

Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj Napoca
Facultatea de Medicină
Catedra de Urologie

Factori prognostici identificabili pretransplant de supraviețuire a grefei renale

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Doctorand **Alina Daciana Pârțiu (căs. Elec)** Conducător de doctorat **Prof Dr Mihai Lucan**

CUPRINS

INTRODUCERE	13
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	
1. Date demografice ale bolii cronice de rinichi	17
2. Cauzele, manifestările clinice, stadierea bolii cronice de rinichi	19
2.1. Cauzele bolii cronice de rinichi	19
2.2. Simptomele bolii cronice de rinichi	19
2.3. Stadiile bolii cronice de rinichi	20
3. Opțiuni pentru pacienții cu boală cronică de rinichi în stadiul final	21
3.1. Tratamentul conservator	21
3.1.1. Tratamentul retenției azotate	21
3.1.2. Tratamentul manifestărilor clinice ale uremiei	22
3.2. Hemodializa/hemodiafiltrarea	23
3.3. Dializa peritoneală	24
3.4. Complicațiile pe termen lung caracteristice pacienților cu BCR în stadiul final tratată prin dializă	26
3.5. Transplantul renal	27
4. Etape în efectuarea transplantului renal	29
4.1. Cine este candidat la transplantul renal	29
4.2. Momentul adresării	29
4.3. Pregătirea potențialului donator viu înrudit sau neînrudit	30
4.4. Pregătirea potențialului primitor de greță renală	33
4.4.1. Vârsta și capacitatea funcțională	33
4.4.2. Obezitatea	33
4.4.3. Etiologia bolii renale cronice în stadiu final	34
4.4.4. Patologii renale cu potențial de afectare sistemică; alte patologii	35
4.5. Efectuarea transplantului renal	40
4.5.1. Transplantul este tehnic posibil	40
4.5.2. Șansele de supraviețuire ale pacientului nu sunt compromise prin transplant	41
4.5.3. Supraviețuirea grefei nu este limitată prin deces prematur	42
4.5.4. Morbiditățile preexistente nu sunt agravate prin transplant	42
4.5.5. Identificarea măsurilor ce trebuie luate pentru a minimiza complicațiile peri și postoperatorii	43

4.5.6 Strategii pentru a reduce riscul operator în cazul pacienților cu boală cronică de rinichi în stadiul final	43
4.5.7 Informarea pacienților asupra posibilelor riscuri și beneficii ale transplantului	44
5. Calitatea vieții	45
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	
1. Ipoteza de lucru/obiective	49
2. Metodologie generală	51
3. Studiul 1 – Identificarea factorilor prognostici de supraviețuire a grefei renale legați de primitor	53
3.1. Introducere	53
3.2. Ipoteza de lucru/obiective	53
3.3. Material și metodă	53
3.4. Rezultate	57
3.5. Discuții	88
3.6. Concluzii	96
4. Studiul 2 – Identificarea factorilor prognostici de supraviețuire a grefei renale legați de donator	99
4.1. Introducere	99
4.2. Ipoteza de lucru/obiective	99
4.3. Material și metodă	99
4.4. Rezultate	102
4.5. Discuții	118
4.6. Concluzii	122
5. Studiul 3 – Identificarea factorilor prognostici de supraviețuire a grefei renale legați de relația primitor/donator	125
5.1. Introducere	125
5.2. Ipoteza de lucru/obiective	125
5.3. Material și metodă	125
5.4. Rezultate	127
5.5. Discuții	138
5.6. Concluzii	142
6. Concluzii generale	143
7. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	147
REFERINȚE	149
ANEXE	157

Cuvinte cheie: transplant renal, supraviețuire greafă renală, factori prognostici, pre transplant

Introducere. Boala cronică de rinichi (BCR) în stadiul final este rezultatul pierderii progresive a funcțiilor rinichilor. Ea este consecința distrugerii ireversibile a parenchimului renal în cursul diferitelor boli ce afectează rinichii sau căile urinare și se traduce printr-un ansamblu de dezechilibre biologice și modificări clinice descrise sub termenul de uremie. În stadiu evoluat insuficiența renală obligă la instituirea unui tratament de supleere pentru a evita decesul.

Înainte de anii 70 opțiunile terapeutice pentru pacienții cu insuficiența renală erau limitate. Doar o mică parte a acestor pacienți beneficiau de dializă sistematică ca urmare a lipsei facilităților realizării acesteia, elementul esențial în dezvoltarea asistenței medicale în domeniul insuficienței renale terminale fiind cel economic. Pacienții erau supuși unei evaluări medicale extensive pentru a stabili indicația de a continua tratamentul prin dializă, acesta fiind oferit doar pacienților care nu aveau și alte co-morbidități în afara de BCR. Transplantul renal se dovedea a fi în acel moment o opțiune terapeutică viabilă, deși imunologia de transplant și tratamentul imunosupresor erau în perioada de pionierat. Astfel, pentru cei mai mulți pacienți, un diagnostic de insuficiență renală cronică (IRC) era considerat o condamnare la moarte [1]. Ulterior, disponibilitatea de tratament pentru pacienții cu insuficiență renală cronică a crescut rapid ca urmare a progreselor medicale și a facilităților financiare apărute.

În ciuda progreselor realizate în ultimul timp în domeniul tehnicilor de dializa, aceasta reprezintă un substitut precar al funcției renale normale dacă ținem cont de faptul ca reușește sa suplinească doar 10% din funcția de epurare a rinichilor nativi, crește de aproximativ 17 ori riscul de mortalitate în special prin afecțiuni cardiovasculare, nu înlocuiește funcțiile endocrine ale rinichilor (producerea de eritropoieza sau reglarea metabolismului vitaminei D), necesita prezenta unui abord (vascular sau peritoneal) subiect al multor complicații și nu în ultimul rand faptul ca este costisitoare[22].

În acest context transplantul renal prin avantajele pe care le oferă (îmbunătățește supraviețuirea pacientului cu BCR 87% vs 30% în dializa la 5 ani de la debutul tratamentului în Marea Britanie, corectează dezechilibrurile metabolice induse de BCR cum ar fi uremia, metabolismul mineral osos, anemia, ameliorează calitatea vieții prin absenta dependentei pacientului de o mașinărie, posibilitatea de reluare a vieții familiale-sexuale și socio-profesionale anterioare și, cu excepția primului an, este mai ieftina decât dializa), reprezintă metoda optimă de tratament pentru pacienții cu boală cronică de rinichi în stadiul final[22].

Deși impactul echipei chirurgicale este covârșitor în reușita transplantului renal, există o multitudine de factori legați de primitor, de calitatea grefei și de donator ce pot influența evoluția pe termen lung a grefei și implicit a pacientului cu insuficiența renală cronică. De aici vine necesitatea precizării factorilor prognostici identificabili pretransplant de supraviețuire a grefei renale.

Scopul acestei teze este de a evalua impactul pe care-l au acești factori asupra evoluției grefei pe termen scurt și îndelungat. Cunoașterea puterii prognostice a anumitor parametrii cuantificabili pretransplant duce la optimizarea pregătirii și a selecției recipienților pentru transplant astfel încât să maximizăm șansele de reușita a acestuia.

