

Funkcija bubrežnog presatka u ovisnosti o imunosupresivnoj terapiji

Utvić, Petra

Undergraduate thesis / Završni rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:977224>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-22**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINSKO
LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA

Petra Utvić

Funkcija bubrežnog presatka u ovisnosti o
imunosupresivnoj terapiji

Završni rad

Osijek, 2022.

Rad je ostvaren: u KBC-u Osijek, Zavod za nefrologiju

Mentor rada: doc.dr.sc. Tihana Šimundić, dr.med.

Rad ima 20 stranica, 4 tablice i 1 sliku.

Zahvala

Prije svega želim zahvaliti svojoj mentorici, doc.dr.sc. Tihani Šimundić, dr.med., na savjetima, pomoći i strpljenju prilikom izrade ovog rada.

Najiskrenije zahvaljujem svojim roditeljima, bakama i djedovima na bezuvjetnoj ljubavi i podršci. Hvala vam za sve što ste mi pružili u životu. Ovaj je rad posvećen vama.

Veliko hvala mojoj sestri koja mi je uvijek bila čvrsti oslonac. Hvala što si se radovala svakom mom uspjehu kao da je tvoj.

Hvala mojim prijateljima i kolegama s fakulteta na nezaboravne tri godine.

Sadržaj

| | |
|---|----|
| 1. UVOD | 1 |
| 1.1. Transplantacija organa..... | 1 |
| 1.2. Imunosupresivna terapija..... | 1 |
| 1.2.1. Takrolimus | 2 |
| 1.2.2. Ciklosporin..... | 2 |
| 1.2.3. Sirolimus | 3 |
| 1.2.4. Everolimus | 3 |
| 1.2.5. Mikofenolatna kiselina..... | 3 |
| 1.2.6. Kortikosteroidi | 4 |
| 1.3. Ispitivanje bubrežne funkcije..... | 4 |
| 1.3.1. Mjerenje glomerularne filtracije | 4 |
| 2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA..... | 5 |
| 3. ISPITANICI I METODE | 6 |
| 3.1. Ustroj studije..... | 6 |
| 3.2. Ispitanici | 6 |
| 3.3. Metode..... | 6 |
| 3.4. Statističke metode..... | 6 |
| 4. REZULTATI..... | 8 |
| 5. RASPRAVA..... | 11 |
| 6. ZAKLJUČAK | 14 |
| 7. SAŽETAK..... | 15 |
| 8. SUMMARY | 16 |
| 9. LITERATURA..... | 17 |
| 10. ŽIVOTOPIS | 20 |

Popis kratica

BIS – bolnički informacijski sustav

CD – (*engl. Cluster of defferentiation*) klaster diferencijacije

eGFR – (*engl. estimated glomerular filtration rate*) procijenjena brzina glomerularne filtracije

IL – interleukin

IMPDH – (*engl. Inosine Monophosphate Dehydrogenase*) inozin monofosfat dehidrogenaza

mRNA – (*engl. messenger ribonucleic acid*) glasnička ribonukleinska kiselina

mTOR – (*engl. mammalian target of rapamycin*)

1. UVOD

1.1. Transplantacija organa

Transplantacija organa jedan od široko primjenjivanih kliničkih postupaka u liječenju bolesnog organa. Ovim postupkom osigurava se bolja kvaliteta života pacijenata te je u odnosu na sve druge konzervativne načine liječenja smanjena smrtnost. Ponekad je to posljednja opcija, a u nekim slučajevima radi se i o preemtivnoj transplantaciji. U teoriji zamjena bolesnog organa zdravim zvuči jednostavno, međutim tu je niz čimbenika koji igraju ključnu ulogu u tome hoće li primatelj organizam prihvatiti strano tkivo ili ne. Čovjekov imunski sustav složen je mehanizam u kojem svaka komponenta ima ulogu zaštiti čovjeka od stranih antigena. To se naravno kosi s pojmom transplantacije organa budući da ovdje svjesno želimo uvesti strane antigene u primatelj organizam. Posljedično tome, presađivanje stranog tkiva u tuđi organizam rezultiralo bi naravno odbacivanjem istog. Zato su kliničari morali pronaći način kako bi se zaobišla reakcija odbacivanja transplantata. Ovdje su svoju ulogu pronašli imunosupresivni lijekovi. Kao što i samo ime kaže, njihova je uloga sprječavanje imunološkog odgovora organizma.

