Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum Wydział Lekarski

Grzegorz Mocny

Wartość prognostyczna ultrasonografii dopplerowskiej w ocenie powikłań po przeszczepieniu nerki allogenicznej

Rozprawa doktorska

Promotor : prof. dr hab. n. med. Jan Kulig

I Katedra Chirurgii Ogólnej i Klinika Chirurgii Gastroenterologicznej

Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Kierownik : prof. dr hab. n. med. Jan Kulig

Kraków 2010

Panu Profesorowi Janowi Kuligowi pragnę złożyć serdeczne podziękowania za inspirację, opiekę naukową oraz za stworzenie znakomitych warunków prowadzenia badań przy realizacji niniejszej pracy doktorskiej

Spis treści

1. Słownik stosowanych skrótów 1

2. Wstęp 3

2.1 Wprowadzenie 3

2.2 Ultrasonografia w ocenie nerki przeszczepionej 5

2.2.1 Ultrasonografia dopplerowska 6

2.3 Opóźniona funkcja przeszczepionej nerki (DGF) 9

2.3.1 Wpływ DGF na przeżycie nerki przeszczepionej 10

2.3.2 Wpływ DGF na wystąpienie ostrego odrzucania 12

2.3.3 Przyczyny wystąpienia DGF 13

2.3.4 Czynniki ryzyka wystąpienia DGF 14

2.3.5 Diagnostyka różnicowa i zapobieganie wystąpienia DGF 16

2.4 Powikłania chirurgiczne po przeszczepieniu nerki 17

2.4.1 Powikłania śródoperacyjne 18

2.4.1.1 Krwawienie z wnęki nerki 18

2.4.1.2 Krwawienie z zespoleń naczyniowych 19

2.4.1.3 Krwawienie ze ściany pęcherza moczowego 19

2.4.1.4 Zakrzepica żyły nerkowej 20

2.4.1.5 Zakrzep tętnicy nerkowej 20

2.4.2 Powikłania pooperacyjne 21

2.4.2.1 Krwawienie z rany i okolicy okołonerkowej 21

2.4.2.2 Krwiak okołonerkowy i okołopęcherzowy 23

2.4.2.3 Wysięk i kolekcja chłonki w okolicy okołonerkowej 24

2.4.2.4 Zakażenia w ranie operacyjnej i okolicy okołonerkowej 26

2.4.2.5 Zwężenie tętnicy nerkowej 29

2.4.2.6 Zakrzepica tętnicy nerkowej 30

2.4.2.7 Zakrzepica żyły nerkowej 31

2.4.2.8 Przetoka tętniczo-żylna 32

2.4.2.9 Przeciek moczu 33

2.4.2.10 Przetoka moczowa 33

2.4.2.11 Utrudnienie odpływu moczu 35

2.4.2.12 Pęknięcie przeszczepionej nerki 37

3. Założenia i cele pracy 39

4. Materiał chorych i metody 40

4.1 Metodyka przeprowadzenia badania 40

4.2 Charakterystyka chorych 41

4.3 Metody analizy statystycznej 51

5. Wyniki 52

6. Omówienie wyników i dyskusja 85

7. Wnioski 101

8. Fotografie 103

9. Streszczenie 109

10. Summary 113

11. Spis rycin 117

12. Spis tabel 119

13.Piśmiennictwo 122

1. Słownik stosowanych skrótów

AR (Acute Rejection) – ostre odrzucanie

ATG (Antithymocyte Globuline) – tymoglobulina – poliklonalne przeciwciało

ATN (acute tubular necrosis) – ostra martwica cewek nerkowych

BMI (Body Mass Index) – wskaźnik masy ciała

CIT (Cold Ischaemia Time) – czas niedokrwienia zimnego

CMV – wirus cytomegalii

CNI – inhibitory kalcineuryny

DGF (Delayed Graft Function) – opóźniona funkcja przeszczepu

DO – dializa otrzewnowa

HD – hemodializa

HLA (Human Leucocyte Antigen) – układ zgodności tkankowej

IGF (Immediate Graft Function) - natychmiastowa funkcja graftu

OKT3 (muromonab) - przeciwciało monoklonalne

PChN – przewlekła choroba nerek

PI (Pulsatily Index) - wskaźnik tętnienia

PNF (Primary Non-Function) – pierwotny brak czynności

PRA (panel reactive antibodies) – przeciwciała limfocytotoksyczne

PTA (Percutaneous Transluminal Angioplasty) – przezskórna wewnątrznaczyniowa plastyka naczyń

RBF (Renal Blood Flow) – nerkowy przepływ krwi

RI (Resistive Index) - wskaźnik oporu

Tx – zabieg przeszczepienia

UKM – układ kielichowo-miedniczkowy

usg – badanie ultrasonograficzne

UW (University Wisconsin) - płyn prezerwujący

WIT (Warm Ischaemia Time) – czas niedokrwienia ciepłego

2. Wstęp

2.1 Wprowadzenie

Pierwszego udanego przeszczepienia nerki pomiędzy bliźniakami jednojajowymi dokonano w roku 1954. Zabieg został wykonany w Peter Bent Brigham Hospital w Bostonie w USA przez chirurga Josepha E. Murray'a i urologa J.Hartwella Harrisona przy współudziale nefrologa J.P. Merrill'a. Biorca z przeszczepioną nerką przeżył 8 lat. W roku 1962 Joseph Murray i David Hume przeprowadzili pierwsze udane przeszczepienie nerki od dawcy zmarłego, wykorzystując metody typowania tkankowego i leczenie immunosupresyjne (azathiopryna). Przeszczepiona nerka funkcjonowała prawidłowo przez okres 21 miesięcy. W Polsce pierwsze udane przeszczepienie nerki zostało wykonane 26 stycznia 1966 roku w Szpitalu Akademii Medycznej w Warszawie. Było to w czasie, kiedy przeszczepianie narządów nie stanowiło jeszcze przyjętego sposobu leczenia. Na świecie wykonano wówczas około 600 takich operacji. W ciągu następnych lat doszło na świecie do dynamicznego rozwoju transplantologii klinicznej. Przeszczepianie nerek, serca, wątroby, trzustki stanowi dziś uznany sposób leczenia. Przeszczepianie trzustki wraz z nerką wykonuje się u chorych z nefropatią cukrzycową. Przeprowadza się także zabiegi przeszczepiania płuca, płuca i serca oraz jelit. Rozwój transplantologii klinicznej stał się możliwy dzięki współpracy licznych specjalistów – chirurgów, immunologów, mikrobiologów, specjalistów z dziedziny, której dotyczy przeszczepienie danego narządu, a także dzięki udoskonalaniu techniki operacyjnej, nowym metodom badania zgodności tkankowej, udoskonalaniu sposobów przechowywania pobranych narządów, wprowadzaniu nowocześniejszego leczenia immunosupresyjnego, wcześniejszemu rozpoznawaniu i zapobieganiu

procesowi odrzucania a także zapobieganiu i skuteczniejszemu leczeniu zakażeń. Od wielu lat przeszczepianie nerek jest najkorzystniejszym leczeniem chorych w ostatniej fazie przewlekłej niewydolności nerek, wpływając na obniżenie wskaźnika śmiertelności oraz poprawę jakości życia [91]. Przeszczepienie nerki przywraca prawidłową hemostazę wewnątrzustrojową oraz zapewnia lepszą jakość życia w porównaniu z dializoterapią, jest także od niej tańsze. Obecnie w Polsce (Poltransplant wrzesień 2009) na przeszczepienie nerki oczekuje 1604 osób. Postęp w dziedzinie transplantologii, który dokonał się w ostatnich latach, znacząco wpłynął na poprawę rokowania co do przeżycia narządów przeszczepionych. Postęp ten nie uwolnił jednak pacjenta od możliwości wystąpienia powikłań po zabiegu. Lekarz transplantolog powinien posiadać dostęp do zróżnicowanych badań diagnostycznych – laboratoryjnych oraz obrazowych. Obecnie ma do dyspozycji wiele rodzajów badań obrazowych, przydatnych w rozpoznawaniu powikłań, a tym samym mogących pomóc w podejmowaniu decyzji co do dalszego postępowania. Każda metoda diagnostyki obrazowej ma swoje zalety, ale także i ograniczenia. Ważna jest umiejętność takiego zaplanowania badań dodatkowych, aby – przy jak najmniejszym ryzyku dla chorego – otrzymać jak najwięcej informacji mogących wpływać na dalsze postępowanie kliniczne. Należy przy tym mieć na uwadze, że nie bez powodu badania te są nazywane dodatkowymi, co zawsze nakazuje krytycznie oceniać ich wyniki.

2.2 Ultrasonografia w ocenie nerki przeszczepionej

Ultrasonografia (usg) stała się kamieniem milowym w ocenie przeszczepionej nerki. Jest jedyną metodą diagnostyki obrazowej, której zastosowanie nie niesie za sobą ryzyka narażenia pacjenta na działania niepożądane. Nie wymaga się specjalnego przygotowania chorego, szczególnie do badania nerki przeszczepionej, nie ma też konieczności podawania środków kontrastowych. Dzięku temu praktycznie nie ma żadnych przeciwwskazań do wykonywania badania usg, co więcej, można je powtarzać w zależności od potrzeb. Wielkim atutem metody jest ponadto możliwość wykonania badania przy łóżku pacjenta oraz przy wykorzystaniu sond śródoperacyjnych, w trakcie zabiegu operacyjnego. Badanie usg wykorzystywane jest do oceny zarówno nerki potencjalnego dawcy, jak i później, po przeszczepieniu, do oceny narządu u biorcy. Wprowadzenie badań planowych u każdego chorego umożliwia porównanie obrazu w wypadku pojawienia się powikłań. W wielu doniesieniach z piśmiennictwa podkreśla się aspekt wykonywania badań według ustalonego protokołu i porównywania ich jako najbardziej miarodajnych oraz przynoszących najwięcej informacji na temat występujących powikłań. Podczas badania konieczne jest zobrazowanie nerki w płaszczyznach podłużnej i poprzecznej. W prezentacji B określa się wielkość nerki, jej echostrukturę korowo-rdzeniową, echogeniczność kory oraz rdzenia (piramid), układ kielichowo-miedniczkowy, a także moczowód i pęcherz moczowy. Bardzo istotna jest szczegółowa ocena nerki pod kątem obecności zmian litych, ponieważ biorcy nerki należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia nowotworów. Ważne jest również, aby dokładnie ocenić okolicę nerki przeszczepionej. Część zmian ogniskowych, takich jak krwiaki, zaciek moczu, zbiornik chłonki, zlokalizowanych jest przynerkowo. Następnie nerkę bada się w opcjach

dopplerowskich, oceniając przepływ w tętnicy oraz żyle nerkowej ze szczególnym uwzględnieniem połączenia naczyń z naczyniami biodrowymi biorcy. W czasie badania przepływów wewnątrznerkowych dokonuje się pomiarów wskaźników oporu i pulsacji w tętnicach płatowych, segmentalnych i łukowatych, jak też pomiaru akceleracji. Prawidłowy ciągły zapis fali przepływu, uzyskany w tętnicach nerkowych w opcji dopplerowskiej narasta w czasie skurczu serca, a opada w czasie rozkurczu, przy czym przepływ zachowany jest przez cały czas, nawet w fazie późnorozkurczowej. W różnych stanach patologicznych parametry hemodynamiczne zmieniają się. Badanie usg jest więc nie tylko doskonałą wstępną metodą oceny nerki przeszczepionej, ale także – powtarzane okresowo – dostarcza niezmiernie cennych informacji o dynamice poprawy czynności przeszczepionej nerki [40]. Badanie usg jest bardzo dobrą podstawową metodą wykrywania wielu powikłań; nawet jeśli nie umożliwia postawienia ostatecznego rozpoznania, pozwala na ukierunkowanie postępowania diagnostycznego [87]. Należy podkreślić, że służy również innym metodom diagnostycznym, jak chociażby w wykonaniu biopsji przeszczepionego narządu.

2.2.1 Ultrasonografia dopplerowska

W latach siedemdziesiątych wprowadzono metodę ultrasonografii dopplerowskiej, która polega na połączeniu obrazu dwuwymiarowego w czasie rzeczywistym z dopplerowską falą pulsacyjną. Uzyskuje się dzięki temu nie tylko obraz anatomiczny badanego narządu, ale również dane hemodynamiczne w postaci krzywej, będącej odzwierciedleniem prędkości przepływu krwi w naczyniach. Udoskonalenie aparatury z wprowadzeniem techniki kolorowego Dopplera pozwoliło na pomiar prędkości nawet w drobnych naczyniach tętniczych (rzędu tętnic

łukowatych) dzięki możliwości szybkiej identyfikacji tych naczyń przez kodowanie barwą kierunku i szybkości przepływu. Istotna w metodzie kolorowego Dopplera jest dokładniejsza ocena ilościowa i znaczące skrócenie czasu badania. Badanie metodą Dopplera w ocenie nerki przeszczepionej zapoczątkował w 1969 roku Sampson [73]. Początkowo stosowano analizę spektrum fali dopplerowskiej, oceniając subiektywnie zmiany w przepływie krwi, wynikające ze zmian w mikrokrążeniu w następstwie procesu odrzucania. Później wprowadzono obiektywne metody pomiarowe, oparte na obliczaniu wskaźników tętnienia PI (pulsatility index wg Goslinga) oraz oporu RI (resistive index wg Pourcelota) będących ilościowym odzwierciedleniem szybkości przepływu i oporu w łożysku naczyniowym nerki, pozwalającym na ocenę porównawczą w kolejnych badaniach kontrolnych [24,61].

Wzory służące do obliczania parametrów hemodynamicznych – RI, PI – oznaczanych w trakcie badania ultrasonograficznego z opcją dopplerowską

Indeks oporu - RI	Indeks pulsacji - PI
RI = (PSV – PDV) : PSV	PI = (PSV – PDV) : MV

Objaśnienia: RI (resistive index) – indeks oporu; PI (pulsatility index) – indeks pulsacji; PSV (peak systolic velocity) – maksymalna prędkość przepływu w skurczu; PDV (end-diastolic velocity) – minimalna prędkość przepływu w rozkurczu; MV (mean velocity) – średnia wartość prędkości przepływu.

Obecnie obliczenia RI i PI wykonywane są automatycznie przy zastosowaniu oprogramowania komputerowego, co pozwala na

przedstawienie wskaźników przepływu w sposób obiektywny i porównywalny. Wyniki otrzymane w trakcie badania usg Doppler w połączeniu z badaniem klinicznym i badaniami biochemicznymi stanowią istotną pomoc w ocenie funkcji nerki przeszczepionej i wpływają na wybór sposobu leczenia. W pierwszych dniach po przeszczepieniu nerki pacjent jest szczególnie narażony na występowanie powikłań związanych z zabiegiem operacyjnym. Należy w tym czasie zwrócić szczególną uwagę na stabilność oddechową i hemodynamiczną chorego. Trzeba również sprawdzać drożność cewnika Foley'a i stan przetoki tętniczo-żylnej. Badania dodatkowe w tym czasie powinny obejmować morfologię krwi z oceną leukocytozy oraz liczbą płytek, badania biochemiczne krwi i moczu, układ krzepnięcia, posiewy bakteriologiczne oraz poziomy leków immunosupresyjnych. W pierwszej dobie pooperacyjnej konieczne jest wykonanie badania usg Doppler nerki przeszczepionej. U pacjentów niewymagających dializy w okresie pozabiegowym opisuje się natychmiastową funkcję nerki – IGF (immediate graft function). Pacjenci, u których nerka nigdy nie podjęła funkcji definiowani są jako PNF (primary non-function) – pierwotny brak czynności. Do tej grupy zaliczani są pacjenci z chirurgicznymi powikłaniami naczyniowymi i urologicznymi czy nadostrym odrzucaniem.

2.3 Opóźniona funkcja przeszczepionej nerki (DGF)

DGF (delayed graft function) – opóźniona funkcja przeszczepu, jest rodzajem ostrej niewydolności nerki przeszczepionej objawiającej się pooperacyjną oligurią, wysokimi wartościami parametrów niewydolności nerki oraz wg niektórych autorów wzrostem ryzyka ostrego odrzucania i skróceniem czasu przeżycia graftu [32,38,63,74]. Różne czynniki wpływające na funkcję graftu zależne od dawcy (wiek, nadciśnienie trwające dłużej niż 10 lat, niedociśnienie, klirens kreatyniny niższy niż 80ml/min, miażdżyca naczyń, otyłość, płeć żeńska), zależne od biorcy (anuria, średnie RR poniżej 100 mmHg), związane z procedurą przeszczepienia (CIT, WIT, rodzaj środka prezerwującego) towarzyszą DGF [11,50]**.** Mimo licznych badań dokładne przyczyny DGF nie są ostatecznie wyjaśnione. Częstość występowania DGF u biorców po przeszczepieniu nerki od dawcy zmarłego wynosi między 20% a 30%, chociaż niektórzy autorzy donoszą o częstości występowania DGF dochodzącej do 50% [4,8,34,38,69]. Z danych The Organ Procurement and Transplantation Network w USA wynika, że 50% pacjentów z DGF odzyskuje funkcję nerki przeszczepionej do 10 dnia po zabiegu przeszczepienia, 33% między 10 a 20 dniem po Tx, a 10-15% powyżej 20 dnia. Częstość pierwotnego braku podjęcia funkcji nerki przeszczepionej wynosi od 2% do 15%. Wyniki przeszczepienia nerki od dawcy żywego są lepsze niż od dawcy zmarłego. Częstość wystąpienia DGF po przeszczepieniu nerki od dawcy żywego wynosi od 4% do 10%, średnio 5%. Liczne prace definiują DGF jako potrzebę wykonania dializy (jednej lub więcej) w określonym czasie, najczęściej w ciągu pierwszego tygodnia po przeszczepieniu [45,51,52,77,80]. Czas trwania DGF jest liczony jako okres pomiędzy zabiegiem przeszczepienia a datą ostatniej dializy. Aczkolwiek występują pewne rodzaje wczesnej niewydolności graftu niewymagające dializy. Z tego powodu wielu autorów

wykorzystuje dodatkowe parametry takie jak oliguria czy wzrost poziomu kreatyniny w surowicy w określonym przedziale czasowym. Rozszerzenie definicji DGF poza potrzebę wykonania dializy może być szczególnie użyteczne w celu odzwierciedlenia przed i pooperacyjnego uszkodzenia graftu. Govani rozwija definicję DGF używając wskaźnika redukcji poziomu kreatyniny w drugim dniu po przeszczepieniu. Autor ten wykazuje, że poziom kreatyniny w surowicy i częstość ostrego odrzucania jest znacząco wyższy u biorców z DGF w stosunku do biorców z IGF [25]. Inni autorzy definiują DGF używając wskaźnika redukcji kreatyniny w 2 dobie po przeszczepieniu [69] lub używając poziomu kreatyniny w 5 dobie po przeszczepieniu [34]. Boom rozpoznaje DGF kiedy poziom kreatyniny w surowicy wzrasta, pozostaje niezmieniony lub obniża się mniej niż 10% na dzień przez 3 dni w czasie pierwszego tygodnia po przeszczepieniu [7]. Gonwa stworzył protokół, który pozwala identyfikować pacjentów z ryzykiem wystąpienia DGF w ciągu pierwszych 6 godzin po przeszczepieniu opierając się na ilości wydzielanego moczu (<300ml) lub wzroście poziomu kreatyniny w surowicy, nie analizując czynników ryzyka dla wystąpienia DGF [23]. Stratopoulos stosuje definicję DGF jako potrzebę wykonania dializy w ciągu pierwszego tygodnia oraz gdy poziom kreatyniny w surowicy obniża się mniej niż 10% w ciągu pierwszych 24 godzin po przeszczepieniu [85]. Z uwagi na różnorodność występowania definicji DGF Yarlagadda zebrał w swojej pracy 18 różnych definicji DGF stosowanych przez różnych autorów [93].

2.3.1 Wpływ DGF na przeżycie nerki przeszczepionej

Jest znanych wiele czynników ryzyka mogących mieć wpływ na przeżycie graftu – wiek biorcy, rasa, obecność cukrzycy, DGF, zgodność w układzie Ag HLA, infekcja CMV, okres trwania CIT, czynniki

nefrotoksyczne, epizody ostrego odrzucania [28]. Czynność nerki w ciągu 1 roku po transplantacji jest często przedstawiana jako ważny czynnik wpływający na przeżycie graftu [29,36,53]. Ciągle nie jest jasny wpływ DGF na przeżycie graftu i przeżycie biorcy. Wpływ DGF na przeżycie graftu był tematem licznych badań, w jednych stwierdzono wpływ DGF na skrócone przeżycie graftu [16,27,34,52,69] w innych nie stwierdzono takiego wpływu [7,50,89,92]. Było to najprawdopodobniej spowodowane zastosowaniem różnych kryteriów rozpoznawania DGF lub różnicami w analizie danych. Giral-Classe w swojej pracy wykazał, że wpływ DGF na przeżycie graftu był różny w zależności od zastosowanych kryteriów rozpoznawania DGF. DGF definiowany jako czas potrzebny do osiągnięcia progu Cockcroft'a mierzony klirensem kreatyniny >10ml/min jest lepszym czynnikiem rokowniczym odległego przeżycia graftu niż DGF definiowany klasycznie. DGF trwający krócej niż 6 dni związany jest z lepszym odległym przeżyciem graftu niż DGF trwający >6 dni [22]. Inni autorzy podają, że DGF jest niezależnym czynnikiem ryzyka upośledzenia funkcji graftu w pierwszych 6 miesiącach po przeszczepieniu, natomiast nie powyżej 6 miesięcy [62]. Kolejne badanie pokazuje, że wystąpienie DGF nie ma wpływu na upośledzenie funkcji graftu w pierwszym roku po przeszczepieniu, natomiast ma wpływ powyżej 1 roku [23]. Wieloośrodkowe badania wskazują jasno na związek między DGF a przeżyciem graftu, natomiast w wynikach wielu pojedynczych badań brak takiego potwierdzenia [21]. Yarlagadda na podstawie analizy 26 prac oceniających wpływ wystąpienia DGF na przeżycie graftu, stwierdził 41% ryzyko utraty graftu u biorców, u których wystąpił DGF (zakres – 2%-47%) w stosunku do 31% ryzyka u biorców, u których DGF nie wystąpił (zakres – 0%-38%) [94]. Oczywistym jest, że DGF w sposób istotny wydłuża okres hospitalizacji i zwiększa koszty przeszczepienia nerki [19,52].

2.3.2 Wpływ DGF na wystąpienie ostrego odrzucania

Dowody, że DGF może mieć związek ze zwiększonym ryzykiem wczesnego ostrego odrzucania są dyskutowane w różnych pracach [16,23,26,48,50,52,89,92]. Niektóre badania pokazują, że przeżycie graftu u biorców z DGF lub bez DGF są takie same jeśli nie występują epizody ostrego odrzucania ale przeżycie graftu jest mniejsze u biorców z DGF i ostrym odrzucaniem w porównaniu z biorcami z samym DGF [26,89]. Wyniki tych badań budzą kontrowersje, gdyż inne badania przedstawiają epizody ostrego odrzucania i DGF jako niezależne czynniki ryzyka upośledzenia funkcji graftu [16,59]. Lethonen wykazuje, że współwystępowanie DGF i ostrego odrzucania ma negatywny wpływ na funkcję nerki u retransplantowanych pacjentów, ale nie u pierwotnie przeszczepianych [49]. Badanie usg Doppler z oceną wskaźnika RI wykonane we wczesnym okresie po przeszczepieniu ma wartość predykcyjną krótkoterminowej funkcji przeszczepionej nerki [90]. Aczkolwiek czułość i swoistość wskaźnika RI w diagnostyce ostrego odrzucania jest kontrowersyjna, ponieważ wartość RI może rosnąć z innych przyczyn powodujących niewydolność graftu [30]. Hollenbeck wykazał, że ciągły wzrost wartości RI i PI stanowi dobry wskaźnik wystąpienia odrzucania [35]. Również Sharma udowodnił, że czułość pojedynczych wysokich wartości RI i PI jest niższa niż czułość seryjnie podwyższonych wyników [79]. Stevens przedstawił wzrost wartości RI i PI w ostrym odrzucaniu, natomiast wysoki początkowy poziom RI i PI w ATN, obniżający się w trakcie follow-up [84]. Radmehr także wykazał, że wzrost wartości RI i PI od 1 do 5 dnia po przeszczepieniu jest widoczny kiedy przyczyną niewydolności graftu jest ostre odrzucanie; w przeciwieństwie do pacjentów z inną przyczyną niewydolności graftu, u których wartość RI i PI początkowo jest wysoka (w 1 dniu pozabiegowym) a następnie nie podnosi się znamiennie do 5 dnia po

przeszczepieniu. Na podstawie tych danych Radmehr uważa, że jeśli wartości RI i PI w pierwszym dniu po przeszczepieniu są wysokie a następnie pozostają na podobnym poziomie albo maleją, najczęściej wskazuje to na niewydolność graftu nie związaną z ostrym odrzucaniem [65]. Liczne prace wskazują jednakże, że ocena pomiaru wskaźnika RI w trakcie badania usg Doppler ma ograniczoną wartość w różnicowaniu różnych przyczyn niewydolności graftu (ostrego odrzucania, ATN, toksyczności inhibitorów kalcineuryny) [20,42,58]. Yarlagadda na podstawie analizy 15 prac oceniających wpływ wystąpienia DGF na częstość wystąpienia ostrego odrzucania, stwierdził, że ryzyko wystąpienia ostrego odrzucania u biorców, u których wystąpił DGF wynosi średnio 49%, w stosunku do 35% ryzyka u biorców bez DGF [94].

2.3.3 Przyczyny wystąpienia DGF

Poprawa metod diagnostycznych i terapeutycznych zarówno dawców jak i biorców nie zredukowała częstości występowania opóźnionej funkcji nerki przeszczepionej. Powikłanie to można częściowo tłumaczyć poszerzeniem kryteriów doboru dawców (dawcy marginalni, dawcy w podeszłym wieku). Częstość występowania DGF w ostatnich 10 latach niewiele się zmieniła, co wynika przede wszystkim z rozszerzenia kryteriów akceptacji dawców starszych, z nadciśnieniem tętniczym, chorobami naczyń lub cukrzycą. DGF może być spowodowana czynnikami przednerkowymi, uszkodzeniem struktur nerki albo upośledzeniem odpływu moczu z dróg moczowych.

Przyczyny wystąpienia opóźnionej funkcji przeszczepu (DGF)

- Hipowolemia
- Ostra martwica cewek nerkowych (ATN)
- Zamknięcie tętnicy nerkowej (skręcenie, zakrzepica, zator)

- Zakrzepica żyły nerkowej
- Nadostre i ostre odrzucanie zależne od przeciwciał
- Nefrotoksyczność leków
- Mikroangiopatia zakrzepowa
- Niedrożność cewnika moczowego
- Obturacja moczowodu (skrzep, ucisk z zewnątrz)
- Nieprawidłowe wszczepienie moczowodu
- Przeciek moczu
- Pęcherz neurogenny

Do najczęstszych przyczyn DGF należy niedokrwienna martwica cewek nerkowych (ATN – acute tubular necrosis). Etiologia i patogeneza niedokrwiennej ostrej martwicy cewek nerkowych nie są dokładnie poznane. Uszkodzenie niedokrwienne podczas pozyskiwania i przechowywania narządu oraz uszkodzenia reperfuzyjne podczas przeszczepiania, powodują uszkodzenie śródbłonka oraz kaskadę zmian obejmujących aktywację cząsteczek adhezyjnych, uwalnianie wolnych rodników tlenowych, cytokin, aktywację limfocytów, granulocytów i makrofagów. W następstwie odpowiedzi zapalnej dochodzi do uszkodzenia tkanek przeszczepu, apoptozy oraz nekrolizy komórek cewkowych. Zwiększenie alloreaktywności narządu podczas odpowiedzi zapalnej sprzyja wystąpieniu reakcji ostrego odrzucania.

2.3.4 Czynniki ryzyka wystąpienia DGF

Sposób przechowywania nerek po pobraniu od dawcy

- przechowywanie w prostej hipotermii
- CIT>24 godzin
- WIT>40 minut

Zależne od dawcy

- wiek powyżej 55 lat
- nadciśnienie tętnicze w wywiadzie
- choroby naczyń
- podwyższone stężenie kreatyniny oraz mocznika
- pobieranie narządów po zatrzymaniu akcji serca
- stosowanie leków inotropowych
- hipotonia w trakcie pozyskiwania nerki

Zależne od biorcy

- niedociśnienie
- okołooperacyjne przetaczanie albumin
- hemodializa z ultrafiltracją do 24 godzin przed Tx
- różnica w wielkości BMI biorcy i dawcy
- dawca płci żeńskiej dla biorcy płci męskiej
- liczba poprzednich Tx
- dziedziczna trombofilia
- mutacja czynnika V Leiden
- terapia OKT3
- przeciwciała antyfosfolipidowe
- wytworzone przeciwciała przeciwko Ag dawcy – PRA>50%
- ATN
- stosowanie inhibitorów kalcineuryny (CNI) i ich działanie nefrotoksyczne

2.3.5 Diagnostyka różnicowa i zapobieganie wystąpienia DGF

W diagnostyce różnicowej DGF w pierwszej kolejności należy

wykluczyć przednerkową i pozanerkową przyczynę bezmoczu. Bezmocz u biorców nerki od dawcy żywego, pomimo prawidłowej wolemii i podania diuretyku pętlowego oraz wykluczeniu pozanerkowych przyczyn bezmoczu, jest wskazaniem do szybkiej diagnostyki naczyniowej, bądź też do ponownego zabiegu operacyjnego. Nie dysponujemy nieinwazyjnymi badaniami potwierdzającymi ATN będącą najczęstszą przyczyną opóźnionej czynności nerki. Badanie metodą Dopplera wykazuje wysoki indeks oporu, renografia izotopowa – dobrą perfuzję oraz brak wydalania znacznika do układu zbiorczego, a tylko badanie histopatologiczne wskazuje na uszkodzenie komórek nabłonka cewek z ich martwicą, jak też ogniskowy śródmiąższowy naciek limfocytarny i tylko na tej podstawie możemy rozpoznać ATN. Leczenie immunosupresyjne musi być ściśle monitorowane, aby uniknąć nefrotoksyczności inhibitorów kalcineuryny, a także niedoboru immunosupresji. Okres bezmoczu zwykle trwa 5-10 dni, chociaż może trwać i kilka tygodni. Głównym zadaniem w okresie przedłużającego się bezmoczu jest wczesne rozpoznanie nowych powikłań, które mogą wystąpić w nieczynnym przeszczepie, np. ostre odrzucanie (AR – acute rejection), powikłania naczyniowe, czy też powikłania dotyczące dróg moczowych. Konieczne jest zatem wykonanie biopsji oraz powtarzanie badań obrazowych. Zapobieganie DGF polega na optymalnym postępowaniu z dawcą przed pobraniem i w czasie jego trwania, na skróceniu czasu zimnego niedokrwienia, a także modyfikacji protokołu przeszczepiania w celu ograniczenia uszkodzenia niedokrwienno-reperfuzyjnego przez wybór odpowiedniego płynu do prezerwacji (UW), utrzymanie optymalnego wypełnienia łożyska naczyniowego, opóźnienie podawania inhibitorów kalcineuryny oraz zastosowanie w indukcji przeciwciał antylimfocytarnych (ATG).

