5).

ANALIZA CORELAȚIEI DINTRE FACTORII CLINICO-BIOLOGICI ȘI NIVELUL SERIC AL CREATININEI

Valoarea creatininei serice efectuată la 6 luni post-transplant s-a corelat moderat pozitiv cu nivelul seric al creatininei donatorului ($r = 0,37$; $p = 0,01$) și vârsta donatorului

($r = 0,51$; $p < 0,001$), dar nu s-a corelat semnificativ statistic cu greutatea donatorului sau indicele de masă corporală a donatorului.

În cea ce privește timpii de ischemie, tipul de ischemie rece s-a corelat moderat pozitiv cu valoarea serică a creatininei la 6 luni post-transplant ($r = 0,40$; $p = 0,008$), iar timpul de ischemie caldă nu s-a corelat cu aceeași valoare a creatininei serice. Dintre valorile parametrilor bioumorali s-a constatat o corelație moderată negativă între nivelul seric al creatininei la 6 luni post-transplant și valorile hemoglobinei de la 1 lună ($r = -0,44$; $p = 0,003$) și de la 3 luni post-transplant ($r = -0,31$; $p = 0,03$). Singura corelație moderat pozitivă a fost cu valoarea trigliceridelor la 6 luni post-transplant ($r = 0,40$; $p = 0,006$).

Dintre factorii clinici analizați specifici donatorului, hipertensiunea arterială ($r = 0,38$; $p = 0,01$) și donatorul cadavru ($r = 0,32$; $p = 0,03$) s-au corelat moderat pozitiv cu valoarea creatininei serice a receptorului la 6 luni post-transplant. În schimb s-a evidențiat o corelație pozitivă puternică între nivelul seric al creatininei la 6 luni post-transplant și rețetul acut de grefă ($r = 0,82$; $p < 0,001$).

ANALIZA CORELAȚIEI DINTRE FACTORII CLINICO-BIOLOGICI ȘI NIVELUL SERIC AL CYSTATIN C

Dintre factorii clinico-biologici analizați, nivelul seric al cystatin C la 6 luni post-transplant s-a corelat semnificativ statistic, moderat pozitiv, cu nivelul seric al creatininei donatorului ($r = 0,37$, $p = 0,01$), cu vârsta donatorului ($r = 0,48$, $p = 0,001$), cu timpul de ischemie rece ($r = 0,36$, $p = 0,01$), cu trigliceridele la 6 luni post-transplant ($r = 0,34$, $p = 0,02$), cu colesterolul total la 3 luni post-transplant ($r = 0,31$, $p = 0,04$), fără a se corela semnificativ statistic cu greutatea donatorului, cu vârsta donatorului, cu timpul de ischemie caldă sau cu valoarea glicemiei.

Singura corelație moderat negativă a fost între valoarea serică a cystatin C la 6 luni post-transplant și valoarea hemoglobinei la 1 lună post-transplant ($r = -0,36$, $p = 0,01$).

Testul point by serial correlation a indicat o corelație semnificativ statistică, moderat pozitivă, între valoarea cystatin C seric la 6 luni post-transplant și prezența hipertensiunii arteriale în rândul donatorilor ($r = 0,37$, $p = 0,01$). Utilizarea grefei renale de la donator cadavru s-a corelat moderat pozitiv ($r = 0,30$, $p = 0,04$) cu nivelul seric al cystatin C la 6 luni post-transplant.

Singura corelație semnificativ statistică, puternic pozitivă a fost între valoarea serică a cystatin C la 6 luni post-transplant și rețetul acut de grefă renală ($r = 0,84$, $p < 0,001$).

ANALIZA COMPARATIVĂ A FACTORILOR CLINICO-BIOLOGICI LA PACIENȚII CU $eRFG_{Cr} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ȘI $eRFG_{Cr} \geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$

Receptorii care au prezentat $eRFG_{Cr} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ la 6 luni post-transplant au primit, în principal, grefe renale de la donatori mai în vârstă decât în cazul celor cu $eRFG_{Cr} \geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$, existând o diferență semnificativ statistică între cele două grupuri de receptori ($51,3 \pm 17,1$ vs $42 \pm 11,4$ ani $p = 0,05$). În cadrul grupului de receptori cu $eRFG_{Cr} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ la 6 luni post-transplant valoarea mediană a timpului de ischemie rece a fost semnificativ mai mare decât în cadrul grupului de receptori cu $eRFG_{Cr} \geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (692 (IQR:110-1080) vs 119 (IQR:76,5-470) minute, $p=0,03$). În cazul valori mediane a timpului de ischemie caldă nu a existat o diferență semnificativ statistică între cele două grupuri de receptori. De asemenea a fost evaluată și valoarea serică a creatininei la 24 de ore post-transplant, iar valoarea mediană a acesteia a fost semnificativ mai mare în grupul receptorilor cu $eRFG_{Cr} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (4,7 (IQR:2,2 – 8,1) vs 3,1(IQR:1,7 – 4) mg/dl, $p= 0,01$)

Dintre valorile glicemie măsurate conform protocolului de lucru, doar valoarea glicemiei de la 3 luni post-transplant renal a fost la limita semnificației statistice mai mică în grupul receptorilor cu $eRFG_{Cr} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (83 (IQR:78 – 90,3) vs 93 (IQR:85,6-97,2; $p=0,09$). Valoarea hemoglobinei la 3 luni post-transplant a fost semnificativ statistic mai mică în grupul de receptori cu $eRFG_{Cr} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ comparativ cu grupul de receptori cu $eRFG_{Cr} \geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ($11,6 \pm 2,1$ vs $13,1 \pm 1,7$ g/dl, $p=0,02$).

ANALIZA DE REGRESIE LOGISTICĂ A FACTORILOR CLINICO-BIOLOGICI ASOCIAȚI CU $eRFG_{Cr} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$

Dintre variabile analizate, parametrii asociați cu riscul crescut de dezvoltare a degradării funcției grefei renale ($eRFG_{Cr} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ la 6 luni post-transplant) au fost următorii: valoarea hemoglobinei la 3 luni post-transplant (OR: 4,08; $p=0,003$), prezența hipertensiuni arteriale donator (OR: 2,74; $p=0,17$), valoarea creatininei la 24 de ore post-transplant (OR: 1,46; $p=0,001$), vârsta donator (OR: 1,04; $p=0,06$), timpul de ischemie rece (OR: 1,002; $p=0,02$) și valoarea glicemiei la 3 luni post-transplant (OR: 1; $p=0,8$). În procesul de analiză multivariată variabilele independente care s-au asociat cu un risc crescut de degradare a funcției renale post-transplant ($eRFG_{Cr} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ la 6 luni post-transplant) semnificativ statistic au fost : valoare serică creatinină la 24 de ore post-transplant (OR: 1,58, $p=0,01$) și valoarea hemoglobinei la 3 luni post-transplant (OR: 5,22; $p=0,03$).

Astfel pentru o creștere cu 1mg/dl a valori creatininei serice de la 24 de ore post-transplant, există o creștere a riscului ca $eRFG_{Cr} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ la 6 luni post-transplant de 1,58 ori. De asemenea scăderea valorii hemoglobinei $\leq 12 \text{ g/dl}$ la 3 luni post-transplant este asociată cu creșterea riscului de degradare a funcției renale ($eRFG_{Cr} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ la 6 luni post-transplant) de 5,22 ori.

ANALIZA DE PREDICȚIE A FACTORILOR DE RISC ASOCIAȚI CU $eRFG_{Cr} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$

Pentru evaluarea utilității prognostice a variabilelor independente în identificarea receptorilor cu prognostic patologic nefavorabil la 6 luni post-transplant (degradarea funcției renale, $eRFG_{Cr} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$), a fost utilizată analiza de predicție (analiza ariilor de sub curbele *receiver operator* – ROC). Prezența valorii creatininei la 24 de ore post-transplant $\geq 4 \text{ mg/dl}$ identifică cu o sensibilitate de 66,67%, o specificitate de 76,47% și o acuratețe de 70,45% receptorii cu prognostic patologic nefavorabil la 6 luni post-transplant (cu degradare a funcției renale - $eRFG_{Cr} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$).

De asemenea prezența valorii hemoglobinei la 3 luni post-transplant $\leq 12 \text{ g/dl}$ identifică cu o sensibilitate de 62,96%, o specificitate de 70,59% și o acuratețe de 65,91% receptorii cu prognostic patologic nefavorabil la 6 luni post-transplant (cu degradare a funcției renale - $eRFG_{Cr} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$).

ANALIZA COMPARATIVĂ A FACTORILOR CLINICO-BIOLOGICI LA PACIENȚII CU $eRFG_{Cys} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ȘI $eRFG_{Cys} \geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$

Receptorii care au prezentat $eRFG_{Cys} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ la 6 luni post-transplant au primit grefe renale, în principal, de la donatori mai în vârstă decât receptorii ce au prezentat $eRFG_{Cys} \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, existând o diferență semnificativ statistică între cele două grupuri de receptori ($53,4 \pm 14,8$ vs $41 \pm 14,2$ ani, $p=0,007$).