1.2. Imunosupresivna terapija

Imunosupresivni lijekovi imaju široku primjenu u medicini. Osim što sprječavaju imunološki odgovor organizma kod stanja gdje je to uzrok same bolesti (kao što su autoimune bolesti), u transplantacijskoj medicini svrha im je spriječiti imunološku reakciju na transplantirani organ (1). Ta reakcija nastaje kao posljedica izlaganja antigena stanicama imunskog sustava. Nakon kaskade reakcija počinju se stvarati citokini. Daljnjom diferencijacijom i proliferacijom doći će do djelovanja na ciljane stanice, a to su T i B limfociti (1). Također, dolazi i do aktivacije T-citotoksičnih limfocita i/ili plazma stanica (1). Posljedica niza ovih reakcija bila bi uništavanje antigena mehanizmima humoralne ili stanične imunosti. Isto tako sprječavaju reakciju transplantata protiv primatelja. Dakle, njihova primjena izrazito je važna budući da sve navedene reakcije mogu biti razlog neuspjeha transplantacije.

Budući da ne postoji jedinstvena formula imunosupresivne terapije, za sprječavanje odbacivanja transplantiranih organa (bubrega, jetre, srca i koštane srži) koriste se slične metode (1). Najčešće će to biti kombinacija nekoliko imunosupresiva.

1.2.1. Takrolimus

Takrolimus je makrociklički laktonlaktanski antibiotik koji je ujedno i inhibitor kalcineurina, fosfataze ovisne o kalciju (1). Važan je specifični immunosupresivni lijek koji je često prvi izbor terapije Zavoda za nefrologiju KBC-a Osijek. Djeluje tako što snižava broj pomagačkih (CD4+) T limfocita te inhibira aktivaciju T limfocita sprječavajući gensku replikaciju za sintezu citokina, osobito IL-2 (1). Takrolimus ne utječe značajno na ukupne imunoglobuline s tim da je moguć pad koncentracije specifičnih antitijela (1).

Često se koristi u kombinaciji sa kortikosteroidima i mikofenolat mofetilom (2).

Kao i svaki lijek, i takrolimus nosi svoje nuspojave. Neke od njih su neurotoksičnost i nefrotoksičnost, alopecija, hipertenzija, hiperlipidemija, poremećaji elektrolita i netolerancija glukoze (3).

1.2.2. Ciklosporin

Ciklosporin specifični je immunosupresiv koji se usprkos laganom izlasku iz upotrebe i dalje primjenjuje u KBC-u Osijek. Po svojoj je građi neutralni ciklički peptid koji se sastoji od 11 aminokiselina. Osim što je topljiv u mastima, kalcineurinski je inhibitor. Kao i takrolimus, inhibira aktivaciju limfocita T tako što će spriječiti stvaranje interleukina-2 (IL-2) te inhibirati vezanje IL-2 na receptore limfocita T (1). To ostvaruje putem aktivnog transporta u stanicu preko receptora. Tako ciklosporin ulazi u stanicu gdje se zatim u citoplazmi veže za protein ciklofilin (1). Kako bi se spriječila sinteza interleukina, kompleks ciklosporin-ciklofilin ulazi u jezgru stanice. U jezgri sprječava transkripciju mRNA pod čijom je kontrolom sinteza interleukina (1).

Nedostatak immunosupresivne terapije kalcineurinskim inhibitorima jest nefrotoksičnost koja je jedan od glavnih uzroka dugotrajnog zatajenja transplantata (4).

Ciklosporin se u serumu najviše veže za eritrocite, čak 50 %. Nešto manje, 10-20 %, veže se za leukocite, a najmanje, 4-9 %, veže se za limfocite. 30-40 % ciklosporina nalazi se u plazmi od kojih je slobodno samo 5 %. Najveću će koncentraciju ciklosporin postići u masnim tkivima (1). To je tako zahvaljujući njegovom svojstvu da se topi u mastima, odnosno liposolubilnosti. Posljedično tome njegova najveća koncentracija nalaziti će se u jetri, gušterači i limfnim čvorovima, a izlučivati će se putem jetre i žuči. Glavni putevi izlučivanja ciklosporina su jetra i žuč (1).

1.2.3. Sirolimus

Sirolimus, poznat još i po starom nazivu rapamicin, makrolidni je antibiotik. Svoje imunosupresivno djelovanje ostvaruje inhibirajući funkciju limfocita T tako što djeluje na enzim koji regulira limfocite T (1). Enzim je dobio naziv po rapamicinu, mTOR (*engl. mammalian target of rapamycin*) (1). Za unutarstanični prijenos signala IL2-interleukinom, enzim mTOR je neophodan (1).

U odnosu na ciklosporin, sirolimus ne djeluje na podskupinu TCD4CD25 regulatorne T-stanice (1). Međutim, pokazao se najučinkovitijim u kombinaciji s ciklosporinom zbog njihovog sinergističkog djelovanja. Time je dobiven jednaki imunosupresivni učinak s time da su korištene manje doze antibiotika te se tako smanjila toksičnost.