2.4 Powikłania chirurgiczne po przeszczepieniu nerki

Powikłania mogące wystąpić po przeszczepieniu nerki allogenicznej mogą mieć charakter chirurgiczny albo internistyczny. Powikłania chirurgiczne to te, które wynikają z samej procedury przeszczepiania nerki oraz takie, które mogą wystąpić z innej przyczyny, jednak wymagają leczenia chirurgicznego. W piśmiennictwie stosuje się niekiedy podział na powikłania chirurgiczne wczesne i późne. Można wyodrębnić grupę powikłań bezpośrednio związanych z procedurą chirurgiczną przeszczepienia nerki (powikłania naczyniowe lub urologiczne) oraz powikłania pooperacyjne – naczyniowe, urologiczne, infekcyjne, powikłania pooperacyjne ogólnochirurgiczne (zbiornik chłonki, krwiak, pęknięcie nerki przeszczepionej), powikłania związane ze stosowaniem leków immunosupresyjnych oraz inne powikłania jak występowanie nowotworów u chorych po przeszczepieniu nerki, ostre zapalenie trzustki, wrzód trawienny (perforacja, krwawienie), perforacja i krwawiene z jelita grubego, wtórne nadciśnienie tętnicze. Powikłania naczyniowe po przeszczepieniu nerki występują od 1% do 2% pacjentów a powikłania urologiczne od 4% do 8% pacjentów [44]. USG Doppler jest nie tylko użytecznym, nieinwazyjnym, prostym w użyciu narzędziem w rozpoznawaniu wczesnych powikłań naczyniowych oraz upośledzenia funkcji graftu [36]. Spełnia także podobne zadania w rozpoznawaniu późnych powikłań, jak zakrzepicy naczyniowej oraz zwężenia tętnicy nerkowej [67]. Diagnostyka zakrzepicy tętniczej i żylnej oraz zwężenia tętnicy nerkowej powinna być wykonana najszybciej jak to możliwe. Chociaż zwężenie tętnicy nerkowej występuje stosunkowo rzadko, jego diagnostyka i rozpoznanie jest niezwykle ważne, ponieważ wczesna diagnostyka i leczenie może zapobiec utracie graftu. Z tego powodu usg Doppler stanowi idealne narzędzie w badaniu pacjentów diagnozowanych w kierunku zwężenia tętnicy nerkowej przed ostateczną kwalifikacją do

badania arteriograficznego [12].

2.4.1 Powikłania śródoperacyjne

2.4.1.1 Krwawienie z wnęki nerki

Powikłanie to wiąże się z niedoskonałą techniką pobrania nerek lub też z nadmiernym preparowaniem wnęki nerki w trakcie przygotowywania w lodzie bezpośrednio przed przeszczepieniem. Należy zwrócić szczególną uwagę w trakcie zabiegu pobrania (często jest to pobór wielonarządowy) na staranne preparowanie, oszczędzanie drobnych naczyń, zarówno tętniczych jak i żylnych, dochodzących do wnęki nerki. Doskonała znajomość anatomii oraz możliwych anomalii naczyniowych, preparowanie naczyń (aorty, żyły głównej dolnej, tętnic i żył nerkowych) przed zatrzymaniem krążenia, pozostawienie nadmiaru tkanki tłuszczowej wnęki nerki chroni przed wystąpieniem tego powikłania u biorcy. Rozdzielenie pobranych nerek w lodzie przed przygotowaniem ich do transportu powinno ograniczyć się do niezbędnego minimum. Wystąpienie krwawienia z wnęki nerki przeszczepionej, które obserwowane jest bezpośrednio po zwolnieniu klemów naczyniowych, wymaga odnalezienia krwawiącego naczynia a następnie jego podwiązania lub podkłucia. Niewielkiego stopnia krwawienie, zarówno z wnęki jak i z miąższu nerki najczęściej ulega samoistnemu zatrzymaniu po kilkuminutowym uciśnięciu graftu przez ciepłą chustę laparotomijną. Rzadko wymagane jest użycie gąbek hemostatycznych (Tachocomb, Surgicell, Oxycell, Tachosil).

2.4.1.2 Krwawienie z zespoleń naczyniowych

Najczęstszą przyczyną krwawienia z zespoleń naczyniowych jest błąd techniczny szwu naczyniowego (zbyt duża odległość między wkłuciami, nadmierne pociąganie szwu w trakcie przekłuwania przez ścianę naczynia – szczególnie żylnego, szycie od brzegu nieruchomego do ruchomego), zmiany miażdżycowe w tętnicach dawcy bądź biorcy, szycie naczyń pod napięciem. W celu skontrolowania szczelności zespolenia przed ostatecznym zwolnieniem klemów naczyniowych zaleca się założenie klemów na naczynia graftu i zdjęcie zacisków z naczyń biorcy, co umożliwia bezpieczną kontrolę szczelności zespoleń bez perfuzji nerki przeszczepionej oraz założenie dodatkowych, uszczelniających szwów naczyniowych. Niewielki przeciek z zespolenia naczyniowego ustaje zazwyczaj po obłożeniu linii szwów pasami gazy na około 5 minut.

2.4.1.3 Krwawienie ze ściany pęcherza moczowego

Trudne do opanowania krwawienie ze ściany pęcherza moczowego najczęściej jest spowodowane zbyt rozległym i mało delikatnym preparowaniem tkanek okołopęcherzowych i ściany pęcherza moczowego przed wykonaniem zespolenia moczowodowo-pęcherzowego. Według naszego doświadczenia nie ma konieczności zbyt rozległego preparowania ściany pęcherza moczowego co jest możliwe przy odpowiednim wypełnieniu pęcherza sterylną solą fizjologiczną, umożliwiającym jego identyfikację. Istotne znaczenie ma odpowiednie przygotowanie biorcy z małym, marskim pęcherzem u chorych z długotrwałym bezmoczem. Badania urodynamiczne, a przy małej objętości, przeprowadzenie dystensji pęcherza jest niezbędne w trakcie kwalifikacji biorcy. Krwawiące naczynia ściany pęcherza należy

zidentyfikować a następnie podkłuć lub podwiązać, dbając o dokładną hemostazę.

2.4.1.4 Zakrzepica żyły nerkowej

Zakrzepica żyły nerkowej jest powikłaniem bardzo rzadkim, częstość jej występowania nie przekracza 1%. Naczęstszą przyczyną tego powikłania rozpoznanego w trakcie zabiegu operacyjnego jest błąd techniczny w trakcie wykonywania zespolenia żylnego; zbyt ciasne zespolenie (należy zwrócić szczególną uwagę na zachowanie odpowiednich proporcji między szerokością żyły nerkowej a długością nacięcia żyły biorcy), zaginanie się lub skręcenie żyły po ułożeniu nerki. Wystąpienie tego powikłania, na co wskazuje zmiana zabarwienia lub obrzęk nerki początkowo prawidłowo zrewaskularyzowanej, zmusza nas do natychmiastowej rewizji zespolenia żylnego poprzez wykonanie nacięcia powyżej zespolenia, poprzecznie do osi długiej naczynia.

2.4.1.5 Zakrzep tętnicy nerkowej

Częstość występowania tego powikłania, podobnie jak zakrzepicy żyły nerkowej, nie przekracza 1%. Najczęściej jest spowodowane błędem technicznym w trakcie wykonywania zespolenia tętniczego. Sprzyja temu rozwarstwienie ściany naczyniowej, zarówno tętnicy biodrowej wewnętrznej biorcy, jak i tętnicy nerkowej, obecność zmian miażdżycowych w tętnicach biorcy i dawcy. Usunięcie blaszek mażdżycowych w odcinku, w kórym wykonywane jest zespolenie lub też wykonanie zespolenia na naczyniach zmienionych miażdżycowo stwarza ryzyko wystąpienia ostrej zakrzepicy poprzez odsłonięcie błony środkowej tętnicy lub przez rozwarstwienie jej ściany. Także niezmieniona tętnica może ulec rozwarstwieniu w przypadku braku uchwycenia w szew wszystkich warstw ściany tętnicy. Innymi

przyczynami wystąpienia ostrej zakrzepicy tętnicy nerkowej jest nieprawidłowe ułożenie się tętnicy po wykonaniu zespoleń naczyniowych, np. skręcenie lub zagięcie z redukcją światła, któremu sprzyja nadmierna długość tętnicy, uszkodzenie błony wewnętrznej tętnicy spowodowane pociąganiem nerki w trakcie pobierania narządów, uraz w trakcie płukania nerek czy w trakcie wykonywania zespolenia. Najlepszą profilaktyką wystąpienia tego powikłania jest jak najbardziej precyzyjne wykonanie zespolenia tętniczego z uwzględnieniem ułożenia naczyń w trakcie umieszczania nerki na talerzu biodrowym. Najczęstszym rodzajem zespolenia (przy jednej tętnicy nerkowej) jest zespolenie koniec do końca z wykorzystaniem tętnicy biodrowej wewnętrznej; często wykonywane metodą Carrela. Według naszego doświadczenia zespolenie koniec do boku tętnicy biodrowej wspólnej zapewnia lepsze ukrwienie nerki przeszczepionej i, co istotne, zmniejsza ryzyko oderwania się blaszki miażdżycowej nawet przy braku uchwycenia w szew wszystkich warstw ściany tętnicy. Rozpoznanie braku napływu krwi do nerki przeszczepionej, przy podejrzeniu ostrego zakrzepu tętnicy nerkowej, wymaga natychmiastowego podjęcia próby operacyjnej rewaskularyzacji. Konieczność ponownego zaciśnięcia naczyń nerkowych znacznie zwiększa ryzyko zaburzeń czynności nerki po przeszczepieniu i wystąpienia opóźnionej funkcji przeszczepu.

2.4.2 Powikłania pooperacyjne

2.4.2.1 Krwawienie z rany i okolicy okołonerkowej

Wczesny okres pooperacyjny może być powikłany nasilonym krwawieniem z rany operacyjnej. Najbardziej typowymi miejscami krwawienia są: drobne naczynia tętnicze i żylne wnęki nerki, naczynia na powierzchni mięśnia biodrowo-lędźwiowego, naczynia otrzewnej

ściennej, zespolenie tętnicze i żylne, naczynia torebki nerkowej oraz sploty żylne okołopęcherzowe. Naczynia te dość łatwo przeoczyć w trakcie operacji ze względu na ich czasowy skurcz związany z urazem. W celu uniknięcia tego powikłania istotne znaczenie ma dokładna hemostaza przed zamknięciem powłok. Należy sprawdzić szczelność zespoleń naczyniowych a miejsca wątpliwe zabezpieczyć pojedynczymi szwami naczyniowymi. Krwawiące naczynia powierzchni nerki należy dokładnie skoagulować, najlepiej przy pomocy sondy argonowej. Należy skontrolować powierzchnię odwarstwienia otrzewnej ściennej od mięśni dołu biodrowego. Często popełnianym błędem jest zbyt rozległe odpreparowanie tej okolicy w jej górnym biegunie. Należy wykonać dokładną hemostazę odgałęzień tętnic i żył biodrowych, moczowodu, pęcherza moczowego oraz przestrzeni przedpęcherzowej. Ważnym elementem profilaktyki wczesnego krwawienia jest ostrożne preparowanie struktur wnęki nerki w czasie przygotowywania do zabiegu przeszczepienia. Pozostawienie właściwego marginesu tkanki tłuszczowej przy wnęce zabezpiecza przed trudnym do zauważenia uszkodzeniem drobnych naczyń mogących być źródłem krwawenia. Zarówno w trakcie otwierania jak i zamykania powłok należy zwrócić uwagę aby nie uszkodzić naczyń nabrzusznych dolnych, biegnących tuż pod krawędzią mięśnia prostego brzucha. Założenie drenów w okolicę górnego bieguna nerki przeszczepionej oraz w okolicę zespoleń i utrzymanie ich drożności zabezpiecza przed powstaniem krwiaków. Dreny usuwamy w 2-3 dobie jeśli ilość drenowanej treści – początkowo krwistej a następnie surowiczej – nie przekracza 30ml/dobę na dren. Przed usunięciem drenów zalecamy wykonanie kontrolnego badania usg. Utrzymujący się krwisty drenaż z brakiem tendencji do samoistnego ustąpienia krwawienia czy obecność masywnego krwiaka w okolicy przeszczepionej nerki lub pod powłokami, jest wskazaniem do reoperacji.

Na obecność masywnego krwiaka w ranie, oprócz obrazu usg i klinicznych objawów nasilonej utraty krwi, wskazują silne dolegliwości bólowe zlokalizowane w bocznych partiach powłok brzucha, promieniujące do okolicy lędźwiowej. Ból ten jest wywołany dalszym odwarstwianiem otrzewnej od ściany jamy brzusznej i określany jest przez chorego jako uczucie pełności i rozpierania. W czasie reoperacji należy, po zlokalizowaniu, podkłuć, podwiązać czy też skoagulować wszystkie krwawiące punkty. Zaopatrywanie krwawienia z zespoleń naczyniowych powinno być wykonane bez zamykania przepływu w naczyniach nerkowych. Krwawienie z rany może być także wynikiem powolnego opróżniania się, wcześniej powstałego dużego krwiaka; wówczas po ewakuacji krwiaka nie stwierdza się czynnego źródła krwawienia. Dokładne wypłukanie rany, ponowny drenaż i zamknięcie powłok zazwyczaj zapewniają dalsze prawidłowe gojenie bez ryzyka nawrotu krwawienia.

2.4.2.2 Krwiak okołonerkowy i okołopęcherzowy

Rutynowo wykonywane badanie usg w okresie pooperacyjnym sprawiło, że częstość rozpoznawania krwiaka w polu pooperacyjnym znacznie wzrosła. Według piśmiennictwa częstość występowania tego powikłania szacuje się na 2-15% [32,54,56,72]. Skuteczność drenażu kilka dni po operacji jest niewielka, ponieważ dreny odbierają treść jedynie z miejsc ich usytuowania. Każde nowe czy przetrwałe źródło krwawienia może prowadzić do powstania krwiaków w polu pooperacyjnym. Wykonanie biopsji nerki przeszczepionej może być powikłane krwawieniem i powstaniem krwiaka. Najczęstszą lokalizacją krwiaków jest okolica wnęki, okolica górnego bieguna nerki leżącej na talerzu biodrowym, poniżej dolnego bieguna, w okolicy okołopęcherzowej i płaszczyznowe krwiaki na przedniej powierzchni

nerki. W badaniu usg obraz krwiaka ulega zmianie w czasie (Fot.1,Fot.2). W początkowym okresie po krwawieniu echogeniczność zmiany jest podwyższona i niejednorodna, może imitować zmianę litą. Wraz z upływem czasu krwiak obniża swoją echogeniczność, pojawiają się obszary hipoechogenne świadczące o upłynnianiu zawartości oraz hiperechogenne przegrody. Niewielkie krwiaki oraz przy braku podejrzeń co do ich zakażenia, nie wymagają leczenia, ulegają najczęściej samoistnej resorpcji. Większe i nie ulegające resorpcji krwiaki mogą być leczone przez nakłucie pod kontrolą usg. Metoda ta ma zastosowanie jedynie w leczeniu krwiaków umiejscowionych w styczności z powłokami ciała. Zwykle jednak nie udaje się w całości opróżnić krwiaka poprzez nakłucie z powodu obecności w nim skrzepów. Powtarzanie nakłuć ponadto stwarza ryzyko zakażenia krwiaka i powstania ropnia okołonerkowego. Decyzja o wkroczeniu operacyjnym w celu ewakuacji krwiaka powinna być podjęta bardzo rozważnie, nie tylko na podstawie stwierdzenia obecności krwiaka w badaniu usg. Istotne znaczenie ma wielkość krwiaka, wystąpienie objawów uciskowych (np. utrudnienie odpływu moczu z nerki przeszczepionej), podejrzenie zakażenia krwiaka. Szczególnie niebezpieczny jest krwiak powstały w wyniku krwawienia septycznego do rany lub w wyniku pęknięcia tętniaka tętnicy nerkowej powstałego na tle grzybicy (aneurysma mycoticum). Rozpoznanie tego rodzaju powikłania stanowi bezwzględne wskazanie do usunięcia graftu z podwiązaniem naczyń w granicach rokujących zagojenie.

2.4.2.3 Wysięk i kolekcja chłonki w okolicy okołonerkowej (limfocele)

Powstanie zbiornika chłonki może pojawić się w każdym okresie, nawet kilka lat po transplantacji. Najczęściej jednak limfocele pojawia się 1-2 miesiące po zabiegu przeszczepienia. Częstość występowania szacuje się na 0,5-36% [32,43,54,56,60,68]. Do powstania tego powikłania

dochodzi najczęściej w wyniku błędu technicznego. W trakcie przygotowywania loży dla nerki należy zwrócić szczególną uwagę na precyzyjne i delikatne preparowanie, identyfikację i podwiązywanie naczyń chłonnych; według naszego doświadczenia nie jest wystarczające jedynie ich koagulowanie. Chłonka może również pochodzić z przeciętych podczas pobierania naczyń chłonnych zlokalizowanych na powierzchni wnęki nerki. W tym przypadku do zwiększonej ilości chłonki dochodzi przy upośledzonym odpływie krwi z nerki przeszczepionej, jej obrzęku na skutek zmian niedokrwiennych lub procesu odrzucania. Niewielkie zbiorniki chłonki, które nie powodują objawów klinicznych, pozostają jedynie rozpoznane w badaniu usg. Większe zbiorniki mogą powodować dolegliwości bólowe, wpływać na funkcję przeszczepu poprzez ucisk na naczynia żylne czy układ odpływu moczu. Podstawową metodą diagnostyczną jest badanie usg (Fot.3,Fot.4). Niepowikłany zbiornik chłonki widoczny w badaniu usg jest zmianą bezechową, mogącą posiadać przegrody, przylegającą do nerki bądź położoną między nerką a pęcherzem moczowym. Różnicowanie limfocele z krwiakiem nie stwarza trudności. Rozróżnienie pomiędzy zbiornikem chłonki a zbiornikiem moczu powstałym w wyniku nieszczelności zespolenia moczowodowo-pęcherzowego lub martwicy fragmentu moczowodu może stwarzać trudności diagnostyczne. Podstawę stanowi badanie biochemiczne płynu pobranego w trakcie nakłucia, a ostateczne różnicowanie opiera się o radiologiczne badanie kontrastowe. Leczenie powstałego zbiornika chłonki powodującego objawy kliniczne i upośledzającego funkcję przeszczepionego narządu polega na przezskórnym nakłuciu pod kontrolą usg. Jednorazowe nakłucie często okazuje się niewystarczające. Pełne wyleczenie można uzyskać po długotrwałym drenażu zewnętrznym. Należy zwrócić szczególną uwagę na zachowanie zasad aseptyki; zaleca się utrzymanie

drenażu zewnętrznego w układzie zamkniętym. Dobre wyniki uzyskuje się stosując podanie przez dren do zbiornika płynowego roztworu tetracykliny lub jodopowidonu (Betadine). W przypadku nieskuteczności drenażu wskazane jest leczenie operacyjne, polegające na wycięciu otworu w otrzewnej ściennej pomiędzy zbiornikiem chłonki a jamą orzewnej. Zabieg ten można wykonać metodą laparoskopową z pozostawieniem dreniku zapobiegającemu zarośnięciu otworu drenującego.

2.4.2.4 Zakażenia w ranie operacyjnej i okolicy okołonerkowej

Wystąpienie chirurgicznych powikłań infekcyjnych po przeszczepieniu nerki są wynikiem szeregu czynników charakterystycznych zarówno dla tych chorych jak i dla samej operacji. Szczególne znaczenie ma upośledzona odpowiedź immunologiczna biorcy związana z przewlekłą niewydolnością nerek, przewlekłą dializoterapią oraz stosowaniem leków immunosupresyjnych. Stosowanie steroidów w istotny sposób przyczynia się do zwiększenia częstości zakażeń bakteryjnych, zarówno przeniesionych z nerką dawcy jak i zakażeń oportunistycznych. Z tych powodów zabieg przeszczepienia nerki powinien być wykonywany ze szczególną starannością, zmniejszającą ryzyko wystąpienia powikłań infekcyjnych. Istotne znaczenie ma zastosowanie rygorystycznych zasad aseptyki zarówno śród- jak i pooperacyjnej, atraumatyczny, ograniczony do koniecznego minimum, sposób preparowania tkanek, dokładna hemostaza, dbałość o odpowiednie ukrwienie moczowodu, szczelność zespoleń naczyniowych i zespolenia moczowodowo-pęcherzowego oraz skuteczny drenaż. Kolejnym elementem profilaktyki powikłań infekcyjnych jest szybka diagnostyka przy każdym podejrzeniu rozwoju zakażenia. Obraz zmian zapalnych różni się w zależności od lokalizacji. W ropniach położonych

zewnątrznerkowo w badaniu usg widoczna jest zmiana przylegająca do nerki z płynną częścią centralną, o niejednorodnej echogeniczności i hiperechogenną częścią obwodową. W ostrym ogniskowym odmiedniczkowym zapaleniu w badaniu usg widoczne są obszary o obniżonej lub podwyższonej echogeniczności w miąższu nerki. Obraz ten nie jest specyficzny dla odmiedniczkowego zapalenia i może również być obserwowany w zawale, odrzucaniu bądź guzie nerki. Obecność niskoechogenicznych mas lub tzw. objawu hematokrytu – drobnych hiperechogenicznych ruchomych obszarów w poszerzonym układzie kielichowo-miedniczkowym – u pacjenta gorączkującego świadczą o powstaniu roponercza. W przypadku obecności gazu w zmianach ropnych, w badaniu usg, pojawiają się obszary hiperechogenne, z wybitnie wyrażonym cieniem akustycznym poniżej. Natomiast obecność nieruchomych mas o wysokiej echogeniczności z niewielkim cieniem akustycznym w układzie kielichowo-miedniczkowym jest typowy dla grzybicy układu moczowego. Zbiorniki chłonki, krwi, zacieki moczu mogą stanowić podstawę do rozwoju ropni okołonerkowych. Zasady postępowania w tych przypadkach opisano powyżej. Uważamy jednak, że wszystkie wątpliwości diagnostyczne powinny skłaniać do ponownego wkroczenia chirurgicznego. Należy również zwrócić uwagę na możliwość zakażenia z zewnątrz zbiorników płynowych w trakcie powtarzanych nakłuć pod kontrolą usg. Według naszej opinii wykonanie ich ma uzasadnienie tylko wtedy, gdy nakłuciu towarzyszy drenaż lub jego próba. Ważnym elementem profilaktyki bakteriologicznej jest kontrola jałowości płynu płuczącego i prezerwującego nerki a także płynu, którym przed wykonaniem zespolenia moczowodowo-pęcherzowego, wypełniany jest pęcherz moczowy. Oprócz czynników związanych z samym zabiegiem, uaktywnieniem zakażeń oportunistycznych w trakcie leczenia

immunosupresyjnego, do zakażenia może dojść w związku z przeniesieniem infekcji z narządem przeszczepianym. Długotrwały pobyt potencjalnego dawcy w oddziale intensywnej terapii, stosowanie inwazyjnych technik diagnostycznych i leczniczych, przedłużająca się sztuczna wentylacja, stopniowe załamywanie się hemostazy, w tym odpowiedzi immunologicznej w znacznym stopniu wpływa na możliwość wystąpienia zakażenia u dawcy. Stąd też profilaktyka antybiotykowa o szerokim spektrum powinna obejmować zarówno biorcę jak i dawcę narządów. Rutynowa antybiotykoterapia stosowana u biorcy powinna uwzględniać dane z posiewów dawcy, a otrzymane wyniki z posiewów w późniejszym terminie, powinny wpływać na modyfikację leczenia. W okresie pooperacyjnym należy zwrócić uwagę na możliwie wczesne usuwanie drenów z rany i cewnika Foley'a z pęcherza moczowego. Bardziej niebezpieczne jest długotrwałe pozostawienie drenów w ranie niż niewielka kolekcja krwi lub chłonki, które w jałowych warunkach najczęściej ulegają resorbcji. W przypadku zakażenia powłok należy zastosować klasyczne postępowanie chirurgiczne – otwarcie rany, posiew treści, drenaż lub płukanie rany. Należy upewnić się także czy proces infekcyjny nie penetruje w głąb rany do przestrzeni okołonerkowej i okołopęcherzowej. Stwierdzenie ropnia tej okolicy jest wskazaniem do reoperacji, ewakuacji ropnia i drenażu. Na szczególną uwagę zasługuje zakażenie grzybicze toczące się w okolicy zespoleń naczyniowych, mogące prowadzić do powstania tętniaków a następnie krwotoku septycznego. Doraźny zabieg operacyjny wiąże się z usunięciem przeszczepionej nerki. Najczęstszą przyczyną rozległych zakażeń tkanek okołonerkowych stanowią powikłania urologiczne pod postacią przetok moczowych. Przy braku technicznej możliwości rekonstrukcji układu moczowego oraz rozległości procesu zapalnego, zmuszeni jesteśmy niekiedy w takich przypadkach do usunięcia przeszczepionej nerki. Nie

należy także zapominać o możliwości wystąpienia ropni wewnątrzotrzewnowych; taką ewentualność należy brać pod uwagę w przypadku gdy doszło do otwarcia otrzewnej w trakcie preparowania i wynaczynienia krwi do wolnej jamy otrzewnej. Postępowanie w takich przypadkach nie odbiega od klasycznego postępowania chirurgicznego w leczeniu ropni wewnątrzotrzewnowych.

2.4.2.5 Zwężenie tętnicy nerkowej

Zazwyczaj to powikłanie jest opisywane jako późne powikłanie naczyniowe. Wystąpić może ono po kilku miesiącach a nawet latach po przeszczepieniu narządu. Wyjątkowo opisywane są przypadki zwężeń pojawiających się kilka tygodni po operacji. Częstość tego powikłania ocenia się na około 10% chorych po przeszczepieniu nerki [32,54,60,72]. Zwężenie może być wynikiem procesów bliznowacenia samej tętnicy nerkowej a także procesu włóknienia przestrzeni zaotrzewnowej. Pierwsza przyczyna może być następstwem urazu tętnicy w czasie pobrania lub przeszczepiania. Do bliznowatej przebudowy ściany tętnicy może dochodzić także w wyniku niedokrwienia ściany izolowanej tętnicy nerkowej. Włóknienie przestrzeni zaotrzewnowej może także powodować zwężenie tętnicy; dochodzi do niego najprawdowpodobniej w wyniku urazu w trakcie preparowania przestrzeni zaotrzewnowej. Zwężenie zwykle jest umiejscowione około 2 cm poza zespoleniem, często w okolicy rozwidlenia tętnicy nerkowej. Podstawowym objawem zwężenia tętnicy nerkowej jest pojawienie się lub pogłębienie nadciśnienia tętniczego oraz, przy krytycznym zwężeniu, pogorszenie czynności graftu. W rozpoznaniu podstawowe znaczenie ma ultrasonografia dopplerowska, pozwalająca na ocenę przepływu zarówno w zakresie kory jak i bezpośrednio nad zwężoną tętnicą. W badaniu usg Doppler w zwężonym odcinku naczynia może być widoczne zjawisko

paradoksalnego odwrócenia przepływu, związane z nagłym przyspieszeniem prędkości przepływu krwi. Prędkość przepływu nad miejscem zwężenia może wynosić ponad 2m/s, natomiast stosunek prędkości przepływu w okolicy zwężenia do prędkości przepływu przed zwężeniem przekracza 1,8. Ostateczne rozpoznanie uzyskujemy badaniem arteriograficznym, pozwalającym na dokładne umiejscowienie zwężenia lub zwężeń i zaplanowanie odpowiedniego leczenia. Podstawą leczenia jest przezskórna angioplastyka (PTA). Przy braku efektu leczenia stosuje się leczenie operacyjne. W zależności od umiejscowienia i rozległości zwężenia oraz od rodzaju wykonanego zespolenia (koniec do końca lub koniec do boku) stosuje się przeszczep naczyniowy od tętnicy biodrowej wspólnej lub zewnętrznej do tętnicy nerkowej. Inną metodą jest rozcięcie miejsca zwężenia połączone z trombendarteriektomią i plastyką tętnicy z wszyciem „łaty".