În cadrul grupului de receptori cu $eRFG_{Cys} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ la 6 luni post-transplant s-a observat că majoritatea grefelor renale au provenit de la donatori hipertensivi ($37,4\%$ vs 20% , $p=0,20$). De asemenea în cadrul aceluiași grup de receptori valoarea mediană a creatininei serice a fost mai mare decât în rândul grupului de receptori cu $eRFG_{Cys} \geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ($1 \text{ (IQR: } 0,7 - 1,3) \text{ vs } 0,8 \text{ (IQR: } 0,6 - 1) \text{ mg/dl}$, $p=0,03$) și a existat o diferență semnificativ statistică. Majoritatea receptorilor care au prezentat la 6 luni post-transplant $eRFG_{Cys} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ au fost masculi ($83,3\%$ vs 45% , $p=0,008$),

diferență semnificativ statistică, care au provenit din mediul urban (62,5% vs 50%, $p=0,40$). În cadrul grupului de receptori cu $eRFG_{Cys} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ la 6 luni post-transplant valoarea mediană a timpului de ischemie rece a fost mai mare decât în cadrul grupului de receptori cu $eRFG_{Cys} \geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (612,5 (IQR:112,5-1155) vs 149,5 (IQR:76,2-630) minute, $p=0,06$), iar diferența a fost la limita semnificației statistice.

În cazul valori mediane a timpului de ischemie caldă nu a existat o diferență semnificativ statistică între cele două grupuri de receptori ($31 \pm 4,5$ vs $31,7 \pm 5,5$ minute, $p=0,64$). A fost evaluată valoarea serică a cystatin C la 24 de ore post-transplant, iar valoarea mediană a acesteia a fost semnificativ statistic mai mare în grupul receptorilor cu $eRFG_{Cys} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (3,05 (IQR:2 – 5,8) vs 1,9(IQR:1,4 – 2,4) mg/l, $p < 0,001$)

ANALIZA DE REGRESIE LOGISTICĂ A FACTORILOR CLINICO-BIOLOGICI ASOCIAȚI CU $eRFG_{Cys} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$

În procesul de analiză univariată au fost incluse următoarele variabile: nivelul seric al cystatin C la 24 de ore post-transplant, timpul de ischemie rece, vârstă donator, sexul receptor și nivelul seric al creatininei donator. Dintre variabilele analizate, parametrii asociați cu riscul crescut de scădere a $eRFG_{Cys} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ la 6 luni post-transplant au fost următorii: genul masculin al receptorului (OR: 6,11; $p=0,001$), valoarea creatininei serice a donatorului (OR: 4,44; $p=0,08$), valoarea cystatin C seric la 24 de ore post-transplant (OR: 3,02; $p=0,009$), vârsta donatorului (OR: 1,06; $p=0,01$) și timpul de ischemie rece (OR:1,001; $p=0,05$). În procesul de analiză multivariată variabilele independente care s-au asociat cu un risc crescut de scăderea a $eRFG_{Cys} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ la 6 luni post-transplant, semnificativ statistic, au fost: valoarea serică a cystatin C la 24 de ore post-transplant (OR:3,18; $p=0,03$) și vârsta donatorului (OR: 1,07; $p=0,03$).

Astfel o creștere cu 1mg/l a valori serice a cystatin C la 24 de ore post-transplant produce o creștere de 3,18 ori a riscului de scădere a $eRFG_{Cys} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ a receptorului la 6 luni post-transplant . De asemenea creșterea cu 1 an a vârstei donatorului produce o creștere de 1,07 ori a riscului de scădere a $eRFG_{Cys} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ a receptorului la 6 luni post-transplant .

ANALIZA DE PREDICȚIE A FACTORILOR DE RISC ASOCIAȚI CU $eRFG_{Cys} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$

Pentru evaluarea utilității prognostice a variabilelor independente în identificarea receptorilor cu prognostic patologic nefavorabil la 6 luni post-transplant (scăderea $eRFG_{Cys}$

sub 60 ml/min/1,73m²), a fost utilizată analiza de predicție (analiza ariilor de sub curbele *receiver operator* – ROC).

Prezența valorii serice a cystatin C la 24 de ore post-transplant > 2mg/l identifică cu o sensibilitate de 83,33%%, o specificitate de 65% și o acuratețe de 75% receptorii cu prognostic patologic nefavorabil, reprezentând un factor de risc pentru degradarea funcției renale la 6 luni post-transplant (scăderea eRFG_{Cys} <60 ml/min/1,73m²).

De asemenea vârsta donatorului ≥ 55 ani reprezintă factor de risc pentru degradarea funcției renale la 6 luni post-transplant (scăderea eRFG_{Cys} <60 ml/min/1,73m²) ce prezintă o sensibilitate de 83,33%, specificitate de 55% și o acuratețe de 70,45%.

ANALIZA CORELAȚIEI DINTRE SCORUL KDPI ȘI NIVELUL SERIC AL CREATININEI ȘI CYSTATIN C LA PACIENȚI TRANSPLANTAȚI DE LA DONATOR CADAVRU

Nivelul seric al creatininei și cystatin C la 6 luni post-transplant s-a corelat semnificativ statistic, moderat pozitiv, cu scorul KDPI (r = 0,70, p <0,001) și respectiv (r=0,60, p=0,002).

ANALIZA COMPARATIVĂ A FACTORILOR CLINICO-BIOLOGICI LA PACIENȚII TRANSPLANTAȚI RENAL DE LA DONATOR CADAVRU CU eRFG_{Cr}<60ml/min/1,73m² ȘI eRFG_{Cr} ≥60 ml/min/1,73m²

În cadrul studiului a fost calculat scorul KDPI, iar donatorii au fost divizați în trei categorii în funcție de valoarea acestuia : KDPI >85%; KDPI cuprins între 20 și 85% și KDPI ≤20%. Majoritatea receptorilor cu eRFG_{Cr} < 60 ml/min/1,73m² la 6 luni post-transplant au primit grefe renale de la donatori cu scor KDPI mai mare decât cei care au prezentat la 6 luni post-transplant eRFG_{Cr} ≥ 60 ml/min/1,73m² (91,5 (IQR:50,5 – 96) vs 49 (IQR:26 – 85) %, p=0,05), existând o diferență semnificativ statistică între cele două grupuri de receptori. În cadrul grupului de receptori cu eRFG_{Cr} < 60 ml/min/1,73m² la 6 luni post-transplant s-a observat că majoritatea grefelor renale au provenit de la donatori cadavru cu scor KDPI > 85% (62,5% vs 0%, p = 0,008), existând o diferență semnificativ statistică între cele două grupuri de receptori.

În cadrul analizei statistice s-a observat că grefele renale obținute de la donatori cu scor KDPI cuprins între 20 și 85% au fost folosite în mai puține cazuri în cadrul grupului de

receptori cu $eRFG_{Cr} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (25% vs 100%, $p=0,01$), în comparație cu celălalt grup de receptori, iar diferența dintre cele două grupuri a fost semnificativ statistică.

Singura diferență semnificativ statistică între cele două grupuri de receptori (cu $eRFG_{Cys} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ / $\geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ la 6 luni post-transplant) a fost reprezentată de procentul de receptori care au efectuat hemodializă pre-transplant (68,8% vs 100%, $p=0,01$).

În cadrul grupului de receptori cu $eRFG_{Cr} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ la 6 luni post-transplant, valoarea mediană a timpului de ischemie rece a fost semnificativ mai mare decât în cadrul grupului de receptori cu $eRFG_{Cr} \geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (1075 (IQR: 809,2 – 1251,2) vs 520 (IQR: 390 – 630) minute, $p=0,01$). În cazul valori medii a timpului de ischemie caldă nu a existat o diferență semnificativ statistică între cele două grupuri de receptori. A fost evaluată valoarea serică a creatininei la 24 de ore post-transplant, iar valoarea medie a acestia a fost, semnificativ statistic, mai mare în grupul de receptori cu $eRFG_{Cr} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ($6,8 \pm 3$ vs $4,4 \pm 1,6 \text{ mg/dl}$, $p=0,05$).

Valorile medii ale glicemiei, colesterolului total și al trigliceridelor, pre-transplant și de la 3 luni post-transplant au fost comparabile, fără semnificație statistică.

În ceea ce privește valoarea medie a hemoglobinei, aceasta a fost comparabilă pre-transplant între cele două grupuri de receptori, iar la 3 luni post-transplant a existat o diferență semnificativ statistică ($11,3 \pm 2,1$ vs $14,6 \pm 1,1 \text{ g/dl}$, $p=0,001$).

ANALIZA DE REGRESIE LOGISTICĂ A FACTORILOR CLINICO-BIOLOGICI ASOCIAȚI CU $eRFG_{Cr} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ LA PACIENȚII TRANSPLANTAȚI RENAL DE LA DONATOR CADAVRU

În procesul de analiză univariată au fost incluse următoarele variabile: nivelul seric al creatininei la 24 de ore post-transplant, timpul de ischemie rece, scorul KDPI și hemoglobina la 3 luni post-transplant. În cadrul analizei, parametrii asociați cu riscul crescut de scădere a $eRFG_{Cr} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ la 6 luni post-transplant au fost următorii: valoarea hemoglobinei la 3 luni post-transplant (OR: 2,1; $p=0,08$), nivelul seric al creatininei la 24 de ore post-transplant (OR: 1,47; $p=0,07$) și timpul de ischemie rece (OR: 1,005; $p=0,02$).