Metodologie generală. Au fost luați în studiu toți pacienții transplantați renal în Institutul Clinic de Urologie și Transplant Renal (ICUTR) Cluj Napoca în perioada ianuarie 2004-decembrie 2008 (426 pacienți) cu grefe provenind de la donator viu (înrudit genetic sau emoțional) sau donator cadavru.

Studiul a fost condus prospectiv, după acordul prealabil al pacientului.

Perioada de urmărire a fost reprezentată de intervalul de timp între data transplantului și sfârșitul studiului (decembrie 2011), astfel încât avem o urmărire de minim 3 ani pentru pacienții transplantați în decembrie 2011 și maxim 8 ani pentru cei transplantați în ianuarie 2004.

Durata supraviețuirii grefei s-a definit ca timpul între momentul efectuării transplantului și pierderea grefei sau sfârșitul studiului.

Statusul grefei s-a evaluat la diferite momente ale studiului: săptămâna 1(S1), luna 1 (L1), luna 3 (L3), luna 6 (L6), anul 1 (A1), anul 3 (A3), anul 5 (A5), anul 7 (A7) și ultimul control (UC)(reprezentând ultima vizita a pacientului în ICUTR Cluj).

Funcția grefei a fost evaluată prin următorii parametri: nivelul creatininei serice exprimată în mg/dl, rata filtrării glomerulare (eRFG) estimată cu ajutorul ecuației Modified Diet în Renal Disease

utilizând 4 variabile (creatinina serica, vârsta, rasa, sexul) (MDRD4) și exprimata în ml/min/1.73 m² {eRFG prin MDRD4 = 186 x creatinina^{-1.153} x vârsta^{-0.203} x (0.742 pentru femei) x (1.212 pentru rasa neagra)}[12]. Prezența proteinuriei (>0.15g/24 ore) a fost înregistrată la aceleași momente ale evaluării fiind considerată un factor adițional de risc pentru pierderea grefei și/sau asocierea de morbidități cardiovasculare.

Pierderea grefei a fost definită fie ca reluarea dializei, efectuarea retransplantului sau decesul pacientului cu grefă funcțională.

Potențialele cauze înregistrate de pierdere a grefei renale sunt: imunologice, chirurgicale, infecțioase, toxic-medicamentoase sau decesul cu grefa funcțională

Au fost studiați separat factorii legați de primitor, de donator cât și cei privind relația primitor/donator și impactul acestora asupra supraviețuirii grefei renale în intervalul de timp studiat.

Supraviețuirea grefei s-a evaluat prin metoda Kaplan Meier. Statistica uni și multivariată a fost realizată utilizând platforma SPSS 16 și aplicând următoarele teste statistice: corelația Pearson, testul t pentru eșantioane independente, testul hi pătrat pentru testarea asocierii între două variabile categoricale, analiza de varianță ANOVA și testul post-hoc. Semnificația statistică a fost considerată la o valoare a p<0.05.

Studiul 1. Identificarea factorilor prognostici de supraviețuire a grefei renale legați de primitor

Ipoteza de lucru/obiective. Evaluarea pre transplant trebuie să stabilească eligibilitatea potențialului recipient de grefă renală din punct de vedere medical, chirurgical, urologic și imunologic și să identifice factorii prognostici cu impact asupra supraviețuirii grefei.

Material și metodă. Parametrii legați de primitor care au fost studiați sunt următorii: vârsta, genul, indicele de masa corporală (IMC), grupul de sânge și Rh, nivel anticorpi anti HLA (PRA clasa I și clasa II), evenimente imunizante (sarcini, transfuzii sanguine, transplantate anterioare), durata de așteptare, boala renală inițială, tipul de dializă pre transplant, durata dializei, diureza reziduală pretransplant, complicațiile dializei, tensiunea arterială primitor, cardiopatia ischemică, hipertrofia ventriculară stângă (HVS), tratamentul antihipertensiv, ateromatoza vaselor iliace, accidentul vascular cerebral, diabetul, dislipidemia, denutriția, hepatita B, hepatita C, infecția cu CMV, infecții de tract urinar (ITU), partea transplantului.

Rezultate. Supraviețuirea grefei la 1, 3, 5 și 7 ani a fost de 94.01%, 88.37%, 82.51% și respectiv 78.10%

Tabel LXIX. Factori prognostici legați de primitor

Predictori	df	Log rank (χ^2)	Hazard ratio (HR)	HR 95% CI	p Value
Vârsta	1	-	0.99	0.97-1.01	0.657 NS
Gen	1	1.01	-	-	0.313 NS
IMC	1	-	1.00	0.98-1.02	0.834 NS
Grup de sânge primitor (ABO) și Rh	6	24.98	-	-	0.001
A II + vs A II -	1	13.66	-	-	0.001
A II + vs O I -	1	7.21	-	-	0.007
A II + vs AB IV +	1	6.34	-	-	0.012
A II - vs O I +	1	15.32	-	-	0.001
O I + vs O I -	1	8.69	-	-	0.003
O I + vs AB IV +	1	7.27	-	-	0.007
PRA clasa I	2	0.28	-	-	0.869 NS
PRA clasa II	2	0.60	-	-	0.739 NS
Evenimente imunizante	1	0.64	-	-	0.422 NS
Durata de așteptare	1	-	1.00	0.98-1.02	0.911 NS
Tip nefropatie	5	3.21	-	-	0.667 NS
Risc de recidivă	3	0.28	-	-	0.963 NS
Tip dializă	2	6.65	-	-	0.036*

HD vs Preemptiv	1	5.70	-	-	0.016*
DP vs Preemptiv	1	6.98	-	-	0.008**
Durata dializă	1	-	1.00	0.99-1.01	0.110 NS
Diureza pre transplant	1	12.83	-	-	0.000**
Complicații dializă	4	1.34	-	-	0.854 NS
Tensiune arteriala primitor	4	10.98	-	-	0.027*
Normotensiune vs HTA gr I	1	3.99	-	-	0.046*
Prehipertensiune vs hipotensiune	1	5.19	-	-	0.023*
HTA gr I vs hipotensiune	1	8.67	-	-	0.003**
HTA gr II vs hipotensiune	1	5.56	-	-	0.018*
Ateromatoza vaselor iliace	3	15.60	-	-	0.001**
ușoară vs severă	1	7.85	-	-	0.005**
moderată vs absentă	1	4.03	-	-	0.045*
severă vs absentă	1	13.56	-	-	0.000**
Cardiopatie ischemică	1	17.80	-	-	0.000**
Accident vascular cerebral	1	6.37	-	-	0.012*
HVS	1	0.35	-	-	0.553 NS
Tratament cardiovascular	2	3.08	-	-	0.214 NS
Diabet	1	1.28	-	-	0.258 NS
Dislipidemie	1	4.58	-	-	0.032*
Denutriție	1	3.69	-	-	0.054 ^a
VHB	2	1.31	-	-	0.518 NS
VHC	1	1.16	-	-	0.281 NS
CMV Ig G primitor	1	1.96	-	-	0.161 NS
Infecție de tract urinar	1	0.83	-	-	0.360 NS
Partea transplantului dreaptă/stângă	1	0.03	-	-	0.958 NS

* semnificativ la $p < 0.05$, ** semnificativ la $p < 0.01$, ^a marginal semnificativ