2.4.2.6 Zakrzepica tętnicy nerkowej

W odległym okresie pozabiegowym może dojść do zakrzepicy w miażdżycowo zmienionych naczyniach tętniczych. Częstość występowania tego powikłania wynosi pomiędzy 0,5-3,5% [32,54,60,68,72]. Podstawowym objawem jest nagle występujący bezmocz. Znacznie trudniejsze jest rozpoznanie zakrzepicy tętnicy nerkowej nerki będącej w fazie anurii w okresie niezapalnej niewydolności, wywołanej przewlekłym niedokrwieniem. Istotne zaczenie ma wykluczenie innych przyczyn anurii np. zatrzymania odpływu moczu. Podstawę rozpoznania zakrzepicy tętnicy nerkowej, oprócz objawów klinicznych, jest dopplerowskie badanie ultrasonograficzne, jednak ostateczna decyzja o reoperacji powinna być podjęta w oparciu o obraz arteriograficzny. W przypadku zakrzepicy głównego naczynia nerka, w początkowym okresie, może być w całości

powiększona a jej echogeniczność obniża się, co jest widoczne w badaniu usg. W badaniu usg Doppler widoczny jest brak przepływu tętniczego oraz żylnego. W zawale segmentu nerki rejestruje sie brak przepływu w naczyniach danego regionu, a obszar nerki, zaopatrywany przez zamknięte naczynie, staje się niejednorodnie hipoechogeniczny. Po ustaleniu rozpoznania należy jak najszybciej podjąć próbę operacyjnej rewaskularyzacji przeszczepu. Metody chirugicznego leczenia zakrzepicy tętnicy nerkowej zależą od umiejscowienia i rozległości zwężenia oraz od czasu trwania niedokrwienia i stanu nerki przeszczepionej. Stosuje się przeszczep naczyniowy omijający zwężenie od tętnicy biodrowej wspólnej lub zewnętrznej do tętnicy nerkowej (najlepiej z wykorzystaniem własnej żyły odpiszczelowej). Inną metodą jest rozcięcie miejsca zwężenia połączone z trombendarteriektomią i plastyką tętnicy z wszyciem „łaty". Zakrzepica tętnic dodatkowych do biegunów nerki przy niewielkim obszarze niedokrwienia często nie wymaga interwencji, a rokowanie zależy od rozległości ogniska zawałowego. Przy braku możliwości wykonania rekonstrukcji naczyniowej czy rozległym obszarze niedokrwienia zmuszeni jesteśmy do usunięcia przeszczepionej nerki.

2.4.2.7 Zakrzepica żyły nerkowej

Zakrzepica żyły nerkowej jest powikłaniem występującym nie częściej niż w 5% przypadków. Przyczyną zakrzepicy żyły nerkowej w okresie śródzabiegowym i wczesnym okresie pozabiegowym może być błąd techniczny w wykonaniu zespolenia, krwiak, zbiornik chłonki czy zbiornik moczu, procesy zapalne toczące się w ranie utrudniające odpływ krwi żylnej. W późniejszym okresie zakrzepica żyły nerkowej może mieć charakter wtórny do zakrzepicy żył kończyn dolnych. Także nadmierne odwodnienie chorego, zwiększona krzepliwość krwi czy

stosowanie cyklosporyny mogą być przyczyną wystąpienia tego powikłania. Objawami sugerującymi wystąpienie zakrzepicy żyły nerkowej jest szybkie, znaczne zmniejszenie ilości oddawanego moczu, niekiedy prowadzące do anurii, bolesny obrzęk nerki przeszczepionej, białkomocz często połączony z krwiomoczem. Przy zakrzepicy żyły nerkowej wtórnej do zakrzepicy toczącej się w żyłach kończyny dolnej, objawem poprzedzającym pogorszenie czynności nerki jest obrzęk kończyny dolnej po stronie przeszczepu. Istotnym badaniem w rozpoznawaniu zakrzepicy żyły nerkowej jest ultrasonograficzne badanie dopplerowskie. Podczas badania obserwuje się powiększenie nerki ze zwolnieniem bądź też brakiem przepływu żylnego, z poszerzeniem światła żyły nerkowej. W czasie badania przepływu tętniczego widoczne jest narastanie oporów, aż do pojawienia się odwróconego przepływu w fazie rozkurczu. Pełna zakrzepica żyły nerkowej prowadzi do całkowitego zatrzymania przepływu krwi i tylko w rzadkich, wcześnie rozpoznanych przypadkach nie prowadzi do martwicy nerki i pozwala na zachowanie narządu. W większości przypadków istnieje konieczność wykonania graftectomii. Częściowa zakrzepica żyły nerkowej jest wskazaniem do operacyjnej trombectomii lub leczenia fibrynolitycznego. W zakrzepicy żyły nerkowej należy jak najszybciej podjąć próbę leczenia nawet przy pełnej zakrzepicy, w przypadku gdy fukcja nerki przed wystąpieniem powikłania była zadawalająca.

2.4.2.8 Przetoka tętniczo-żylna

Przetoka tętniczo-żylna, powstająca najczęściej po diagnostycznej biopsji igłowej występuje od 1% do 18% przypadków [54,60]. Badaniem z wyboru, służącym do diagnostyki powikłań po biopsji, jest usg z opcją dopplerowską. W badaniu widoczny jest obszar z turbulentnym, szybkim przepływem. W tętniczce doprowadzającej rejestruje się niskooporowy,

przyspieszony przepływ, zaś w żyle odprowadzającej zjawisko arterializacji przepływu krwi. Drobne przetoki powstałe po biopsji przeszczepu najczęściej nie mają znaczenia klinicznego, w krótkim czasie ulegają samoistnemu zamknięciu. Mogą jednak przybierać znaczne rozmiary z powodu tworzenia się rodzaju tętniaka w miąższu nerki, zaopatrywanego przez uszkodzoną tętnicę i mającego odpływ przez uszkodzoną żyłę. Przetoki dające objawy kliniczne, wywołujące zaburzenia hemodynamiczne, wymagają leczenia. Zwykle skuteczna pozostaje przezskórna embolizacja. W przypadku braku skuteczności embolizacji, wskazane jest operacyjne zamknięcie przetoki. Niezwykle rzadko dochodzi do usunięcia przeszczepionej nerki z powodu utrzymującej się, opornej na lecznie przetoki powstałej po biopsji nerki.

2.4.2.9 Przeciek moczu

Po zabiegu przeszczepienia nerki może dochodzić do niewielkiego, krótkotrwałego przecieku moczu przez ranę lub przez pozostawiony dren. Zjawisko to jest związane z przeciekiem moczu między szwami zespolenia moczowodowo-pęcherzowego. Przyczyną może być nieprawidłowo wykonane zespolenie (zbyt rzadka linia szwów), niedrożność cewnika Foley'a lub zbyt wczesne usunięcie cewnika z pęcherza, przed osiągnięciem zrostu zespolenia moczowodowo-pęcherzowego. W takim przypadku ponowne założenie cewnika Foley'a do pęcherza oraz dłuższe pozostawienie drenów w okolicy przeszczepionej nerki pozwala na skuteczne wyleczenie tego powikłania.

2.4.2.10 Przetoka moczowa

Dłuższe utrzymywanie się wycieku moczu przez ranę lub pozostawiony dren, mimo utrzymanego cewnika Foley'a w pęcherzu moczowym, nasuwa podejrzenie wystąpienia przetoki moczowej.

Częstość występowania tego powikłania nie przekracza 10% chorych po przeszczepieniu nerki [46,54,56,60,68,81]. Zwykle dochodzi do jej powstania w drugim tygodniu po transplantacji. Przyczynami przetok moczowych są według częstości występowania – martwica końcowego odcinka moczowodu, niezagojone zespolenie moczowodowo-pęcherzowe, martwica całego moczowodu, martwica bieguna nerki przeszczepionej. Przyczyną wystąpienia przetoki moczowej mogą być także rzadko występujące błędy techniczne – uszkodzenie ściany moczowodu w trakcie preparowania przy pobieraniu czy przygotowywaniu do przeszczepienia oraz nieprawidłowe (nieszczelne) wykonanie zespolenia moczowodowo-pęcherzowego. Podejrzenie przetoki moczowej wymaga natychmiastowego założenia cewnika Foley'a do pęcherza moczowego oraz przeprowadzenie diagnostyki w celu potwierdzenia obecności przetoki i jej przyczyny oraz umiejscowienia. Potwierdzenie obecności przetoki moczowej można dokonać w oparciu o porównanie stężenia elektrolitów i związków azotowych w surowicy i badanym płynie. Przydatnym okazuje się także podanie doustnie błękitu metylenowego zabarwiającego mocz z przetoki na niebiesko. Ustalenie wskazań do zabiegu operacyjnego wymaga zlokalizowania miejsca przetoki przy pomocy urografii, pielografii lub cystografii. Trudności diagnostyczne w rozpoznawaniu i lokalizacji przetok moczowych pojawiają się wtedy, gdy przeciek jest niewielki, gdy nerka znajduje się w fazie oligurii oraz gdy do powstania przetoki moczowej dochodzi po usunięciu drenów i całkowitym zagojeniu rany. Leczenie operacyjne polega na odtworzeniu prawidłowej drogi odpływu moczu do pęcherza moczowego. Wybór rodzaju operacji zależy od zakresu martwicy, warunków anatomicznych i preferencji chirurga. Przy martwicy dystalnego odcinka moczowodu wycięcie martwiczo zmienionego odcinka i wykonanie ureteroneocystostomii jest leczeniem z

wyboru. Zaleca się wykonanie nowego zespolenia w miejscu starego. Takie postępowanie jest możliwe jeśli odcinek martwiczo zmienionego moczowodu jest niewielki i nowe zespolenie jest wykonane bez napięcia. Przy bardziej rozległej martwicy moczowód nerki przeszczepionej można zespalać z moczowodem nerki biorcy koniec do boku. Wykonanie zespolenia koniec do końca niesie za sobą ryzyko utrudnienia odpływu moczu związane z przewężeniem zespolenia. Poza tym z powodu podwiązania części bliższej moczowodu biorcy może dojść do wodo- lub roponercza nerki biorcy. Przy rozległej martwicy moczowodu metodą naprawczą jest zespolenie krótkiego moczowodu lub miedniczki nerkowej przeszczepionego narządu z wydłużonym za pomocą płata Boariego pęcherzem moczowym biorcy. Przy wszystkich metodach rekonstrukcji zespolenia moczowodowo-pęcherzowego niezbędnym wydaje się umieszczenie cienkiego cewnika w miedniczce i wyprowadzenie go na zewnątrz przez moczowód, zespolenie, pęcherz moczowy i powłoki.

2.4.2.11 Utrudnienie odpływu moczu

Niewielkiego stopnia poszerzenie układu kielichowo-miedniczkowego i moczowdu po zabiegu przeszczepienia nerki zdarza się dość często, co ma związek m.in. z odnerwieniem nerki przeszczepionej czy wzmożoną diurezą. Klinicznie istotne poszerzenie wymagające postępowania leczniczego występuje nie częściej niż u 10% pacjentów [32,46,54,56,68,81]. Utrudnienie odpływu moczu może być związane z obecnością zwężenia powstającego w świetle układu moczowego lub też w wyniku ucisku z zewnątrz. Wczesne wystąpienie tego powikłania najczęściej jest związane ze zwężeniem w miejscu niewłaściwie wykonanego zespolenia moczowodowo-pęcherzowego, niezamierzonym skręceniem moczowodu czy też zagięciem

pozostawionego zbyt długiego moczowodu. Inną przyczyną utrudnienia odpływu moczu występującą w świetle układu moczowego jest obecność skrzepu w miedniczce lub pęcherzu moczowym. Kolejną przyczyną utrudnienia odpływu moczu we wczesnym okresie pozabiegowym jest ucisk moczowodu przez krwiak lub nagromadzenie chłonki. Do późnych przyczyn utrudnienia odpływu moczu należy zwężenie moczowodu w przebiegu odrzucania, bliznowacenie i zwężenie zespolenia moczowodowo-pęcherzowego, zrosty i włóknienie w przestrzeni zaotrzewnowej powodujące ucisk lub zagięcie moczowodu. Głównym objawem utrudnienia odpływu moczu jest pogorszenie funkcji nerki przeszczepionej. W diagnostyce obrazowej poszerzenia dróg wyprowadzających mocz podstawową rolę odgrywa badanie usg. W czasie wykonywania tego badania z czułością bliską 100% można ocenić stopień poszerzenia układu kielichowo-miedniczkowego i moczowodu, jednak nie we wszystkich przypadkach udaje się rozpoznać przyczynę oraz odpowiedzieć na pytanie, czy wodonercze wywołane jest blokiem odpływu. W znacznego stopnia wodonerczu dochodzi do poszerzenia kielichów mniejszych z zaokrągleniem zarysów ich sklepień. Badanie urograficzne jest niezbędne do dokładnej oceny miejsca zwężenia. Przy upośledzonej funkcji wydzielniczej nerki przeszczepionej urografia może być niemiarodajna. W takich przypadkach konieczne jest wykonanie pielostomii i pielografii zstępującej pod kontrolą usg. Próba balonowego poszerzania miejsca przewężenia z pozostawieniem cewnika JJ niekiedy pozwala wyleczyć to powikłanie. Zazwyczaj jednak niezbędne jest leczenie operacyjne. Rodzaj zabiegu operacyjnego, zależny od przyczyny przewężenia powodującego utrudnienie odpływu moczu, polega na wykonaniu nowego zespolenia skróconego moczowodu z pęcherzem moczowym, zespolenia moczowodu lub miedniczki nerkowej z własnym moczowodem lub zespolenia medniczki nerkowej z pęcherzem

moczowym przy pomocy płata Boariego.

2.4.2.12 Pęknięcie przeszczepionej nerki

Samoistne pęknięcie nerki przeszczepionej jest rzadkim powikłaniem, występującym od 0,2 do 5% wszystkich przeszczepionych nerek [60,68]. Linia pęknięcia może przebiegać na tylnej lub przedniej powierzchni nerki oraz wzdłuż dużej krzywizny nerki. Może mieć przebieg linijny lub rozgałęziony, rzadziej wieloogniskowy. Powikłanie to występuje zwykle w ciągu pierwszych dwóch tygodni po przeszczepieniu. Najczęstszą przyczyną pęknięcia nerki jest nasilony proces odrzucania. Kolejnymi czynnikami usposabiającymi do powstania tego powikłania jest zakrzepica żyły nerkowej, uraz niedokrwienny powstały w czasie pobierania i przechowywania nerki (czas niedokrwienia ciepłego), biopsja nerki lub tępy uraz w okresie pozabiegowym. Znacznie rzadziej przyczyną może być zastój moczu. Głównym objawem pęknięcia nerki przeszczepionej jest nagły ból okolicy przeszczepionego narządu promieniujący do okolicy lędźwiowej. Narastający krwiak, odwarstwiający otrzewną, może wywoływać objawy podrażnienia otrzewnej. Duży krwiak w badaniu fizykalnym badalny jest jako bolesny guz uwypuklający powłoki w okolicy przeszczepionej nerki. Tworzeniu się krwiaka towarzyszą objawy hipowolemii i wstrząsu krwotocznego. Badaniem z wyboru i zazwyczaj wystarczającym do postawienia rozpoznania jest badanie usg (Fot.5). Stwierdzenie obecności dużego krwiaka w okolicy nerki przeszczepionej jest zazwyczaj wystarczające do podjęcia decyzji o reoperacji. W trakcie operacji ewakuuje się krwiaka i ocenia stan perfuzji oraz zakres uszkodzenia nerki. Głębokie uszkodzenia oraz rozległe zmiany niedokrwienne zazwyczaj są wskazaniem do usunięcia graftu. Jeśli pozostała część miąższu nerki rokuje podjęcie funkcji, leczenie polega na umieszczeniu

materiału hemostatycznego w szczelinach pęknięcia i przymocowaniu go do miąższu szwami pojedynczymi. Współistnienie zakrzepicy żylnej czy zastoju moczu wymaga adekwatnego leczenia chirurgicznego.

3. Założenia i cele pracy

Badanie ultrasonograficzne metodą Dopplera odgrywa coraz bardziej istotną rolę w rozpoznawaniu chirurgicznych i nefrologicznych powikłań we wczesnym okresie po przeszczepieniu nerki. Rozpoznanie DGF jest wskazaniem do podjęcia odpowiedniego postępowania, którego jednym z istotnych elementów jest modyfikacja leczenia immunosupresyjnego. Dotychczas nie podjęto prospektywnych badań klinicznych mających na celu wykazanie wpływu zaburzeń przepływu naczyniowego, ocenianego śródoperacyjnym badaniem ultrasonograficznym metodą Dopplera, na funkcję nerki przeszczepionej i wystąpienie opóźnionej funkcji przeszczepu (DGF). Jako główny cel pracy przyjęto ocenę wartości klinicznej śródoperacyjnego i przezskórnego badania usg Doppler w rozpoznawaniu rozpoczynającego się procesu opóźnionej funkcji przeszczepionej nerki (DGF). Kolejnymi celami pracy było wyodrębnienie najistotniejszych czynników ryzyka wystąpienia DGF oraz ocena wartości śródoperacyjnego i przezskórnego badania usg w rozpoznawaniu chirurgicznych powikłań pozabiegowych. Dla realizacji celów pracy podjęto próbę odpowiedzi na następujące pytania:

1. jaka jest wartość śródoperacyjnego i przezskórnego badania ultrasonograficznego techniką Dopplera w prognozowaniu wystąpienia opóźnionej funkcji przeszczepu (delayed graft function – DGF) ?
2. jakie czynniki ryzyka mają wpływ na wystąpienie opóźnionej funkcji przeszczepu ?
3. jaka jest wartość śródoperacyjnego i przezskórnego badania ultrasonograficznego w rozpoznawaniu chirurgicznych powikłań po przeszczepieniu nerki ?

4. Materiał chorych i metody

4.1 Metodyka przeprowadzenia badania

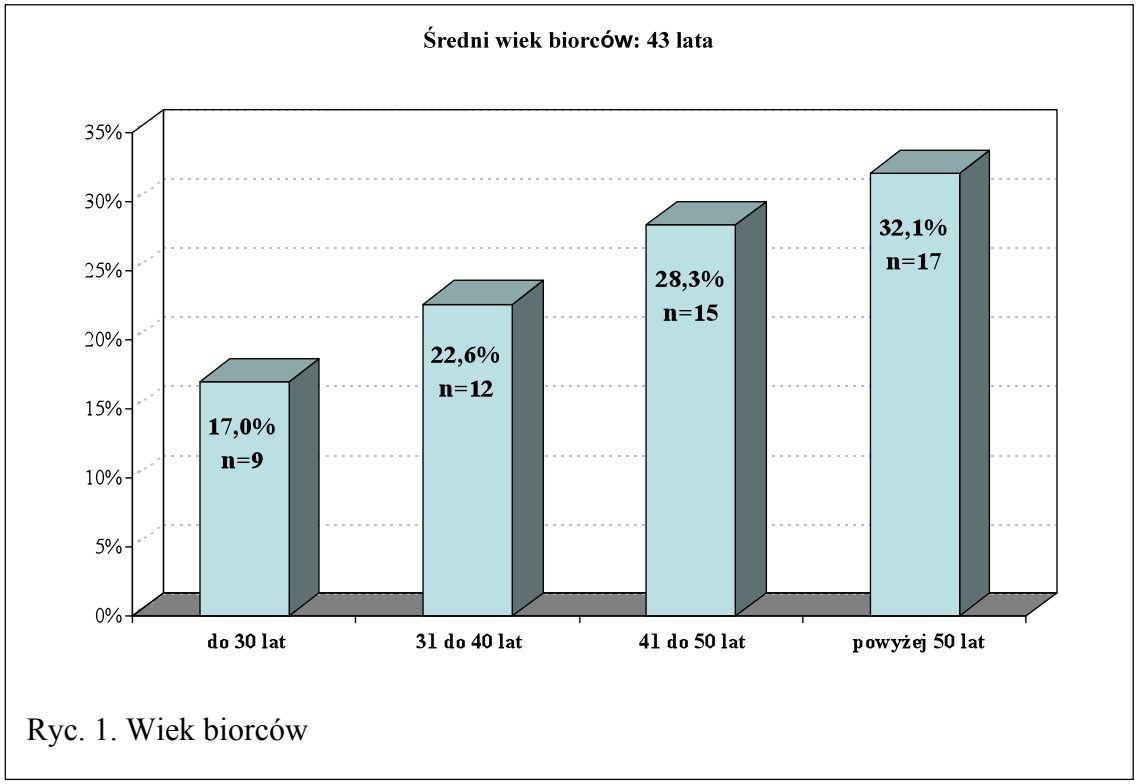
Badanie miało charakter klinicznej obserwacji prospektywnej w oparciu o jednolity protokół badań zawierający informacje o dawcy: dane demograficzne, przyczynę zgonu, stężenie kreatyniny w surowicy krwi, informacje o biorcy: dane demograficzne, chorobę podstawową (przyczynę niewydolności nerek), zgodność w zakresie zgodności tkankowej układu antygenów HLA, stosowany schemat immunosupresji oraz czasy niedokrwiania ciepłego i zimnego (WIT i CIT). Prowadzone było w I Katedrze Chirurgii Ogólnej i Klinice Chirurgii Gastroenterologicznej oraz Klinice Nefrologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie. Praca finansowana była ze środków projektu badawczego 501/G/526 oraz ze środków własnych Kliniki. Materiał badawczy stanowiło kolejnych 53 chorych, u których przeszczepiono nerkę allogeniczną od dawcy zmarłego z powodu przewlekłej choroby nerek (PChN) w stadium 5. U każdego chorego w trakcie zabiegu operacyjnego, a po wykonaniu zespoleń naczyniowych i zwolnieniu klemów naczyniowych, wykonano śródoperacyjne badanie ultrasonograficzne techniką Dopplera, w trakcie którego oceniono wskaźnik tętnienia PI (pulsatily index) oraz wskaźnik oporu RI (resistive index) (Fot.6,Fot.7,Fot.8,Fot.9,Fot.10,Fot.11,Fot.12). Wskaźniki te są ilościowym odzwierciedleniem szybkości przepływu i oporu w łożysku naczyniowym przeszczepionej nerki. Pomiary przeprowadzone były nad tętnicą łukowatą. W niniejszej pracy obliczenia te były wykonywane automatycznie przy zastosowaniu oprogramowania komputerowego, co pozwoliło na przedstawienie wskaźników przepływu w sposób obiektywny i porównywalny.

U każdego chorego w kolejnych 8 dobach po przeszczepieniu zostały wykonane kontrolne badania ultrasonograficzne oraz badania usg techniką Dopplera. W badaniu klinicznym w okresie pooperacyjnym oraz w kolejnych dniach oceniane były stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy krwi, będące wyznacznikiem funkcji przeszczepionego narządu i umożliwiające wykrycie cech wystąpienia DGF. Prowadzona była też pełna kontrola możliwych powikłań pooperacyjnych, takich jak zwężenie tętnicy nerkowej, zakrzep tętnicy nerkowej, zakrzepica żyły nerkowej, pęknięcie nerki przeszczepionej, zbiornik chłonki (lymphocele). Badanie ultrasonograficzne wykonane było przy pomocy aparatu Hitachi EUB 525 oraz Hitachi EUB 6000. Analizie zostały poddane wyniki śródoperacyjnego i przezskórnego badania usg Doppler w celu wykrycia zaburzeń przepływów naczyniowych w przeszczepionej nerce i ich korelacji z wystąpieniem DGF i innych powikłań naczyniowych. Dokonano również analizy wyników przezskórnego badania usg i jego wartości w rozpoznawaniu pooperacyjnych powikłań chirurgicznych.

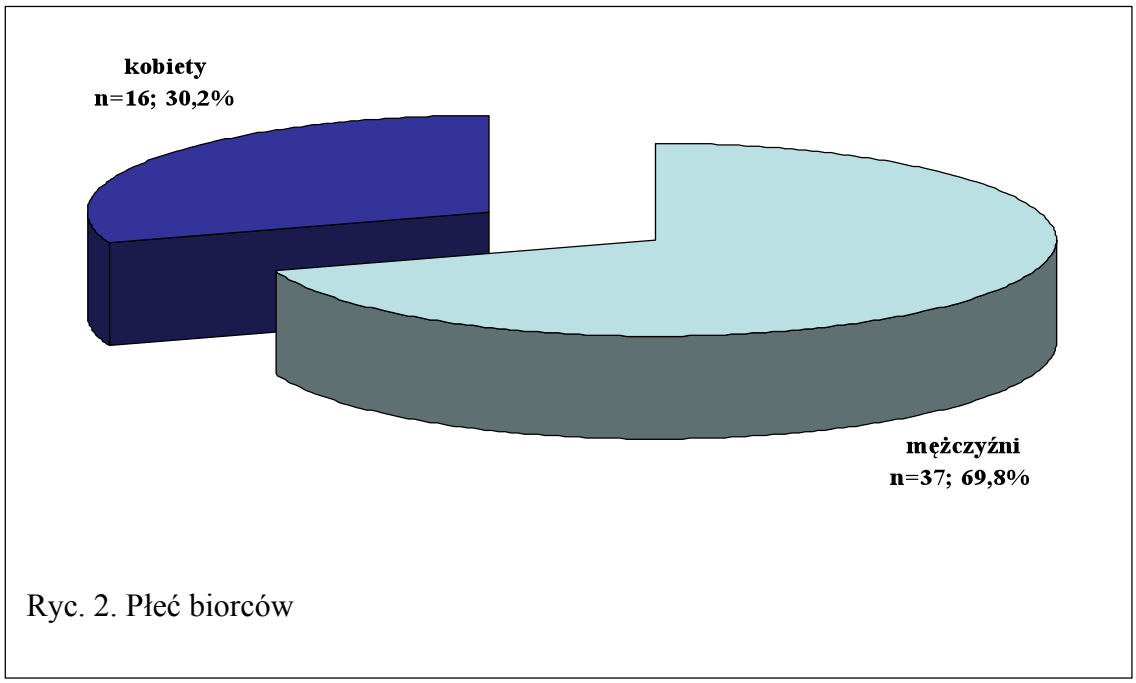
4.2 Charakterystyka chorych

Od stycznia 2005 do kwietnia 2009 zabieg przeszczepienia nerki allogenicznej wykonano u 53 chorych. Kobiety stanowiły 30,2%, mężczyźni 69,8%. Średni wiek biorów wynosił 43 lata (zakres od 18 do 61 lat) – Ryc.1 i Ryc.2. U 20 chorych stwierdzono opóźnioną funkcję przeszczepu (DGF) co stanowiło 37,7%, natomiast u 33 chorych (62,3%) nerka przeszczepiona podjęła prawidłową funkcję po zabiegu – Ryc.3. Przy przyjęciu każdy chory podpisywał formularz zgody na hospitalizację oraz proponowane leczenie zgodnie z ogólnymi zasadami obowiązującymi w Klinice. Dodatkowo każdy chory podpisywał zgodę na wykonanie zabiegu przeszczepienia nerki allogenicznej od dawcy zmarłego.

Charakterystykę demograficzną badanych chorych przedstawiają Ryc.1 i Ryc.2.