În procesul de analiză multivariată o singură variabilă independentă s-a asociat cu un risc crescut de scăderea a $eRFG_{Cr} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ la 6 luni post-transplant, semnificativ statistic : valoarea hemoglobinei la 3 luni post-transplant (OR: 2,3; $p=0,01$).

Astfel o scădere cu 1g/dl a valorii hemoglobinei la 3 luni post-transplant produce o creștere de 2,3 ori a riscului de scădere a $eRFG_{Cr} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ a receptorului la 6 luni post-transplant .

ANALIZA COMPARATIVĂ A FACTORILOR CLINICO-BIOLOGICI LA PACIENȚII TRANSPLANTAȚI RENAL DE LA DONATOR CADAVRU CU $eRFG_{Cys} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ȘI $eRFG_{Cys} \geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$

În majoritatea cazurilor în care receptorii au avut $eRFG_{Cys} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ la 6 luni post-transplant scor KDPI a fost mai mare decât în cazul receptorilor cu $eRFG_{Cys} \geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (91,5 (IQR:53,5 – 96,2) vs 49 (IQR:33,5 – 85) %, $p=0,05$), iar diferența dintre cele două grupuri de receptori a fost semnificativ statistică.

În cadrul grupului de receptori cu $eRFG_{Cys} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ la 6 luni post-transplant, majoritatea grefelor renale utilizate au provenit de donatori cadavru cu scor KDPI $> 85\%$ (64,3% vs 11,3%, $p=0,008$), existând o diferență semnificativ statistică între cele două grupuri de receptori .

Majoritatea grefelor renale provenite de la donatori cadavru cu scor KDPI cuprins între 20 și 85 % au fost utilizate în cadrul grupului de receptori cu $eRFG_{Cys} \geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$, iar între cele două grupuri de receptori a existat o diferență semnificativ statistică (28,6% vs 77,8%, $p=0,01$).

Singura diferență semnificativ statistic dintre cele două grupuri de receptori ($eRFG_{Cys} < 60 / \geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ la 6 luni post-transplant) a fost reprezentată de procentul de receptori care au efectuat hemodializă pre-transplant (64,3% vs 100%, $p=0,01$).

În cadrul grupului de receptori cu $eRFG_{Cys} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ la 6 luni post-transplant, valoarea medie a timpului de ischemie rece a fost semnificativ mai mare decât în cadrul grupului de receptori cu $eRFG_{Cys} \geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ($1047 \pm 293,9$ vs 712 ± 334 minute, $p=0,01$). În cazul valori medii a timpului de ischemie caldă nu a existat o diferență semnificativ statistică între cele două grupuri de receptori.

Nivelul seric al cystatin C la 24 de ore post-transplant a fost semnificativ statistic mai mare în grupul de receptori cu $eRFG_{Cys} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ la 6 luni post-transplant ($5,1 \pm 2,1$ vs $2,5 \pm 0,8 \text{ mg/l}$, $p=0,002$).

În cazul hemoglobinei, aceasta a fost comparabilă pre-transplant între cele două grupuri de receptori, iar la 3 luni post-transplant a existat o diferență semnificativ statistică ($11,5 \pm 2,5$ vs $13,5 \pm 1,8 \text{ g/dl}$, $p=0,05$) .

ANALIZA DE REGRESIE LOGISTICĂ A FACTORILOR CLINICO-BIOLOGICI ASOCIAȚI CU $eRFG_{Cys} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ LA PACIENȚII TRANSPLANTAȚI RENAL DE LA DONATOR CADAVRU

În procesul de analiză univariată au fost incluse următoarele variabile : valoarea serică a cystatin C a receptorului la 24 de ore post-transplant, valoarea hemoglobinei la 3 luni post-transplant, timpul de ischemie rece, vârsta donatorului și scorul KDPI.

Dintre variabile analizate, parametrii asociați cu riscul crescut de dezvoltare a degradării funcției grefei renale ($eRFG_{Cys} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ la 6 luni post-transplant) au fost următorii: valoarea hemoglobinei la 3 luni post-transplant $< 12 \text{ g/dl}$ (OR: 5; $p=0,03$), valoarea serică a cystatin C la 24 de ore post-transplant (OR: 3,2; $p=0,02$), timpul de ischemie rece (OR: 1,001; $p=0,03$) și scorul KDPI $> 85\%$ (OR: 14,4; $p=0,02$).

În procesul de analiză multivariată singura variabilă independentă care s-a asociat cu un risc crescut de degradare a funcției renale post-transplant ($eRFG_{Cys} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ la 6 luni post-transplant), semnificativ statistic, a fost: scorul KDPI $> 85\%$ (OR: 9; $p=0,03$).

Astfel folosirea unei grefe renale de la donator ce prezintă scor KDPI $> 85\%$ duce la creșterea riscului ca $eRFG_{Cys}$ să fie sub $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ la 6 luni post-transplant de 9 ori.

ANALIZA DE PREDICȚIE A FACTORILOR DE RISC ASOCIAȚI CU $eRFG_{Cys} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ LA PACIENȚII TRANSPLANTAȚI RENAL DE LA DONATOR CADAVRU

Pentru evaluarea utilității prognostice a variabilelor independente în identificarea receptorilor cu prognostic patologic nefavorabil la 6 luni post-transplant (scăderea $eRFG_{Cys}$ sub $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$), a fost utilizată analiza de predicție (analiza ariilor de sub curbele *receiver operator* – ROC).

În urma analizei statistice, singurul factor de risc corelat statistic cu degradarea funcției renale la 6 luni post-transplant (scăderea $eRFG_{Cys} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$) a fost reprezentat de valoarea scorului KDPI $> 85\%$ (specific donatorului cadavru), ce a prezentat o sensibilitate de 64,24%, o specificitate de 88,9% și o acuratețe de 73,91% în identificarea prognosticului patologic nefavorabil .

4. DISCUȚII

Inițial, în cadrul studiului am caracterizat per ansamblu lotul subiecților, iar parametrii urmăriți au fost divizați în mai multe categorii cu scopul de a efectua o analiză detaliată a factorilor clinico-biologici implicați în monitorizarea funcției grefei renale post-transplant.

Evaluarea funcției renale post-transplant a fost efectuată prin estimarea ratei filtrării glomerulare pe baza nivelului seric al creatininei și a cystatin C. Decizia de utilizare cystatinC ca marker al filtrării a fost susținută de datele din literatura de specialitate conform cărora RFG estimat cu ajutorul cystatin C prezintă o precizie mai ridicată decât RFG estimat cu ajutorul nivelului seric al creatininei.

Simosen O. și colaboratorii au enunțat, în urma unui studiu efectuat pe 106 pacienți, faptul că nivelul seric al Cystatin C nu este influențat de vârstă, gen sau de evoluția unei boli sistemice. Utilizarea nivelului seric al creatininei în estimarea RFG este limitată de influența masei musculare asupra ratei de producere a creatininei, astfel un procent ridicat de pacienți cu RFG scăzut prezintă valori ale creatininei serice normale. La momentul actual există studii ce au comparat valorile RFG estimate pe baza nivelului seric al cystatinC și a creatininei cu valorile RFG măsurate prin metoda „gold standard”, folosind markeri exogeni precum: Cr-EDTA, Tc-DTPA și iohexol. Rezultatele obținute indică superioritatea cystatinC, ca marker endogen al filtrării glomerulare, în comparație cu creatinina serică; mai ales în cadrul pacienților ce prezintă o scădere mică sau moderată a RFG. [14,15].

În cadrul studiului actual s-a observat că valoarea mediană a creatininei a fost mai mare la 24 de ore post-transplant decât nivelul seric al cystatin C (3,9 (IQR:2,1 – 6,9) vs 2,4 (IQR:1,8 – 3,9)). În cadrul determinărilor de la 1 lună și 3 luni post-transplant s-a observat o scădere a valorilor serice mediane ale creatininei și a cystatin C , și de asemenea o micșorare a diferenței dintre nivelurile serice ale creatininei și cystatin C (1,8 (IQR:1,3 – 2,3) vs 2 (IQR: 1,5 – 2,6) și respectiv (1,6 (IQR:1,3 – 1,9) vs 1,7 (IQR:1,3 -1,9). Valorile serice mediane ale creatininei și cystatin C la 6 luni post-transplant au fost identice, dar intervale de referință au fost diferite (1,4 (IQR:1,2 – 1,9) vs 1,4 (IQR:1 – 1,6)). Valorile serice ale creatininei și a cystatin C obținute în cadrul studiului actual sunt în concordanță cu rezultatele obținute de Simosen O. și colaboratorii în cadrul studiului descris anterior.

Conform literaturii de specialitate, cele mai folosite ecuații de estimare a RFG pe baza nivelului seric al creatininei, la nivel internațional, sunt: CKD-EPI, MDRD și Cockcroft-Gault [9, 16-19].