Tabel LXX. Analiza multivariată a factorilor prognostici legați de primitor

Predictori	df	HR	HR 95% CI	p Value
Tip dializă				
HD	1	3.71	1.17-11.83	0.026
DP	1	4.58	1.31-16.09	0.017
Preemptiv	1	0.27	0.08-0.86	0.026
Diureza pre transplant				
Da (>200ml/24 ore)	1	0.55	0.35-0.88	0.011
Nu (<200ml/24 ore)	1	1.83	1.16-2.90	0.010
Tensiune arterială primitor				
Normotensiune TA → 120/80	1	0.72	0.30-1.75	0.479
Prehipertensiune → 139/89	1	0.56	0.25-1.29	0.172
HTA gr I → 159/99	1	0.39	0.17-0.89	0.025
HTA gr II ≥ 160/100	1	0.43	0.16-1.13	0.086
Hipotensiune TA < 110/60	1	1.37	0.57-3.31	0.479
Ateromatoza vaselor iliace				
ușoară	1	0.74	0.35-1.55	0.425
moderată	1	1.21	0.67-2.17	0.531
severă	1	1.87	0.91-3.86	0.089
absentă	1	1.23	0.60-2.53	0.565
Cardiopatie ischemică				
Da	1	1.99	1.18-3.34	0.010
Nu	1	0.48	0.29-0.81	0.006
Accident vascular cerebral				
Da	1	1.46	0.58-3.65	0.420
Nu	1	0.69	0.27-1.72	0.420
Dislipidemie				
Da	1	1.41	0.89-2.24	0.148

Nu	1	0.71	0.45-1.13	0.148
Denutriție				
Da	1	1.74	0.90-3.34	0.098
Nu	1	0.58	0.30-1.11	0.098

Tabel LXXI. Factorii prognostici pentru supraviețuirea grefei renale legați de primitor

Factori de prognostic favorabil	Factori de prognostic nefavorabil
Genul feminin	Imunizarea în sistem HLA
Predializa (transplantul preemtiv)	Durata de așteptare pe lista de transplant mai mare de un an
Diureza restanta prezenta	Dializa peritoneală
	Durata dializei mai mare de 3 ani
	HiperPTH secundar ca și complicație a dializei
	Hipotensiunea arterială (pe termen scurt)
	Hipertensiunea arterială severă (pe termen lung)
	Cardiopatia ischemică
	Hipertrofia ventriculara stângă
	Ateromatoza vaselor iliace
	Accidentul vascular cerebral în antecedente
	Dislipidemia
	Denutriția
	Prezenta infecției cu VHC

Tabel LXXII. Factorii de prognostic nefavorabil pe termen scurt respectiv pe termen lung legați de primitor

Factori de prognostic nefavorabil pe termen scurt	Factori de prognostic nefavorabil pe termen lung
Imunizarea în sistem HLA	Diabetul și bolile vasculare ca și cauză a insuficienței renale cronice
Durata de așteptare pe lista de transplant mai mare de un an	Hipertensiunea arterială severă
Durata dializei mai mare de 3 ani	Hipertrofia ventriculară stângă
HiperPTH secundar ca și complicație a dializei	Ateromatoza vaselor iliace
Diureza restantă absentă	Prezenta infecției cu VHC
Hipotensiunea arterială	
Cardiopatia ischemică	
Ateromatoza vaselor iliace	
Accidentul vascular cerebral în antecedente	
Dislipidemia	
Denutriția	

Discuții. Obiectivul studiului a fost atins prin identificarea prin analiza uni și multivariată a factorilor prognostici legați de primitor cu potențial să influențeze supraviețuirea grefei renale.

Concluzii. Genul primitorului, imunizarea, durata de așteptare, etiologia bolii renale inițiale, tipul de dializă, durata dializei, prezența complicațiilor dializei, volumul diurezei restante pre transplant, presiunea arterială a recipientului, modificările vaselor iliace, statusul cardio-vascular (cardiopatia ischemică, HVS, accidentul vascular cerebral în antecedentele pacientului), tulburările metabolismului lipidic (dislipidemia) și proteic(denutriția), infecția cu virusul hepatitei C s-au dovedit a fi factorii legați de primitor ce influențează semnificativ supraviețuirea grefei renale.

Prognosticul cel mai rău al grefei renale îl au recipientii de sex masculin, imunizați în sistem HLA, cu o durată de așteptare pe lista de peste un an, diabetici sau arteriopați, aflați în dializa peritoneală, cu o durată a dializei de mai mult de 3 ani, cu modificări severe ale metabolismului fosfo-calcic (hiperPTH secundar sever), anurici, hipotensivi, cu ateromatoză severă a vaselor iliace,

cardiopatie ischemică, accident vascular cerebral în antecedente, dislipidemici, cu status nutrițional precar și cu antecedente de infecție cu VHC.

Acești factori ar trebui investigați cu atenție și luați în considerare în momentul selecției potențialilor candidați la transplantul renal astfel încât să încercăm să ameliorăm supraviețuirea grefei renale și implicit a pacientului.

Studiul 2. Identificarea factorilor prognostici de supraviețuire a grefei renale legați de donator

Ipoteza de lucru/obiective. Obiectivul studiului este de a identifica factorii legați de donator cu impact asupra supraviețuirii grefei renale.

Material și metodă. Parametrii legați de donator care au fost studiați sunt următorii: tip donator, grup de sânge (ABO)+Rh donator, vârstă donator, gen donator, indicele de masă corporală (IMC), funcția renală la momentul recoltării, tensiune arterială donator, cauza deces DMC, tip de prezervare a grefei renale, rinichi grefat, volum grefă, anomalii grefă, timp de ischemie rece, CMV IgG donator.

Rezultate

Tabel LXXIII. Caracteristicile donatorului

Predictori	Mean ± SD or n	Range or %
Tip donator		
Donator viu înrudit (DVI)	154	36.15
Donator viu neînrudit (DVNI)	149	34.97
Donator cadavru (DMC)	123	28.87
Grup de sânge (ABO) și Rh donator		
A II +	147	34.51%
A II -	18	4.22%
B III +	50	11.73%
B III -	7	1.64%
O I +	163	38.26%
O I -	17	3.99%
AB IV +	22	5.16%
AB IV -	2	0.46%
Vârsta (ani)	43.21	3-73
Gen M/F	232/194	54.46/45.53%
Indice de masă corporală (IMC)	25.08	17.7-42.2
Creatinina donator (mg/dl)		
<1.2	354	83.09%
>1.2	72	16.90%
Tensiune arterială (TA) donator	426	100%
Normală (TA→120/80mmHg)	140	32.86%
Prehipertensiune (TA →139/89 mmHg)	144	33.80%
Hipertensiune gr I (TA →159/99mmHg)	78	18.31%
Hipertensiune gr II (TA>=160/100mmHg)	14	3.28%
Hipotensiune (TA<110/60mmHg)	50	11.73%
Cauza deces DMC	123	
AVC ischemic	20	16.26%
AVC hemoragic	38	30.89%
TCC	65	52.84%
Prezervare grefa	123	
Statică (Custodiol)	62	50.40%
Pulsatilă (mașina perfuzie)	61	49.60%
Rinichi grefat	426	100%
Dreptul	165	38.73%
Stângul	261	61.26%
Volumul grefei	150.75	60-360
Anomalii grefă	426	100%
Absente	296	69.48%
Prezente	130	30.51%
Timp de ischemie rece (ore)	426	100%
<12	403	94.60%
>12	23	5.39%
Citomegalovirus (CMV) Ig G donator	426	100%
Pozitiv	422	99.06%
Negativ	4	0.93%

Concluzii. Donatorul de dorit este viu, înrudit genetic, iso-grup isoRh, tânăr (<45 ani), de sex masculin, normoponderal, normotensiv, cu rinichi normal conformați, de talie comparabilă pentru a se putea recolta de pe partea stângă.