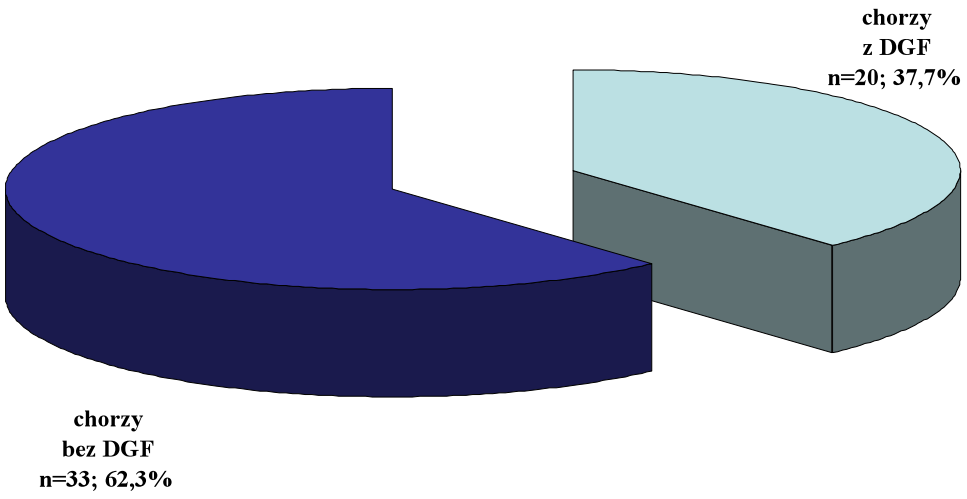


Ryc. 1. Wiek biorców



Ryc. 2. Płeć biorców

Rozkład występowania opóźnionej funkcji przeszczepu przedstawia Ryc.3



Ryc. 3. Występowanie opóźnionej funkcji przeszczepu

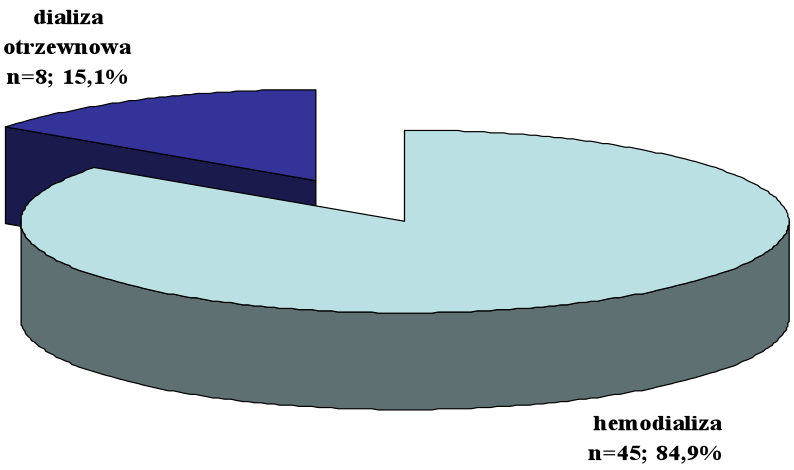
Wskazaniem do wykonania zabiegu przeszczepienia nerki była przewlekła choroba nerek w stadium 5. Przyczyny niewydolności nerek u biorców przedstawia Tab.I

Tab. I

Przyczyny niewydolności nerek u biorców

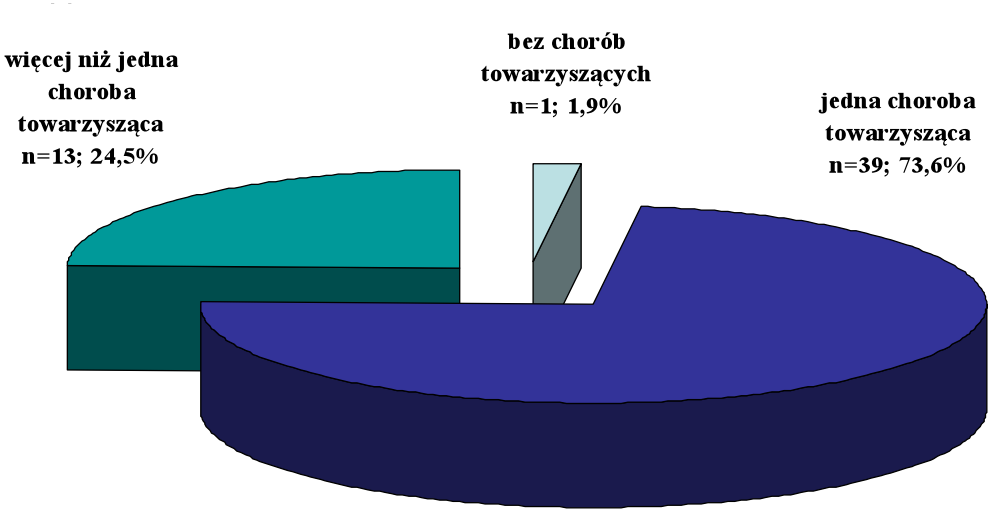
Rodzaj choroby	N=53	100%
KŁĘBUSZKOWE ZAPALENIE NEREK	16	30,1%
ODMIEDNICZKOWE ZAPALENIE NEREK	7	13,2%
NIEZNANA	15	28,3%
ZWYRODNIENIE WIELOTORBIELOWATE NEREK	5	9,4%
NEFROPATIA CUKRZYCOWA	3	5,7%
TOCZEŃ UKŁADOWY	2	3,8%
GUZ ZARODKOWY NERKI	1	1,9%
NEFROPATIA W PRZEBIEGU DNY MOCZANOWEJ	1	1,9%
NEFROKALCYNOZA	1	1,9%
NEFROPATIA W PRZEBIEGU NADCIŚNIENIA	1	1,9%
ZESPÓŁ ANTYFOSFOLIPIDOWY	1	1,9%

Biorcy, którym przeszczepiono nerkę allogeniczną, w okresie oczekiwania na zabieg leczeni byli nerkozastępczo powtarzanymi hemodializami lub dializami otrzewnowymi - 8 biorców (15,1%) – dializą otrzewnową, 45 biorców (84,9%) – hemodializą. Częstość stosowania określonego rodzaju dializy przedstawia Ryc.4.



Ryc. 4. Rozkład procentowy chorych leczonych nerkozastępczo przed zabiegiem przeszczepienia nerki

U 39 biorców (73,6%) stwierdzono jedną chorobę towarzyszącą, u 13 biorców (24,5%) więcej niż jedną chorobę towarzyszącą, a jedynie u jednego biorcy (1,9%) nie stwierdzono chorób towarzyszących. Występowanie chorób towarzyszących u biorców przedstawia Ryc.5



Ryc. 5. Występowanie chorób towarzyszących u biorców

Wielkość diurezy resztkowej oraz czas dializowania biorców przed wykonaniem przeszczepienia nerki przedstawia Tab.II

Tab. II

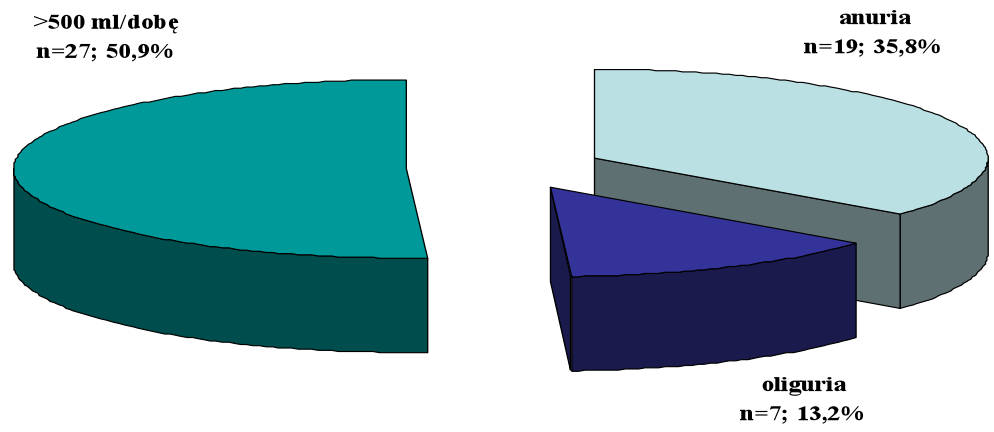
Diureza resztkowa i czas dializowania przed Tx

	średnia	odch.std.	min	Max
diureza resztkowa (ml)	627	684	0	3000
czas dializowania przed Tx (m-ce)	30,4	34,3	4	180

Wielkość diurezy resztkowej u biorców wynosiła średnio 627 ml/dobę (zakres między 0 ml/dobę a 3000 ml/dobę). Czas dializowania biorców przed wykonaniem przeszczepienia nerki wynosił od 4 miesięcy do 180 miesięcy, średnio 30,4 miesiąca.

U 27 biorców (50,9%) diureza resztkowa wynosiła powyżej 500 ml/dobę. U 7 biorców (13,2%) diureza resztkowa wynosiła od 100 ml do 500 ml/dobę, natomiast u 19 biorców (35,8%) diureza resztkowa wynosiła poniżej 100 ml/dobę.

Ocenę diurezy resztkowej u biorców przed wykonaniem przeszczepienia nerki przedstawia Ryc.6



Ryc. 6. Ocena diurezy resztkowej u biorców przed Tx

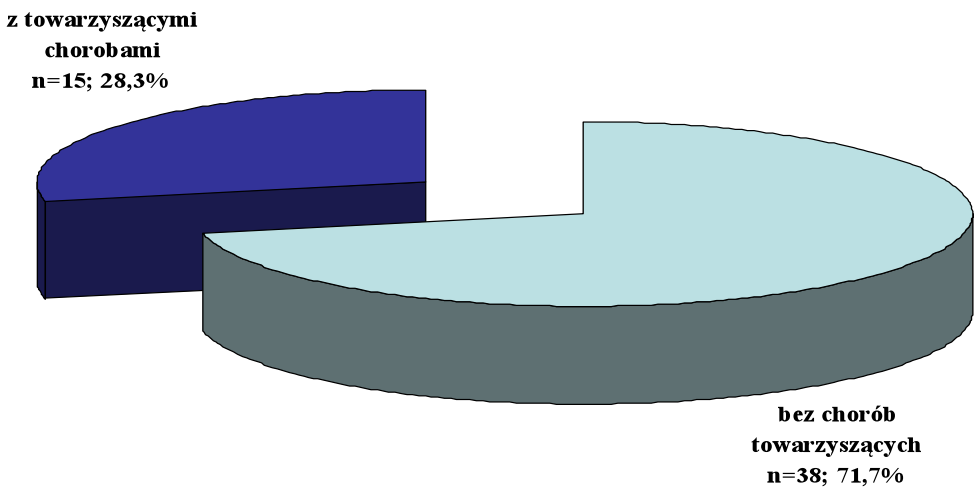
Średni wiek dawców wynosił 39 lat (zakres od 17 lat do 59 lat). U 15 dawców (28,3 %) występowały choroby towarzyszące, natomiast 38 dawcom (71,7%) nie towarzyszyły choroby towarzyszące. Średnie stężenie kreatyniny w surowicy u dawców wynosiło 124,6 umol/l – zakres od 58 umol/l do 326 umol/l.

Dane demograficzne dawców przedstawia Ryc.7

Ryc. 7. Wiek dawców

U 15 (28,3%) dawców nerki stwierdzono występownie chorób towarzyszących takich jak: choroba wrzodowa, przewlekłe zapalenie trzustki, padaczka, alkoholizm. U 38 (71,7%) dawców nie stwierdzono chorób towarzyszących.

Występowanie chorób towarzyszących u dawców przedstawia Ryc.8



Ryc. 8. Występowanie chorób towarzyszących u dawców

4.3 Metody analizy statystycznej

W analizie zebranego materiału porównano chorych, u których wystąpiła opóźniona funkcja przeszczepu (DGF) z grupą chorych z prawidłową funkcją nerki przeszczepionej. W tym celu zastosowano następujące testy:

- test t-Studenta dla porównania wartości średnich parametrów ilościowych w badanych grupach chorych
- test niezależności Chi^2 dla zbadania zależności występowania DGF od wybranych czynników ryzyka

Określono również ile razy wzrasta ryzyko wystąpienia DGF u pacjentów, u których RI i/lub PI przekraczają uprzednio wyznaczone wartości krytyczne. Uzyskane wyniki przedstawiono w formie tabel oraz wykresów słupkowych i liniowych. Za statystycznie znamienne przyjmowano te wyniki testów, dla których poziom istotności był mniejszy lub równy 0,05 ($p \leq 0,05$).

5. Wyniki

W trakcie zabiegu operacyjnego przeszczepienia nerki, po zwolnieniu klemów naczyniowych, u każdego chorego wykonano śródoperacyjne badanie usg Doppler z wyliczeniem wartości wskaźników RI i PI. Dokonano analizy uzyskanych wyników i ich korelacji z wystąpieniem opóźnionej funkcji przeszczepu (DGF).

Tab. III

Wartości wskaźników RI i PI oznaczanych w czasie zabiegu przeszczepienia nerki

parametr	chorzy	średnia	odch.std.	min	max	istotność różnic
RI	z DGF	0,90	0,14	0,6	1,2	p<0,001
	bez DGF	0,74	0,12	0,5	1,0	
	razem	0,79	0,15	0,5	1,2	
PI	z DGF	1,76	0,34	0,9	2,0	p=0,019
	bez DGF	1,54	0,28	0,9	2,0	
	razem	1,62	0,32	0,9	2,0	

W grupie chorych, u których wystąpił DGF po przeszczepieniu nerki, średnie wartości wskaźników RI i PI oznaczanych w trakcie zabiegu wynosiły odpowiednio 0,9 i 1,76 i były znamiennie wyższe niż u chorych, u których nie wystąpiła opóźniona funkcja przeszczepu (RI - 0,74, PI – 1,54) (Tab.III).

W okresie pooperacyjnym (w 1, 2, 4 i 8 dobie pozabiegowej) u każdego chorego wykonano przezskórne badanie usg Doppler, w trakcie którego oceniono wartości wskaźników RI i PI a następnie dokonano analizy uzyskanych wyników i ich korelacji z wystąpieniem opóźnionej funkcji przeszczepu (DGF).

Tab. IV

Wartości wskaźników RI i PI oznaczanych w 24 godziny po przeszczepieniu nerki

parametr	chorzy	średnia	odch.std.	min	max	istotność różnic
RI	z DGF	0,93	0,18	0,6	1,4	p<0,001
	bez DGF	0,72	0,10	0,6	0,9	
	razem	0,80	0,17	0,6	1,4	
PI	z DGF	1,91	0,35	1,06	2,50	p<0,001
	bez DGF	1,53	0,27	0,95	2,00	
	razem	1,67	0,35	0,95	2,50	

Tab. V

Wartości wskaźników RI i PI oznaczanych w 48 godzinie po przeszczepieniu nerki

parametr	chorzy	średnia	odch.std.	min	max	istotność różnic
RI	z DGF	0,84	0,12	0,6	1,1	p<0,001
	bez DGF	0,72	0,08	0,6	0,9	
	razem	0,76	0,11	0,6	1,1	
PI	z DGF	1,84	0,39	1,06	2,39	p<0,001
	bez DGF	1,43	0,26	0,98	2,00	
	razem	1,55	0,35	0,98	2,39	

Tab. VI

Wartości wskaźników RI i PI oznaczanych w 4 dobie po przeszczepieniu nerki

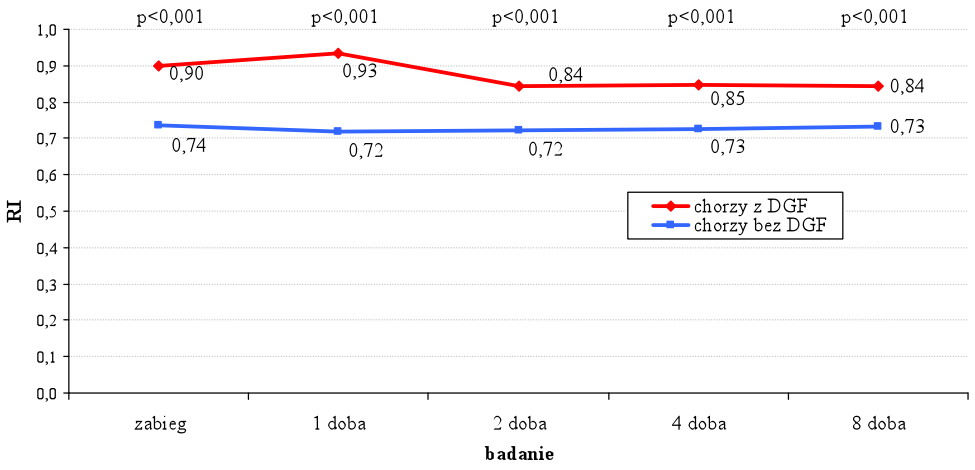
parametr	chorzy	średnia	odch.std.	min	max	istotność różnic
RI	z DGF	0,85	0,07	0,70	1,00	p<0,001
	bez DGF	0,73	0,07	0,56	0,85	
	razem	0,76	0,09	0,56	1,00	
PI	z DGF	1,90	0,25	1,40	2,40	p<0,001
	bez DGF	1,51	0,29	0,96	2,20	
	razem	1,63	0,33	0,96	2,40	

Tab. VII

Wartości wskaźników RI i PI oznaczanych w 8 dobie po przeszczepieniu nerki

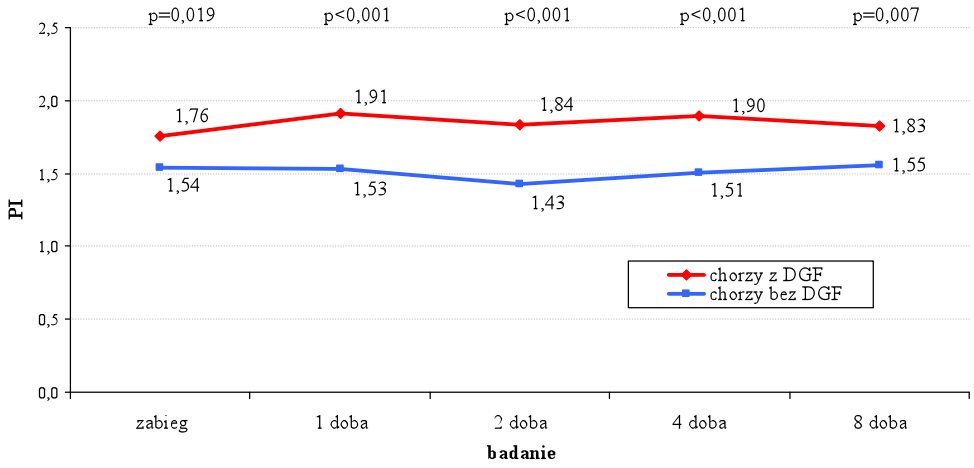
parametr	chorzy	średnia	odch.std.	min	max	istotność różnic
RI	z DGF	0,84	0,11	0,7	1,1	p<0,001
	bez DGF	0,73	0,07	0,6	0,9	
	razem	0,77	0,10	0,6	1,1	
PI	z DGF	1,83	0,15	1,5	2,0	p=0,007
	bez DGF	1,55	0,36	1,0	2,9	
	razem	1,64	0,33	1,0	2,9	

Ocena wartości wskaźników RI i PI w kolejnych dobach po przeszczepieniu nerki, wykazała statystycznie znamienne różnice pomiędzy grupami chorych, u których wystąpiła, i u których nie wystąpiła opóźniona funkcja przeszczepu (DGF). Parametry te w grupie chorych z DGF były znamiennie wyższe niż w grupie chorych, u których po zabiegu nie obserwowano tego powikłania (Tab.IV, Tab.V, Tab.VI, Tab.VII). Analiza wartości wskaźników RI i PI oznaczanych śródoperacyjnie i w kolejnych dobach pozabiegowych oraz ich korelacja z wystąpieniem opóźnionej funkcji przeszczepu, wskazuje na ścisły związek pomiędzy zaburzeniami przepływu naczyniowego w przeszczepionej nerce (wzrost watości RI i PI) oznaczanymi we wczesnym okresie pozabiegowym a wystąpieniem opóźnionej funkcji przeszczepu (DGF).



Ryc. 9. Wartości RI w zależności od występowania DGF w czasie całej 8 dobowej obserwacji

Na Ryc.9 przedstawiono zbiorczo zmiany wartości wskaźnika RI podczas kolejnych badań począwszy od badania śródoperacyjnego do 8 doby po Tx. W grupie chorych, u których nie wystąpił DGF w czasie całej obserwacji średnie RI utrzymywało się na stałym poziomie pomiędzy 0,72 a 0,73. Natomiast w grupie chorych, u których wystąpił DGF, w czasie zabiegu średnia wartość RI wynosiła 0,9, w pierwszej dobie po zabiegu wzrosła do 0,93 a następnie od 2 do 8 doby ustabilizowała się na średnim poziomie od 0,84 do 0,85.

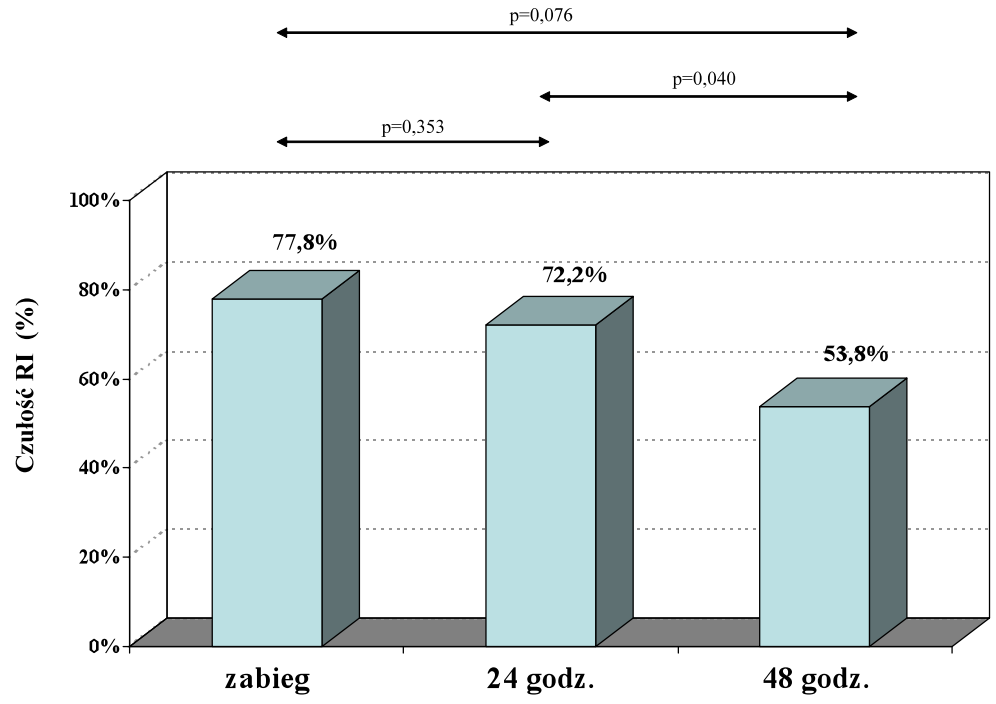


Ryc. 10. Wartości PI w zależności od występowania DGF w czasie całej 8 dobowej obserwacji

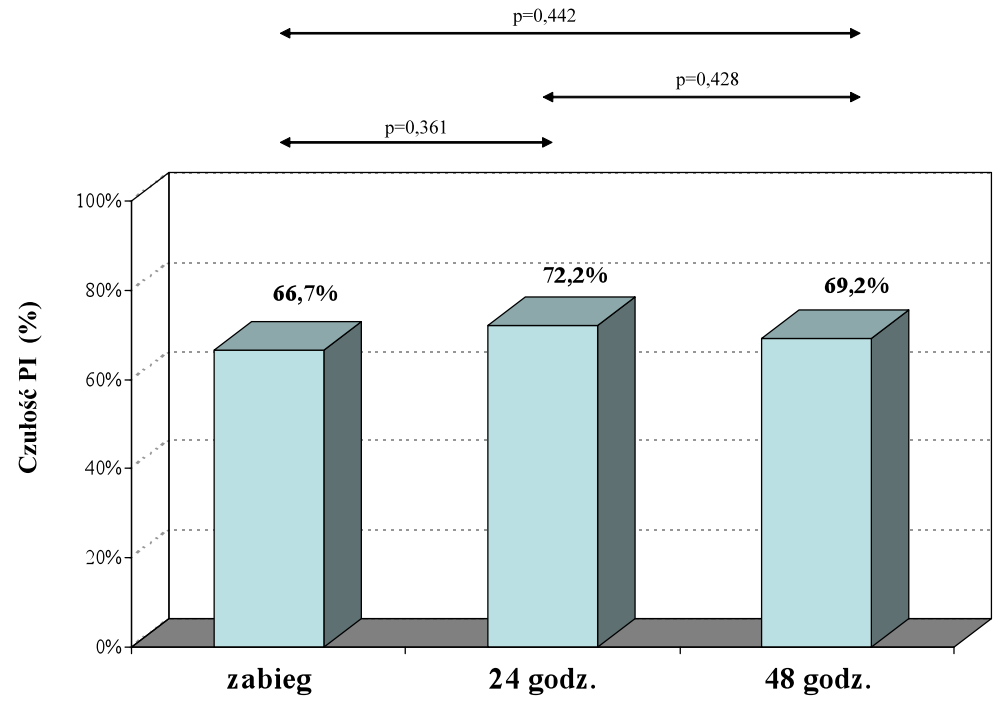
Na Ryc.10 przedstawiono zbiorczo zmiany wartości wskaźnika PI podczas kolejnych badań począwszy od badania śródoperacyjnego do 8 doby po Tx. W grupie chorych, u których nie wystąpił DGF w czasie całej obserwacji średnie PI utrzymywało się na poziomie pomiędzy 1,43 a 1,55. Najniższą średnią wartość PI równą 1,43 obserwowano w 2 dobie a najwyższą w czasie zabiegu (1,54) i w 8 dobie (1,55).

W grupie chorych, u których wystąpił DGF, w czasie zabiegu PI wynosiło 1,76, a potem wzrastało do 1,91 w pierwszej dobie po zabiegu. W czasie kolejnych oznaczeń w 2, 4 i 8 dobie po zabiegu PI wahało się pomiędzy 1,83 a 1,9.

Wyniki oznaczeń wartości wskaźników RI i PI ocenianych w czasie zabiegu operacyjnego oraz w kolejnych dobach pooperacyjnych po przeszczepieniu nerki wskazują, że u chorych, u których wystąpiła opóźniona funkcja przeszczepu stwierdzono wyższe wartości wskaźników RI i PI w stosunku do chorych, u których nie obserwowano tego powikłania. Sekwencyjny wzrost wartości RI i PI stanowi istotny czynnik wskazujący na upośledzenie ukrwienia graftu, a co za tym idzie zwiększone ryzyko wystąpienia opóźnionej funkcji przeszczepu.



Ryc. 11. Czułość RI w prognozowaniu wystąpienia DGF



Ryc. 12. Czułość PI w prognozowaniu wystąpienia DGF

Analizując materiał badanych chorych podjęto próbę wyznaczenia czułości wskaźników RI i PI w prognozowaniu wystąpienia opóźnionej funkcji przeszczepu. Na Ryc.11 i Ryc.12 przedstawiono zmiany czułości wskaźników RI i PI w prognozowaniu wystąpienia DGF. W czasie zabiegu czułość diagnostyczna wskaźnika RI wynosiła 77,8%, w pierwszej dobie po zabiegu czułość nieznamiennie spadła do 72,2% a w 48 godzinie po zabiegu czułość spadła statystycznie znamiennie (p=0,04), w porównaniu do badania w 24 dobie, do 53,8%. Z kolei czułość diagnostyczna wskaźnika PI w prognozowaniu wystąpienia DGF w czasie zabiegu wynosiła 66,7%, w pierwszej dobie po zabiegu czułość wzrosła do 72,2% a w 48 godzinie po zabiegu czułość wynosiła 69,2%. Zatem wartość diagnostyczna wskaźnika RI w czasie zabiegu i w pierwszej dobie po zabiegu jest wysoka ale już w drugiej dobie po zabiegu RI traci swoje znaczenie w prognozowaniu wystąpienia DGF. Natomiast wartość diagnostyczna wskaźnika PI w prognozowaniu wystąpienia opóźnionej funkcji przeszczepu jest największa w 24 godzinie po zabiegu, bez znamiennych różnic w stosunku do wartości obliczonych w trakcie zabiegu i w 48 godzinie po zabiegu.

Tab. VIII

Iloraz szans wystąpienia DGF u chorych,
u których RI jest większe lub równe 0,9

Czas oznaczenia	Iloraz szans	95% przedział ufności	
w czasie zabiegu	13	2,8	68,3
w 24 godz. po zabiegu	18,85	3,6	107,4

Przeprowadzona analiza uzyskanych wyników pozwoliła określić iloraz szans wystąpienia opóźnionej funkcji przeszczepu w zależności od wartości wskaźników RI i PI.

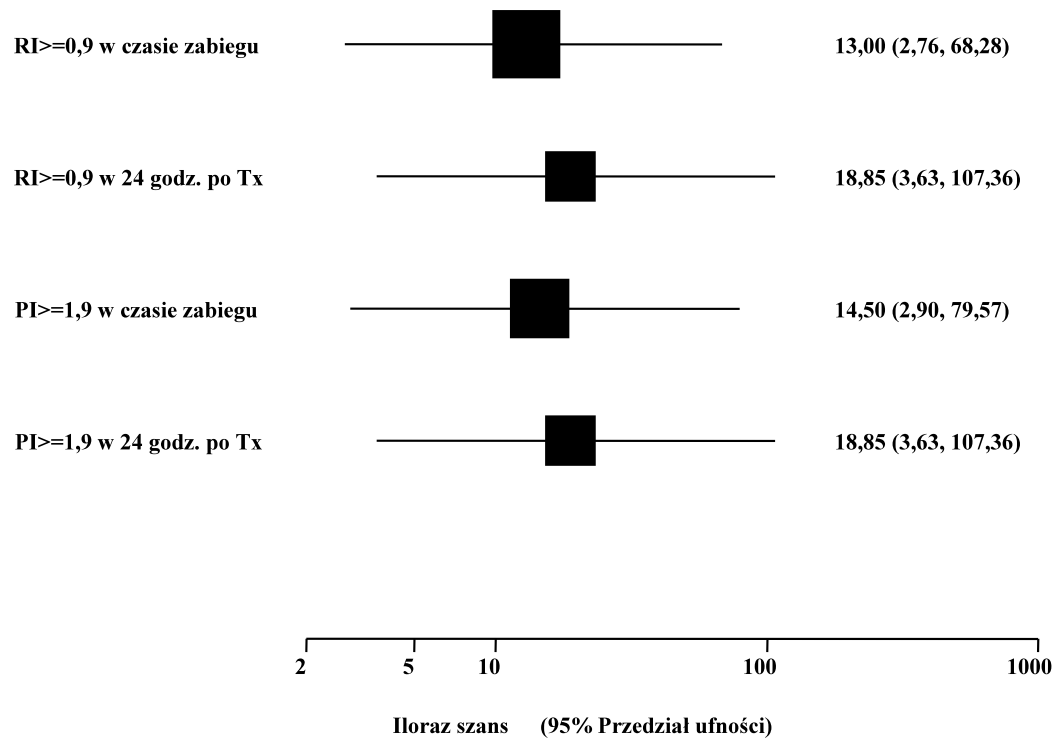
U chorych, u których RI w czasie zabiegu było większe lub równe 0,9 ryzyko wystąpienia DGF wzrasta 13 krotnie w porównaniu z chorymi u których RI w czasie zabiegu było mniejsze od 0,9 (Tab.VIII, ryc.13). U chorych, u których RI w 24 godzinie po zabiegu było większe lub równe 0,9 ryzyko wystąpienia DGF wzrasta 19 krotnie w porównaniu z chorymi, u których RI w tym samym czasie było mniejsze od 0,9 (Tab.VIII, Ryc.13).

Tab. IX

Iloraz szans wystąpienia DGF u chorych,
u których PI jest większe lub równe 1,9

Czas oznaczenia	Iloraz szans	95% przedział ufności	
w czasie zabiegu	14,5	2,9	79,6
w 24 godz. po zabiegu	18,85	3,6	107,4

U chorych, u których PI w czasie zabiegu było większe lub równe 1,9 ryzyko wystąpienia DGF wzrasta 12 krotnie w porównaniu z chorymi, u których PI w czasie zabiegu było mniejsze od 1,9 (Tab.IX, Ryc.13). U chorych, u których PI w 24 godzinie po zabiegu było większe lub równe 1,9 ryzyko wystąpienia DGF wzrasta 19 krotnie w porównaniu z chorymi, u których PI w 24 godzinie po zabiegu było mniejsze od 1,9 (Tab.IX, Ryc.13).