În anul 2009, Levey și asociații au descris o ecuație de estimare a RFG (CKD-EPI) bazată pe nivelul seric la creatininei cu scopul de a obține o metodă de încredere în evaluarea funcției renale. Ecuația CKD-EPI a fost dezvoltată folosind datele mai multor studii și validată folosind măsurarea directă a RFG cu ajutorul marker-ilor externi ai filtrării, iar populația introdusă în studiu a cuprins pacienți sănătoși și pacienți cu boală renală cronică, prezentând o variație extinsă a valori RFG. Datele statistice indică un grad de acuratețe mai ridicat în cazul ecuației CKD-EPI, în comparație cu ecuația MDRD.

La momentul actual cele două ecuații (CKD-EPI și MDRD) au fost comparate în cadrul unei meta-analize ce a inclus 1,1 milioane de pacienți, iar datele meta-analizei asociază folosirea ecuației CKD-EPI în estimarea RFG cu o prevalență estimată mai mică a boli cronice renale și cu o acuratețe ridicată în prezicerea riscurilor evenimentelor adverse, în comparație cu ecuația MDRD[10,11,20].

În ceea ce privește transplantul renal există mai multe studii ce indică o corelație mai bună între valoarea serică a cystatin C și RFG estimat, decât între nivelul seric al creatininei și RFG estimat. De asemenea aceleași studii prezintă sensibilitatea mai ridicată a cystatin C seric în depistarea unei scăderi mici a funcției renale, în comparație cu creatinina serică[21-24].

White C. și asociații au efectuat un studiu în rândul unui lot de 117 de pacienți transplantați renal cu scopul de a compara acuratețea ecuațiilor de estimare a RFG pe baza nivelului seric al creatininei versus nivelului seric al cystatin C, având ca etalon RFG măsurat cu ajutorul markerilor exogeni ai filtrării. Rezultatele studiului au indicat o precizie ridicată de estimare RFG a ecuațiilor bazate pe cystatin C seric, în comparație cu ecuațiile bazate pe creatinina serică, la pacienții transplantați renal[25].

Formulele de calcul utilizate, în cadrul studiului actual, pentru estimarea funcției grefei renale au fost: CKD-EPI (formulă bazată pe valoarea serică a creatininei) și DakoCytomation (formulă bazată pe nivelul seric al cystatin C). Variația valorilor $eRFG_{cys}$ și $eRFG_{cr}$ obținute în cadrul studiului actual sunt în concordanță cu studiile descrise anterior, mai ales în cazul în care între determinările serice ale creatininei și a cystatin C a existat o diferență mică (la 1 lună post-transplant valoarea mediană serică a creatininei a fost de 1,8mg/dl și a cystatin C de 2 mg/l, iar valorile mediane ratei de filtrare glomerulară au fost: $eRFG_{cr} = 42,8 \text{ ml/min/1,73m}^2$ și $eRFG_{cys} = 32,5 \text{ ml/min/1,73m}^2$, în comparație cu datele obținute la 3 luni post-transplant când valoarea mediană serică a creatininei a fost de 1,6mg/dl și a cystatin C de 1,7 mg/l, iar $eRFG_{cr} = 47,4 \text{ ml/min/1,73m}^2$ și $eRFG_{cys} = 38,8 \text{ ml/min/1,73m}^2$).

Prin studiul parametrilor specifici donatorului am observat următoarele corelații:

În cadrul studiului nostru majoritatea grefelor renale au provenit de la donatori cadavru (52,3% vs 47,7%), iar vârsta medie a donatorilor a fost de $47,7 \pm 15,7$ ani. Nivelul seric median al creatininei serice a donatorilor a fost de 0,9mg/dl cu un interval de referință cuprins între 0,7 și 1,2 mg/dl.

Mai multe studii din literatura de specialitate au analizat relația dintre tipul donatorului (viu sau cadavru) și evoluția funcțională, post-transplant, a grefei renale, demonstrând asocierea semnificativă dintre utilizarea grefelor de la donator cadavru și disfuncția grefei renale post-transplant[26,27].

În cadrul studiului nostru valoarea creatininei serice la 6 luni post-transplant s-a corelat moderat pozitiv cu donatorul cadavru ($r = 0,32$; $p=0,03$), receptorii care au primit grefe renale de la donatori aflați în moarte cerebrală au prezentat valori serice al creatininei mai mari, în comparație cu cei care au primit grefe renale de la donatori vii.

Valoarea creatininei serice la 6 luni post-transplant s-a corelat moderat pozitiv cu vârsta donatorului ($r = 0,51$; $p<0,001$) și nivelul seric al creatininei donatorului ($r = 0,37$; $p = 0,01$). Corelațiile obținute în cadrul studiului nostru sunt similare cu cele obținute de Gallinat și asociații care au efectuat în 2016 un studiu ce cuprindea 1186 de pacienți transplantați renal[176]. Un alt studiu efectuat de Ruth Sapir-Pichhadze și asociații indică corelația directă între vârsta donatorului și riscul de apariție a disfuncției de grefă renală, date ce sunt în concordanță cu datele obținute în cadrul studiului nostru [28].

La momentul actual este cunoscut faptul că hipertensiunea arterială și diabetul zaharat sunt factori de risc pentru apariția și progresia boli renale cronice[29].

În cadrul donatorilor prezența hipertensiunii arteriale se traduce prin afectarea funcției renale (scăderea RFG), iar grefele renale recoltate de la donatori hipertensivi prezintă o probabilitate mai ridicată de apariție a disfuncției renale post-transplant[30].

Aceste date sunt susținute și de rezultatele studiului nostru ce au indicat o corelație moderată pozitivă între valoarea serică și prezența hipertensiunii arteriale în rândul donatorilor ($r = 0,38$; $p=0,01$). În cadrul analizei s-a observat că receptorii care au primit grefe renale de la donatori hipertensivi au prezentat la 6 luni post-transplant valori mai mari ale creatininei serice, în comparație cu receptorii care au primit grefe de la donatori non-hipertensivi. Corelațiile efectuate nu au evidențiat, în schimb, nici o legătură între nivelul seric al creatininei la 6 luni post-transplant și prezența diabetului zaharat în rândul donatorilor.

În ceea ce privește studiul parametrilor specifici timpilor de ischemie, timpul de ischemie rece s-a corelat moderat pozitiv cu valoarea serică a creatininei la 6 luni post-transplant ($r=0,4$; $p=0,008$), iar valoarea mediană a TIR a fost 375 minute cu interval de referință cuprins între 101,5 și 1056. În cadrul studiului s-a observat că pacienții cu un timp de ischemie rece mai ridicat prezintă valori mai mari a creatininei serice post-transplant. Datele obținute în cadrul studiului actual sunt în concordanță cu rezultatele obținute de Ponticelli, Debout și asociații[31,32].

Prin studiul parametrilor specifici evoluției post-transplant a receptorului am observat următoarele corelații:

Valoarea medie a trigliceridelor la 6 luni post-transplant a fost $151,3 \pm 60,4$ mg/dl și s-a observat o scădere constantă a valorilor trigliceridelor de la 24 de ore post-transplant. Nivelul seric al trigliceridelor la 6 luni post-transplant s-a corelat moderat pozitiv cu valoarea serică a creatininei de la 6 luni post-transplant ($r=0,04$; $p=0,006$). Rezultatele obținute în cadrul studiului actual sunt în concordanță cu rezultatele publicate de Raees-Jalali și asociații, conform cărora hipertrigliceridemia este corelată cu scăderea funcției renale (disfuncție de grefă renală) [33].

Chakkera H. și asociații, au efectuat un studiu în cadrul căruia au observat că nivelul crescut al glicemiei post-transplant are impact asupra vindecării post-operatorii (creșterea riscului de complicații ale plăgii: dehiscență, infecții sau hematom), ce duce la creșterea perioadei de internare și a costurilor aferente și asupra ratelor de supraviețuire atât a grefei renale cât și a receptorului. De asemenea hiperglicemia post-transplant este corelată cu scăderea funcției grefei renale post-transplant. Este de menționat faptul că în cadrul studiului receptorii care au prezentat hiperglicemie post-transplant nu erau diabetici pre-transplant și nu au prezentat fluctuații majore ale glicemiei pre-transplant[34].

Un studiu asemănător a fost efectuat de către Khalili N. și asociații pe un lot de 3332 pacienți transplantați renal, iar rezultatele acestuia au evidențiat corelația semnificativ statistică, prin analiză de regresie logistică multivariată, între hiperglicemie și nivelul crescut al creatininei serice post-transplant[35].

În cadrul studiului nostru am observat corelația semnificativ statistică moderat negativă dintre valoarea creatininei serice la 6 luni post-transplant și valoarea hemoglobinei de la 1 lună ($r=-0,44$; $p=0,003$), 3 luni ($r=-0,31$; $p=0,03$) și 6 luni ($r=-0,3$; $p=0,05$) post-transplant.