La polul opus se situează donatorul cadavru, vârstnic, de sex feminin, subponderal, cu AVC ca și cauză a decesului, cu rinichi de talie mică, cu anomalii sau ateromatoză la nivelul grefei, recoltați la o creatinină crescută și menținuți în soluție Custodiol și gheață mai mult de 12 ore.

Studiul 3. Identificarea factorilor prognostici de supraviețuire a grefei renale legați de relația primitor/donator

Ipoteza de lucru/obiective. Obiectivul acestui studiu este de a identifica, încă din perioada pre transplant, factorii prognostici legați de interrelația primitor/donator cu rol în supraviețuirea grefei renale.

Material și metodă. Parametrii studiați legați de interrelația primitor/donator sunt următorii: relația între vârsta donatorului și vârsta primitorului, relația între genul primitorului și cel al donatorului, diferența de IMC între primitor și donator, grup sanguin în sistem ABO primitor/donator, tip HLA comun între primitor și donator, mismatch, infecția cu CMV la primitor și donator

Rezultate

Tabel CV. Caracteristicile relației primitor/ donator

Predictori	Mean ± SD or n	Range or %
Raport vârsta (donator/recipient)	1.32 ± 0.78	0.19-10.33
Raport gen (recipient/donator)	425	99.7%
PF←DF	86	20.2%
PF←DM	105	24.6%
PM←DF	109	25.6%
PM←DM	125	29.3%
Raport IMC (donator/recipient)	1.09 ± 0.24	0.50-2.31
Grup ABO mismatch	425	99.7%
Grup ABO identic	294	69.0%
Grup ABO compatibil	131	30.8%
Mismatch HLA	425	99.7%
0	5	1.2%
1	6	1.4%
2	17	4.0%
3	118	27.7%
4	109	25.6%
5	117	27.5%
6	53	12.4%
Raport CMV (recipient/donator)	426	100%
+/+	404	94.8%
+/-	3	0.7%
-/+	18	4.2%
-/-	1	0.2%

Concluzii. Cu cât donatorul este mai vârstnic (diferența de vârstă pozitivă) cu atât nivelul creatininei la diferitele intervale ale examinării este mai mare. Supraviețuirea grefei nu a fost însă influențată semnificativ de diferența între vârsta donatorului și cea a primitorului. Funcția grefei pe termen scurt și mediu este mai precară în cazul recipientilor de sex masculin cu donatori de sex feminin prin masa redusă de nefroni însă în ceea ce privește supraviețuirea grefei, aceasta este mai redusă din motive imunologice în cazul recipientilor de sex feminin cu donatori de sex masculin. Un matching IMC primitor/donator optim asigură o bună funcționare și crește supraviețuirea grefei. Prin evitarea incompatibilității între greutatea grefei și cea a recipientului se poate ameliora

prognosticul pe termen lung al transplantului renal. Numărul mare de mismatch-uri nu influențează semnificativ evoluția grefei atunci când este vorba de transplantul de la donator viu.

Funcția renală dar nu și supraviețuirea grefei a fost semnificativ mai scăzută pe termen scurt și mediu în cazul în care primitorul este seronegativ iar donatorul seropozitiv pentru CMV.

Concluzii generale. Supraviețuirea grefei la 1, 3, 5 și 7 ani a fost de 94.01%, 88.37%, 82.51% și , respectiv 78.10%.

Factorii de prognostic favorabil identificabili pre-transplant legați de primitor pentru supraviețuirea grefei renale sunt următorii:

- Genul feminin
- Predializa (transplantul preemptiv)
- Diureza restantă prezentă

Factorii de prognostic nefavorabil identificabili pre-transplant legați de primitor pentru supraviețuirea grefei renale sunt următorii:

- Imunizarea exprimată prin nivele PRA >10%
- Durata de așteptare pe lista de transplant mai mare de un an
- Diabetul și bolile vasculare ca și cauză a BCR
- Dializa peritoneală
- Durata dializei mai mare de 3 ani
- Hiperparatiroidism secundar ca și complicație a dializei
- Hipotensiunea arterială (pe termen scurt)
- Hipertensiunea arterială severă (pe termen lung)
- Cardiopatia ischemică
- Hipertrofia ventriculară stângă
- Ateromatoza vaselor iliace
- Accidentul vascular cerebral în antecedente
- Dislipidemia
- Denutriția
- Prezența infecției cu VHC

Factorii de prognostic nefavorabil pe termen scurt pentru supraviețuirea grefei renale sunt următorii:

- Imunizarea în sistem HLA (PRA>10%)
- Durata de așteptare pe lista de transplant mai mare de un an
- Durata dializei mai mare de 3 ani
- Hiperparatiroidism secundar ca și complicație a dializei
- Diureza restantă absentă
- Hipotensiunea arterială
- Cardiopatia ischemică
- Ateromatoza vaselor iliace
- Accidentul vascular cerebral în antecedente
- Dislipidemia
- Denutriția

Factorii de prognostic nefavorabil pe termen lung pentru supraviețuirea grefei renale sunt următorii :

- Diabetul și bolile vasculare ca și cauză a insuficienței renale cronice
- Hipertensiunea arterială severă
- Hipertrofia ventriculară stângă
- Ateromatoza vaselor iliace
- Prezența infecției cu VHC

Prognosticul cel mai rău al grefei renale îl au recipienții de sex masculin, imunizați în sistem HLA, cu o durată de așteptare pe listă de peste un an, diabetici sau arteriopati, aflați în dializă peritoneală, cu o durată a dializei de mai mult de 3 ani, cu modificări severe ale metabolismului fosfo-calcic (hiperPTH secundar sever), anurici, hipotensivi, cu ateromatoză severă a vaselor iliace, cardiopatie ischemică, accident vascular cerebral în antecedente, dislipidemici, cu status nutrițional precar și cu antecedente de infecție cu VHC.

Tipul donatorului influențează funcția grefei renale. Grefa provenită de la donator viu are o funcție mai bună pe termen mediu comparativ cu grefele provenite de la donator cadavru. Supraviețuirea grefei renale pe termen lung este influențată de **vârsta donatorului**. Cu cât crește vârsta donatorului cu atât riscul de pierdere a grefei renale este mai mare. Este de preferat a se evita grefarea **rinichilor de femeie** la bărbat atunci când acest lucru este posibil. **Indicele de masă corporală** a donatorului nu influențează semnificativ supraviețuirea grefei renale. **Creatinina serică a donatorului** în prezența unei majorități a donatorilor vii nu reprezintă un factor de prognostic în supraviețuirea grefei renale. **Hipertensiunea** "transplantată" odată cu rinichiul se asociază cu apariția în timp a proteinuriei, marker al disfuncției de grefa. **Accidentul vascular cerebral hemoragic**, ca și cauză de deces în cazul donatorului cadavru, reprezintă un factor de risc pentru nefuncționalitatea și scăderea supraviețuirii pe termen mediu a grefei în comparație cu traumatismul cranio cerebral. Utilizarea **mașinii de perfuzie** ca modalitate de prezervare a grefei a influențat semnificativ funcția renală pe termen mediu fără a influența supraviețuirea grefei. **Grefarea rinichiului stâng** în fosa iliacă dreaptă a avut o funcție și o supraviețuire la un an semnificativ mai bună. **Volumul mic al grefei** predispune la apariția timpurie a proteinuriei. **Anomaliile anatomice** (vasculare sau urinare) ale grefei, într-un centru cu experiență în domeniul transplantului renal, nu au reprezentat un factor de risc în evoluția grefei. Un **timp de ischemie rece mai mare** de 12 ore a influențat semnificativ pe termen scurt și mediu funcția renală nu însă și supraviețuirea grefei renale.