1.2.4. Everolimus

Kao i sirolimus, everolimus pokazuje sinergistički učinak u kombinaciji sa ciklosporinom. Everolimus je poboljšana inačica sirolimusa, ali njegov poluživot je kraći i primjenjuje se dva puta dnevno (5). Iako su sirolimus i everolimus manje nefrotoksični i neurotoksični, i dalje uzrokuju više hiperlipemije i mijelotoksičnosti u odnosu na ciklosporin (1). Osim toga, mogu uzrokovati nuspojave kao što su trombocitopenija, anemija, leukopenija, artralgiya, pneumonitis i proljev (5).

1.2.5. Mikofenolatna kiselina

Mikofenolatna kiselina djeluje imunosupresivno tako što blokira djelovanje enzima inozin monofosfat dehidrogenaze (IMPDH). Ovaj korak ograničava brzinu biosinteze purina koja je važan faktor proliferacije i odgovora limfocita T i B (5). Zbog zaustavljene proliferacije limfocita T i B te proliferacije posredovane IL-2, dolazi do smanjenja aloreaktivnog imunološkog odgovora (5). Posljedično dolazi do smanjene proizvodnje antitijela, citotoksičnih T limfocita i drugih efektorskih stanica. Postoje dva derivata mikofenolatne kiseline koji su se pronašli u kliničkoj primjeni. To su mikofenolat mofetil i mikofenolat natrij. Budući da nisu nefrotoksični, često su u primjeni kao imunosupresivi nakon transplantacije bubrega. Smanjuju rizik od zatajenja bubrega. Jedna od nuspojava ovih imunosupresiva jest gastrointestinalna netolerancija stoga se derivat, mikofenolat natrij, proizvodi u obliku tableta obloženih enteričkom bojom koja smanjuje štetne učinke na gastrointestinalni trakt (5).

1.2.6. Kortikosteroidi

Osim prethodno navedenih antibiotika kortikosteroidi također su se našli u primjeni kao imunosupresivi. Ovi nespecifični imunosupresivi svoj imunosupresivni učinak ostvaruju utječući na transkripciju brojnih gena te inhibicijom stvaranja citokina i migracije leukocita (1). Prednost korištenja kortikosteroida je ta što sve stanice s jezgrom imaju receptore za glukokortikoide.

1.3. Ispitivanje bubrežne funkcije

Za ispitivanje funkcije bubrega koriste se razne dijagnostičke metode. Jedna od ključnih dijagnostičkih analiza u kliničkoj nefrologiji za procjenu funkcionalnog stanja bubrega jest mjerenje glomerularne filtracije. Kako je održavanje volumena i sastava izvanstanične tekućine jedna od glavnih uloga bubrega, ova se analiza našla kao rutinska u praksi.

1.3.1. Mjerenje glomerularne filtracije

Glomerularna filtracija kao takva određena je s nekoliko faktora. Jedan od tih faktora jest veličina protoka plazme kroz bubrežni glomerul, zatim propusnost i površina filtracijske membrane te sile na razini glomerularnih kapila koje određuju filtracijski gradijent (1). Kod mjerenja glomerularne filtracije bitna je koncentracija kreatinina. Koncentracija kreatinina obrnuto je proporcionalna vrijednostima glomerularne filtracije. Iz toga razloga pri sumnji na bubrežnu disfunkciju, osim glomerularne filtracije određuju se i proteini u urinu te koncentracija kreatinina, ureje i urata u krvi.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Cilj navedenog istraživanja bio je utvrditi povezanost imunosupresivne terapije s funkcijom bubrežnog presatka. Isto tako, cilj je utvrditi povezanost imunosupresivne terapije s ostalim podacima koji su anamnestički, antropometrijski i laboratorijski podaci transplantiranih bolesnika koji se kontroliraju u transplantacijskoj ambulanti KBC-a Osijek.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ustroj studije

Ova studija ustrojena je kao presječna studija.

3.2. Ispitanici

U ovo su istraživanje bili uključeni transplantiranih pacijenti koji se kontroliraju u transplantacijskoj ambulanti na Zavodu za nefrologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Podatci o transplantiranim pacijentima prikupljeni su redovnim putem na Zavodu za nefrologiju u vlasništvu Kliničkog bolničkog centra Osijek u razdoblju od 1. travnja 2022. do 1. svibnja 2022. godine.

Ukupan broj ispitanika je 175.

3.3. Metode

Podatci transplantiranih pacijenata prikupljeni su pregledom medicinske dokumentacije i bolničkog informatičkog sustava (BIS) sa Zavoda za nefrologiju KBC-a Osijek, u razdoblju od 1. travnja 2022. do 1. svibnja 2022. godine za svakog pojedinog ispitanika. Prikupljeni podaci su podaci o dobi i spolu. Za svakoga ispitanika izdvojeni su anamnestički podaci, antropometrijski podaci i laboratorijski parametri.