Rezultate obținute sunt în concordanță cu rezultatele studiului efectuat de Choi J.Y. și Kwon O.J. ce a cuprins un lot de 411 pacienți transplantați renal, în rândul cărora s-a

observat o corelație între valoarea hemoglobinei la 1 lună post-transplant și valoarea creatininei serice la 12 și respectiv 36 luni post-transplant[36].

Rezultate similare au fost obținute și de Lofaro D. și asociații care au demonstrat asocierea dintre nivelul scăzut al hemoglobinei post-transplant și degradarea funcției grefei renale exprimată prin estimarea ratei filtrării glomerulare calculate pe baza creatininei serice. De asemenea în cadrul același studiu, autorii au demonstrat asocierea dintre nivelul scăzut al hemoglobinei post-transplant și rata scăzută de supraviețuire a grefei renale[37].

În cadrul analizei efectuate am observat o corelație puternic pozitivă între valoarea serică a creatininei la 6 luni post-transplant și rețetul acut ($r=0,82$; $p<0,001$). Datele obținute sunt similare studiului efectuat de Maraghi E. și asociații care au demonstrat corelația pozitivă dintre nivelul seric al creatininei și riscul de apariție a rețetului de grefă. De asemenea autorii au demonstrat că pentru fiecare creștere de 1mg/dl a nivelului seric al creatininei există un risc de 4 ori mai mare pentru a dezvolta rețet de grefă [38].

În cadrul studiului nostru a parametrilor specifici donatorului am observat următoarele corelații ale nivelului seric al cystatin C la 6 luni post transplant:

Valoarea serică a cystatin C la 6 luni post-transplant s-a corelat moderat pozitiv cu vârsta donatorului ($r=0,48$; $p=0,001$) și valoarea serică a creatininei donatorului ($r=0,37$; $p=0,01$). În literatura de specialitate există puține date disponibile în legătură cu rezultatele obținute în cadrul studiului actual.

De asemenea în cadrul studiului actual am observat o corelație moderat pozitivă între valoarea cystatin C la 6 luni post-transplant și prezența hipertensiuni arteriale în cadrul donatorilor ($r=0,37$; $p=0,01$). Astfel am observat că receptorii care au primit grefe de la donatori hipertensivi au prezentat valori mai mari a cystatin C seric la 6 luni post-transplant. Nivelul seric al cystatin C se traduce prin scăderea RFG estimat, ce indică disfuncția grefei renale. Rezultatele obținute sunt similare cu cele obținute de Toto RD [30].

O altă corelație moderat pozitivă , în cadrul studiului, a fost între donatorul cadavru și nivelul seric al cystatin C la 6 luni post-transplant ($r=0,3$; $p=0,04$). Astfel am observat că receptorii care au primit grefe renale de la donatori cadavru au prezentat valori mai ridicate ale cystatin C la 6 luni post-transplant decât cei care au primit grefe de la donatori vii.

Prin analiza parametrilor specifici timpilor de ischemie am observat următoarele corelații:

Valoarea cystatin C seric la 6 luni post-transplant s-a corelat moderat pozitiv cu timpul de ischemie rece ($r=0,36$; $p=0,01$). În cadrul studiului am observat că receptorii care au primit grefe renale ce au prezentat valori ridicate ale timpului de ischemie rece , au avut

nivelul seric al cystatin C mai ridicat decât cei care au primit grefe renale cu timp de ischemie rece mai mic. La momentul actual studiile ce evaluează importanța cystatin C în cadrul receptorilor transplantați renal sunt limitate. Corelația dintre valoarea serică a cystatin C și timpul de ischemie rece reprezintă un element de noutate, iar potrivit cunoștințelor actuale această corelație este descrisă pentru prima dată în cadrul studiului actual.

În cadrul analizei statistice a parametrilor specifici evoluției post-transplant a receptorilor am observat următoarele corelații:

Valoarea cystatin C seric la 6 luni post-transplant s-a corelat moderat pozitiv cu nivelul seric al trigliceridelor la 6 luni post-transplant ($r=0,34$; $p=0,02$) și moderat negativ cu valoarea hemoglobinei la 1 lună post-transplant ($r=-0,36$; $p=0,01$). Datele obținute sunt similare, indirect raportate, cu cele obținute de Keddis și asociați care a efectuat un studiu pe un lot de 1139 pacienți transplantați renal și care au fost urmăriți timp de un an. Autorii au demonstrat corelația negativă dintre nivelul seric al cystatin C și valoarea hemoglobinei și corelația pozitivă între cystatin C seric și valoarea trigliceridelor[39].

Valoarea serică a cystatin C la 6 luni post-transplant s-a corelat moderat pozitiv cu valoarea colesterolului total la 3 luni post-transplant ($r=0,31$; $p=0,01$). În cadrul studiului nostru am observat că receptorii care au avut valori ridicate ale colesterolului total la 3 luni au prezentat o valoare mai mare a cystatin C seric la 6 luni post-transplant decât cei care au avut valori normale ale colesterolului total. Corelația dintre valoarea serică a cystatin C și nivelul seric al colesterolului total a fost demonstrată în mai multe studii din literatura de specialitate, mai mult decât atât a fost observat impactul negativ al hipercolesterolemiei asupra ratei filtrării glomerulare, independent de valoarea serică a cystatin C [40,41].

În cadrul studiului nostru am observat o corelație pozitivă puternică între nivelul seric al cystatin C și rețetul acut de greă ($r=0,84$; $p<0,001$). Datele obținute sunt similare cu cele obținute de Lezaic V. și asociații care au demonstrat că nivelul seric al cystatin C este un factor predictor potent al rețetului de greă. Autorii au observat, de asemenea, o corelația semnificativ statistică mai puternică între valoarea serică a cystatin C și rețetul de greă, decât între nivelul seric al creatininei și rețetul de greă [42].

În cazul eRFG_{Cr} rezultatele obținute indică corelația semnificativ statistică dintre eRFG_{Cr} < 60 ml/min/1,73m² la 6 luni post-transplant și : timpul de ischemie rece ($p=0,03$), valoarea hemoglobinei la 3 luni post-transplant ($p=0,02$), valoarea creatininei serice la 24 de ore post-transplant ($p=0,01$) și vârsta donatorului ($p=0,05$).

În literatura de specialitate există studii ce indică corelația dintre vârsta donatorului sau a receptorului și ratele de supraviețuire atât a grefei renale cât și a receptorilor post-

transplant. Studiile actuale au demonstrat că folosirea grefelor de la donatori cu vârsta > 55 ani este asociată cu degradarea mai rapidă a funcției grefei renale post-transplant și de asemenea cu scăderea ratelor de supraviețuire a grefei și a receptorului [43,44].

Choi J.Y. și asociații au demonstrat în cadrul unui studiu efectuat pe un lot de 411 pacienți transplantați renal că valoarea hemoglobinei <12g/dl post-transplant crește riscul de apariție a degradării funcției renale și de asemenea produce scăderea ratelor de supraviețuire a grefelor renale[36].

În cadrul studiului nostru am observat o valoare mai mică a hemoglobinei la 3 luni post-transplant în cadrul receptorilor cu $eRFG_{Cr} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$, decât în cadrul grupului de receptori cu $eRFG_{Cr} \geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ($11,6 \pm 2,1$ vs $13,1 \pm 1,7 \text{ g/dl}$). Rezultatele obținute sunt în concordanță cu cele obținute de Choi J.Y. și asociații.

Am observat o diferență semnificativă dintre valorile timpului de ischemie rece specifice celor două grupuri de receptori (cu $eRFG_{Cr} < / \geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$), astfel timpul de ischemie rece a fost semnificativ mai mare în cadrul grupului cu $eRFG_{Cr} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ la 6 luni post-transplant (692 (IQR:110 – 1080) vs 119(IQR:76,5v-v470) minute, $p=0,03$).

Pentru a determina factorii de risc asociați cu scăderea $eRFG_{Cr}$ sub $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ la 6 luni post-transplant am utilizat analiza statistică binară multivariată.

Astfel am identificat că valoarea creatininei $\geq 4 \text{ mg/dl}$ la 24 de ore post-transplant și valoarea hemoglobinei $\leq 12 \text{ g/dl}$ la 3 luni post-transplant sunt factori de risc pentru apariția degradării funcției grefei renale post-transplant. Rezultatele obținute au indicat creșterea riscului de degradare a funcției grefei renale (scădere a $eRFG_{Cr}$ sub $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$) la 6 luni post-transplant de 1,58 ori atunci când valoarea creatininei serice este $\geq 4 \text{ mg/dl}$ la 24 de ore post-transplant și de 5,22 ori când receptorul prezintă o valoare serică a hemoglobinei $\leq 12 \text{ g/dl}$ la 3 luni post-transplant.

Prin efectuarea analizei de predicție am observat faptul că nivelul seric al creatininei mai mare sau egal cu 4 mg/dl la 24 de ore post-transplant prezice cu o sensibilitate de 66,67%, o specificitate de 76,47% și o acuratețe de 70,45% apariția prognosticului patologic nefavorabil definit în cadrul studiului nostru prin scăderea ratei filtrării glomerulare sub $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$, iar valoarea hemoglobinei $\leq 12 \text{ g/dl}$ la 3 luni post-transplant cu o sensibilitate de 62,96%, o specificitate de 70,59% și o acuratețe de 65,91%.