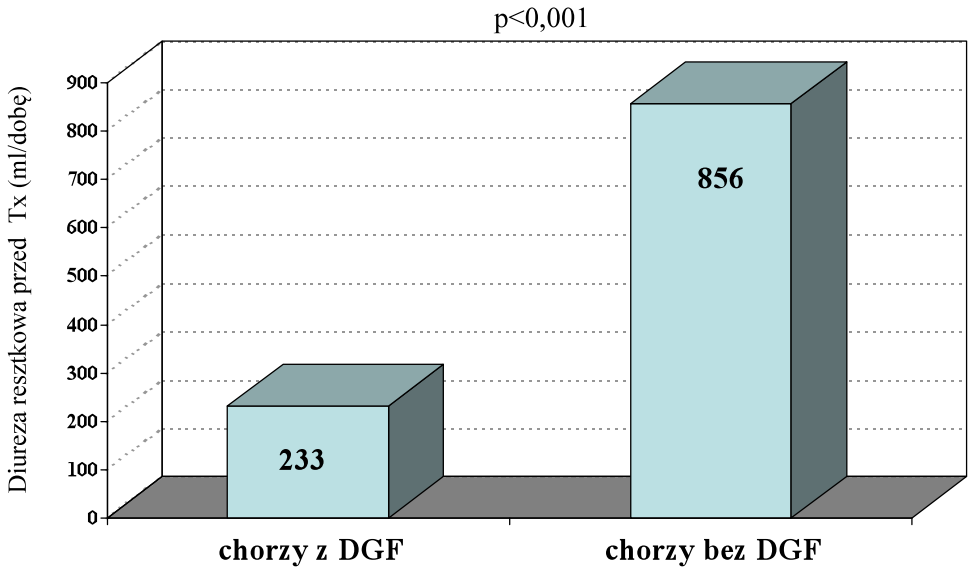
Ryc. 13. Iloraz szans wystąpienia DGF w przypadku RI≥0,9 i PI ≥1,9 w czasie zabiegu i w 24 godzinie po zabiegu

Analiza materiału chorych powoliła określić także inne czynniki ryzyka wystąpienia opóźnionej funkcji przeszczepu (DGF).

Tab. X

Diureza resztkowa przed Tx a występowanie DGF

Chorzy	Diureza resztkowa (ml)				Istotność różnic
	średnia	odch.std.	min	max	
z DGF	233	308	0	1000	p<0,001
bez DGF	856	745	0	3000	



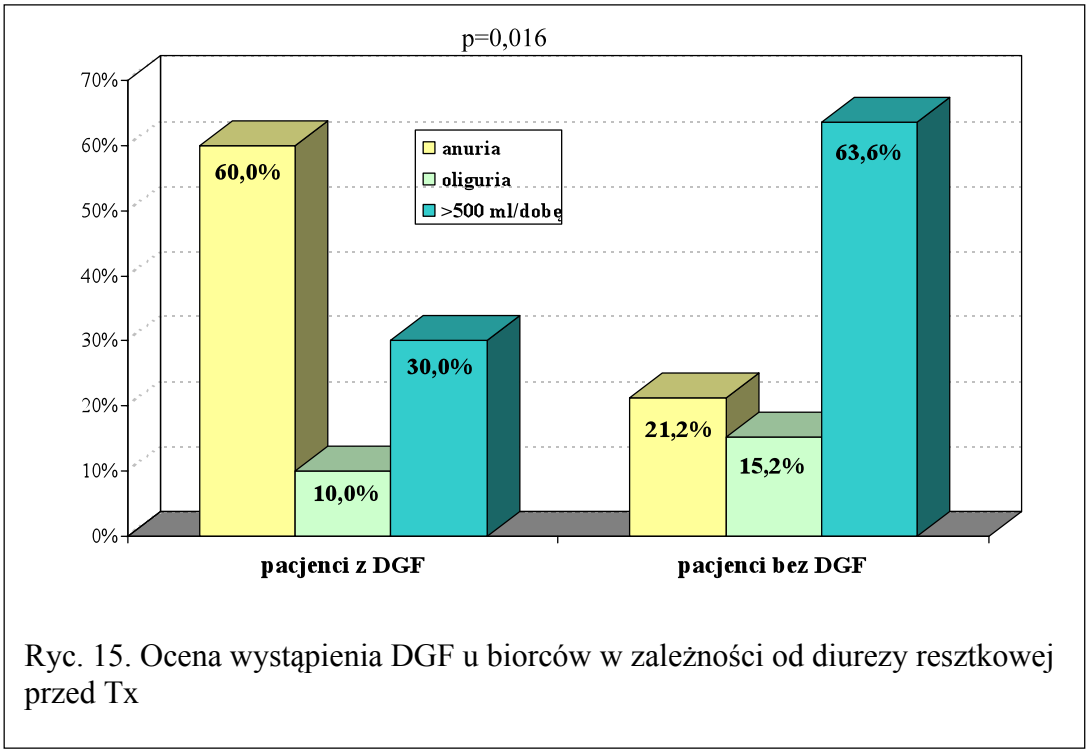
Ryc. 14. Diureza resztkowa a wystąpienie DGF

W grupie chorych, u których wystąpił DGF średnia wartość diurezy resztkowej u biorców wynosiła 233 ml i była statystycznie znamiennie niższa (p<0,001) niż w grupie chorych, u których po przeszczepieniu nerki nie obserwowano opóźnionej funkcji przeszczepu - 856 ml. (Tab.X, Ryc.14).

Tab. XI

Zależność wystąpienia DGF od wielkości diurezy resztkowej przed Tx

Chorzy	n	Ocena diurezy resztkowej przed Tx			Istotność
		anuria	oliguria	>500ml/d	
z DGF	20	12	2	6	p=0,016
		60,0%	10,0%	30,0%	
bez DGF	33	7	5	21	
		21,2%	15,2%	63,6%	

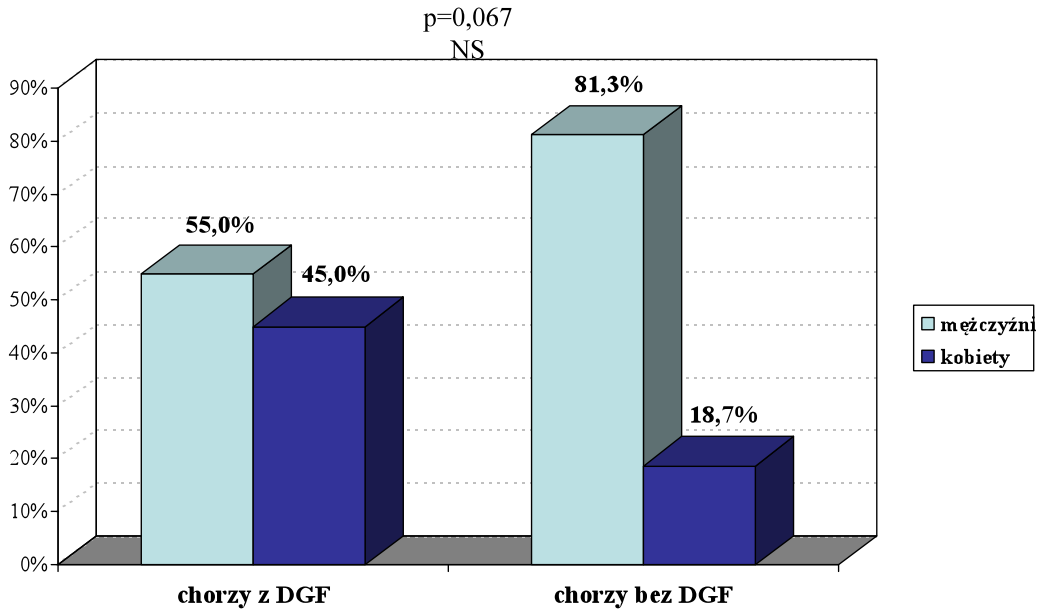


Ryc. 15. Ocena wystąpienia DGF u biorców w zależności od diurezy resztkowej przed Tx

U 12 (60%) chorych, u których po przeszczepieniu nerki wystąpił DGF, przed przeszczepieniem nerki występowała anuria, u 2 (10%) - oliguria a u 6 (30%) – diureza powyżej 500 ml/d; podczas gdy u chorych, u których nie wystąpił DGF po przeszczepieniu nerki, 63,6% miało diurezę przed Tx powyżej 500ml/d.

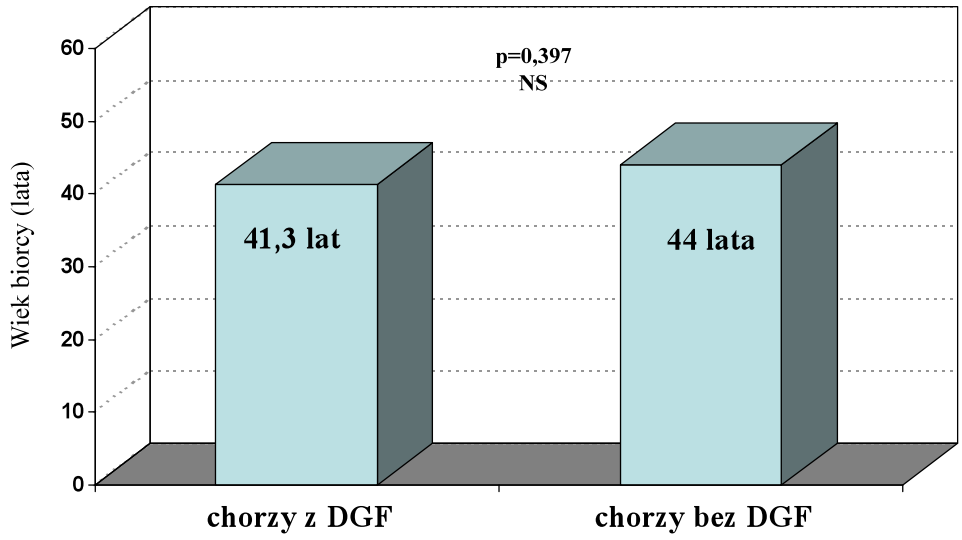
Różnice statystycznie znamienne występują na poziomie istotności p=0,016 (Tab.XI, Ryc.15).

Na podstawie analizy materiału chorych stwierdzono, że wartość diurezy resztkowej u biorców stanowi istotny czynnik ryzyka wystąpienia opóźnionej funkcji przeszczepu.



Ryc. 16. Płeć biorców a występowanie DGF

Analizując materiał chorych nie stwierdzono istotnej zależności pomiędzy płcią biorców a występowaniem opóźnionej funkcji przeszczepu (p = 0,067) (Ryc.16).



Ryc. 17. Wiek biorców a występowanie DGF

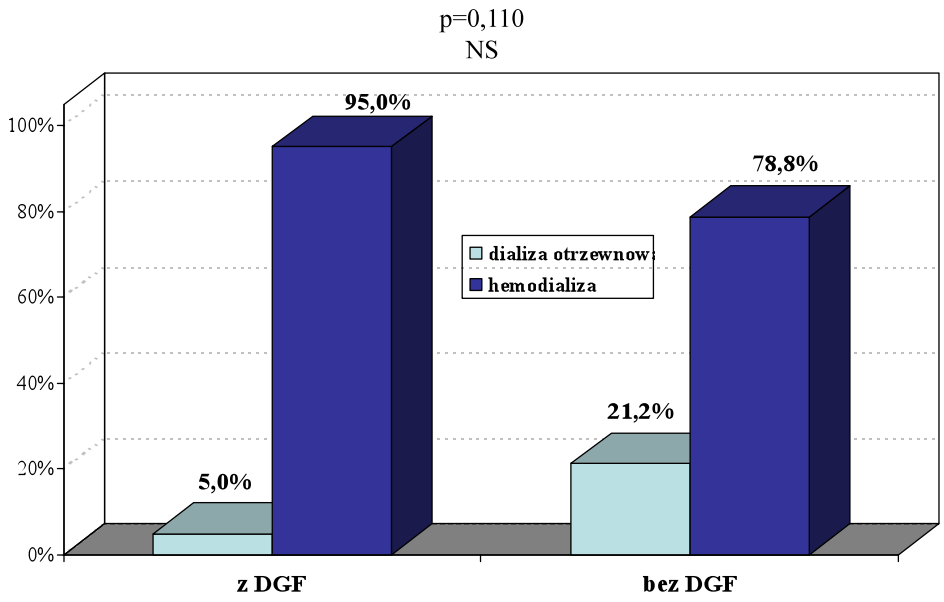
Nie stwierdzono także istotnej zależności pomiędzy wiekiem biorców a występowaniem opóźnionej funkcji przeszczepu w okresie pozabiegowym (p = 0,397) (Ryc.17).

Tab. XII

Zależność wystąpienia DGF od czasu dializowania przed Tx

Chorzy	Czas dializowania przed Tx (m-ce)				Istotność
	średnia	odch.std.	min	max	
z DGF	41,0	39,3	8	156	p=0,065
bez DGF	24,0	29,7	4	180	

Czas dializowania w grupie chorych, u których po przeszczepieniu nerki obserwowano opóźnioną funkcję przeszczepu wynosił średnio 41 miesięcy, zaś w grupie chorych, u których po Tx nie obserwowano tego powikłania - 24 miesiące (Tab.XII). Różnica w czasie dializowania przed Tx pomiędzy tymi grupami chorymi jest na granicy istotności statystycznej p=0,065. Zatem czas dializowania biorców przed przeszczepieniem nie stanowi istotnego czynnika ryzyka wystąpienia opóźnionej funkcji przeszczepu.



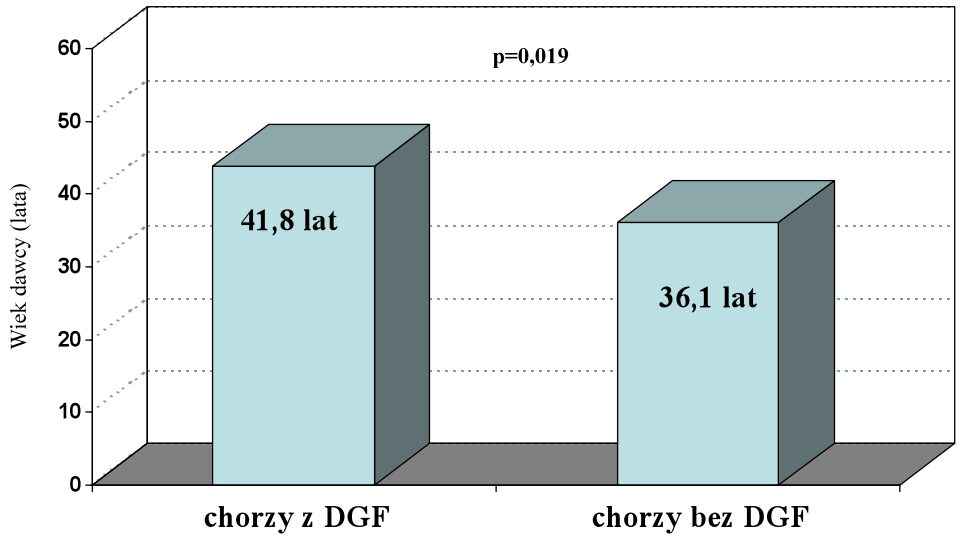
Ryc. 18. Rodzaj stosowanej przed przeszczepieniem dializy a występowanie DGF

Chorzy z niewydolnością nerek w stadium 5 poddani byli leczeniu nerkozastępczemu – hemodializie lub dializie otrzewnowej. Analizując rodzaj leczenia nerkozastepczego przed zabiegiem przeszczepienia, nie obserwowano istotnego wpływu stosowanej metody dializy na wystąpienie opóźnionej funkcji przeszczepu (p = 0,110) (Ryc.18).

Tab. XIII

Zależność wystąpienia DGF od wieku dawców

Chorzy	n	Wiek dawców (lata)				Istotność
		średnia	odch.std.	min	max	
z DGF	20	43,9	9,7	22	59	p=0,019
bez DGF	33	36,1	12,3	17	59	



Ryc. 19. Zależność wystąpienia DGF od wieku dawców

Średni wiek dawców dla chorych, u których wystąpił DGF wynosił 41,8 lat i był znamiennie wyższy (p=0,019) od średniego wieku dawców dla chorych, u których nie obserwowano opóźnionej funkcji przeszczepu. (36,1 lat). (Tab.XIII, Ryc.19). Stwierdzono zatem, że wiek dawców stanowi istotny czynnik ryzyka wystąpienia opóźnionej funkcji przeszczepu.

Tab. XIV

Występowanie DGF w zależności od liczby zgodnych Ag w układzie HLA locus A

Chorzy	n	Liczba Ag zgodności tkankowej HLA locus A			Istotność
		0	1	2	
z DGF	20	9	11	0	p=0,518
		45,0%	55,0%	0,0%	
bez DGF	33	15	16	2	
		45,5%	48,5%	6,1%	

Nie stwierdzono statystycznie znamiennej zależności pomiędzy zgodnością tkankową Ag układu HLA w locus A a występowaniem DGF po przeszczepieniu nerki (Tab.XIV).

Tab. XV

Występowanie DGF w zależności od liczby zgodnych Ag w układzie HLA locus B

Chorzy	n	Liczba Ag zgodności tkankowej HLA locus B			Istotność
		0	1	2	
z DGF	20	11	45,0%	0,0%	p=0,249
		55,0%	21	1	
bez DGF	33	11	63,6%	3,0%	
		33,3%	48,5%	6,1%	

Nie stwierdzono statystycznie znamiennej zależności pomiędzy zgodnością tkankową Ag układu HLA w locus B a występowaniem DGF po przeszczepieniu nerki (Tab.XV).

Tab. XVI

Występowanie DGF w zależności od liczby zgodnych Ag w układzie HLA locus DR

Chorzy	n	Liczba Ag zgodności tkankowej HLA locus DR			Istotność
		0	1	2	
z DGF	20	3	17	0	p=0,425
		15,0%	85,0%	0,0%	
bez DGF	33	2	30	1	
		6,1%	90,9%	3,0%	

Nie stwierdzono statystycznie znamiennej zależności pomiędzy zgodnością tkankową Ag układu HLA w locus DR a występowaniem DGF po przeszczepieniu nerki (Tab.XVI).

Tab. XVII

Występowanie DGF w zależności od liczb Ag w układzie HLA

Chorzy	n	Liczba Ag zgodności tkankowej HLA				Istotność
		1	2	3	4	
z DGF	20	6	11	3	0	p=0,244
		30,0%	55,0%	15,0%	0,0%	
bez DGF	33	5	15	12	1	
		15,2%	45,5%	36,4%	3,0%	

Nie stwierdzono statystycznie znamiennej zależności pomiędzy liczbą zgodnych Ag w układzie HLA a występowaniem DGF po przeszczepieniu nerki (Tab.XVII).

Tab. XVIII

Zależność wystąpienia DGF od czasu niedokrwienia zimnego

Chorzy	CIT Czas niedokrwienia zimnego (godz.)				Istotność
	średnia	odch.std.	min	max	
z DGF	18,7	6,0	10	31	p=0,511
bez DGF	17,6	5,3	9	33	
razem	18,0	5,5	9	33	

Grupa chorych, u których wystąpił po przeszczepieniu nerki DGF nie różni się znamiennie statystycznie czasem niedokrwienia zimnego od grupy chorych, u których po przeszczepieniu nie obserwowano opóźnionej funkcji przeszczepu (Tab.XVIII).

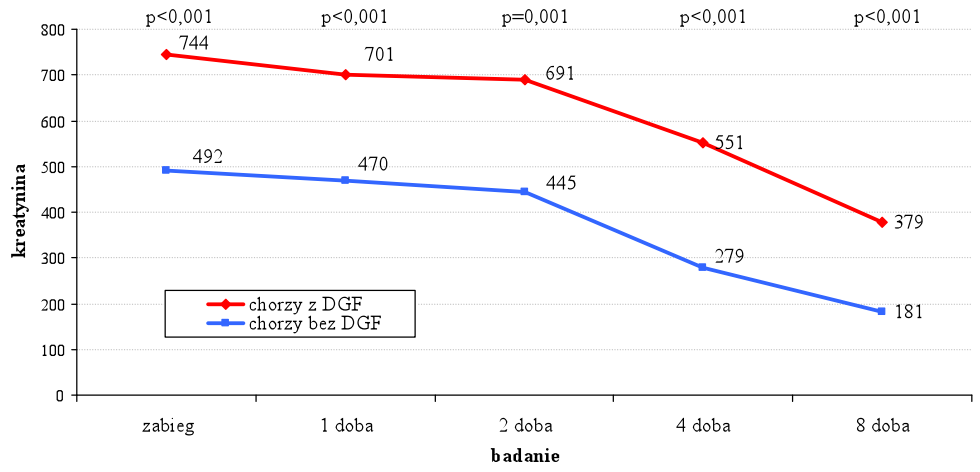
Tab. XIX

Zależność wystąpienia DGF od czasu niedokrwienia ciepłego

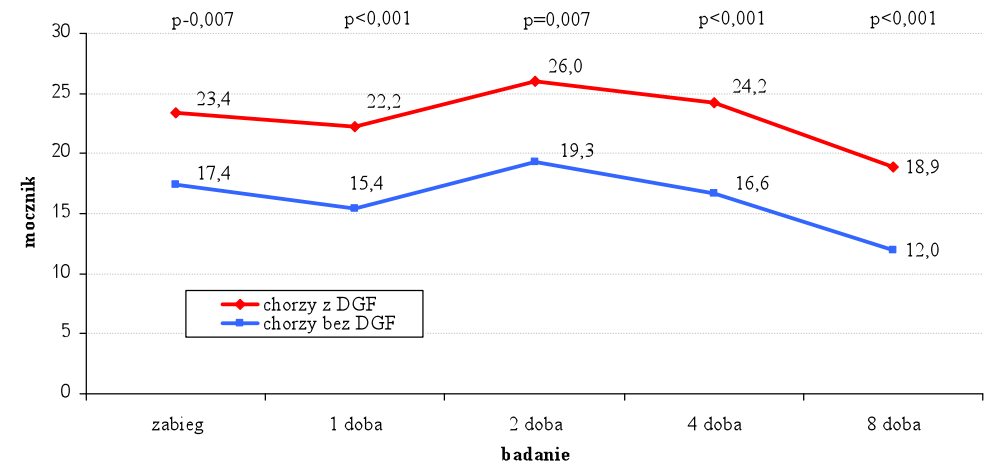
Chorzy	WIT Czas niedokrwienia ciepłego (min.)				Istotność
	średnia	odch.std.	min	max	
z DGF	43,5	15,4	25	80	p=0,260
bez DGF	39,5	10,1	25	65	
razem	41,0	12,4	25	80	

Grupa chorych, u których wystąpił po przeszczepieniu nerki DGF nie różni się znamiennie statystycznie czasem niedokrwienia ciepłego od grupy chorych, u których po przeszczepieniu nie obserwowano opóźnionej funkcji przeszczepu (Tab.XIX).

Analiza materiału chorych wykazała brak wpływu czasu niedokrwienia ciepłego (WIT) i czasu niedokrwienia zimnego (CIT) na wystąpienie opóźnionej funkcji przeszczepu.



Ryc. 20. Stężenie kreatyniny w surowicy krwi biorców w zależności od występowania DGF w czasie całej 8 dobowej obserwacji



Ryc. 21. Stężenie mocznika w surowicy krwi biorców w zależności od występowania DGF w czasie całej 8 dobowej obserwacji

Na Ryc.20 i Ryc.21 przedstawiono zmiany stężenia kreatyniny i mocznika w surowicy krwi biorcy podczas kolejnych badań począwszy od wartości przed zabiegiem do 8 doby po przeszczepieniu nerki.

Stężenie kreatyniny i mocznika w surowicy u chorych z rozpoznanym DGF są istotnie wyższe w całym okresie obserwacji w porównaniu do chorych, u których nie obserwowano opóźnionej funkcji przeszczepu.

Wśród badanych chorych w oparciu o badania referencyjne, za które przyjęto zabieg operacyjny z badaniem histopatologicznym usuniętego graftu, biopsję z badaniem biochemicznym pobranego materiału, badanie cystograficzne oraz w oparciu o śródoperacyjne i przezskórne badanie usg, powikłania chirurgiczne rozpoznano u 22 chorych (41,5%). Najczęstszym powikłaniem był zbiornik chłonki (18,8%), następnie nieszczelność zespolenia moczowodowo-pęcherzowego z zaciekiem moczu (7,5%), zakrzep tętnicy nerkowej (5,7%), zakrzepica żyły nerkowej (3,8%) oraz pęknięcie nerki z powodu zakrzepicy żylnej (1,9%), krwiak okolicy górnego bieguna nerki (1,9%), krwiak okolicy dolnego bieguna nerki (1,9%) (Tab.XX).

Tab. XX

Rodzaj i częstość powikłań po przeszczepieniu nerki

Powikłania	n=22	
ZAKRZEP TĘTNICY NERKOWEJ	3	5,7%
ZAKRZEPICA ŻYŁY NERKOWEJ	2	3,8%
PĘKNIĘCIE NERKI	1	1,9%
ZBIORNIK CHŁONKI	10	18,8%
NIESZCZELNOŚĆ ZESPOLENIA MOCZOWODOWO-PĘCHERZOWEGO	4	7,5%
KRWIAK OKOLICY GÓRNEGO BIEGUNA NERKI	1	1,9%
KRWIAK OKOLICY DOLNEGO BIEGUNA NERKI	1	1,9%

Przedmiotem analizy była także ocena trafności diagnostycznej śródoperacyjnego i przezskórnego badania usg w rozpoznawaniu powikłań chirurgicznych. W oparciu o śródoperacyjne badanie usg Doppler rozpoznano zakrzep tętnicy nerkowej u 3 chorych oraz zakrzepicę żyły nerkowej u 2 chorych**.** Rozpoznania te zostały potwierdzone w badaniu histopatologicznym usuniętego graftu w trakcie zabiegu operacyjnego. Pozostałe powikłania zostały rozpoznane w oparciu o przezskórne badanie ultrasonograficzne. Pęknięcie przeszczepionej nerki zostało potwierdzone w trakcie zabiegu operacyjnego. W badaniu histopatologicznym stwierdzono rozległą zakrzepicę żylną przeszczepionej nerki. U 11 chorych w oparciu o przezskórne badanie usg rozpoznano zbiornik chłonki. U 10 chorych rozpoznanie to zostało potwierdzone badaniem biochemicznym pobranej w trakcie biopsji treści. U jednego chorego wynik usg okazał się fałszywie dodatni – w badaniu referencyjnym stwierdzono zaciek moczu w przebiegu nieszczelności zespolenia moczowodowo-pęcherzowego. U kolejnych 3 chorych stwierdzono nieszczelność zespolenia moczowodowo-pecherzowego z zaciekiem moczu, co potwierdzono w badaniu cystograficznym. W oparciu o przezskórne badanie usg u 2 chorych stwierdzono krwiaki okolicy nerki przeszczepionej, które zostały potwierdzone badaniem biopsyjnym. Wartość badania usg w ocenie powikłań po przeszczepieniu nerki przedstawia Tab. XXI.

Tab. XXI

Wartość badania ultrasonograficznego w ocenie powikłań po przeszczepieniu nerki w świetle badań referencyjnych

Powikłana	Liczba powikłań	Badanie ultrasonograficzne		
		Wynik zgodny	Wynik fałszywie dodatni	Wynik fałszywie ujemny
ZAKRZEP TĘTNICY NERKOWEJ	3	3	0	0
ZAKRZEPICA ŻYŁY NERKOWEJ	2	2	0	0
PĘKNIĘCIE NERKI	1	1	0	0
ZBIORNIK CHŁONKI	10	10	1	0
NIESZCZELNOŚĆ ZESPOLENIA MOCZOWODOWO-PĘCHERZOWEGO	4	3	0	1
KRWIAK OKOLICY GÓRNEGO BIEGUNA	1	1	0	0
KRWIAK OKOLICY DOLNEGO BIEGUNA NERKI	1	1	0	0

W analizowanym materiale chorych, śródoperacyjne badanie usg Doppler pozwoliło u wszystkich chorych rozpoznać powikłania chirurgiczne takie jak: zakrzep tętnicy nerkowej i zakrzepica żyły nerkowej. Biorąc zaś pod uwagę wartość przezskórnego badania ultrasonograficznego w świetle badań referencyjnych, w ocenie powikłań chirurgicznych po przeszczepieniu nerki, stwierdzono iż trafność diagnostyczna badania wynosi 96,2%, czułość 93,8% a swoistość 97,3%. Wartość diagnostyczną badania usg w rozpoznawaniu powikłań po przeszczepieniu nerki przedstawia Tab.XXII.