3.4. Statističke metode

Kategorijski podaci su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Normalnost raspodjele kontinuiranih varijabli testirana je Shapiro - Wilkovim testom. Zbog raspodjele kontinuiranih varijabli koje ne slijede normalnu razdiobu kontinuirani podaci opisani su medijanom i interkvartilnim rasponom. Razlike numeričkih varijabli između dvije nezavisne skupine testirane su Mann Whitneyevim U testom (uz 95 % interval pouzdanosti). Sve P

vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na $\text{Alpha} = 0,05$. Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 20.026 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2022) i SPSS ver. 23 (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS, Ver. 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 175 bolesnika od kojih je 97 (55,4 %) muškaraca i 78 (44,6 %) žena. Medijan dobi bolesnika je 60 godina, u rasponu od 24 do 79 godina. Indeks tjelesne mase bolesnika kreće se od 17,1 kg/m² do 48,1 kg/m². Prema vrijednostima indeksa tjelesne mase, najviše bolesnika je s prekomjernom tjelesnom masom, njih 65 (37,1 %) bolesnika, dok ih je pretilo 50 (28,6 %) (Tablica 1).

Tablica 1. Dob bolesnika i antropološke mjere

| | Medijan (interkvartilni raspon) | Minimum - maksimum |
|---|------------------------------------|--------------------|
| Dob ispitanika (godine) | 60 (53 – 66) | 24 – 79 |
| Tjelesna masa (kg) | 77 (66 – 92) | 38 – 138 |
| Tjelesna visina (m) | 1,68 (1,61 – 1,77) | 1,45 – 1,95 |
| Indeks tjelesne mase (kg/m ²) | 26,67 (23,94 – 30,74) | 17,1 – 48,1 |
| Uhranjenost [n (%)] | | |
| Pothranjeni | 7 (4) | |
| Normalno uhranjeni | 53 (30,3) | |
| Prekomjerna masa | 65 (37,1) | |
| Pretili | 50 (28,6) | |

Arterijska hipertenzija je najčešći komorbiditet, kod 160 (91,4 %) bolesnika, dok 42 (24 %) bolesnika ima šećernu bolest.

Takrolimus, kao odabir imunosupresivne terapije koristi 85 (48,6 %) bolesnika, ciklosporin njih 66 (37,7 %), everolimus 22 (12,6 %) bolesnika, dok ih manji broj uzima sirolimus ili metilprednizolon. Kombinaciju everolimusa i ciklosporina uzimaju dva (1,1 %) bolesnika, a kombinaciju takrolimusa i everolimusa 4 (2,3 %) bolesnika (Tablica 2).

Tablica 2. Raspodjela bolesnika prema komorbiditetima i imunosupresivnoj terapiji

| | Broj (%) bolesnika |
|---------------------------------|-----------------------|
| Komorbiditeti | |
| Arterijska hipertenzija | 160 (91,4) |
| Šećerna bolest | 42 (24) |
| Imunosupresivni lijekovi | |
| Takrolimus | 85 (48,6) |
| Ciklosporin | 66 (37,7) |
| Everolimus | 22 (12,6) |
| Sirolimus | 6 (3,4) |
| Metilprednizolon | 2 (1,1) |

Akutni infarkt miokarda imalo je 13 (7,4 %) bolesnika, a cerebrovaskularni inzult dva (1,1 %) bolesnika.

Sistolički tlak je u rasponu od 80 do 200 mmHg, a dijastolički od 40 do 110 mmHg. Raspon vrijednosti ukupnog kolesterola je od 2,36 do 11,73, a vrijednosti kreatinina od 48 do 809. Medijan eGFR je 59,9 ml/min/1,73 m², u rasponu od 5,8 do 148,4 ml/min/1,73 m² (Tablica 3).