Donatorul de dorit este viu, înrudit genetic, isogrup isoRh, tânăr (<45 ani), de sex masculin, normoponderal, normotensiv, cu rinichi normal conformați, de talie comparabilă pentru a se putea recolta de pe partea stângă.

La polul opus se situează donatorul cadavru, vârstnic, de sex feminin, subponderal, cu AVC ca și cauză a decesului, cu rinichi de talie mică, cu anomalii sau ateromatoză la nivelul grefei, recoltați la o creatinină crescută și menținuți în soluție Custodiol și gheața mai mult de 12 ore.

Supraviețuirea grefei nu a fost semnificativ influențată de **diferența între vârsta donatorului și cea a primitorului**. Funcția grefei pe termen mediu este inferioară în cazul **recipienților de sex masculin cu donatori de sex feminin** prin masa redusă de nefroni. Potrivirea între **IMC primitor și donator** asigură o bună funcționare și crește supraviețuirea grefei. **Numărul mare de mismatch-uri** nu influențează semnificativ evoluția grefei atunci când este vorba de transplantul de la donator viu. Funcția renală, dar nu și supraviețuirea grefei, este semnificativ mai scăzută pe termen scurt și mediu în cazul în care **primitorul este CMV seronegativ iar donatorul CMV seropozitiv**.

Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei. Subiectul cercetării este nu doar de actualitate dar și cu un impact important în chirurgia de transplant. Pe lângă faptul că acest studiu prospectiv evidențiază eficiența transplantului renal și rezultatele superpozabile cu cele mondiale ale centrului nostru de transplant, el dovedește necesitatea selecției atente a pacienților pe baza unor criterii bine stabilite în vederea obținerii unui rezultat postoperator optim. Originalitatea lucrării rezidă și în capacitatea de a identifica pacientul "ideal" pentru efectuarea transplantului renal, pacient care în urma intervenției chirurgicale ar avea un beneficiu maxim.

University of Medicine and Pharmacy „Iuliu Hatieganu” Cluj Napoca
Faculty of Medicine
Urology Department

Pre transplant identifiable prognostic factors of renal graft survival

Abstract of the PhD thesis

PhD student **Alina Daciana Pârțiu (mar Elec)** PhD coordinator Prof. Dr. **Mihai Lucan**

TABLE OF CONTENTS

INTRODUCTION	13
CURRENT STATE OF KNOWLEDGE	
1. Demographic data of chronic kidney disease	17
2. Causes, clinical manifestations, staging of chronic kidney disease	19
2.1. Causes of chronic kidney disease	19
2.2. Symptoms of chronic kidney disease	19
2.3. Stages of chronic kidney disease	20
3. Treatment options for patients with end-stage chronic kidney disease	21
3.1. Conservative care	21
3.1.1. Treatment of nitrogenous waste products retention	21
3.1.2. Treatment of clinical manifestations of uremia	22
3.2. Hemodialysis/hemodiafiltration	23
3.3. Peritoneal dialysis	24
3.4. Long-term complications specific for end-stage patients treated through dialysis	26
3.5. Renal transplantation	27
4. Clinical phases of renal transplantation	29
4.1. Who is candidate for renal transplantation	29
4.2. The moment of acceptance	29
4.3. Preparation of the potential living donor, related or unrelated	30
4.4. Preparation of the potential renal graft recipient	33
4.4.1. Age and functional capacity	33
4.4.2. Obesity	33
4.4.3. Etiology of end-stage renal disease	34
4.4.4. Renal pathologies potentially systemic; other pathologies	35
4.5. The performance of renal transplantation	40
4.5.1. The renal transplantation is technically possible	40
4.5.2. The patient survival chances are not compromised through transplantation	41
4.5.3. Graft survival is not limited of premature death	42
4.5.4. Preexistent morbidities are not aggravated through	42

transplantation	
4.5.5. Identification of measures required in order to minimise the peri- and postoperative complications	43
4.5.6 Strategies of reducing the operative risk in case of patients with end-stage kidney disease	43
4.5.7 Informing patients on potential risks and benefits of transplantation	44
5. The quality of life	45
PERSONAL CONTRIBUTION	
1. Hypothesis/objectives	49
2. General methodology	51
3. Case study 1 – Identification of recipient-related prognostic factors of renal graft survival	53
3.1. Introduction	53
3.2. Hypothesis/objectives	53
3.3. Materials and methods	53
3.4. Results	57
3.5. Discussions	88
3.6. Conclusions	96
4. Case study 2 – Identification of donor-related prognostic factors of renal graft survival	99
4.1. Introduction	99
4.2. Hypothesis/objectives	99
4.3. Materials and methods	99
4.4. Results	102
4.5. Discussions	118
4.6. Conclusions	122
5. Case study 3 – Identification of prognostic factors of renal graft survival, connected to recipient/ donor relation	125
5.1. Introduction	125
5.2. Hypothesis and objectives	125
5.3. Materials and methods	125
5.4. Results	127
5.5. Discussions	138
5.6. Conclusions	142
6. General conclusions	143
7. Originality and innovative contributions of the thesis	147
REFERENCES	149
APPENDICES	157

Key- words: renal transplantation, renal graft survival, prognostic factors, pre transplant

Introduction. The end-stage chronic kidney disease (CKD) is the result of progressive loss of kidney functions. It is the consequence of the irreversible impairment of the renal parenchyma in the course of different illnesses affecting the urinary tract and it means a series of biological

imbalances and clinical modifications described as uremia .In end-stage renal failure it is compulsory to initiate a replacement therapy to avoid death.

Before the '70's, the number of therapeutic options for patients with renal failure was limited. Only a small part of them used to benefit from periodic dialysis because of the absence of means to perform it, considering that the financial factor is fundamental in developing medical assistance for end-stage renal failure patients. The patients were subject to an extensive medical assessment intending to establish the indication of continuing the dialysis treatment provided only to patients who didn't present other co-morbidities except CKD. At that time, the renal transplantation appeared to be a sustainable treatment option, although transplantation immunology and the immunosuppressant treatment were at their beginning. Hence, for the majority of patients, a diagnosis of chronic renal failure(CRF) was synonym to a death sentence. [1]. Afterwards, the treatment disponibility for patients with chronic renal failure has registered a fast growth, as a result of the medical progress and of the financial possibilities which came into sight.