Tab. XXII
Wartość diagnostyczna badania usg w rozpoznawaniu powikłań po przeszczepieniu nerki (n=53 chorych)

Badanie usg	trafność	czułość	swoistość
usg śródoperacyjne	100%	100%	100%
usg przezskórne	96,2%	93,8%	97,3%
usg śródoperacyjne i przezskórne	96,2%	95,5%	96,8%

Tab. XXIII

Porównanie wartości RI oznaczanego śródoperacyjnie w grupie bez i z powikłaniami chirurgicznymi

Występowanie powikłań chirurgicznych	n	RI w czasie zabiegu				p
		średnia	odch.std.	min	max	
bez powikłań chirurgicznych	28	0,72	0,10	0,6	0,9	p<0,001
z powikłaniami chirurgicznymi	25	0,89	0,14	0,5	1,2	

Tab. XXIV

Porównanie wartości PI oznaczanego śródoperacyjnie w grupie bez i z powikłaniami chirurgicznymi

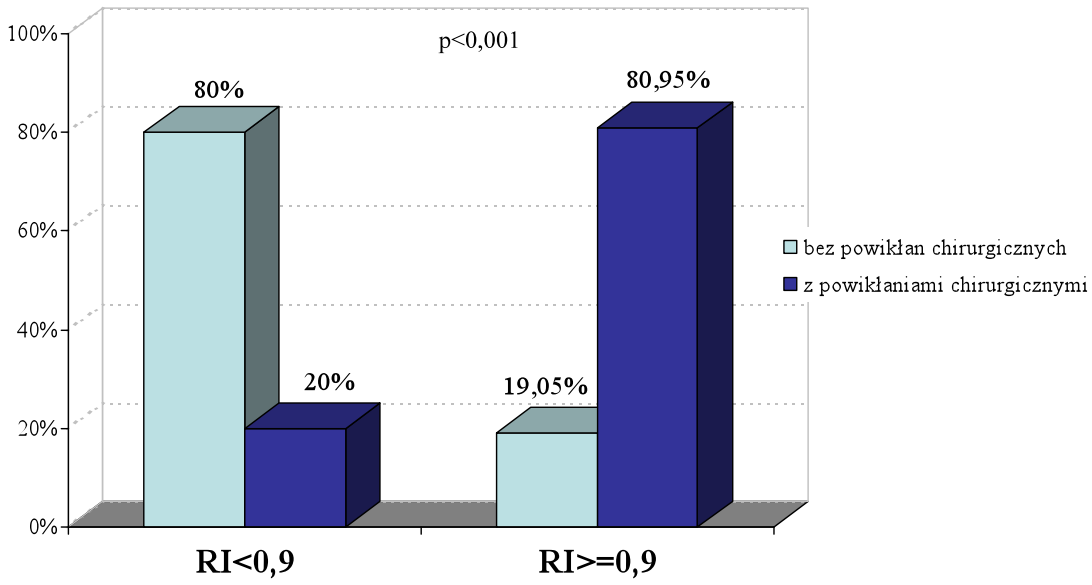
Występowanie powikłań chirurgicznych	n	PI w czasie zabiegu				p
		średnia	odch.std.	min	max	
bez powikłań chirurgicznych	28	1,49	0,25	0,9	2,0	p<0,001
z powikłaniami chirurgicznymi	25	1,77	0,32	0,9	2,0	

U chorych, u których wystąpiły pooperacyjne powikłania chirurgiczne, śródoperacyjne wartości wskaźników RI i PI były znamiennie wyższe ($p<0,001$) niż u chorych, u których nie obserwowano powikłań (Tab.XXIII, Tab.XXIV).

Tab. XXV

Zależność występowania powikłań chirurgicznych od śródoperacyjnej wartości RI

RI w czasie zabiegu	n	Powikłania chirurgiczne		p
		nie	tak	
RI<0,9	30	24	6	p<0,001
		80,00%	20,00%	
RI≥0,9	23	4	17	
		19,05%	80,95%	

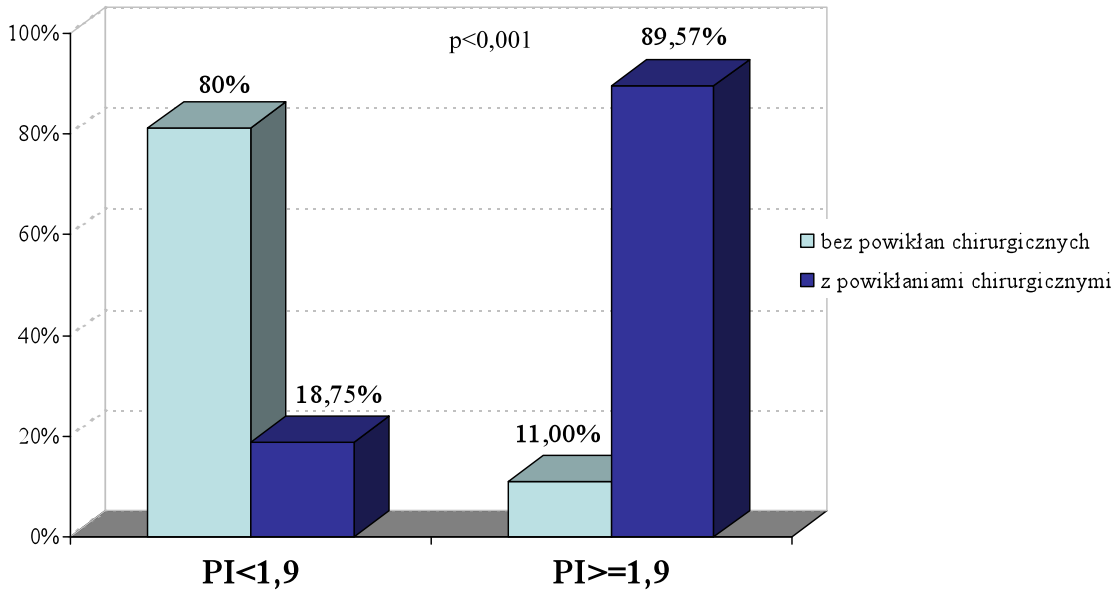


Ryc. 22. Występowanie powikłań chirurgicznych w zależności od wartości RI oznaczanego śródoperacyjnie

Tab. XXVI

Zależność występowania powikłań chirurgicznych od śródoperacyjnej wartości PI

PI w czasie zabiegu	n	powikłania chirurgiczne		p
		nie	tak	
PI<1,9	32	26	6	p<0,001
		81,25%	18,75%	
PI≥1,9	21	2	17	
		10,53%	89,47%	



Ryc. 23. Występowanie powikłań chirurgicznych w zależności od wartości PI oznaczanego śródoperacyjnie

Analiza badanych chorych wykazała, że znamiennie częściej ($p<0,001$) występowały pooperacyjne powikłania chirurgiczne w grupie chorych, u których wartości wskaźników RI i PI oznaczanych w trakcie śródoperacyjnego badania ultrasonograficznego, były odpowiednio wyższe niż 0,9 i 1,9 (Tab.XXV, Ryc.22, Tab.XXVI, Ryc.23).

6. Omówienie wyników i dyskusja

Głównym celem niniejszej pracy była ocena przydatności badania usg metodą Dopplera w prognozowaniu wystąpienia opóźnionej funkcji przeszczepu (DGF). Wprowadzenie obiektywnych metod pomiarowych, powtarzalnych w określonym czasie w postaci wskaźników PI i RI pozwala na ocenę porównawczą w kolejnych badaniach kontrolnych. Wskaźnik RI oceniany w trakcie badania usg Doppler jest szeroko stosowany w ocenie oporu naczyniowego przeszczepionej nerki. RI poniżej 0,8 jest uważany jako wynik prawidłowy [82].

W niniejszej pracy w grupie chorych, u których wystąpił DGF po przeszczepieniu średnia wartość RI oznaczana w trakcie zabiegu przeszczepienia wynosiła 0,9 i była znamiennie wyższa ($p<0,001$) niż u pacjentów, u których nie wystąpił DGF (RI - 0,74). W grupie pacjentów, u których wystąpił DGF po przeszczepieniu nerki średnia wartość PI oznaczana śródoperacyjnie wynosiła 1,76 i była znamiennie wyższa ($p=0,019$) niż u pacjentów, u których nie wystąpił DGF (PI - 1,54). W oznaczonych wartościach RI i PI wykonanych w kolejnych dobach po przeszczepieniu nerki (24 godzina, 48 godzina, 4 doba, 8 doba) obserwowano statystycznie znamienne różnice pomiędzy grupami pacjentów z DGF i bez DGF. Parametry te w grupie pacjentów z DGF były znamiennie wyższe niż w grupie pacjentów, u których po zabiegu nie wystąpił DGF.

W piśmiennictwie wartości tych wskaźników w różnicowaniu epizodów odrzucania, ATN lub niedrożności w zakresie dróg moczowych wciąż są dyskutowane z powodu ich niskiej swoistości [18,86]. Herz i Skjoldbye na podstawie swoich prac stwierdzili, że wzrost RI w okresie reperfuzji sugeruje złe ułożenie nerki lub skręcenie naczyń, oraz

zagrażającą zakrzepicę [33,82]. Upośledzenie mikrokrążenia w zakresie kory nerki wkrótce po zwolnieniu klemów naczyniowych oceniane na podstawie badania termodyfuzyjnego wskazuje na tendencję do wystąpienia epizodów odrzucania lub ATN [2]. W badaniu Raiteri wszystkie zmierzone śródoperacyjnie wskaźniki RI w trakcie badania usg Doppler miały prawidłową wartość i nie wykazywały wartości rokowniczej powikłań po zabiegu przeszczepienia nerki. Natomiast po 24 godzinach po przeszczepieniu nerki wartości RI w przedstawionym badaniu były wskaźnikiem rokowniczym naczyniowych powikłań pozabiegowych. Powyższe wyniki autorzy tłumaczyli działaniem immunologicznych i nieimmunologicznych czynników powodujących te zaburzenia, wymagających pewnego czasu koniecznego do powstania zmian w mikrokrążeniu nerki. Stwierdzono znamiennie statystyczną różnicę pomiędzy wartościami RI w badaniu śródoperacyjnym i 24 godziny po zabiegu sugerującą wzrost czułości RI we wczesnym okresie pozabiegowym (24 godziny) [66]. Radmehr wykazuje, że maksymalna wartość RI i PI określana w 5 dniu pozabiegowym ma najlepszą skuteczność w ocenie dysfunkcji graftu. Jednym z podstawowych celów pooperacyjnej oceny graftu jest znalezienie pacjentów z dysfunkcją nerki tak wcześnie jak to możliwe i zdefiniowanie przyczyny zaburzeń. Kiedy wynik badania usg Doppler jest nieprawidłowy, najważniejszym pytaniem pozostaje wyjaśnienie przyczyny zaburzenia. Wyniki oznaczeń RI i PI w okresie 1 do 5 dni po przeszczepieniu nerki wskazują, że pacjenci u których występują powikłania mają wyższe wartości RI i PI w stosunku do pacjentów bez powikłań. Sekwencyjny wzrost wartości RI i PI wg Radmehra jest istotnym wskaźnikiem diagnostycznym dysfunkcji graftu. Najwyższy punkt odcięcia dla RI i PI związany był z większą swoistością ale mniejszą czułością. Sekwencyjna ocena wskaźników RI i PI w trakcie badań usg Doppler wykazywała się wyższą czułością i

swoistością niż pojedyncze badania [65]. Także badania Hollenbeck'a wykazały, że ciągły wzrost wartości RI i PI stanowi dobry wskaźnik ostrego odrzucania [35]. Podobnie Sharma wykazał, że czułość pojedynczego wysokiego RI i PI jest niższa niż czułość seryjnie podwyższonych wyników [79].

W grupie chorych poddanych badaniu w niniejszej pracy, u których nie wystąpił DGF, w czasie całej obserwacji średnie RI utrzymywało się na stałym poziomie pomiędzy 0,72 a 0,73. Natomiast w grupie chorych, u których wystąpił DGF, w czasie zabiegu średnia wartość RI wynosiła 0,9, w pierwszej dobie po zabiegu wzrosła do 0,93 a następnie od 2 do 8 doby ustabilizowała się na średnim poziomie od 0,84 do 0,85. W grupie chorych, u których nie wystąpił DGF, w czasie całej obserwacji średnia wartość wskaźnika PI utrzymywała się na poziomie pomiędzy 1,43 a 1,55. Najniższą średnią wartość PI równą 1,43 obserwowano w 2 dobie a najwyższą w czasie zabiegu (1,54) i w 8 dobie (1,55). W grupie chorych, u których wystąpił DGF, w czasie zabiegu PI wynosiło 1,76, a potem wzrastało do 1,91 w pierwszej dobie po zabiegu. Radmehr w swojej pracy wykazał, że wzrost RI i PI od 1 do 5 dnia po przeszczepieniu jest widoczny kiedy przyczyną niewydolności graftu jest ostre odrzucanie; w przeciwieństwie do pacjentów z inną przyczyną DGF, u których wartość RI i PI początkowo była wysoka (w 1 dniu pozabiegowym) i nie podnosiła się znamiennie do 5 dnia po przeszczepieniu nerki. Na podstawie tych danych Radmehr uważa, że jeśli wartości RI i PI w pierwszym dniu są wysokie a następnie pozostają na podobnym poziomie albo obniżają się, to przyczyna DGF jest inna niż ostre odrzucanie. Ponadto stwierdził, że nie istnieją statystycznie znamienne różnice między RI a PI w ocenie dysfunkcji graftu we wczesnym okresie pooperacyjnym, co obserwowano także w niniejszej pracy. Znaczy to, że

nie ma konieczności oceny obu wskaźników w tym samym czasie [65].

W niniejszej pracy wyznaczono wartości wskaźnika RI dyskryminujące chorych, u których wystąpił DGF i u których DGF nie wystąpił, w 3 kolejnych oznaczeniach: w czasie zabiegu oraz w pierwszej i w drugiej dobie po zabiegu. Wartość ta w czasie zabiegu i w pierwszej dobie po zabiegu wynosiła 0,9, a w 2 dobie po zabiegu 0,82. W czasie zabiegu czułość diagnostyczna wskaźnika RI dla wystąpienia DGF wynosiła 77,8%, w pierwszej dobie po zabiegu czułość nieznamiennie spadła do 72,2% a w 48 godzinie po zabiegu czułość spadła statystycznie znamiennie (p=0,040), w porównaniu do badania w 24 godzinie, do 53,8%. Swoistość wskaźnika RI oznaczanego w trakcie zabiegu, w 24 i 48 godzinie po zabiegu wynosiła odpowiednio 78,8%, 87,9% i 96,8%. Zatem wartość diagnostyczna wskaźnika RI w czasie zabiegu i w pierwszej dobie po zabiegu jest wysoka ale już w drugiej dobie po zabiegu RI traci swoją wartość diagnostyczną prognozowania wystąpienia DGF.

Choi w swojej pracy określił czułość i swoistość wskaźnika RI oznaczanego w pierwszej dobie pozabiegowej. Wynosiły one odpowiednio 88% i 58% dla punktu odcięcia 0,6 [10]. Radmehr w swojej pracy wyznaczając punkt odcięcia na 0,62 dla RI w pierwszym dniu po zabiegu, wykazał czułość 83% a swoistość 54%, a w trzeciej dobie pozabiegowej dla punktu odcięcia 0,63 dla RI wykazał czułość 87% a swoistość 61%. To oznacza, że wykonując pomiary RI w późniejszych dobach po przeszczepieniu, można zwiększyć swoistość badania [65].

W niniejszej pracy wyznaczono wartości wskaźnika PI dyskryminujące pacjentów, u których wystąpił DGF i u których DGF nie wystąpił w 3 kolejnych oznaczeniach: w czasie zabiegu oraz w pierwszej

i w drugiej dobie po zabiegu. Wartość ta w czasie zabiegu i w pierwszej dobie po zabiegu wynosiła 1,9, a w 2 dobie po zabiegu 1,8. W czasie zabiegu czułość diagnostyczna wskaźnika PI dla wystąpienia DGF wynosiła 66,7%, w pierwszej dobie po zabiegu czułość nieznamiennie wzrosła do 72,2% a w 48 godzinie po zabiegu czułość wynosiła 69,2%. Swoistość wskaźnika PI oznaczanego w trakcie zabiegu oraz w 24 i 48 godzinie po zabiegu wynosiła odpowiednio 87,9%, 87,9% i 87,1%. Nie stwierdzono statystycznie znamiennych różnic pomiędzy czułościami wskaźnika PI oznaczanymi w trakcie zabiego oraz w pierwszej i drugiej dobie pozabiegowej. Czułość wskaźnika PI osiąga najwyższą wartość w 24 godzinie po zabiegu lecz bez znamiennych statystycznie różnic w stosunku do czułości w trakcie zabiegu i w 48 godzinie po zabiegu.

W niniejszej pracy u chorych, u których RI w czasie zabiegu było większe lub równe 0,9 ryzyko wystąpienia DGF wzrastało 13-krotnie w porównaniu z chorymi u których RI w czasie zabiegu było mniejsze od 0,9. Podobnie u chorych, u których RI w 24 godzinie po zabiegu było większe lub równe 0,9 ryzyko wystąpienia DGF wzrastało 19-krotnie w porównaniu z chorymi, u których RI w tym samym czasie było mniejsze od 0,9. Analogicznie ryzyko wystąpienia DGF u chorych, u których PI≥1,9 wzrastało 12-krotnie a w 24 godzinie po przeszczepieniu 19-krotnie w porównaniu z chorymi, u których PI było mniejsze od 1,9. Wynika z tego, że podobnie jak w pracy Angelescu**,** ocena mikroprzepływu w zakresie kory nerki przeszczepionej podczas operacji i we wczesnym okresie pooperacyjnym stanowi czułe narzędzie oceny funkcji graftu [2]. Śródoperacyjna i stwierdzona po 24 godzinach redukcja przepływu w korze nerki przeszczepionej ma wysoką wartość rokowniczą w wykrywaniu DGF. Przydatność oceny wskaźników określanych w trakcie badania usg Doppler zostały potwierdzone przez

badania Tublina. Na podstawie tego badania stwierdzono, że usg Doppler z oceną wskaźnika RI wykonane w 1 i 3 dobie po przeszczepieniu nerki ma wartość rokowniczą w ocenie krótkoterminowej funkcji przeszczepionej nerki [90]. Saracino sugeruje, że wczesna ocena wskaźnika RI może być czynnikiem rokowniczym późnej funkcji nerki przeszczepionej [76]. Także Splendiani wskazuje na użyteczność oceny wskaźnika RI w prognozowaniu wyników przeszczepienia nerki [83]. Z kolei Ikee wykazuje zależność pomiędzy RI badanym w trakcie usg Doppler a wynikiem badania histopatologicznego bioptatu graftu, szczególnie zwłóknieniem naczyń. Wzrost RI korelował z narastającą niewydolnością graftu (czułość 75%, swoistość 85,7) [37]. W badaniach Radermachera wartość wskaźnika RI powyżej 0,8 jest silnym wskaźnikiem rokowniczym zarówno upośledzenia funkcji przeszczepu jak i śmierci biorcy z czynnym przeszczepem. Od kiedy udowodniono występowanie korelacji pomiędzy RI a sercowo-naczyniowymi czynnikami ryzyka, takimi jak wiek, choroba wieńcowa, nadciśnienie, upośledzenie funkcji nerek, nie jest zaskoczeniem, że wzrost nerkowego oporu naczyniowego jest czynnikiem prognostycznym nie tylko upośledzenia funkcji graftu ale także śmierci biorcy z powodu zaburzeń sercowo-naczyniowych [64]. Don i Drudi wykorzystywali wartość wskaźnika RI podczas długoterminowego follow-up do diagnostyki niewydolności graftu [14,15]. Wg Andersona wartość przepływu przez nerkę przeszczepioną (RBF) jest czynnikiem predykcyjnym pojawienia się lub nie pooperacyjnej ostrej martwicy cewek nerkowych (ATN) u 87% biorców. Jednak wskaźnik ten nie korelował z czasem trwania ATN, WIT, CIT [1]. Ariyan wykazał w pracy na zwierzętach zależność między RBF mierzonym w 1 godzinę po przeszczepieniu a wystąpieniem IGF [3]. Jest wiele badań, które twierdzą, że wynik badania usg Doppler nie jest czynnikiem rokowniczym czynności graftu oraz że nie istnieje

korelacja między RI i PI a czynnością graftu [9,88]. Większość tych doniesień włączały do badania przypadki powikłane – ATN, ostre odrzucanie, DGF, toksyczne działanie inhibitorów kalcineuryny. Spośród chorych bez powikłań, usg Doppler wykonane w ciągu jednego tygodnia po przeszczepieniu jest czynnikiem rokowniczym czynności graftu w okresie 1 roku po przeszczepieniu. Z tego wynika korelacja między RI i PI a czynnością graftu. Wynik badania Kahramana wskazuje, że czynność graftu po roku od przeszczepienia może być prognozowana przez wynik badania usg Doppler wykonanego w pierwszym tygodniu po przeszczepieniu. Znalezienie wskaźników rokowniczych w pierwszym tygodniu po przeszczepieniu mogłoby identyfikować pacjentów z potencjalnie gorszym rokowaniem co do czynności nerki przeszczepionej w okresie późniejszym [40]. Ciągle zmniejszająca się liczba dawców wpływa na pojawianie się różnych rozwiązań prowadzących do zwiększenia liczby przeszczepianych narządów. Często zmarłymi dawcami stają się pacjenci w zaawansowanym wieku lub po zatrzymaniu krążenia. W wieloczynnikowej analizie Stratopoulos identyfikuje jedynie jeden niezależny czynnik ryzyka wystąpienia DGF – zaawansowany wiek dawcy [85]. Wiek dawcy powyżej 50 lat w innych badaniach był przedstawiany jako czynnik wysokiego ryzyka wystąpienia DGF [7,50,52,69]. Rodrigez-Puyol wykazał gorszą funkcję nerki przeszczepionej od dawcy w podeszłym wieku z powodu zmniejszonej liczby kłębuszków nerkowych i zwłóknienia śródmiąższowego postępującego z wiekiem [70]. Uszkodzenie nerki dawcy zależne od wieku mierzone jako odsetek zwłókniałych kłębuszków nerkowych i rozrost przestrzeni śródmiąższowej korelowało w badaniach wielu autorów z wystąpieniem DGF [17,78]. Również Boddi wskazywał na zależność między wiekiem dawcy a wartością wskaźnika RI [6]. Jushinskis wskazywał na znaczenie stanu klinicznego dawcy w

wystąpieniu DGF. Takie czynniki jak starszy wiek, otyłość, choroby sercowo-naczyniowe dawcy miały wpływ na zwiększone ryzyko wystąpienia DGF [39]. Na podstawie swojej pracy Hetzel wykazał, że wiek dawcy miał znaczący wpływ na przeżycie graftu jak i odległą funkcję przeszczepionej nerki. Na podstawie wykonanych badań Hetzel stwierdził, że nieimmunologiczne czynniki – wiek dawcy i wystąpienie DGF wywierają istotny wpływ na odległe przeżycie graftu [34]. Lebranchu wykazał, że starszy wiek dawców, dłuższy CIT, biorca płci męskiej, rasa kaukaska, wysoki BMI biorcy, PRA współistnieją z wyższym ryzykiem wystąpienia DGF. Funkcja nerki przeszczepionej chorych, u których wystąpił DGF w ciągu 1 roku po przeszczepieniu, jest gorsza w nerkach od dawców starszych, przy współistnieniu epizodów odrzucania i zakażonych CMV. Wieloczynnikowa analiza pokazuje, że wiek dawcy i ostre odrzucanie są znaczącymi niezależnymi czynnikami [48]. Krumme wykazał, że PI i RI znacząco koreluje z wiekiem biorcy i ciśnieniem tętna biorcy, natomiast nie znalazł zależności pomiędzy RI i PI a wiekiem dawcy, częstością tętna, średnim ciśnieniem tętniczym krwi, poziomem cyklosporyny [47].

Wpływ wieku dawcy na wystąpienie DGF potwierdza również niniejsza praca. Średni wiek dawców dla chorych, u których wystąpił DGF wynosił 41,8 lat i był znamiennie wyższy od średniego wieku dawców dla chorych, u których DGF nie wystąpił (36,1 lat). Natomiast wiek i płeć biorców nie wpływały w sposób znaczący na wystąpienie DGF. W innych pracach ryzyko wystąpienia DGF wzrastało przy przeszczepieniu nerki biorcy starszemu, otyłemu, płci żeńskiej i ze współistniejącą cukrzycą [39]. Liczne prace podkreślają wpływ czasu trwania leczenia nerkozastępczego przed zabiegiem przeszczepienia nerki na wystąpienie DGF. Żukowski wykazał, że okres trwania dializ przed

przeszczepieniem statystycznie znamiennie wpływa na wystąpienie DGF [95]. Również Keith udowodnił, że czas trwania dializ istotnie wpływa na wystąpienie DGF. Konieczność wykonywania dializ w pierwszym tygodniu po przeszczepieniu nerki u chorych kwalifikowanych wcześnie do zabiegu (bez leczenia nerkozastępczego) wynosiła 5,7%, podczas gdy u chorych dializowanych co najmniej 6 lat odpowiednio - 32%. Hemodializy zwiększają aktywność limfocytów T-supresorowych powodując przewlekłą dysfunkcję nerek. W tym samym czasie błony dializacyjne aktywują układ dopełniacza i uwalniają monocyty do krążenia. Wywołuje to stan przewlekłego stanu zapalnego ze wzrostem aktywności systemu immunologicznego, który ma znaczący wpływ na funkcję nerki u biorcy. Uwalnianie wolnych rodników z granulocytów, które zwiększało się podczas hemodializy istotnie wpływało na częstość występowania DGF [41].

Czas dializowania w badanej grupie chorych w niniejszej pracy, u których po przeszczepieniu nerki wystąpił DGF wynosił średnio 41 miesięcy zaś w grupie chorych, u których po przeszczepieniu nie wystąpił DGF - 24 miesiące. Różnica w czasie dializowania przed zabiegiem pomiędzy chorymi, u których nie wystąpił i wystąpił DGF była na granicy istotności statystycznej. W niniejszej pracy nie obserwowano również istotnego wpływu stosowanej metody leczenia nerkozastępczego (HD lub DO) przed przeszczepieniem na wystąpienie opóźnionej funkcji przeszczepu.

Liczne prace wskazują na wpływ wielkości diurezy resztkowej u biorcy nerki na wystąpienie opóźnionej funkcji przeszczepu [11,50,71].

W niniejszej pracy wielkość diurezy resztkowej u biorców wynosiła średnio 627 ml/dobę (zakres między 0 ml/dobę a 3000

ml/dobę). U 50,9% biorców diureza resztkowa wynosiła powyżej 500 ml/dobę. U 13,2% biorców diureza resztkowa wynosiła od 100 ml do 500 ml/dobę, natomiast u 35,8% biorców diureza resztkowa wynosiła poniżej 100 ml/dobę. U 60% pacjentów, u których po przeszczepieniu nerki wystąpił DGF, przed Tx występowała anuria, u 10% - oliguria a u 30% – diureza powyżej 500 ml/d; podczas gdy u pacjentów, u których nie wystąpił DGF po przeszczepieniu nerki, 63,6% miało diurezę przed Tx powyżej 500ml/d. W grupie chorych, u których wystąpił DGF średnia wartość diurezy resztkowej wynosiła 233 ml i była statystycznie znamiennie niższa niż w grupie pacjentów, u których po przeszczepieniu nerki nie wystąpił DGF - 856 ml. Wielkość diurezy resztkowej u biorców w istotny sposób wpływa na częstość wystąpienia DGF.

Powikłania mogące wystąpić po przeszczepieniu nerki allogenicznej mogą mieć charakter chirurgiczny albo internistyczny. Najczęstsze powikłania po zabiegu przeszczepienia nerki to odrzucanie przeszczepionego narządu, zaburzenia odpływu moczu, ostra martwica cewek nerkowych - ATN, nefrotoksyczność inhibitorów kalcineuryny, zakażenia [65]. Powikłania chirurgiczne Hernandez podzielił na 4 grupy [32]. Grupa I to powikłania naczyniowe: zakrzepica żyły nerkowej, zakrzep tętnicy nerkowej, zwężenie tętnicy nerkowej oraz skręcenie tętnicy nerkowej z powodu nieprawidłowego ułożenia. Grupa II to powikłania krwotoczne, w skład których wchodzą wszystkie krwiaki powstałe w wyniku procedury przeszczepienia nerki, wymagające ponownego zabiegu operacyjnego, aspiracji treści lub przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych. Grupa III to powikłania urologiczne obejmujące przeciek moczu oraz zwężenie dróg moczowych (skręcenie moczowodu, zwężenie zespolenia moczowodowo-pęcherzowego). Grupa IV to powikłania dotyczące rany pooperacyjnej: upośledzenie gojenia

rany, zbiornik chłonki, przepuklina w bliźnie pooperacyjnej. Dodd wykazuje, że większość powikłań naczyniowych może być efektywnie rozpoznawana i wykluczana za pomocą badania usg Doppler [13]. Na podstawie piśmiennictwa stwierdzono, że częstość występowania zwężenia tętnicy nerkowej ocenia sie na około 10% biorców po przeszczepieniu nerki, zakrzep tętnicy nerkowej od 0,5% do 3,5% biorców, przetoki tętniczo-żylnej między 1% a 18% a zakrzepicę żyły nerkowej od 0% do 4% pacjentów po przeszczepieniu narządu. Popov na podstawie swojej pracy obejmującej 92 chorych, u których przeszczepiono nerkę allogeniczną (u 70 od dawców żywych, 22 od dawców zmarłych) obserwował następujący rozkład wystąpienia powikłań pooperacyjnych: 10% - przetoka moczowa, 5% - pęknięcie graftu, 8% - zbiornik chłonki, 2% - kamica nerkowa, 4% - zwężenie tętnicy nerkowej, 1% - zakrzep tętnicy nerkowej, 8% - powikłania związane z raną pooperacyjną [60]. Z kolei Salehipour w grupie 1500 przeszczepionych pacjentów (1203 od dawców żywych, 297 od dawców zmarłych) stwierdził u 8,86% występowanie powikłań naczyniowych. Najczęstszym powikłaniem był krwotok (nieszczelność zespoleń naczyniowych, krwawienie z wnęki nerki, krwawienie z loży nerki) – 6,1%, następnie zwężenie tętnicy nerkowej – 1,7%, zakrzep tętnicy nerkowej – 0,6%, zakrzepica żyły nerkowej – 0,5%. Częstość występowania powikłań naczyniowych po zabiegu przeszczepienia nerki była znamiennie niższa w grupie biorców, u których przeszczepiono nerkę od dawcy żywego w stosunku do dawcy zmarłego (7,97% vs 12,5%) [72]. Podobnie w badaniach Basić w grupie 463 biorców nerki (319 od dawców żywych, 144 od dawów zmarłych) stwierdzono znacznie mniejszą ilość występowania zakrzepicy przeszczepionej nerki w grupie chorych po zabiegu przeszczepienia nerki od dawców żywych (0,3% i 11,8% odpowiednio w grupie od dawców żywych i zmarłych) [5].