În cazul $eRFG_{Cys}$ rezultatele obținute indică corelația semnificativ statistică dintre $eRFG_{Cys} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ și: genul receptorului ($p=0,008$), valoarea serică a cystatin C

la 24 de ore post-transplant ($p < 0,001$), vârstă donator ($p = 0,007$) și nivelul seric al creatininei donatorului.

Pentru a determina factorii de risc asociați cu scăderea $eRFG_{Cys}$ sub $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ la 6 luni post-transplant am utilizat analiza statistică binară multivariată.

Am observat că odată cu creșterea nivelului seric al cystatin C, crește direct proporțional, riscul de scădere a funcției grefei renale. Astfel o valoare serică a cystatin C mai mare de 2 mg/l se traduce prin creșterea riscului de dezvoltare a degradării funcției grefei renale la 6 luni post-transplant de 3,18 ori.

De asemenea, datele obținute în urma analizei uni și multivariate au indicat că vârsta peste 55 de ani a donatorului crește riscul de apariție a $eRFG_{Cys} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ la 6 luni post-transplant, de 1,07 ori.

Rezultatele obținute în cadrul studiului nostru sunt în concordanță cu cele obținute de Kirchner V. et al. și Veroux M. et al. [43,44].

În cadrul studiului actual a fost efectuată o subanaliză statistică ce a cuprins analiza receptorilor care au primit grefe renale de la donatori cadavru, scopul subanalizei a fost de a identifica factorii de risc asociați cu degradarea funcției grefei renale post-transplant. Estimarea funcției grefei renale a fost efectuată prin calculul $eRFG$ utilizând formulele specifice atât pentru creatinina serică, cât și pentru cystatin C seric.

În cazul $eRFG_{Cr}$ rezultatele obținute indică corelația semnificativ statistică dintre $eRFG_{Cr} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ la 6 luni post-transplant și: timpul de ischemie rece ($p = 0,01$), efectuarea hemodializei pre-transplant ($p = 0,01$), valoarea hemoglobinei la 3 luni post-transplant ($p = 0,001$), nivelul seric al creatininei la 24 de ore post-transplant ($p = 0,05$) și scorul KDPI ($p = 0,05$).

Receptorii au divizați în trei categorii în funcție de valoarea scorului KDPI. Majoritatea receptorilor care au avut $eRFG_{Cr} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ la 6 luni post-transplant au primit grefe renale de la donatori cu scor KDPI $> 85\%$ ($62,5\%$ vs 0%), iar majoritatea receptorilor cu $eRFG_{Cr} \geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ au primit grefe renale de la donatori cu scor KDPI cuprins între 20 și 85 % (100% vs 25%).

Rezultatele obținute sunt similare cu cele obținute de Gupta A. și asociații care au demonstrat că scăderea funcției grefei renale post-transplant este asociată cu valoarea KDPI $> 85\%$ la pacienții transplantați renal de la donatori cadavru. Datele obținute de autori indică faptul că $40,5\%$ dintre receptorii care au primit grefe renale de la donatori cu scor KDPI $> 85\%$ au avut creatinina serică $> 2 \text{ mg/dl}$ la un an post-transplant [45].

Pentru identificarea factorilor de risc asociați cu scăderea $eRFG_{Cr}$ sub 60ml/min/1,73m^2 la 6 luni post-transplant am utilizat analiza statistică binară multivariată . În cadrul analizei multivariate am observat că singurul factor de risc asociat cu $eRFG_{Cr} < 60\text{ml/min/1,73m}^2$ a fost valoarea hemoglobinei la 3 luni post-transplant, iar scăderea cu 1g/dl a valorii hemoglobinei duce la creșterea riscului de apariție a scăderii funcției grefei renale la 6 luni post-transplant de 2,3 ori.

Prin analiza valorilor $eRFG_{Cys}$ la 6 luni post-transplant am observat corelația semnificativ statistică dintre $eRFG_{Cys} < 60\text{ ml/min/1,73m}^2$ la 6 luni post-transplant și: timpul de ischemie rece ($p=0,01$), efectuarea hemodializei pre-transplant ($p=0,01$), valoarea hemoglobinei la 3 luni post-transplant ($p=0,05$), nivelul seric al cystatin C la 24 de ore post-transplant ($p=0,002$) și scorul KDPI ($p=0,05$).

Receptorii au divizați în trei categorii în funcție de valoarea scorului KDPI. Majoritatea receptorilor care au avut $eRFG_{Cys} < 60\text{ ml/min/1,73m}^2$ la 6 luni post-transplant au primit grefe renale de la donatori cu scor KDPI $>85\%$ ($64,3\%$ vs $11,3\%$, $p=0,008$), iar majoritatea receptorilor cu $eRFG_{Cys} \geq 60\text{ ml/min/1,73m}^2$ au primit grefe renale de la donatori cu scor KDPI cuprins între 20 și 85% ($77,8\%$ vs $28,6\%$, $p=0,01$).

Coreațiile specifice $eRFG_{Cys}$ la 6 luni post-transplant obținute au fost similare cu cele specifice $eRFG_{Cr}$ la 6 luni post-transplant descrise anterior, dar prezintă o semnificație statistică mai puternică, susținând afirmația ce stipulează că nivelul seric al cystatin C este un marker al filtrării glomerulare mai sensibil decât creatinina serică, mai ales în cazul unei minime scăderi a funcției renale, care a fost descrisă în cadrul mai multor studii [14,46].

Pentru identificarea factorilor de risc asociați cu scăderea $eRFG_{Cys} < 60\text{ml/min/1,73m}^2$ la 6 luni post-transplant am utilizat analiza statistică binară multivariată . În cadrul analizei multivariate am observat că singurul factor de risc asociat cu $eRFG_{Cys} < 60\text{ ml/min/1,73m}^2$ a fost scorul KDPI $>85\%$, receptorii ce primesc grefe renale de la donator cadavru cu scor KDPI $>85\%$ prezintă un risc de 9 ori mai mare de a dezvolta disfuncție de grefă decât cei care primesc grefe renale de la donatori cadavru cu scor KDPI mai mic.

Prin analiza literaturii de specialitate am observat absența studiilor ce corelează scorul KDPI și valoarea serică a cystatin C, această corelație reprezentând un element de originalitate a studiului efectuat în cadrul prezentei lucrări.

Prin efectuarea analizei de predicție am observat faptul că scorul KDPI $>85\%$ prezice cu o sensibilitate de $64,24\%$, o specificitate de $88,9\%$ și o acuratețe de $73,91\%$ apariția

prognosticului patologic nefavorabil definit în cadrul studiului actual prin scăderea ratei filtrării glomerulare estimate pe baza valorii serice a cystatin C sub 60 ml/min/1,73m².

Analiza simultană a valorilor ratei filtrării glomerulare estimată atât pe baza nivelului seric al cystatin C cât și a creatininei serice pentru predicția disfuncției de grefă și caracterul prospectiv sunt punctele forte ale studiului de față. Cu toate acestea, când analizăm rezultatele cercetărilor efectuate trebuie să luăm în considerare și caracteristicile lotului studiat, numărul mic de pacienți, posibilitatea combinării parametrilor specifici donatorului, receptorului, atât pre-operatorii cât și post-operatorii și includerea altor factori de risc pentru a putea prezice cu o acuratețe mai mare dezvoltarea disfuncției grefei renale post-transplant.

5. CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

Prin activitățile de cercetare realizate în cadrul acestei teze de doctorat și analiza complexă a rezultatelor privind studiul factorilor clinici și paraclinici implicați în evaluarea funcției grefei renale post-transplant concluzionăm următoarele privind importanța parametrilor clinico-biologici studiați:

1. În cadrul analizei donatorilor **nivelul seric la creatininei la 6 luni post-transplant** s-a corelat semnificativ statistic, moderat pozitiv, cu **vârsta și nivelul seric al creatininei donatorului, folosirea grefei renale de la donator cadavru și prezența hipertensiuni arteriale a donatorului.**
2. **Timpul de ischemie rece** s-a corelat moderat pozitiv cu **valoarea serică a creatininei receptorului la 6 luni post-transplant.**
3. Dintre parametrii specifici evoluției post-transplant a receptorului, **nivelul seric al creatininei la 6 luni post-transplant** s-a corelat moderat pozitiv cu **valoarea serică trigliceridelor la 6 luni post-transplant** și semnificativ negativ cu **valoarea hemoglobinei la 1,3 și 6 luni post-transplant.**
4. Singura corelație semnificativă statistic puternic pozitivă a fost între prezența **rejetului acut de grefă renală și valoarea creatininei serice la 6 luni post-transplant.**
5. În cadrul analizei efectuate pentru determinarea parametrilor asociați cu degradarea funcției grefei renale post-transplant am observat că **timpul de ischemie rece, vârsta donatorului, nivelul seric al creatininei la 24 de ore post-transplant și valoarea hemoglobinei la 3 luni post-transplant** s-au corelat semnificativ statistic cu prognosticul patologic nefavorabil post-transplant, definit ca **scăderea ratei filtrării**