Despite the progress achieved lately in the field of dialysis practice, this acts as an unreliable substitute of the normal renal function, if we take into account that it manages to supplant only 10% of the native kidney purification function, it increases the death risk by approximately 17 times, mainly through cardiovascular disorders, it doesn't replace the endocrine function of the kidney (erythropoiesis producton or vitamin D metabolism regulation), it calls for an approach (vascular or peritoneal) subject to multiple complications and, not least, it is expensive [22].

In this context, because of the advantages it offers(it improves the CKD patient survival with 87% vs 30% in dialysis 5 years after the treatment initiation in Great Britain, it redresses the metabolic disorders generated by the CKD, such as uremia, bone mineral metabolism, anaemia, it ameliorates the quality of life by the absence of the patient machine dependency, the possibility of returning to prior conjugal, social and professional life and, except the first year, it is more affordable than dialysis), the renal transplantation is the optimal method of treatment for patients with end-stage chronic kidney disease. [22].

Though the surgical team has an overwhelming impact on the completion of the renal transplantation, there is a multitude of factors related to the recipient, to the graft quality and to the donor which may influence the long- term evolution of the graft and, accordingly, of the patient with chronic kidney disease. Thus, the need to reveal the pretransplant identifiable prognostic factors of renal graft survival.

The aim of this thesis is to evaluate the impact of these factors on short and long-term evolution of the renal graft. Knowledge of the prognostic potential of certain pretransplant computed parameters contributes to the otimization of the preparation and selection of the transplant recipients in order to maximize its chances of success.

General methodology. The study included all graft recipients transplanted in the Clinical Institute of Urology and Renal Transplantation (CIURT) Cluj-Napoca, Romania between January 2004 and December 2008 (426 patients), with grafts from living donor(genetically or emotionally related) or deceased donor.

The study was conducted prospectively, on account of the prior patient consentment.

The follow-up period was the time frame between the transplantation data and the end of the study (December 2011), in this way there is a minimum of 3 years follow-up for patients transplanted in December 2011 and a maximum of 8 years for those transplanted in January 2004.

The graft survival time was defined as the time frame between the moment of transplantation and the graft loss or the end of the study.

The graft status has been evaluated in different phases of the study: week 1 (W1), month

1(M1), month 3 (M3), month 6 (M6), year 1 (Y1), year 3 (Y3), year 5 (Y5), year 7 (Y7) and the last follow-up visit (patient's last visit of CIURT Cluj-Napoca).

Graft function was evaluated through the next parameters: the level of serum creatinine expressed in md/dl, the glomerular filtration rate (e RGF) estimated through the equation Modified Diet in Renal Disease using 4 variables (serum creatinine, age, race, gender) and expressed in ml/min/1.73 m2) {eGFR through MDRD4 = 186 x creatinine^{-1.153} x age^{-0.203} x (0.742 for women) x (1.212 for African Americans)}[12]. Proteinuria (>0.15g/24 hours) was registered at the same phases of evaluation and regarded as an additional risk factor for graft loss and/ or association of cardiovascular morbidities.

Graft loss was defined either as coming back to dialysis, performing retransplantation or death of patient with functional graft.

The registered potential causes of renal graft loss are: immunological, surgical, infectious, due to drug-induced toxicity or by death with graft function .

The recipient-related factors, donor-related factors and the factors connected to the recipient/donor relation have been studied separately as well as their impact on renal graft survival for the period studied.

Graft survival has been evaluated by the Kaplan Meier method. Uni and multivariate analysis was realised by using the SPSS 16 platform and applying the following statistical tests: Pearson's Correlation coefficient, t -test for independent samples, chi square test for testing the relationship between two categorical variables, the analysis of variance ANOVA and the post hoc analysis. The results yielding a p value <0.05 were considered statistically significant

Case study 1. Identification of recipient-related prognostic factors of renal graft survival

Hypothesis/objectives. The pre-transplant assessment must evaluate the medical, surgical, urological and immunological eligibility of the potential transplant recipient and to identify the prognostic factors influencing renal graft survival.

Materials and methods. The recipient-related parameters studied are the following: age, gender, body mass index (BMI), blood group and Rh, level of anti HLA bodies (PRA Ist and IInd class), immunological events (pregnancies, blood transfusions, previous transplantations), waiting time, initial renal disease, pre-transplant type of dialysis, pre-transplant residual diuresis, dialysis complications, recipient arterial blood pressure, ischemic heart disease, left ventricular hypertrophy (LVH), antihypertensive treatment, iliac vessel atheromatosis, stroke, diabetes mellitus, dyslipidemia, denutrition, hepatitis B virus infection, hepatitis C virus infection, CMV infection, urinary tract infections (UTI), transplanted side.

Results Graft survival at 1, 3, 5 and 7 years was of 94.01%, 88.37%, 82.51% and, respectively 78.10%

Table LXIX. Recipient-related prognostic factors

Predictors	df	Log rank (χ^2)	Hazard ratio (HR)	HR 95% CI	p Value
Age	1	-	0.99	0.97-1.01	0.657 NS
Gender	1	1.01	-	-	0.313 NS
IMC	1	-	1.00	0.98-1.02	0.834 NS
Recipient blood group(ABO) and Rh	6	24.98	-	-	0.001
A II + vs A II -	1	13.66	-	-	0.001
A II + vs O I -	1	7.21	-	-	0.007
A II + vs AB IV +	1	6.34	-	-	0.012
A II - vs O I +	1	15.32	-	-	0.001
O I + vs O I -	1	8.69	-	-	0.003
O I + vs AB IV +	1	7.27	-	-	0.007
PRA Ist class	2	0.28	-	-	0.869 NS
PRA IInd class	2	0.60	-	-	0.739 NS
Immunological events	1	0.64	-	-	0.422 NS

Waiting time	1	-	1.00	0.98-1.02	0.911 NS
Type of nephropaty	5	3.21	-	-	0.667 NS
Risk of recurrence	3	0.28	-	-	0.963 NS
Type of dialysis	2	6.65	-	-	0.036*
HD vs Pre dialysis	1	5.70	-	-	0.016*
DP vs Pre dialysis	1	6.98	-	-	0.008**
Time on dialysis	1	-	1.00	0.99-1.01	0.110 NS
Pre-transplant diuresis	1	12.83	-	-	0.000**
Complications of dialysis	4	1.34	-	-	0.854 NS
Recipient arterial blood pressure	4	10.98	-	-	0.027*
Normotension vs AHT gr I	1	3.99	-	-	0.046*
Prehypertension vs hypotension	1	5.19	-	-	0.023*
AHT gr I vs hypotension	1	8.67	-	-	0.003**
AHT gr II vs hypotension	1	5.56	-	-	0.018*
Iliac vessel atheromatosis	3	15.60	-	-	0.001**
mild vs severe	1	7.85	-	-	0.005**
moderate vs absent	1	4.03	-	-	0.045*
severe vs absent	1	13.56	-	-	0.000**
Ischemic heart disease	1	17.80	-	-	0.000**
Stroke	1	6.37	-	-	0.012*
LVH	1	0.35	-	-	0.553 NS
Cardiovascular treatment	2	3.08	-	-	0.214 NS
Diabetes mellitus	1	1.28	-	-	0.258 NS
Dyslipidemia	1	4.58	-	-	0.032*
Denutrition	1	3.69	-	-	0.054 ^a
VHB	2	1.31	-	-	0.518 NS
VHC	1	1.16	-	-	0.281 NS
CMV Ig G recipient	1	1.96	-	-	0.161 NS
Urinary tract infection	1	0.83	-	-	0.360 NS
Transplanted side right/left	1	0.03	-	-	0.958 NS