Tablica 3. Vrijednosti arterijskog tlaka i biokemijski pokazatelji

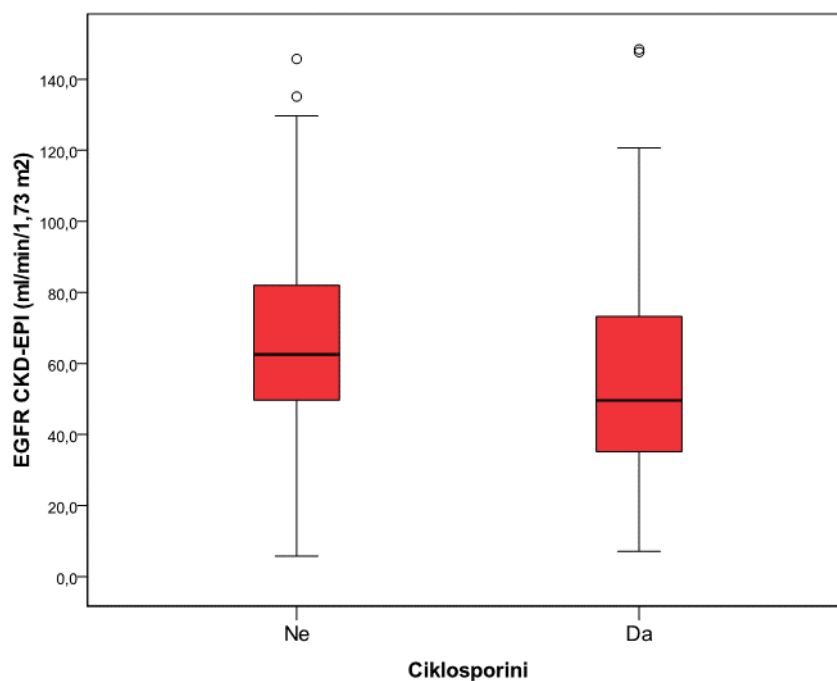
| | Medijan (interkvartilni raspon) | Minimum - maksimum |
|------------------------------------|------------------------------------|--------------------|
| Sistolički tlak [mmHg] | 130 (120 – 140) | 80 – 200 |
| Dijastolički tlak [mmHg] | 80 (80 – 80) | 40 – 110 |
| Kolesterol [mmol/L] | 5,52 (4,58 – 6,59) | 2,36 – 11,73 |
| Kreatinin [μmol/L] | 122 (96 – 153) | 48 – 809 |
| eGFR [ml/min/1,73 m ²] | 59,9 (42,36 – 80,80) | 5,8 – 148,4 |
| Urati | 416,5 (348,8 – 481,5) | 211 - 764 |

Bolesnici koji za imunosupresivnu terapiju uzimaju ciklosporin, imaju značajno niže vrijednosti eGFR, u odnosu na bolesnike koji ga ne uzimaju (Mann Whitney U test, P = 0,02), dok nema značajne razlike u vrijednostima eGFR u odnosu na drugu imunosupresivnu terapiju (Tablica 3).

Tablica 4. Razlike u vrijednostima eGFR (CKD-EPI formula) s obzirom na imunosupresivnu terapiju

| | Medijan (IQR) | | Razlika | 95 % raspon pouzdanosti (CI) | | P* |
|------------------|--|-----------------------|---------|------------------------------|------|-------------|
| | eGFR CKD-EPI s obzirom na imunosupresivnu terapiju | | | Od | Do | |
| | Ne uzima | Uzima | | | | |
| Takrolimus | 56,25 (37,5 – 76,1) | 63 (48,2 – 82,2) | 7,1 | -1,3 | 15,7 | 0,09 |
| Ciklosporin | 62,5 (49,6 – 82,2) | 49,6 (35,2 – 73,2) | -10,6 | -14,9 | -1,6 | 0,02 |
| Everolimus | 58,2 (41,9 – 80,0) | 63,1 (51,5 – 94,0) | 7,5 | -6,2 | 23,3 | 0,28 |
| Sirolimus | 59,9 (42,2 – 81,9) | 63,1 (54,1 – 69,7) | -1,6 | -25,6 | 18,4 | 0,85 |
| Metilprednizolon | 59,9 (42,2 – 80,7) | 70,9 (n = 1) | - | - | - | - |

IQR – interkvartilni raspon; *Mann Whitney U test (Hodges-Lehmannova razlika medijana)



Slika 1. Vrijednosti eGFR s obzirom na ciklosporin kao imunosupresivnu terapiju

5. RASPRAVA

Liječenje pacijenata transplantacijom jedan je od kliničkih zahvata kojemu je svrha bolesni organ zamijeniti zdravim. Problem nastaje zbog potpune suprotnosti imunološkog sustava koji je prirodno „programiran“ kako bi razlikovao vlastito od tuđeg. Imunološki sustav održava jedinstvenost i čuva integritet organizma na način da uklanja sve što je tuđe (1). Uspješnost liječenja transplantacijom uspjela se postići tek kada su se uzele u obzir biološke razlike između davatelja i primatelja (1).