- glomerulare (estimată pe baza valorii serice a creatininei) sub 60 ml/min/1,73m², la 6 luni post-transplant.
6. Valoarea creatininei serice $\geq 4\text{mg/dl}$ la 24 de ore post-transplant și valoarea hemoglobinei $\leq 12\text{g/dl}$ la 3 luni post-transplant au fost parametrii reținuți în modelul final al analizei binare multivariate, fiind asociați independent cu scăderea ratei filtrării glomerulare (estimată pe baza nivelului seric al creatininei) sub 60 ml/min/1,73m², la 6 luni post-transplant.
 7. Valoarea creatininei serice $\geq 4\text{mg/dl}$ la 24 de ore post-transplant s-a asociat cu o creștere de 1,58 ori a riscului de scădere a eRFG_{Cr} sub 60 ml/min/1,73m² la 6 luni post-transplant.
 8. În cadrul analizei de predicție am observat că prezența valorii serice a creatininei $\geq 4\text{mg/dl}$ la 24 de ore post-transplant identifică cu o sensibilitate de 66,67% și o specificitate de 76,47% receptorii cu prognostic patologic nefavorabil (scăderea eRFG_{Cr} sub 60 ml/min/1,73m² la 6 luni post-transplant).
 9. Valoarea hemoglobinei $\leq 12\text{g/dl}$ la 3 luni post-transplant s-a asociat cu o creștere de 5,22 ori a riscului de scădere a eRFG_{Cr} sub 60 ml/min/1,73m² la 6 luni post-transplant.
 10. Analiza de predicție efectuată a indicat că prezența valorii hemoglobinei $\leq 12\text{g/dl}$ la 3 luni post-transplant identifică cu o sensibilitate de 62,96% și o specificitate de 70,59% receptorii cu prognostic patologic nefavorabil (scăderea eRFG_{Cr} sub 60 ml/min/1,73m² la 6 luni post-transplant).
 11. În cadrul subanalizei lotului de receptori care au primit grefe renale de la donatori cadavru am observat o corelație semnificativ statistică între scăderea ratei filtrării glomerulare (estimate pe baza nivelului seric al creatininei) sub 60 ml/min/1,73m², la 6 luni post-transplant și următorii parametrii: efectuarea hemodializei de către receptor pre-transplant, timpul de ischemie rece, valoarea hemoglobinei la 3 luni post-transplant, nivelul seric al creatininei la 24 de ore post-transplant și scorul KDPI.
 12. Majoritatea receptorilor care au primit grefe renale de la donatori cadavru cu scor KDPI $>85\%$ au prezentat la 6 luni post-transplant scăderea eRFG_{Cr} sub 60ml/min/1,73m², iar majoritatea receptorilor care au primit grefe renale de la donator cadavru cu scor KPDI cuprins între 21 și 85% au prezentat la 6 luni post-transplant eRFG_{Cr} $\geq 60\text{ml/min/1,73m}^2$.

13. Singurul parametru din cadrul subanalizei reținut în modelul final al analizei binare multivariate a fost **valoarea hemoglobinei la 3 luni post-transplant, fiind asociat cu o creștere de 2,3 ori a riscului de scădere a eRFG_{Cr} sub 60 ml/min/1,73m² la 6 luni post-transplant.**
14. Prin analiza donatorilor am observat că **valoarea serică a cystatin C la 6 luni post-transplant** s-a corelat semnificativ statistic, moderat pozitiv, cu **vârsta și nivelul seric al creatininei donatorului, folosirea grefei renale de la donator cadavru și prezența hipertensiuni arteriale a donatorului.**
15. **Timpul de ischemie rece** s-a corelat moderat pozitiv cu **nivelul seric al cystatin C a receptorului la 6 luni post-transplant.**
16. În cadrul analizei parametrilor specifici evoluției post-transplant a receptorului, **nivelul seric al cystatin C la 6 luni post-transplant** s-a corelat moderat pozitiv cu **valoarea serică trigliceridelor la 6 luni post-transplant** și semnificativ negativ cu **valoarea hemoglobinei la 1 lună post-transplant.**
17. Singura corelație semnificativă statistic puternic pozitivă a fost între prezența **rejetului acut de grefă renală și valoarea cystatin C seric la 6 luni post-transplant.**
18. Prin analiza specifică determinării parametrilor asociați cu degradarea funcției grefei renale post-transplant am observat că **genul receptorului, vârsta donatorului, valoarea serică a creatininei donatorului și nivelul seric al cystatin C la 24 de ore post-transplant** s-au corelat semnificativ statistic cu prognosticul patologic nefavorabil post-transplant, definit ca **scăderea ratei filtrării glomerulare (estimată pe baza valorii serice a cystatin C) sub 60 ml/min/1,73m², la 6 luni post-transplant.**
19. **Valoarea cystatin C > 2mg/l la 24 de ore post-transplant și vârsta donatorului mai mare sau egală cu 55 ani** au fost parametrii reținuți în modelul final al analizei binare multivariate, fiind asociați independent cu **scăderea ratei filtrării glomerulare (estimată pe baza nivelului seric al cystatin C) sub 60 ml/min/1,73m², la 6 luni post-transplant.**
20. **Valoarea cystatin C > 2mg/l la 24 de ore post-transplant** s-a asociat cu o creștere de 3,18 ori a riscului de scădere a eRFG_{Cys} sub 60 ml/min/1,73m² la 6 luni post-transplant.
21. În cadrul analizei de predicție am observat că **prezența valorii serice a cystatin C mai mare de 2mg/l la 24 de ore post-transplant** identifică cu o sensibilitate de

- 83,33% și o specificitate de 65% receptorii cu prognostic patologic nefavorabil (scăderea $eRFG_{Cys}$ sub 60 ml/min/1,73m² la 6 luni post-transplant).
22. Vârsta donatorului ≥ 55 ani s-a asociat cu o creștere de 1,07 ori a riscului de scădere a $eRFG_{Cys}$ sub 60 ml/min/1,73m² la 6 luni post-transplant.
 23. Analiza de predicție efectuată a indicat că prezența vârstei donatorului ≥ 55 ani identifică cu o sensibilitate de 83,33% și o specificitate de 55% receptorii cu prognostic patologic nefavorabil (scăderea $eRFG_{Cys}$ sub 60 ml/min/1,73m² la 6 luni post-transplant).
 24. Prin efectuarea subanalizei lotului de receptori care au primit grefe renale de la donatori cadavru am obținut o corelație semnificativ statistică între scăderea ratei filtrării glomerulare (estimate pe baza nivelului seric al cystatin C) sub 60 ml/min/m², la 6 luni post-transplant și următorii parametrii: efectuarea hemodializei de către receptor pre-transplant, timpul de ischemie rece, valoarea hemoglobinei la 3 luni post-transplant, nivelul seric al cystatin C la 24 de ore post-transplant și scorul KDPI.
 25. Majoritatea receptorilor care au primit grefe renale de la donatori cadavru cu scor KDPI $>85\%$ au prezentat la 6 luni post-transplant scăderea $eRFG_{Cys}$ sub 60ml/min/1,73m², iar majoritatea receptorilor care au primit grefe renale de la donator cadavru cu scor KPDI cuprins între 21 și 85% au prezentat la 6 luni post-transplant $eRFG_{Cys} \geq 60$ ml/min/1,73m².
 26. Dintre parametrii studiați în cadrul subanalizei, scorul KDPI $>85\%$ a fost singurul parametru reținut în modelul final al analizei binare multivariate fiind asociat cu o creștere de 9 ori a riscului de scădere a $eRFG_{Cr}$ sub 60 ml/min/1,73m² la 6 luni post-transplant.
 27. Analiza de predicție efectuată în cadrul lotului de receptori care au primit grefe renale de la donator cadavru a indicat că folosirea unei grefe renale de la donator cadavru cu scor KDPI $>85\%$ identifică cu o sensibilitate de 64,24% și o specificitate de 88,9% receptorii cu prognostic patologic nefavorabil (scăderea $eRFG_{Cys}$ sub 60 ml/min/1,73m² la 6 luni post-transplant).

6. ORIGINALITATE ȘI CARACTERUL INOVATOR

Monitorizarea funcției grefei renale post-transplant este efectuată la momentul actual prin evaluarea nivelului seric al creatininei și estimarea ratei de filtrare glomerulară cu ajutorul mai multor formule de calcul specifice (MDRD, CKD-EPI), agreate de fiecare centru de transplant renal. Există în schimb, în literatura de specialitate un număr limitat de studii ce evaluează importanța nivelului seric al altor markeri endogeni, precum cystatin C, în evaluarea funcției grefei renale post-transplant.

Caracterul de originalitate a studiului actual este reprezentat de identificarea factorilor de risc determinanți ai funcției grefei renale post-transplant, evaluate cu ajutorul calculării ratei filtrării glomerulare estimate pe baza nivelului seric al cystatin C.