Częstość występownia powikłań naczyniowych w badaniu Salehipour'a była wyższa u chorych, u których przeszczepiono nerkę z więcej niż jedną tętnicą nerkową od chorych, u których przeszczepiono nerkę z jedną tętnicą nerkową (12,3% vs 8,2%). Podobną zależność zaobserwowano co do przeszczepienia nerki z więcej niż jedną żyłą nerkową (25,4% vs 8,2%) [72]. Częstość występowania chirurgicznych powikłań w badaniach Nikonenko w grupie 244 pacjentów wynosiła 20,37%. Powikłania naczyniowe wystąpiły u 9,1% chorych, powikłania urologiczne u 34,6% chorych, pęknięcie graftu u 34,4% chorych, zbiornik chłonki u 20% chorych [55]. Z kolei Nikolovski w grupie 190 przeszczepionych chorych stwierdził zakrzep tętnicy nerkowej u 3,6% chorych, zakrzepicę żyły nerkowej – 0,5%, zwężenie tętnicy nerkowej – 3,6%, zbiornik chłonki – 2,1%, krwiak okołonerkowy – 2,1%, przetokę moczową – 3,1%, zwężenie dróg moczowych – 3,1%, kamicę moczową – 0,5% [54]. Perez Fentes stwierdził w grupie 185 chorych po zabiegu przeszczepienia nerki 27% chirurgicznych powikłań, w tym naczyniowe powikłania wystąpiły u 3,2% chorych, powikłania urologiczne – 6,4%, krwiak okołonerkowy – 7%, zbiornik chłonki – 4,9% [56]. Hernandez w pracy retrospektywnej obejmującej 870 chorych po przeszczepieniu nerki stwierdził u 34% pacjentów powikłania chirurgiczne. Powikłania naczyniowe wystąpiły u 10% chorych: zakrzep tętnicy nerkowej u 3% pacjentów, zakrzepica żyły nerkowej u 1,8%, zwężenie tętnicy nerkowej u 5% chorych. Powikłania związane z krwawieniem wystąpiły w 14,7% przypadków. Powikłania urologiczne wystąpiły u 8,7% chorych - przeciek moczu w 4,4% przypadków, zwężenie dróg moczowych – 4,3%. Powikłania związane z raną operacyjną wystąpiły u 10,5% chorych – upośledzenie gojenia rany – 28%, zbiornik chłonki – 6% [32]. Król w grupie 321 pacjentów po przeszczepieniu nerki stwierdził u 9,3% chorych powikłania urologiczne, w tym u 60,6% chorych wystąpiła retencja

moczu a u 39,4% - przeciek moczu [46]. Shum stwierdził u 7,7% biorców nerki pooperacyjne powikłania urologiczne w grupie 440 chorych. Przeciek moczu wystąpił u 1,4% chorych, zwężenie dróg moczowych u 2%, kamica moczowa u 0,2% [81]. Risalti na podstawie swojej pracy stwierdził natomiast zakrzep tętnicy nerkowej u 1,7% chorych, zakrzepicę żyły nerkowej u 1,4%, zwężenie tętnicy nerkowej u 1,7%, spontaniczne pęknięcie graftu u 0,7%, zbiornik chłonki u 12% obserwowanych chorych, przeciek moczu u 7,4% chorych, zwężenie dróg moczowych u 2,7%, odpływ pęcherzowo-moczowodowy u 3% chorych [68]. Z doniesień dotyczących pojedynczych powikłań Khauli w grupie 118 chorych po przeszczepieniu nerki stwierdził obecność kolekcji chłonki u 36% chorych a Santangelo w grupie 170 chorych po przeszczepieniu nerki stwierdził w 15,7% przypadków zaburzenia w gojeniu rany [43,75]. W przedstawionych pracach podstawową metodą diagnostyczną rozpoznawania chirurgicznych powikłań było badanie usg: konwencjonalne w rozpoznawaniu krwiaka okołonerkowego, kolekcji chłonki, płynu surowiczego lub zacieku moczu, ropnia, poszerzenia układu kielichowo-miedniczkowego, pęknięcia graftu oraz usg Doppler w rozpoznawaniu powikłań naczyniowych takich jak zwężenie tętnicy nerkowej, zakrzep tętnicy nerkowej, zakrzepica żyły nerkowej. Na podstawie materiału 275 chorych, u których wykonano zabieg przeszczepienia nerki od dawców zmarłych w I Klinice Chirurgii Ogólnej CM UJ stwierdzono zakrzep żyły nerkowej u 2% chorych, zakrzep tętnicy nerkowej - <1%, zwężenie tętnicy nerkowej - <1%, krwiak okołonerkowy - 6%, zbiornik chłonki – 6%, zakażenie rany – 2%, przetokę moczową – 2%, utrudnienie odpływu mocz – 2%, pęknięcie nerki - <1% chorych.

W niniejszej pracy w oparciu o badanie usg w świetle badań referencyjnych, powikłania chirurgiczne rozpoznano u 22 chorych (41,5%). Śródoperacyjne badanie usg metodą Dopplera pozwoliło na rozpoznanie zaburzeń ukrwienia przeszczepionej nerki u 5 chorych, u których stwierdzono następujące powikłania: zakrzep tętnicy nerkowej u 5,7% chorych oraz zakrzepicę żyły nerkowej u 3,8% chorych. Rozpoznania te zostały potwierdzone w badaniu histopatologicznym usuniętego graftu w trakcie zabiegu operacyjnego. Pozostałe powikłania pooperacyjne zostały rozpoznane w oparciu o przezskórne badanie ultrasonograficzne. Pęknięcie przeszczepionej nerki zostało potwierdzone w trakcie zabiegu operacyjnego. W badaniu histopatologicznym stwierdzono rozległą zakrzepicę żylną przeszczepionej nerki. U 11 chorych w oparciu o przezskórne badanie usg rozpoznano zbiornik chłonki. U 10 chorych rozpoznanie to zostało potwierdzone badaniem biochemicznym pobranej w trakcie biopsji treści. U jednego chorego wynik usg okazał się fałszywie dodatni – w badaniu referencyjnym stwierdzono zaciek moczu w przebiegu nieszczelności zespolenia moczowodowo-pęcherzowego. U kolejnych 4 chorych stwierdzono zaciek moczu z powodu nieszczelności zespolenia moczowodowo-pęcherzowego, co potwierdzono w badaniu cystograficznym. Przezskórne badanie usg pozwoliło rozpoznać krwiaki okolicy nerki przeszczepionej u 2 chorych, które zostały potwierdzone badaniem biopsyjnym. W analizowanym materiale chorych, śródoperacyjne badanie usg Doppler pozwoliło u wszystkich chorych rozpoznać powikłania takie jak: zakrzep tętnicy nerkowej i zakrzepica żyły nerkowej. Analiza badanej grupy chorych wykazała, ze przezskórne badanie usg w rozpoznawaniu chirurgicznych powikłań pooperacyjnych po przeszczepieniu nerki charakteryzuje się 96,2% trafnością, 93,8% czułością oraz 97,3% swoistością.

Większa liczba stwierdzanych powikłań w niniejszej pracy wynika z braku dawców żywych w ocenianym materiale badawczym. Znajduje to potwierdzenie w piśmiennictwie, gdzie lepsze wyniki (mniejszą ilość powikłań) osiągano w grupie biorców nerki od dawców żywych. Wczesne wykrycie powikłań ma istotne znaczenie dla przyszłej funkcji nerki, umożliwiając włączenie odpowiedniego leczenia zapobiegającego nieodwracalnym zmianom w przeszczepionym narządzie. Ważne jest używanie nieinwazyjnych metod diagnostycznych pozwalających rozpoznawać i różnicować przyczyny niewydolności graftu [40]. Biopsja nerki jest standardową metodą w różnicowaniu tych powikłań, jednakże inwazyjną i obciążoną możliwością wystąpienia poważnych powikłań. Usg Doppler jest nieinwazyjną metodą służącą ocenie powikłań pozabiegowych, aczkolwiek wyniki zależności pomiędzy wskaźnikami mierzonymi w trakcie usg a parametrami oceniającymi czynność nerki we wczesnym okresie pooperacyjnym są często dyskutowane. Można zapobiec nieodwracalnemu uszkodzeniu przeszczepionej nerki jeśli zaburzenia ukrwienia zostaną rozpoznane wcześnie, najlepiej śródoperacyjnie. Na podstawie swojej pracy Skjoldbye stwierdza, że śródoperacyjne badanie usg Doppler z oceną wskaźnika RI stanowi prostą, łatwo dostępną i pewną metodę wczesnego wykrywania zaburzeń ukrwienia przeszczepionej nerki [82]. Konwencjonalne badanie usg jest skutecznym narzędziem w rozpoznawaniu anatomicznych zmian w przeszczepionej nerce (np. poszerzenie układu kielichowo-miedniczkowego, krwiak okołonerkowy, zbiornik moczu), ale o znikomym znaczeniu dla oceny zaburzeń czynościowych [12,40,87]. RI oceniany w takcie badania usg Doppler jest czułym wskaźnikiem rokowniczym czynnościowych zaburzeń graftu. Wzrost oporu naczyniowego i spadek końcoworozkurczowego przepływu są przyczyną wzrostu RI wskazującego na zaburzenie czynności graftu. Natomiast

ocena pomiaru wskaźnika RI w trakcie badania usg Doppler ma ograniczoną wartość w różnicowaniu przyczyn niewydolności graftu (ostrego odrzucania, ATN, toksyczności inhibitorów kalcineuryny) [20,42,58].

W niniejszej pracy u pacjentów, u których wystąpiły chirurgiczne powikłania pooperacyjne, śródoperacyjne wartości wskaźników RI i PI były znamiennie wyższe niż u pacjentów, u których powikłania nie wystąpiły. W grupie pacjentów z RI≥0,9 i PI≥1,9 znamiennie częściej występowały pooperacyjne powikłania chirurgiczne. Na podstawie powyższych obserwacji stwierdzono, że śródoperacyjne badanie usg Doppler z oceną wskaźników RI i PI stanowi prostą, łatwo dostępną metodę wykrywania zaburzeń ukrwienia przeszczepionej nerki a zatem rozpoznawania takich powikłań śródoperacyjnych jak: zakrzep tętnicy nerkowej czy zakrzepica żyły nerkowej. Wczesne rozpoznanie tego typu powikłań pozwala na podjęcie natychmiastowych kroków w celu przywrócenia prawidłowego przepływu w naczyniach przeszczepionej nerki. Przezskórne badanie usg wykonane w trakcie obserwacji pozabiegowej pozwala w prosty, nieinwazyjny sposób rozpoznać powikłania pooperacyjne, mogące wystąpić po przeszczepieniu nerki, takie jak: krwiak okolicy nerki, zbiornik chłonki, zaciek moczu.

7. Wnioski

1. Badanie ultrasonograficzne techniką dopplerowską z wyliczeniem wartości wskaźników RI (wskaźnik oporu) i PI (wskaźnik pulsacji) stanowi istotny czynnik prognostyczny wystąpienia opóźnionej funkcji przeszczepu (DGF).

2. U chorych, u których po przeszczepieniu nerki obserwowano opóźnioną funkcję przeszczepu (DGF) średnie wartości RI i PI wynosiły odpowiednio 0,9 i 1,76 i były znamiennie wyższe ($p<0,001$) niż u chorych, u których nie obserwowano DGF.

3. Czułość diagnostyczna wskaźnika RI w prognozowaniu wystąpienia DGF, oznaczanego w czasie zabiegu i w pierwszej dobie po zabiegu przeszczepienia nerki, jest wysoka i wynosi odpowiednio 77,8% i 72,2%, w kolejnych dobach pozabiegowych tracąc swoją moc diagnostyczną.

4. Czułość diagnostyczna wskaźnika PI w prognozowaniu wystąpienia DGF w pierwszej dobie po zabiegu jest taka sama jak dla wskaźnika RI i wynosi 72,2%, z czego wynika brak konieczności wykonywania obydwóch parametrów jednoczasowo.

5. U chorych, u których RI w czasie zabiegu jest większe lub równe 0,9 ryzyko wystąpienia DGF wzrasta 13-krotnie a w 24 godzinie po zabiegu 19-krotnie, w porównaniu z chorymi, u których RI oznaczane śródoperacyjnie i w 24 godzinie po przeszczepieniu jest mniejsze od 0,9. Podobne ryzyko wystąpienia DGF występuje w stosunku do wartości PI ≥ 1,9.

6. Analiza innych czynników rokowniczych wystąpienia DGF wykazała, że najistotniejszymi z nich są:

- wiek dawców (p=0.019)
- wielkość diurezy resztkowej u biorców (p=0,016).

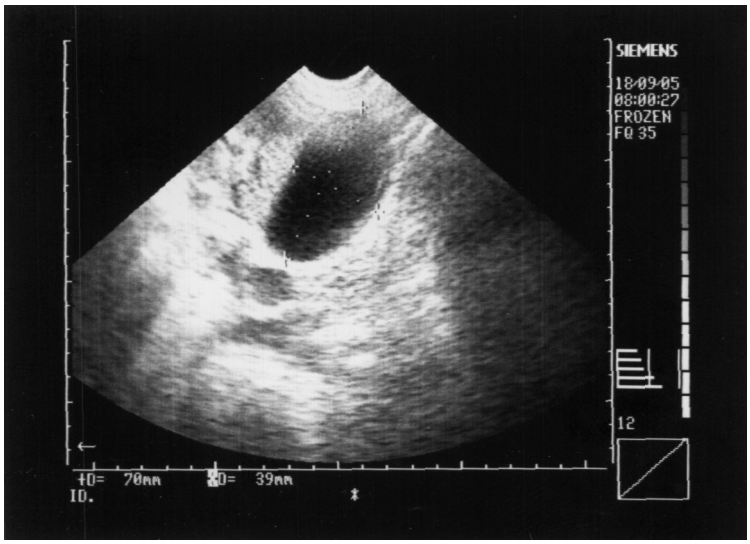
7. Przezskórne badanie usg wykonane w trakcie pooperacyjnej obserwacji pozwala rozpoznać powikłania pooperacyjne, mogące wystąpić po przeszczepieniu nerki, takie jak: krwiak okolicy nerki, zbiornik chłonki czy zaciek moczu z trafnością 96,2%, czułością 93,8% oraz swoistością 97,3%.

8. Wzrost wartości wskaźników RI powyżej 0,9 i PI powyżej 1,9 stanowi istotny czynnik rokowniczy wystąpienia pooperacyjnych powikłań naczyniowych.

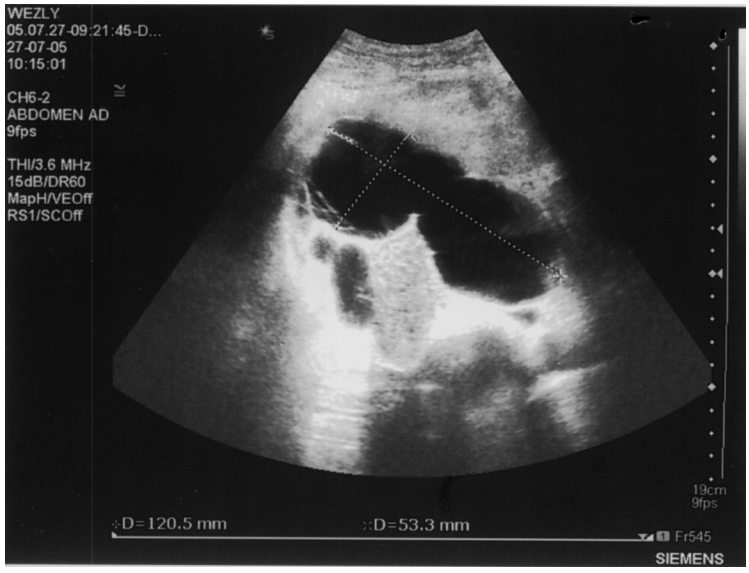
8. Fotografie

Fot.1 Obraz z pooperacyjnego badania usg - krwiak

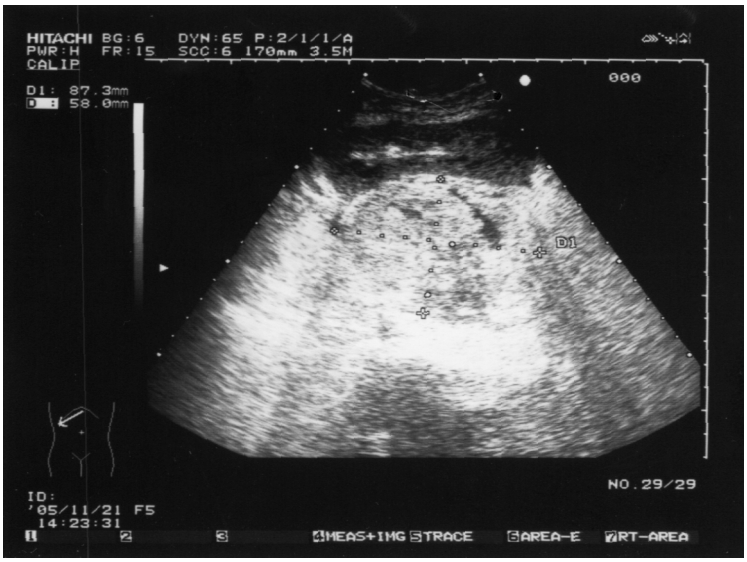
Fot.2 Obraz z pooperacyjnego badania usg – krwiak



Fot.3 Obraz z pooperacyjnego badania usg – limfocele

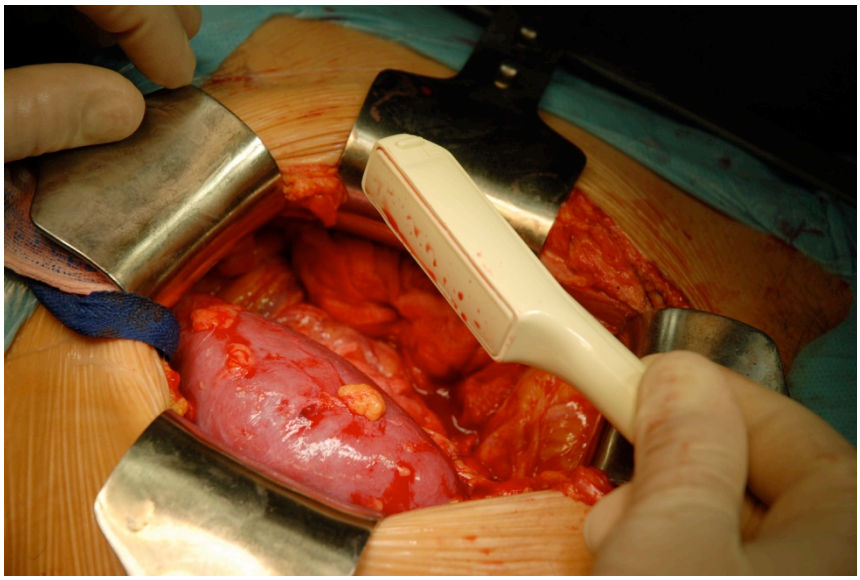


Fot.4 Obraz z pooperacyjnego badania usg – limfocele

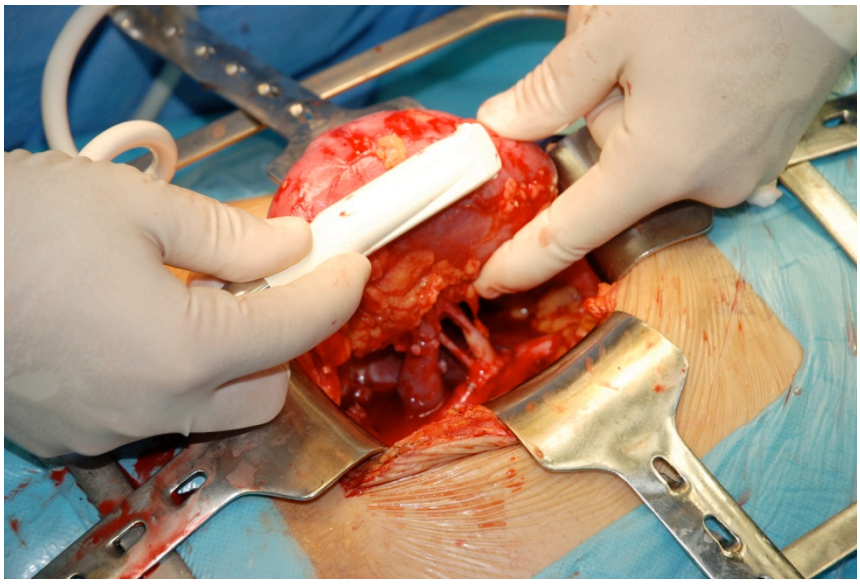


Fot.5 Obraz z pooperacyjnego badania usg – krwiak w przebiegu pęknięcia graftu

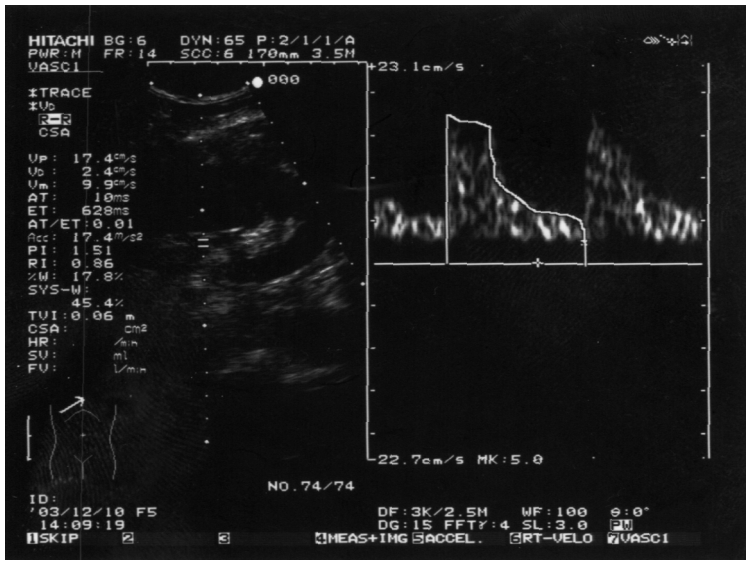
Fot.6 Śródoperacyjne badanie usg Doppler – obraz z pola operacyjnego



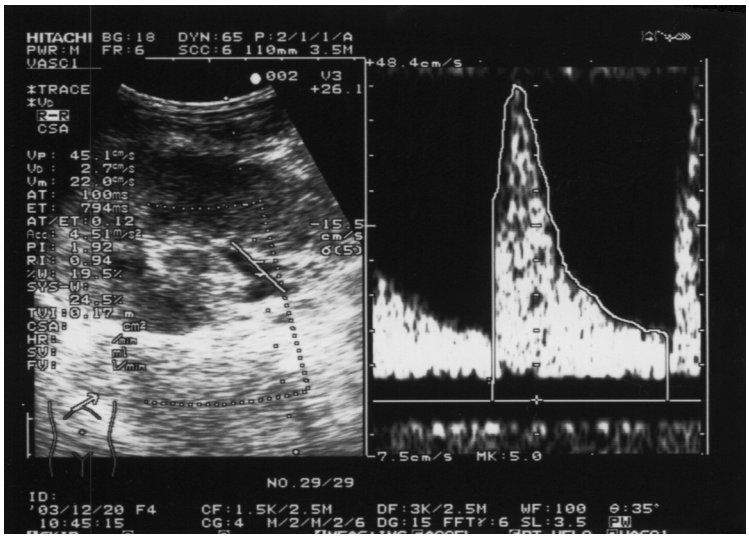
Fot.7 Śródoperacyjne badanie usg Doppler - obraz z pola operacyjnego



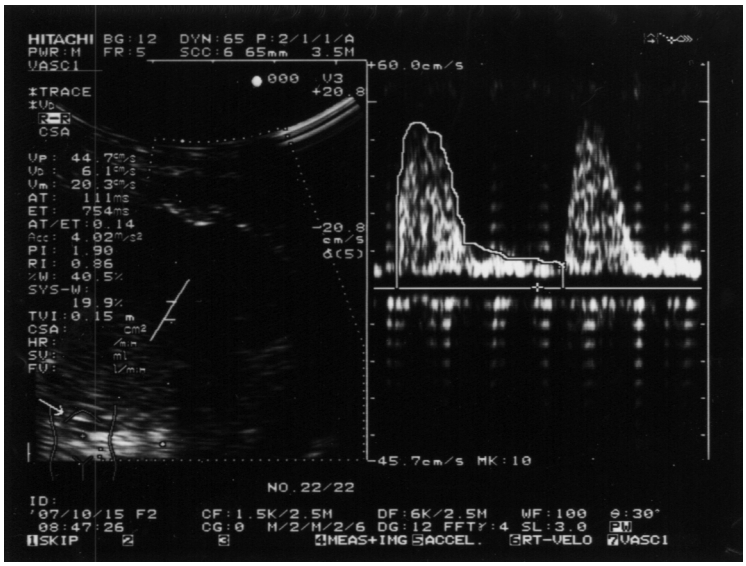
Fot.8 Śródoperacyjne badanie usg Doppler - obraz z pola operacyjnego



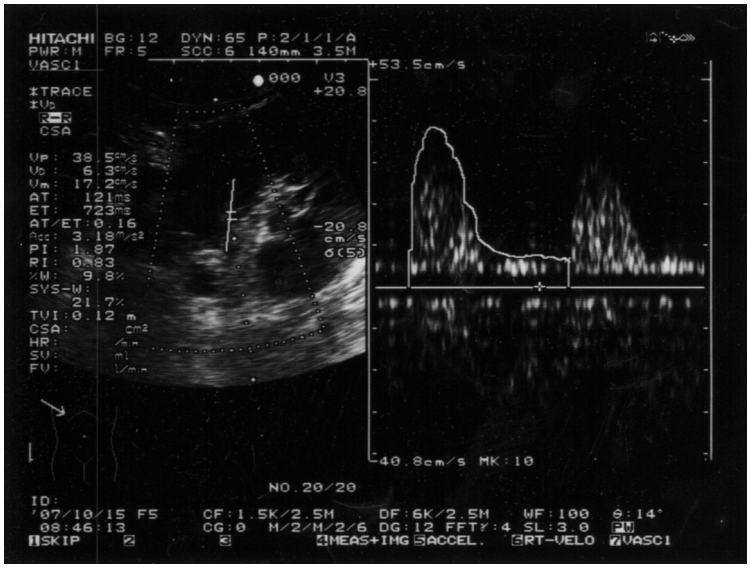
Fot.9 Obraz ze śródoperacyjnego badania usg Doppler – oznaczenie wartości RI i PI



Fot.10 Obraz ze śródoperacyjnego badania usg Doppler – oznaczenie wartości RI i PI



Fot.11 Obraz ze śródoperacyjnego badania usg Doppler – oznaczenie wartości RI i PI



Fot.12 Obraz ze śródoperacyjnego badania usg Doppler – oznaczenie wartości RI i PI

9. Streszczenie

Od wielu lat przeszczepianie nerek jest najkorzystniejszym leczeniem chorych w ostatniej fazie przewlekłej niewydolności nerek, wpływając na obniżenie wskaźnika śmiertelności oraz poprawę jakości życia. Ultrasonografia (usg) stała się kamieniem milowym w ocenie przeszczepionej nerki. Jest jedyną metodą diagnostyki obrazowej, której zastosowanie nie niesie za sobą ryzyka narażenia pacjenta na działania niepożądane. Badanie usg wykorzystywane jest do oceny zarówno nerki potencjalnego dawcy, jak i później, po przeszczepieniu, do oceny narządu u biorcy. Wprowadzenie badań planowych u każdego chorego umożliwia porównanie obrazu w wypadku pojawienia się powikłań. W wielu doniesieniach z piśmiennictwa podkreśla się aspekt wykonywania badań według ustalonego protokołu i porównywania ich jako najbardziej miarodajnych oraz przynoszących najwięcej informacji na temat występujących powikłań.

Jako główne cele pracy podjęto próbę odpowiedzi na następujące pytania:

1. jaka jest wartość śródoperacyjnego i przezskórnego badania ultrasonograficznego techniką Dopplera w prognozowaniu wystąpienia opóźnionej funkcji przeszczepu (delayed graft function – DGF) ?
2. jakie czynniki ryzyka mają wpływ na wystąpienie opóźnionej funkcji przeszczepu ?
3. jaka jest wartość śródoperacyjnego i przezskórnego badania ultrasonograficznego w rozpoznawaniu chirurgicznych powikłań po przeszczepieniu nerki ?