Glavni problem kliničke transplantacije oduvijek je bio kako spriječiti imunološku reakciju primatelja kako ne bi odbacio transplantirani organ. S vremenom je ustanovljeno kako je moguće kontrolirati imunološki odgovor primatelja imunosupresivnom terapijom. Liječenje transplantiranih pacijenata imunosupresivnom terapijom većini je spriječilo odbacivanje transplantata te značajno produljilo život. Imunosupresivne doze lijekova obično su jače u perioperativnom razdoblju i u ranoj posttranslaciji zbog povećanog rizika od odbacivanja na koji utječu brojni čimbenici kao što je očuvanje ozljede transplantata i iznenadna izloženost imunološkog sustava stranim antigenima (5). Kasnije se imunosupresivne doze postupno smanjuju ovisno o funkciji transplantat, kako bi bile prikladne za sprječavanje odbacivanja, ali i izbjegavanje toksičnosti (5).

Jedan od osnovnih problema imunosupresivne terapije jest nemogućnost ciljanog mijenjanja imunološke reakcije odbacivanja kako se ne bi suprimirao imunološki sustav cijelog organizma (1). Tako su zapravo transplantirani pacijenti imunokompromitirane osobe podložne bakterijskim, virusnim i gljivičnim infekcijama. Te infekcije najčešće ne predstavljaju problem zdrave populacije. Međutim, velika su nepogodnost transplantiranih pacijenata, pogotovo u perioperativnom razdoblju (6, 7).

Prema rezultatima našeg istraživanja ustanovili smo kako je imunosupresijski lijek prvog izbora u KBC-u Osijek, Zavoda za nefrologiju, takrolimus. Isto tako, bitno je napomeniti kako je najčešći komorbiditet, kod 160 (91,4 %) bolesnika, arterijska hipertenzija. Ovo je vrlo visok postotak gledajući na to da bi se arterijska hipertenzija bolesnika trebala smanjiti nakon

transplantacije (8). Iz toga možemo zaključiti kako inhibitori kalcineurina, kao što je i takrolimus, značajno povećavaju arterijski tlak. Međutim, prema British Medical Bulletin teško je sa sigurnošću zaključiti povezanost određenih imunosupresiva sa kardiovaskularnim rizikom budući da su u terapijskoj primjeni najčešće kombinacije više imunosupresiva (9).

Ciklosporin, drugi je po redu najčešće korišteni imunosupresivni lijek KBC-a Osijek. Unatoč tome što polako izlazi iz upotrebe i dalje pronalazi svoje mjesto u primjeni u KBC-u Osijek. To je tako zato što su bolesnici koji su i ranije bili na ciklosporinu zbog dobrog odgovora na terapiju ostavljeni su na istoj.

Osim što snižavaju imunološku obranu primatelja transplantata, imunosupresivni lijekovi utječu i na druge organske sustave. Jedna od čestih nuspojava dugotrajnog liječenja inhibitorima kalcineurina jest razvoj kronične bubrežne bolesti (5). S druge strane, inhibitori kalcineurina (takrolimus i ciklosporin) prema ostalim istraživanjima pokazuju smanjenu incidenciju akutnog odbacivanja (10). Također, primjena takrolimusa značajnije smanjuje incidenciju akutnog odbacivanja nego primjena ciklosporina.

Najviše je bolesnika s prekomjernom tjelesnom masom. To se može povezati sa podatkom da čak 24 % bolesnika ima šećernu bolest. Prilikom istraživanja Poormand, zabilježene su komplikacije šećerne bolesti kod 14 % bolesnika (11), a prema istraživanju Soleimani kod 21 % bolesnika (12). Možemo zaključiti kako je incidencija šećerne bolesti u transplantiranih bolesnika jedna od relativno čestih komplikacije. Dapače, studija Akbarzadeh Pasha navodi kako je to druga po redu najučestalija komplikacija bolesnika s bubrežnim presatkom (13).

Bolesnici koji za imunosupresivnu terapiju uzimaju ciklosporin, imaju značajno niže vrijednosti eGFR CKD-EPI, u odnosu na bolesnike koji ga ne uzimaju. S druge strane, ne postoji značajna razlika u vrijednostima eGFR u odnosu na drugu imunosupresivnu terapiju. Rezultat kojeg smo dobili ovim istraživanjem korelira s rezultatima koje su dobili Gatault i suradnici kroz randomiziranu studiju u Francuskoj. Rezultati njihove studije sugeriraju kako transplantirani bolesnici liječeni sirolimusom imaju bolji prosječni eGFR u odnosu na bolesnike liječene ciklosporinom (14). Također, sličnu studiju proveli su Nafar i sur. Njihovi rezultati

govore u prilog tome da bolesnici s transplantiranim bubregom u skupini liječenoj Sirolimusom, četiri godine nakon transplantacije, imaju viši eGFR od skupine liječene ciklosporinom (15). Još jedan primjer je istraživanje provedeno od strane Ghasemi i sur. Prema njihovom istraživanju, eGFR bolesnika liječenih sirolimusom imao je značajno povišene vrijednosti, čak 10 % (16). Međutim, predlažu i mogućnost utjecaja BMI na dozu sirolimusa i činjenica da je u ovom istraživanju BMI kod žena bio veći nego kod muškaraca.

6. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata moguće je zaključiti:

- Imunosupresijski lijek prvog izbora u KBC-u Osijek, Zavoda za nefrologiju, je takrolimus.
- Arterijska hipertenzija je najčešći komorbiditet. Iz toga možemo zaključiti kako inhibitori kalcineurina, kao što je i takrolimus, značajno povećavaju krvni tlak.
- Jedna od najčešćih komplikacija kod transplantiranih bolesnika jest šećerna bolest, čak kod 42 (24 %) bolesnika. To možemo povezati i s činjenicom da je velik broj bolesnika s prekomjernom tjelesnom masom, što dodatno povećava rizik nastanka šećerne bolesti.
- Bolesnici koji za imunosupresivnu terapiju uzimaju ciklosporin, imaju značajno niže vrijednosti eGFR, u odnosu na bolesnike koji ga ne uzimaju. Usprkos tome, ciklosporin i dalje je jedan od najčešće korištenih imunosupresivnih lijekova. Pri korištenju drugih imunosupresivnih lijekova nije pronađena značajna razlika u vrijednostima eGFR.

7. SAŽETAK

Ciljevi istraživanja: Utvrditi povezanost imunosupresivne terapije s funkcijom bubrežnog presatka te s ostalim podacima koji su anamnestički, antropometrijski i laboratorijski podaci transplantiranih bolesnika koji se kontroliraju u transplantacijskoj ambulanti KBC-a Osijek.

Nacrt studije: Presječna studija

Ispitanici i metode: U ovo istraživanje bilo je uključeno 175 transplantiranih pacijenata koji se kontroliraju u transplantacijskoj ambulanti na Zavodu za nefrologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek. Prikupljeni podaci su podaci o dobi i spolu. Za svakoga ispitanika izdvojeni su anamnestički podaci, antropometrijski podaci i laboratorijski parametri koji su prikupljeni pregledom medicinske dokumentacije i bolničkog informatičkog sustava (BIS).

Rezultati: Imunosupresijski lijek prvog izbora u KBC-u Osijek, Zavoda za nefrologiju, je takrolimus. Bolesnici koji za imunosupresivnu terapiju uzimaju ciklosporin, imaju značajno niže vrijednosti eGFR CKD-EPI, u odnosu na bolesnike koji ga ne uzimaju.

Zaključak: Kod bolesnika koji za imunosupresivnu terapiju uzimaju ciklosporin, primjećene su značajno niže vrijednosti eGFR. Ciklosporin je i dalje široko primjenjivani imunosupresivni lijekovi KBC-a Osijek iako je takrolimus najčešća imunosupresivna terapija.

Ključne riječi: eGFR; funkcija bubrežnog presatka; imunosupresivna terapija; takrolimus.

8. SUMMARY

The effect of immunosuppression medication on kidney graft function

Objectives: To determine the connection of immunosuppressive therapy with the kidney graft function alongside other data, which are anamnestic, anthropometric and laboratory data of transplanted patients who are monitored in the transplant clinic of the KBC Osijek.

Study design: Cross-sectional study

Participants and methods: This study included 175 transplant patients who are monitored in the transplant clinic at KBC Osijek, Department of Nephrology. Gathered data contains information about age and gender. For each subject, anamnestic data, anthropometric data and laboratory parameters were extracted, which were collected by reviewing medical records and the hospital information system (BIS).

Results: Tacrolimus is the most frequently used immunosuppressive drug at KBC Osijek, Department of Nephrology. Patients who take cyclosporin for immunosuppressive therapy have significantly lower eGFR CKD-EPI values than patients who do not take them.

Conclusion: Significantly lower eGFR values were observed in patients taking cyclosporin for immunosuppressive therapy. Cyclosporine is still a widely used immunosuppressive drug of KBC Osijek, although tacrolimus is the most common immunosuppressive therapy.

Keywords: eGFR; immunosuppressive therapy; kidney graft function; tacrolimus.

9. LITERATURA

1. Vrhovac, B. i sur. (2008). *Interna medicina*. Zagreb: Naklada Ljevak.

2. Bernhard Banas, Bernhard K. Krämer, Bernd Krüger, Nassim Kamar, Nasrullah Undre, Long-Term Kidney Transplant Outcomes: Role of Prolonged-Release Tacrolimus, *Transplantation Proceedings*, Volume 52, Issue 1, 2020, Pages 102-110, ISSN 0041-1345, <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.11.003>.