* significant for p<0.05, ** significant for p<0.01, ^a borderly significant

Tabel LXX. Multivariate analysis of recipient-related prognostic factors

Predictors	df	HR	HR 95% CI	p Value
Type of dialysis				
HD	1	3.71	1.17-11.83	0.026
PD	1	4.58	1.31-16.09	0.017
Pre dialysis	1	0.27	0.08-0.86	0.026
Pre transplant diuresis				
Yes (>200ml/24 hours)	1	0.55	0.35-0.88	0.011
No (<200ml/24 hours)	1	1.83	1.16-2.90	0.010
Recipient arterial blood pressure				
Normotension TA→120/80	1	0.72	0.30-1.75	0.479
Prehypertension →139/89	1	0.56	0.25-1.29	0.172
AHT gr I →159/99	1	0.39	0.17-0.89	0.025
AHT gr II >/=160/100	1	0.43	0.16-1.13	0.086
Hypotension TA<110/60	1	1.37	0.57-3.31	0.479
Iliac vessel atheromatosis				
mild	1	0.74	0.35-1.55	0.425
moderate	1	1.21	0.67-2.17	0.531
severe	1	1.87	0.91-3.86	0.089
absent	1	1.23	0.60-2.53	0.565
Ischemic heart disease				
Yes	1	1.99	1.18-3.34	0.010
No	1	0.48	0.29-0.81	0.006
Stroke				
Yes	1	1.46	0.58-3.65	0.420

No	1	0.69	0.27-1.72	0.420
Dyslipidemia				
Yes	1	1.41	0.89-2.24	0.148
No	1	0.71	0.45-1.13	0.148
Denutrition				
Yes	1	1.74	0.90-3.34	0.098
No	1	0.58	0.30-1.11	0.098

Tabel LXXI. Recipient-related prognostic factors of renal graft survival

Favorable prognostic factors	Unfavorable prognostic factors
Female gender	HLA immunization
Pre dialysis (Pre dialysis transplantation)	More than a year waiting time on transplant waiting list
Presence of residual diuresis	Peritoneal dialysis
	More than 3 years time on dialysis
	HyperPTH secondary as dialysis complication
	Hypotension (short-term)
	Severe hypertension (long-term)
	Ischemic heart disease
	Left ventricular hypertrophy
	Iliac vessel atheromatosis
	Stroke in antecedents
	Dyslipidemia
	Denutrition
	Presence of VHC infection

Tabel LXXII. Unfavorable recipient-related prognostic factors on short-term, respectively long-term

Short-term unfavorable prognostic factors	Long-term unfavorable prognostic factors
HLA immunization	Diabetes mellitus and vascular diseases as causes of renal kidney failure
More than a year waiting time on transplant waiting list	Severe arterial hypertension
More than 3 years time on dialysis	Left ventricular hypertrophy
Secondary hyper PTH as dialysis complication	Iliac vessel atheromatosis
Absence of residual diuresis	Presence of VHC infection
Arterial hypotension	
Ischemic heart disease	
Iliac vessel atheromatosis	
Stroke in antecedents	
Dyslipidemia	
Denutrition	

Discussions. The study objective was achieved by the identification, through the uni- and multivariate analysis, of the recipient-related prognostic factors which may influence renal graft survival.

Conclusions. The recipient gender, the immunization, the waiting time, the etiology of the initial renal disease, the type of dialysis, the presence of dialysis complications, the volume of pre-transplant residual diuresis, the recipient arterial blood pressure, the iliac vessel modifications, the cardiovascular status (ischemic heart disease, LVH, stroke in antecedents) the disorders of fat (dyslipidemia) and protein (denutrition) metabolism, the hepatitis C virus infection proved to be recipient-related factors which influence significantly renal graft survival.

The worst prognostic of renal graft is found in HLA-immunized male recipients, with more than a year waiting time on the transplant waiting list, diabetic patients or suffering from arterial disease, treated through peritoneal dialysis, with more than 3 years time on dialysis, with severe modifications of phosphate-calcium metabolism, (severe secondary hyper PTH), anuric, hypotensive, with severe iliac vessel atheromatosis, ischemic heart disease, stroke in antecedents, dyslipidemic, with precarious nutritional status and with VHC infection antecedents.

These factors should be carefully investigated and considered when selecting the potential candidates for renal transplantation in order to seek the improvement of renal graft survival and, accordingly, the patient survival.

Case study 2. Identification of donor-related prognostic factors for renal graft survival

Hypothesis/ Objectives. The study objective is to identify the donor-related factors bearing impact on renal graft survival.

Materials and methods. The donor-related parameters studied are the following: type of donor, blood group (ABO) +Rh, age of donor, donor gender, the body mass index (BMI), renal function at the moment of harvesting, donor arterial blood pressure, DMC death cause, graft preservation method, graft kidney, graft volume, graft anomalies, cold ischemia time, donor CMV IgG.

Results

Tabel LXXIII. Donor characteristics

Predictors	Mean ± SD or n	Range or %
Type of donor		
Related living donor (DVI)	154	36.15
Unrelated living donor (DVNI)	149	34.97
Deceased donor (DMC)	123	28.87
Donor blood group(ABO) and Rh		
A II +	147	34.51%
A II -	18	4.22%
B III +	50	11.73%
B III -	7	1.64%
O I +	163	38.26%
O I -	17	3.99%
AB IV +	22	5.16%
AB IV -	2	0.46%
Age (years)	43.21	3-73
Gender M/F	232/194	54.46/45.53%
Body mass index (BMI)	25.08	17.7-42.2
Donor creatinine (mg/dl)		
<1.2	354	83.09%
>1.2	72	16.90%
Donor arterial blood pressure (BP)	426	100%
Normal (TA→120/80mmHg)	140	32.86%
Prehypertension (BP →139/89 mmHg)	144	33.80%
Hipertensiune gr I (BP →159/99mmHg)	78	18.31%
Hypertension gr II (BP>/=160/100mmHg)	14	3.28%
Hypotension (BP<110/60mmHg)	50	11.73%
DMC death cause	123	
Ischemic stroke	20	16.26%
Hemorrhagic stroke	38	30.89%
TCC	65	52.84%
Graft presevation	123	
Static (Custodiol)	62	50.40%
Dynamic (hypothermic machine perfusion)	61	49.60%
Kidney graft	426	100%
Right	165	38.73%
Left	261	61.26%
Graft volume	150.75	60-360
Graft anomalies	426	100%
Absent	296	69.48%
Present	130	30.51%
Cold ischemia time (hours)	426	100%

<12	403	94.60%
>12	23	5.39%
Donor cytomegalovirus (CMV) Ig G	426	100%
Positive	422	99.06%
Negative	4	0.93%

Conclusions. Ideal donor is living, genetically related, iso-group isoRh, young(<45 years), male, of normal weight, with normal blood pressure, with normal kidney anatomy, with kidneys of comparable size to enhance left harvesting.