Acest studiu prezintă un caracter de noutate deoarece nu am constatat raportării similare în literatura de specialitate despre corelația dintre nivelul seric al cystatin C și timpul de ischemie rece. Conform datelor obținute valoarea serică a cystatin C la 6 luni post-transplant s-a corelat moderat pozitiv cu timpul de ischemie rece, astfel receptorii care au primit grefe renale ce au prezentat valori ridicate ale timpului de ischemie rece, au avut nivelul seric al cystatin C post-transplant mai ridicat decât cei care au primit grefe renale cu timpul de ischemie rece mai mic.

Un alt element de noutate al studiului actual este reprezentat de identificarea corelației dintre valoare scorului KDPI și nivelul seric al cystatin C, astfel în cadrul studiului actual am observat că receptorii care au primit grefe renale de la donatori cadavru cu scorul KDPI>85% au prezentat valori mai mari ale cystatin C seric la 6 luni post-transplant decât cei care au primit grefe renale de la donator cadavru cu scorul KDPI<85%.

Lucrarea actuală reprezintă un punct de plecare în identificarea unor noi factori de risc corelați cu degradarea funcției grefei renale post-transplant și utilizarea nivelului seric al cystatin C ca marker al filtrării glomerulare, mai sensibil decât nivelul seric al creatininei, în evaluarea funcției grefei renale la pacienții transplantați renal.

Bibliografie selectivă:

1. Global Observatory on Donation and Transplantation. Disponibil la: <www.transplant-observatory.org> .
2. International figures on donation and transplantation 2017. Newsletter Transplant 2018; 23 (1). <<https://www.edqm.eu/en/news/just-released-newsletter-transplant-2018>>
3. Global Observatory on Donation and Transplantation. Disponibil la: www.transplant-observatory.org
4. United Network for Organ Sharing. Available at :www.unos.org
5. Andre M, Huang E, Everly M, Bunnapradist S. The UNOS Renal Transplant Registry: Review of the Last Decade. Clin Transpl. 2014;1-12. Review.
6. Dunn SR, Gabuzda GM, Superdock KR, et al. Induction of creatininase activity in chronic renal failure: timing of creatinine degradation and effect of antibiotics. Am J Kidney Dis. 1997 Jan;29(1):72-7.
7. Álvarez Gregori J, Musso CG, Jauregui J, et al. Renal function equations: their evolution and role in CKD patients. Electron J Biomed 1:56-61.
8. Lewis J, et al. African-American Study of Hypertension and Kidney Disease. Comparison of cross-sectional renal function measurements in African Americans with hypertensive nephrosclerosis and of primary formulas to estimate glomerular filtration rate. Am J Kidney Dis. 2001 Oct;38(4):744-53.
9. Pöge U, Gerhardt T, Palmedo H, et al. MDRD equations for estimation of GFR in renal transplant recipients. Am J Transplant. 2005 Jun;5(6):1306-11.
10. Levey AS, et al. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 2009 May 5;150(9):604-12.
11. Stevens LA, et al. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m². Am J Kidney Dis. 2010 Sep;56(3):486-95.
12. Inker LA, Schmid CH, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. N Engl J Med. 2012 Jul 5;367(1):20-9.
13. Report of the Madrid Consultation: Part 1: European and universal challenges in organ donation and transplantation, searching for global solutions. Transplantation. 2011 Jun 15;91 Suppl 11:S39-66.
14. Grubb AO. Cystatin C--properties and use as diagnostic marker. Adv Clin Chem. 2000;35:63-99.
15. Eckfeldt JH, et al. Performance in Measurement of Serum Cystatin C by Laboratories Participating in the College of American Pathologists 2014 CYS Survey. Arch Pathol Lab Med. 2015 Jul;139(7):888-93.
16. Wang X, Lewis J, Appel L, et al. Validation of creatinine-based estimates of GFR when evaluating risk factors in longitudinal studies of kidney disease. J Am Soc Nephrol. 2006 Oct;17(10):2900-9.
17. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron. 1976;16(1):31-41.
18. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med. 1999 Mar 16;130(6):461-70.
19. Lewis J, et al. African-American Study of Hypertension and Kidney Disease. Comparison of cross-sectional renal function measurements in African Americans with hypertensive nephrosclerosis and of primary formulas to estimate glomerular filtration rate. Am J Kidney Dis. 2001 Oct;38(4):744-53.
20. Matsushita K, et al.; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. JAMA. 2012 May 9;307(18):1941-51.
21. Chapman JR, O'Connell PJ, Nankivell BJ. Chronic renal allograft dysfunction. J Am Soc Nephrol. 2005 Oct;16(10):3015-26.
22. Keevil BG, Kilpatrick ES, Nichols SP, Maylor PW. Biological variation of cystatin C: implications for the assessment of glomerular filtration rate. Clin Chem. 1998 Jul;44(7):1535-9.

23. Risch L, Blumberg A, Huber A. Rapid and accurate assessment of glomerular filtration rate in patients with renal transplants using serum cystatin C. *Nephrol Dial Transplant*. 1999 Aug;14(8):1991-6.
24. Krishnamurthy N, Arumugasamy K, Anand U, Anand CV, Aruna V, Venu G. Serum cystatin C levels in renal transplant recipients. *Indian J Clin Biochem*. 2011 Apr;26(2):120-4.
25. White C, et al. Estimating glomerular filtration rate in kidney transplantation: a comparison between serum creatinine and cystatin C-based methods. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Dec;16(12):3763-70.
26. Koo DD, et al. Cadaver versus living donor kidneys: impact of donor factors on antigen induction before transplantation. *Kidney Int*. 1999 Oct;56(4):1551-9.
27. Nemati E, et al. Does kidney transplantation with deceased or living donor affect graft survival? *Nephrourol Mon*. 2014 Jul 5;6(4):e12182.
28. Sapir-Pichhadze R, et al. Living donor age and kidney transplant outcomes: an assessment of risk across the age continuum. *Transpl Int*. 2013 May;26(5):493-501.
29. Paparello J, et al. Comorbidity and cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease. *Semin Nephrol*. 2002 Nov;22(6):494-506.
30. Toto RD. Pressure, waves, and kidney outcomes in kidney transplant donors and recipients. *Hypertension*. 2006 Feb;47(2):141-2.
31. Debout A, Foucher Y, Trébern-Launay K, et al. Each additional hour of cold ischemia time significantly increases the risk of graft failure and mortality following renal transplantation. *Kidney Int*. 2015 Feb;87(2):343-9.
32. Ponticelli CE. The impact of cold ischemia time on renal transplant outcome. *Kidney Int*. 2015 Feb;87(2):272-5.
33. Raees-Jalali G, et al. Hyperlipidemia after kidney transplantation: long-term graft outcome. *Iran J Kidney Dis*. 2012 Jan;6(1):49-55.
34. Chakkeri HA, et al. Hyperglycemia during the immediate period after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Apr;4(4):853-9.
35. Khalili N, et al. Hyperglycemia after renal transplantation: frequency and risk factors. *Nephrourol Mon*. 2013 Spring;5(2):753-7.
36. Choi JY, Kwon OJ. The impact of post-transplant hemoglobin level on renal allograft outcome. *Transplant Proc*. 2013 May;45(4):1553-7.
37. Lofaro D, et al. Increasing levels of hemoglobin improve renal transplantation outcomes. *Transplant Proc*. 2011 May;43(4):1036-8.
38. Maraghi E, et al. Longitudinal Assessment of Serum Creatinine Levels on Graft Survival After Renal Transplantation: Joint Modeling Approach. *Nephrourol Mon*. 2016 Jun 7;8(4):e37666.
39. Keddis MT, et al. Creatinine-Based and Cystatin C-Based GFR Estimating Equations and Their Non-GFR Determinants in Kidney Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016 Sep 7;11(9):1640-9.
40. Frutuoso J., Bourbon M. Cholesterol levels and glomerular filtration rate – is there any association?. *Atherosclerosis* 2016; page150.
41. Ye Z, Zhang Y, Luo X. Correlation Analysis of Serum Cystatin C and Lipids Levels in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Annals of Rheumatic Diseases* 2016; 75:1084.
42. Lezaic V, et al. Cystatin C and serum creatinine as predictors of kidney graft outcome. *Int Urol Nephrol*. 2014 Jul;46(7):1447-54.
43. Veroux M, et al. Age is an important predictor of kidney transplantation outcome. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Apr;27(4):1663-71.
44. Kirchner V, Gillingham K, Matas A. Outcomes in Kidney Transplant Recipients Over Age of 55 by Donor Source: LD, SCD, ECD [abstract]. *Am J Transplant*. 2015; 15 (suppl 3). <https://atcmmeetingabstracts.com/abstract/outcomes-in-kidney-transplant-recipients-over-age-of-55-by-donor-source-ld-scd-eed/>.
45. Gupta A, et al. KDPI score is a strong predictor of future graft function: Moderate KDPI (35 - 85) and high KDPI (> 85) grafts yield similar graft function and survival^[SEP]. *Clin Nephrol*. 2016 Oct;86(10):175-82.
46. Bargnoux AS, et al.; Société Française de Biologie Clinique (SFBC). Multicenter Evaluation of Cystatin C Measurement after Assay Standardization. *Clin Chem*. 2017 Apr;63(4):833-841.