3. Kalluri HV, Hardinger KL. Current state of renal transplant immunosuppression: Present and future. *World J Transplant*. 2012 Aug 24;2(4):51-68. doi: 10.5500/wjt.v2.i4.51. PMID: 24175197; PMCID: PMC3782235.

4. Pascual J, del Castillo D, Cabello M, Pallardó L, Grinyó JM, Fernández AM, Brunet M. Interaction between everolimus and tacrolimus in renal transplant recipients: a pharmacokinetic controlled trial. *Transplantation*. 2010 Apr 27;89(8):994-1000. doi: 10.1097/TP.0b013e3181ccd7f2. PMID: 20335831.

5. Girlanda, R. . Complications of Post-Transplant Immunosuppression. In: Andrades, J. A. , editor. *Regenerative Medicine and Tissue Engineering* [Internet]. London: IntechOpen; 2013 [cited 2022 Jun 30]. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/44670> doi: 10.5772/55614

6. Cai S, Chandraker A. Cell therapy in solid organ transplantation. *Curr Gene Ther*. (2019) 19:71–80. doi: 10.2174/1566523219666190603103840

7. Fishman JA. Infection in organ transplantation. *Am J Transplant*. (2017) 17:856–79. doi: 10.1111/ajt.14208

8. Akbar SA, Jafri SZ, Amendola MA, Madrazo BL, Salem R, Bis KG. Complications of renal transplantation. *Radiographics*. 2005 Sep-Oct;25(5):1335-56. doi: 10.1148/rg.255045133. PMID: 16160115.
9. Matthew J. Bottomley, Paul N. Harden, Update on the long-term complications of renal transplantation, *British Medical Bulletin*, Volume 106, Issue 1, June 2013, Pages 117–134, <https://doi.org/10.1093/bmb/ldt012>
10. National Institute for Health and Care Excellence. Immunosuppressive therapy for kidney transplant in adults. Dostupno na adresi: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta481>. Datum pristupa: 05.07.2022.
11. Pourmand MR, Keshtvarz M, Soltan Dallal MM, Talebi M, Bakhtiari R. Urinary tract infection in renal transplant patients in Sina University hospital [In Persian]. *Tehran J Univ Med Sci* . 2014; 71 (2) : 114 -21
12. Soleimani AR, Mianesaz E, Tamadon MR, Mousavi SGA. Evaluation of the relationship between diabetes mellitus and kidney transplantation [In Persian]. *Feyz J Kashan Univ Med Sci*. 2008; 12 (3) : 63 -7
13. Pasha, Abazar & Alijanpour, Shayan & Khafri, Soraya & Basim, Hoshmand & Afshang, Mehran. (2017). Side Effects of Transplant Immunosuppressive Therapy in Post Renal Transplant Recipients, Mazandaran, Northern Iran. *Zahedan Journal of Research in Medical Sciences*. In Press. 10.5812/zjrms.6560.
14. Gatault P, Bertrand D, Büchler M, Colosio C, Hurault de Ligny B, Weestel PF, Rerolle JP, Thierry A, Sayegh J, Moulin B, Snanoudj R, Rivalan J, Heng AE, Sautenet B, Lebranchu Y. Eight-year results of the Spiesser study, a randomized trial comparing de novo sirolimus

and cyclosporine in renal transplantation. *Transpl Int.* 2016 Jan;29(1):41-50. doi: 10.1111/tri.12656. PMID: 26285161.

15. Nafar M, Alipour B, Ahmadpoor P, Pour-Reza-Gholi F, Samadian F, Samavat S, Farhangi S. Sirolimus versus calcineurin inhibitor-based immunosuppressive therapy in kidney transplantation: a 4-year follow-up. *Iran J Kidney Dis.* 2012 Jul;6(4):300-6. PMID: 22797101.

16. Ghasemi G, Shahidi S, Farajzadegan Z, Shahidi S, Mohammadi M. Sirolimus Dose Requirement in Kidney Transplant Recipients in Iran. *Iran J Kidney Dis.* 2020 Dec;14(6):510-516. PMID: 33277457.

10. ŽIVOTOPIS

Osobni podaci:

- Ime i prezime: Petra Utvić
- Rođena: 28.03.2000. godine u Osijeku
- Kućna adresa: Dunavska 44, 31 207 Tenja
- E-mail adresa: petrautvic2000@gmail.com
- Tel: +385993293644

Obrazovanje:

- 2019. - 2022. Preddiplomski sveučilišni studij medicinsko laboratorijska dijagnostika, Medicinski fakultet Osijeku
- 2015. - 2019. III. gimnazija Osijek, u Osijeku
- 2007. - 2015. Osnovna škola Tenja, u Tenji

Ostale aktivnosti:

2021. – članica udruge CMLDSA