In opposition to these,- the deceased donor, elderly, female gender, underweight, with stroke as death cause, with small-sized kidneys presenting anomalies or atheromatosis at graft level, harvested in condition of high-level creatinine and maintained in Custodiol and ice for more than 12 hours.

Case study 3. Identification of prognostic factors of renal graft survival, connected to recipient/ donor relation

Hypothesis/ Objectives. The objective of this study is to identify, from the pre-transplant period, the prognostic factors of renal graft survival connected to the recipient-donor relationship.

Materials and methods. The analysed parameters, related to the recipient-donor relationship are the following: relationship between the age of donor and the age of recipient, relationship between recipient and donor gender, IMC difference between recipient and donor, blood group in ABO system recipient-donor, common HLA type between recipient and donor, mismatch, infection with CMV for recipient and donor.

Results

Table CV. Characteristics of recipient-donor relationship

Predictors	Mean \pm SD or n	Range or %
Age report (donor/recipient)	1.32 \pm 0.78	0.19-10.33
Gender report (recipient/donor)	425	99.7%
PF \leftarrow DF	86	20.2%
PF \leftarrow DM	105	24.6%
PM \leftarrow DF	109	25.6%
PM \leftarrow DM	125	29.3%
Report IMC (donator/recipient)	1.09 \pm 0.24	0.50-2.31
Grup ABO mismatch	425	99.7%
Group ABO identical	294	69.0%
Group ABO compatible	131	30.8%
Mismatch HLA	425	99.7%
0	5	1.2%
1	6	1.4%
2	17	4.0%
3	118	27.7%
4	109	25.6%
5	117	27.5%
6	53	12.4%
CMV report (recipient/donor)	426	100%
+/+	404	94.8%
+/-	3	0.7%
-/+	18	4.2%
-/-	1	0.2%

Conclusions. The older the donor (positive age difference), the higher the creatinine level in different periods of examination. Nevertheless, graft survival was not significantly influenced by the difference between the age of donor and the age of recipient. Short-term and medium-term graft function is more precarious in case of male recipients with female

donors, because of reduced nephron mass but as regards graft survival, this is more reduced, owing to immunological reasons, in case of female recipients with male donors. Un optimum IMC matching recipient-donor ensures a proper function and upgrades graft survival.

By avoiding the incompatibility between graft and recipient weight, long-term prognostic of renal transplantation may be improved. The high number of mismatch doesn't significantly influence graft evolution in case of transplant from the living donor .

Renal function, but not graft survival, was significantly low on short and medium-term when the recipient was seronegative and the donor was seropositive for CMV.

General conclusions. Graft survival after 1, 3, 5 and 7 years was of 94.01%, 88.37%, 82.51% and , respectively 78.10%.

Recipient-related favorable prognostic factors identifiable pre-tranplant for renal graft survival are the following:

- Female gender
- Pre- dialysis (pre- dialysis transplantation)
- Presence of residual diuresis

Recipient-related unfavorable prognostic factors identifiable pre-tranplant for renal graft survival are the following:

- Immunization expressed through level PRA >10%
- More than a year waiting time on transplant waiting list
- Diabetes mellitus and vascular diseases as cause of CKD
- Peritoneal dialysis
- More than 3 years time on dialysis
- Secondary hyperparathyroidism as dialysis complication
- Arterial hypotension (short-term)
- Severe arterial hypertension (long-term)
- Ischemic heart disease
- Left ventricular hypertrophy
- Iliac vessel atheromatosis
- Stroke in antecedents
- Dzslipeidemia
- Denutriția
- Presence of VHC infection

Short-term unfavorable prognostic factors for renal graft survival are the following:

- HLA-system immunization (PRA>10%)
- More than a year waiting time on transplant waiting list
- More than 3 years time on dialysis
- Secondary hyperparathyroidism as dialysis complication
- Absence of residual diuresis
- Arterial hypotension
- Ischemic heart disease
- Iliac vessel atheromatosis
- Stroke in antecedents
- Dyslipeidemia
- Denutriton

Long-term unfavorable prognostic factors for renal graft survival are the following :

- Diabetes mellitus and cardiovascular diseases as cause of the chronical renal failure
- Severe arterial hypertension

- Left ventricular hypertrophy
- Iliac vessel atheromatosis
- Presence of hepatitis C virus infection

The worst prognostic of renal graft is found in HLA-immunized male recipients, with more than a year waiting time on the transplant waiting list, diabetic patients or suffering from arterial disease, treated through peritoneal dialysis, with more than 3 years time on dialysis, with severe modifications of phosphate-calcium metabolism,(severe secondary hyper PTH), anuric, hypotensive, with severe iliac vessel atheromatosis, ischemic heart disease, stroke in antecedents, dyslipidemic, with precarious nutritional status and with VHC infection antecedents.

The type of donor has an influence on the renal graft function. The living donor graft maintains a better function on medium-term period comparing to deceased-donor grafts. Long-term renal graft survival is influenced by the **age of donor**.The older the donor, the higher the risk of renal graft loss. Whenever possible, it is advisable to avoid the **female kidney graft** on male recipient. **The donor body mass index** doesn't influence significantly renal graft survival. **Donor serum creatinine** is not a prognostic factor for renal graft survival in the presence of a living-donor majority. The **hypertension** "transplanted" together with the kidney is associated with a later occurrence of proteinuria, marker of graft dysfunction. **Hemorrhagic stroke**, as death cause of deceased donor is a risk factor for the dysfunctionality and the decrease of medium-term graft survival, compared to brain injury.Using **hypothermic machine perfusion** as graft preservation method influenced significantly the renal function on medium-term, without bearing impact on graft survival. **Left kidney graft** in right iliac fossa ensured a significantly higher functionality and graft survival one year later. **Small graft volume** predisposes to early occurrence of proteinuria. For an experienced kidney transplantation centre, **anatomic graft anomalies** (vascular or urinary) haven't been a risk factor in graft evolution .A **cold ischemia time** superior to 12 hours influenced significantly the renal function but not the renal graft survival on short-term and medium-term

Ideal donor is living, genetically related, iso-group isoRh, young(<45 years), male, of normal weight, with normal blood pressure, with normal kidney anatomy,with kidneys of comparable size to enhance left harvesting.

In opposition to these,- the deceased donor, elderly, female gender, underweight, with stroke as death cause, with small-sized kidneys presenting anomalies or atheromatosis at graft level, harvested in condition of high-level creatinine and maintained in Custodiol and ice for more than 12 hours.

Graft survival was not significantly influenced by. Graft functionality on medium-term is inferior in case of **male recipients with female donors**, due to reduced nephron mass. Matching between **IMC recipient and donor** ensures a good functionality and increases graft survival. A **high rate of mismatch** doesn't influence significantly graft evolution when it comes to transplantation from living donor. Renal function, but not graft survival, is significantly lower on short and medium-term when the recipient is seronegative and the donor is seropositive for CMV.

Originality and innovative contributions of the thesis.The subject of research is not only one of high interest today but it also bears an important impact on transplantation surgery.Apart from the fact that this prospective study highlights the renal transplantation efficiency and the outcomes of our transplantation centre opposable to those obtained worldwide, it proves the necessity of a careful selection of the patients based upon very well-established criteria with the aim of achieving an optimal postoperative outcome.

The originality of the thesis resides in the capacity to identify the ideal patient for renal transplantation who would have a maximum benefit following the surgery.