Badanie miało charakter klinicznej obserwacji prospektywnej w oparciu o jednolity protokół badań zawierający informacje o dawcy: dane demograficzne, przyczynę zgonu, stężenie kreatyniny w surowicy krwi, informacje o biorcy: dane demograficzne, chorobę podstawową (przyczynę niewydolności nerek), zgodność w zakresie zgodności tkankowej układu antygenów HLA, stosowany schemat immunosupresji oraz czasy niedokrwienia ciepłego i zimnego (WIT i CIT). Prowadzone było w I Katedrze Chirurgii Ogólnej i Klinice Chirurgii Gastroenterologicznej oraz Klinice Nefrologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie. Materiał badawczy stanowiło kolejnych 53 chorych (30,2% - kobiety, 69,8% - mężczyźni, średni wiek biorców – 43 lata), u których przeszczepiono nerkę allogeniczną od dawcy zmarłego z powodu przewlekłej choroby nerek (PChN) w stadium 5. U każdego chorego w trakcie zabiegu operacyjnego, a po wykonaniu zespoleń naczyniowych i zwolnieniu klemów naczyniowych, wykonano śródoperacyjne badanie ultrasonograficzne techniką Dopplera, w trakcie którego oceniono wskaźnik tętnienia PI (pulsatily index) oraz wskaźnik oporu RI (resistive index). Wskaźniki te są ilościowym odzwierciedleniem szybkości przepływu i oporu w łożysku naczyniowym przeszczepionej nerki. Pomiary przeprowadzone były nad tętnicą łukowatą. W niniejszej pracy obliczenia te były wykonywane automatycznie przy zastosowaniu oprogramowania komputerowego, co pozwoliło na przedstawienie wskaźników przepływu w sposób obiektywny i porównywalny. U każdego chorego w kolejnych 8 dobach po przeszczepieniu zostały wykonane kontrolne badania ultrasonograficzne oraz badania usg techniką Dopplera. W badaniu klinicznym w okresie pooperacyjnym oraz w kolejnych dniach oceniane były stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy krwi, będące wyznacznikiem funkcji przeszczepionego narządu

i umożliwiające wykrycie cech wystąpienia DGF. Prowadzona była też pełna kontrola możliwych powikłań pooperacyjnych, takich jak zwężenie tętnicy nerkowej, zakrzep tętnicy nerkowej, zakrzepica żyły nerkowej, pęknięcie nerki przeszczepionej, zbiornik chłonki (lymphocele). Badanie ultrasonograficzne wykonane było przy pomocy aparatu Hitachi EUB 525 oraz Hitachi EUB 6000. Analizie zostały poddane wyniki śródoperacyjnego i przezskórnego badania usg Doppler w celu wykrycia zaburzeń przepływów naczyniowych w przeszczepionej nerce i ich korelacji z wystąpieniem DGF i innych powikłań naczyniowych. Dokonano również analizy wyników przezskórnego badania usg i jego wartości w rozpoznawaniu pooperacyjnych powikłań chirurgicznych.

Na podstawie niniejszej pracy wykazano, że śródoperacyjne i przezskórne badanie ultrasonograficzne techniką dopplerowską stanowi prostą, łatwo dostępną, nieinwazyjną metodę w wykrywaniu zaburzeń ukrwienia przeszczepionej nerki. Badanie ultrasonograficzne techniką dopplerowską z wyliczeniem wartości wskaźników RI (wskaźnik oporu) i PI (wskaźnik pulsacji) stanowi istotny czynnik prognostyczny wystąpienia opóźnionej funkcji przeszczepu (DGF). U chorych, u których po przeszczepieniu nerki obserwowano opóźnioną funkcję przeszczepu (DGF) średnie wartości RI i PI wynosiły odpowiednio 0,9 i 1,76 i były znamiennie wyższe niż u chorych, u których nie obserwowano DGF. Czułość diagnostyczna wskaźnika RI w prognozowaniu wystąpienia DGF, oznaczanego w czasie zabiegu i w pierwszej dobie po zabiegu przeszczepienia nerki, jest wysoka i wynosi odpowiednio 77,8% i 72,2%, w kolejnych dobach pozabiegowych tracąc swoją moc diagnostyczną. Czułość diagnostyczna wskaźnika RI w prognozowaniu wystąpienia DGF mierzona w trakcie zabiegu i w pierwszej dobie po zabiegu jest porównywalna, z czego wynika brak konieczności wykonywania

śródoperacyjnych pomiarów wskaźnika RI. Czułość diagnostyczna wskaźnika PI w prognozowaniu wystąpienia DGF w pierwszej dobie po zabiegu jest taka sama jak dla wskaźnika RI i wynosi 72,2%, z czego wynika brak konieczności wykonywania obydwóch parametrów jednoczasowo. U chorych, u których RI w czasie zabiegu jest większe lub równe 0,9 ryzyko wystąpienia DGF wzrasta 13-krotnie a w 24 godzinie po zabiegu 19-krotnie, w porównaniu z chorymi, u których RI oznaczane śródoperacyjnie i w 24 godzinie po przeszczepieniu jest mniejsze od 0,9. Podobne ryzyko wystąpienia DGF występuje w stosunku do wartości PI ≥ 1,9. Analiza innych czynników rokowniczych wystąpienia DGF wykazała, że najistotniejszymi z nich są: wiek dawców i wielkość diurezy resztkowej u biorców. Przezskórne badanie usg w rozpoznawaniu pooperacyjnych powikłań po przeszczepieniu nerki charakteryzuje się 93,8% czułością, 97,3% swoistością oraz 96,2% trafnością. Wzrost wartości wskaźników RI powyżej 0,9 i PI powyżej 1,9 stanowi istotny czynnik rokowniczy wystąpienia pooperacyjnych powikłań naczyniowych, takich jak: zakrzep tętnicy nerkowej czy zakrzepica żyły nerkowej.

10. Summary

Since long kidney transplantation has been a treatment of choice for the patients with the end-stage renal disease. It improved mortality rates and quality of life of the patients. Kidney transplantation is cost-efficient method compared with dialysis and allows achieving normal hemostasis. Ultrasonography (usg) is the most effective noninvasive diagnostic method used for the evaluation of the renal graft before and after surgery. The introduction of usg into the regular follow-up of the patients makes possible comparing images in case of the complications of surgery. Many authors underline benefits of using uniform protocol for monitoring of the patients, being the source of most reliable information. The attempt was made in the dissertation to:

1. Evaluate the value of intraoperative and transcutaenous Doppler ultrasonography in prognosing delayed graft function (DGF),
2. Identify risk factors of DGF,
3. Assess the value of intraoperative and transcutaneous Doppler usg in detecting surgical complications of renal transplantation.

The study was conducted at the Ist Chair of General and Gastrointestinal Surgery of the Jagiellonian University Medical College as a clinical prospective observation based on the uniform protocol containing demographic information, cause of the death, serum creatinine level, and

warm ischemic time of donors. The protocol provided also demographic data, information on underlying disease (cause of renal insufficiency), HLA tissue compatibility antigens of the recipients, and applied immunosuppresion regimen.

A study group consisted of 53 patients (30.2% women and 69.8% men, at the mean age of recipients – 43 years), recipients of allogenic grafts from deceased donors. The primary cause of death of the donors was stage 5 chronic kidney disease (CKD). Intraoperatively, after arterial anastomosis was completed Doppler usg was performed in each patient to assess pulsatily index (PI) and resistive index (RI). The calculations were generated automatically by the software giving objective and comparable graft blood flow parameters. Control Doppler usg examinations were performed and serum urea and creatinine levels were tested in all patients on 8 consecutive days after kidney transplantation to monitor graft function and to detect potential onset of DGF. Renal grafts were monitored for the presence of other complications, such as renal artery stenosis, renal artery thrombus, renal vein thrombosis, renal graft rupture, and lymphocele. Doppler usg was performed with Hitachi EUB 525 unit and Hitachi EUB 6000. The results of the follow-up clinical and usg examinations were analyzed to evaluate renal allograft blood flow and correlation of these parameters with DGF and other vascular complications. Also, the results of transcutaneous usg images were

analyzed for their usefulness in prognosing postoperative complications.

It was shown in the studies that intraoperative and transcutaneous Doppler usg is easily available, non-invasive method used to detect blood flow in the renal allograft. Doppler usg with calculations of Resistive Index (RI) and Pulsatility Index (PI) is important prognostic factor for DGF. In the patients with renal allograft who developed DGF, mean values of RI and PI were 0.9 and 1.76, respectively and were significantly higher than in the patients without DGF. Diagnostic sensitivity of RI in prognosing DGF determined intraoperatively and in the first 24 hours after surgery was high, being 77.8% and 72.2%, respectively, and it was losing its diagnostic value on the next postoperative days. Diagnostic sensitivity of RI in prognosing DGF monitored intraoperatively and in the first 24 hours after surgery was comparable, and therefore it was not necessary to determine RI intraoperatively. Diagnostic sensitivity of PI in prognosing DGF in the first 24 hours postoperatively was the same as for RI, reaching 72.2%, and hence it was not necessary to control simultaneously both parameters. In the patients with the intraoperative RI higher or equal to 0.9 the risk of DGF was 13-fold higher compared with the patients whose intraoperative RI was lower than 0.9. Similarly, in the patients whose RI was higher or equal to 0.9 24 hours after surgery, the risk of DGF was 19-fold higher compared with the patients whose 24 hours after surgery RI was below 0.9. In the patients with the

intraoperative PI higher or equal to 1.9 the risk of DGF was 12-fold higher compared with the patients whose intraoperative PI was lower than 1,9 and 24 hours after surgery it was 19-fold higher compared with the patients whose 24 hours after surgery PI was below 1.9. The analysis of other risk factors of DGF identified age of donors and volume of residual diuresis in the recipients as most important ones. Transcutaneous usg in detecting postoperative complications after renal transplantation has 93.8% sensitivity, 97.3% specificity, and 96.2% accuracy. The increase of RI over 0.9 and PI over 1.9 are important risk factors of renal vein thrombosis and renal artery thrombus in graft recipients.

11. Spis rycin

Ryc.1. Wiek biorców

Ryc.2. Płeć biorców

Ryc.3. Występowanie opóźnionej funkcji przeszczepu

Ryc.4. Rozkład procentowy chorych leczonych nerkozastępczo przed zabiegiem przeszczepienia nerki

Ryc.5. Występowanie chorób towarzyszących u biorców

Ryc.6. Ocena diurezy resztkowej u biorców przed Tx

Ryc.7. Wiek dawców

Ryc.8. Występowanie chorób towarzyszących u dawców

Ryc.9. Wartości RI w zależności od występowania DGF w czasie całej 8 dobowej obserwacji

Ryc.10. Wartości PI w zależności od występowania DGF w czasie całej 8 dobowej obserwacji

Ryc.11. Czułość RI w prognozowaniu wystąpienia DGF

Ryc.12. Czułość PI w prognozowaniu wystąpienia DGF

Ryc.13. Iloraz szans wystąpienia DGF w przypadku RI≥0,9 i PI ≥1,9 w czasie zabiegu i w 24 godzinie po zabiegu

Ryc.14. Diureza resztkowa a wystąpienie DGF

Ryc.15. Ocena wystąpienia DGF u biorców w zależności od diurezy resztkowej przed Tx

Ryc.16. Płeć biorców a występowanie DGF

Ryc.17. Wiek biorców a występowanie DGF

Ryc.18. Rodzaj stosowanej przed przeszczepieniem dializy a występowanie DGF

Ryc.19. Zależność wystąpienia DGF od wieku dawców

Ryc.20. Stężenie kreatyniny w surowicy krwi biorców w zależności od występowania DGF w czasie całej 8 dobowej obserwacji

Ryc.21. Stężenie mocznika w surowicy krwi biorców w zależności od występowania DGF w czasie całej 8 dobowej obserwacji

Ryc.22. Występowanie powikłań chirurgicznych w zależności od wartości RI oznaczanego śródoperacyjnie

Ryc.23. Występowanie powikłań chirurgicznych w zależności od wartości PI oznaczanego śródoperacyjnie

12. Spis tabel

Tab.I Przyczyny niewydolności nerek u biorców

Tab.II Diureza resztkowa i czas dializowania przed Tx

Tab.III Wartości wskaźników RI i PI oznaczanych w czasie zabiegu przeszczepienia nerki

Tab.IV Wartości wskaźników RI i PI oznaczanych w 24 godziny po przeszczepieniu nerki

Tab.V Wartości wskaźników RI i PI oznaczanych w 48 godzinie po przeszczepieniu nerki

Tab.VI Wartości wskaźników RI i PI oznaczanych w 4 dobie po przeszczepieniu nerki

Tab.VII Wartości wskaźników RI i PI oznaczanych w 8 dobie po przeszczepieniu nerki

Tab.VIII Iloraz szans wystąpienia DGF u chorych, u których RI jest większe lub równe 0,9

Tab.IX Iloraz szans wystąpienia DGF u chorych, u których PI jest większe lub równe 1,9

Tab.X Diureza resztkowa przed Tx a występowanie DGF

Tab.XI Zależność wystąpienia DGF od wielkości diurezy resztkowej przed Tx

Tab.XII Zależność wystąpienia DGF od czasu dializowania przed Tx

Tab.XIII Zależność wystąpienia DGF od wieku dawców

Tab.XIV Występowanie DGF w zależności od liczby zgodnych Ag w układzie HLA locus A

Tab.XV Występowanie DGF w zależności od liczby zgodnych Ag w układzie HLA locus B

Tab.XVI Występowanie DGF w zależności od liczby zgodnych Ag w układzie HLA locus DR

Tab.XVII Występowanie DGF w zależności od liczby zgodnych Ag w układzie HLA

Tab.XVIII Występowanie DGF w zależności od czasu niedokrwienia zimnego

Tab.XIX Występowanie DGF w zależności od czasu niedokrwienia ciepłego

Tab.XX Rodzaj i częstość powikłań po przeszczepieniu nerki

Tab.XXI Wartość badania ultrasonograficznego w ocenie powikłań po przeszczepieniu nerki w świetle badań referencyjnych

Tab.XXII Wartość diagnostyczna badania usg w rozpoznawaniu powikłań po przeszczepieniu nerki

Tab.XXIII Porównanie wartości RI oznaczanego śródoperacyjnie w grupie bez i z powikłaniami chirurgicznymi

Tab.XXIV Porównanie wartości PI oznaczanego śródoperacyjnie w grupie bez i z powikłaniami chirurgicznymi

Tab.XXV Zależność występowanie powikłań chirurgicznych od śródoperacyjnej wartości RI

Tab.XXVI Zależność występowania powikłań chirurgicznych od śródoperacyjnej wartości PI

13. Piśmiennictwo

1. Anderson CB, Etheredge EE. Human renal allograft blood flow and early renal function. Ann Surg 1977;186(5):664-567
2. Angelescu M, Hraus T, Wiesel M et al. Assesment of renal graft function by perioperative monitoring of cortical microcirculation in kidney transplantation. Transplantation 2003;75:1190
3. Ariyan S, Romolo JL, Jacobs JR et al. A simple ex vivo method for evaluating the function of preserved kidneys. Arch Surg 1971;102:57
4. Azevedo LS, Castro MCR, Monteiro de Carvalho DB et al. Incidence of delayed graft function in cadaveric kidney transplants in Brazil: a multicenter analysis. Transplant Proc 2005;37:2746
5. Basić D, Hadzi J, Milutinowić D et al. Vascular complication after kidney transplantation. Srp Arh Celok Lek 2003;131(5-6):215-220
6. Boddi M, Sacchi S, Lammel RM et al. Age-related and vasomotor stimuli-induced changes in renal vascular resistance detected by Doppler ultrasound. Am J Hypertens 1996;9:461-466
7. Boom H, Mallat MJK, de Fijter JW et al. Delayed graft function influences renal function but not survival. Kidney Int 2000;58:859-866
8. Brier ME, Ray PC, Klein JB. Prediction of delayed renal allograft function using an artificial neural network. Nephrol Dial Transplant 2003;18:2655
9. Chiang YJ, Chu SA, Chuang CK et al. Resistive index cannot predict transplant kidney function. Transplant Proc 2003;35:94-95
10. Choi CS, Lee S, Kim JS et al. Usefulness of the resistive index for the evaluation of transplanted kidneys. Transplant Proc 1998;30(7):3074-3075
11. Daly PJ, Power RE, Healy DA et al. Delayed graft function: a dilemma in renal transplantation. BJU Int 2005;96(4):498-501
12. de Morais RH, Muglia VF, Mamere AE et al. Duplex Doppler sonography of transplant renal artery stenosis. J Clin Ultrasound 2003;31:135

13. Dodd GD, Tublin ME, Shah A et al. Imaging of vascular complication associated with renal transplants. Am J Roentgenol 1991;157(3):449-459

14. Don S, Kopecky KK, Filo RS et al. Duplex Doppler US of renal allografts: causes of elevated resistive index. Radiology 1989;171:709-712

15. Drudi FM, Cascone F, Pretagostini R et al. Role of color Doppler US in the evaluation of renal transplant. Radiol Med (Torino) 2001;101:243-250

16. Feldman HI, Gayner R, Berlin JA et al. Delayed function reduces renal allograft survival independent of acute rejecton. Nephrol Dial Transplant 1996;11(7):1306-1313

17. Gaber LW, Moore LW, Alloway RR et al. Glomerulosclerosis as a determinant of posttransplant function of older donor renal allograft. Transplantation 1995;60:334-339

18. Gashen L, Schuurman HJ. Ultrasound score is more predictive than serum creatinine in assesment of cellular rejection in Cynomolgus monkey renal allografts. Invest Radiol 2002;37:376

19. Geddes CC, Woo YM, Jardine AG. The impact of delayed graft function on the long-term outcome of renal transplantation. J Nephrol 2002;15(1):17-21

20. Genskins SM, Sanfilippo FP, Carroll BA et al. Duplex Doppler sonography of renal transplants: lack of sensitivity and specificity in establishing pathologic diagnosis. AJR 1989;152:535-539

21. Gentil MA, Alcaide MP, Algarra GR et al. Impact of delayed graft function on cadaveric kidney transplant outcome. Transplant Proc 2003;35(2):689-691

22. Giral-Classe M, Hourmant M, Cantarovich D et al. Delayed graft function of more then six days strongly decreases long-term survival of transplanted kidneys. Kidney Int 1998;54(3):972-978

23. Gonwa TA, Mai ML, Smith LB et al. Immunosuppression for delayed or slow graft function in primary cadaveric renal transplantation: use of low dose tacrolimus therapy with post-operative administration of anti-CD25 monoclonal antibody. Clin Transplant 2002;16(2):144-149

24. Gosling RG et al. Interpretation of pulsatility index in feeder arteries to low-impedance vascular beds. Ultrasounds Obstet Gynecol 1999;175-179

25. Govani MV, Kwon O, Batiuk TD et al. Creatinine reduction ratio and 24-hour creatinine excretion on posttransplant day two: simple and objective tools to define graft function. J Am Soc Nephrol 2002;13(6):1645-1649

26. Halloran PF, Aprile MA, Farewell V et al. Early function as the principal correlate of graft survival. A multivariate analysis. Transplantation 1988;46(2):223-228

27. Halloran PF, Hunsicker LG, Delayed graft function: state of the art. Am J Transplant 2001; 1(2):115-120

28. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA et al. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. N Engl J Med 2000;342(9):605-612

29. Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS et al. Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. Kidney Int 2002;62:311-318

30. Heine GH, Gimdt M, Sester UH et al. No rise in renal Doppler resistance indices at peak serum levels of cyclosporine A in stable kidney transplant patients. Nephrol Dial Transplant 2003;18:1639

31. Hennige M, Kohler CO, Opelz G et al. Multivariate prediction model of kidney transplant success rates. Transplantation 1986;42:491-493

32. Hernandez D, Rufino M, Armas S et al. Retrospective analysis of surgical complication following cadaveric kidney transplantation in the modern transplant era. Nephrol Dial Transplant 2006;21:2908

33. Herz DB, McLorie GA, Hafez AT et al. High resolution ultrasound characterization of early allograft hemodynamics in pediatric living related renal transplantations. J Urol 2001;166:1853

34. Hetzel GR, Klein B, Brause M et al. Risk factor for delayed graftfunction after renal transplantation and their significance for long-term clinical outcome. Transpl Int 2002;15(1):10-16

35. Hollenbeck M, Hilbert N, Meusel F et al. Increasing sensitivity and specificity of Doppler sonographic detection of renal transplant rejection with serial investigation technique. Clin Investig 1994;72(8):609-615

36. Humar A, Ramcharan T, Kandaswamy R et al. Risk factors for slow graft function after kidney transplants: a multivariate analysis. Clin Transplant 2002;16(6):425-9

37. Ikee R, Kobayashi S, Hemmi N et al. Correlation between the resistive index by Doppler ultrasound and kidney function and histology. Am J Kidney Dis 2005; 46(4):603-9.

38. Johnston O, O'Kelly P, Spencer S et al. Reduced graft function versus immediate graft function – a comparison of long term renal allograft survival. Nephrol Dial Transplant 2006;21:2270

39. Jushinskis J, Trushkov S, Bicans J et al. Risk factors of delayed graft function in deceased donor renal transplants. Transplant Proc 2009;41:746-748

40. Kahraman S, Genctoy G, Cil B et al. Prediction of renal allograft function with early Doppler ultrasonography. Transplant Proc 2004;36:1348-1351

41. Keith DS, Cantarovich M, Paraskevas S et al. Duration of dialysis pretransplantation is an important risk factor for delayed recovery of renal function following deceased donor kidney transplantation. Transplant Int 2008;21(2):126-132

42. Kelcz F, Pozniak MA, Pirsch JD et al. Pyramidal appearance and resistive index: insensitive and nonspecyfic sonographic indicator of renal transplant rejection. AJR 1990;155:531-535

43. Khauli RB, Stoff JS, Lovewell T et al. Post-transplant lymhoceles; a critical look into the risk factors, pathophysiology and management. J Urol 1993;150(1):22-26

44. Kocak T, Nane I, Ander H et al. Urological and surgical complication in 362 consecutive living related donor kidney transplantations. Urol Int 2004;75:252

45. Koning OHJ, Ploeg RJ, van Bockel JH et al. Risk factors of delayed graft function in cadaveric kidney transplantation. Transplantation 1997;63:1620-1628

46. Król R, Ziaja J, Chudek J et al. Surgical treatment of urological complications after kidney transplantation. Transplant Proc 2006;38(1):127-130

47. Krumme B, Grotz W, Kirste G et al. Determinants of intrarenal Doppler indices in stable renal allograft. J Am Soc Nephrol 1997;8:813-816

48. Lebranchu Y, Halimi JM, Bock A et al. Delayed graft function: risk factors, consequences and parameters affecting outcome – results from MOST. A Multinational Observational Study. Transplant Proc 2005;37(1):345-347

49. Lethonen SRK, Isoniemi HM, Salmela KT et al. Long-term graft outcome is not necessarily affected by delayed onset of graft function and early acute rejection. Transplantation 1997;64:103-107

50. Marcen R, Orofino L, Pascual J et al. Delayed graft function does not reduce the survival of renal transplant allografts. Transplantation 1998;66(4):461-466

51. McLaren AJ, Jassem W, Gray DW et al. Delayed graft function: risk factors and the ralative effect of early function and acute rejection on long term survival in cadaveric renal transplantation. Clin Transplant 1999;13:266-272

52. Moreso F, Seron D, Gil-Vernet S et al. Donor age and delayed graft function as predictors of renal allograft survival in rejection-free patients. Nephrol Dial Transplant 1999;14:930-935

53. Nicol D, MacDonald AS, Belitsky P. Transplant Int 1993;6:153

54. Nikolovski M, Stankey M, Zakhariev T et al. Surgical treatment in complications of renal transplantation. Khirurgiia 2004;60(4-5):26-32

55. Nikonenko AS, Zavgorodnii SN, Nikonenko TN. Surgical methods of correction the renal transplantation complications. Klin Khir 2003;12:33-36

56. Perez Fentes DA, Blanco Parra M, Toucedo Caamano V et al. Surgical complications after kidney transplantation. Research based on 185 cases. Actas Urol Esp 2005;29(6):578-586

57. Perico N, Cattaneo D, Sayegh MH et al. Delayed graft function in kidney transplantation. Lancet 2004;364(9447):1814-27

58. Perrella R, Duernickx AJ, Tessler FN et al. Evaluation of renal transplant dysfunction by duplex Doppler sonography: a prospective study and rewiev of the literature. Am J Kidney 1990;15:544-550

59. Pirsch JD, Ploeg RJ, Gange S et al. Determinants of graft survival after renal transplantation. Transplantation 1996;61(11):1581-1586

60. Popov Z, Ivanovski N, Lekovski L et al. Postoperative complications following kidney transplantation. Ann Urol 2000;34(5):323-329

61. Pourcelot L. L"esame Doppler dei vasi periferici. Società Editrice Universo Roma 1984: 81

62. Prommool S, Ihangri GS, Cockfield SM et al. Time dependency of factors affecting renal allograft survival. J Am Soc Nephrol 2000; 11(3):565-573

63. Quiroga I, McShane P, Koo DDH et al. Major effect of delayed graft function and cold ischaemia time on renal allograft survival. Nephrol Dial Transplant 2006;21:1689

64. Radermacher J, Mengel M, Ellis S et al. The renal arterial resistance index and renal allograft survival. N Eng J Med 2003;349:115-124

65. Radmehr A, Jandaghi AB, Taheri APH et al. Serial resistive index and pulsatility index for diagnosing renal complication in the early posttransplant phase: improving diagnostic efficacy by considering maximum values. Experimental and Clinical Transplantaton 2008;6(2)

66. Raiteri M, Ferrasesso M, Pozzoli E et al. Value of intraoperative resistive index in kidney transplant. Transplant Proc 2005;37:2472-2473

67. Rifkin MD, Needleman L, Pasto ME et al. Evaluation of renal transplant rejection by duplex Doppler examination: value of the resistive index. Am J Roentgenol 1987;148(4):759-762

68. Risalti A, Sainz-Barriga M, Baccarani U, Adani GL et al. Surgical complications after kidney transplantation. G Ital Nefrol 2004;21(26):43-47

69. Rodrigo E, Ruiz JC, Pinera C et al. Creatinine reduction ratio on post-transplant day two as criterion in defining delayed graft function. Am J Transplant 2004;4(7):1163-1169

70. Rodriguez-Puyol D. The aging kidney. Kidney Int 1998;54:2247-65

71. Sainz MM, Toro JC, Poblete HB e al. Incidence and factors associated with delayed graft function in renal transplantation at Carlos Van Buren Hospital, January 2000 to June 2008. Transplant Proc 2009;41(6):2655-2658

72. Salehipour M, Salahi H, Jalaeian H et al. Vascular complications following 1500 consecutive living and cadaveric donor renal transplantations: a single center study. Kidney Dis and Transplant 2009;20(4):570-572

73. Sampson D. Ultrasonic method for detecting rejection of human renal allotransplants. The Lancet 1969;294:976-978

74. Sanchez-Fructuoso A, Sanchez DP, Vidas MM et al. Non-heart beating donors. Nephrol Dial Transplant 2004;19:III26

75. Santangelo M, De Rosa P, Spiezia S et al. Healing of surgical incision in kidney transplantation: a single transplant center's experience. Transplant Proc 2006;38(4):1044-1046

76. Saracino A, Santarsia G, Latorraca A et al. Early assessment of renal resistance index after kidney transplant can help predict long-term renal function. Nephrol Dial Transplant 2006;21(10):2916-2920

77. Schnuelle P, Lorenz D, Mueller A et al. Donor catecholamine use reduces acute allograft rejection and improves graft survival after cadaveric renal transplantation. Kidney Int 1999;56:738-746

78. Seron D, Carrera M, Grinyo JM et al. Relationship between donor renal interstitial surface and post-transplant renal function. Nephrol Dial Transplant 1993;8:539-543

79. Sharma AK, Rustom R, Evans A et al. Utility of serial Doppler ultrasound scans for the diagnosis of acute rejection in renal allograft. Transpl Int 2004;17(3):138-144

80. Shoskes DA, Cecka JM. Detorious effects of delayed graft function in cadaveric renal transplant recipients independent of acute rejection. Transplantation 1998; 66:1697-1701

81. Shum CF, Lau KO, Sy JL et al. Urological complications in renal transplantation. Sing Med J 2006;47(5):388-391

82. Skjoldbye B, Nielsen AH, Court-Payen M et al. Perioperative Doppler ultrasonography: renal detection of renal graft perfusion. Scand J Urol Nephrol 1998;32:345

83. Splendiani G, Parolini C, Fortunato L et al. Resistive index in chronic nephropathies: Predictive value of renal outcome. Clin Nephrol 2002;57:45-50

84. Stevens PE, Gwyther SJ, Hanson ME et al. Interpretation of duplex Doppler ultrasound in renal transplants in the early posoperative period. Nephrol Dial Transplant 1993;8(3):255-258

85. Stratopoulos Ch, Roberts ISD, Brockmann J et al. Risk factors for delayed graft function defined as need for dialysis or failure of creatinine to fall by 10%in the first 24 hours after transplant. Exp Clin Transplant 2008;6(1):37-41.

86. Takahashi S, Narumi Y, Takahara S et al. Acute renal allograft rejection in the canine: evaluation with serial duplex Doppler ultrasonography. Transplant Proc 1999;31:1731

87. Tarzamni MK, Argani H, Nurifar M et al. Vascular complication and Doppler ultrasonographic finding after renal transplantation. Transplant Proc 2007;39:1098-1102

88. Trillaud H, Merville P, Tran Le Linh P et al. Color Doppler sonography in early renal transplantation follow-up: resistive index measurements versus power Doppler sonography. Am J Roentgenol 1998;171:1611-1615

89. Troppman C, Gillingham KJ, Benedetti E et al. Delayed graft function, acute rejection and outcome after cadaver renal transplantation. The multivariate analysis. Transplantation 1995;59(7):962-968

90. Tublin ME, Bude RO, Platt JF. Review. The resistive index in renal Doppler sonography: where do we stand? Am J Roengenol 2003;180:885

91. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients of dialysis awaiting transplantation and recipients of a first cadaveric transplant. N Engl J Med 1999;341:1725-1730

92. Woo YM, Jardine AG, Clark AF et al. Early graft function and patient survival following cadaveric renal transplantation. Kidney Int 1999;55(2):692-699

93. Yarlagadda SG, Coca SG, Garg AX et al. Marked variation in the definition and diagnosis of delayed graft function: a systemic review. Nephrol Dial Transplant 2008;23:2995

94. Yarlagadda SG, Coca SG, Richard N et al. Association between delayed graft function and allograft and patient survival: a systematic review and meta-analysis. Nephrol Dial Transplant 2009;24:1039-1047

95. Żukowski M, Bohatyrewicz R, Krawczyk ZZ. Influence of selected factors on occurrence of delayed kidney graft function: a multivariate analysis. Transplant Proc 2007;39:2704-2706