

# Kronična bubrežna bolest u osoba zaraženih HIV-om u skrbi u Klinici za infektivne bolesti u Zagrebu u razdoblju 2012.-2016. godine

---

Stupnišek, Mirjana

Master's thesis / Diplomski rad

2018

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:071681>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-27**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**Studij medicinsko laboratorijske dijagnostike**

**Mirjana Stupnišek**

**KRONIČNA BUBREŽNA BOLEST  
U OSOBA ZARAŽENIH HIV-OM  
U SKRBI U KLINICI ZA INFEKTIVNE  
BOLESTI U ZAGREBU U RAZDOBLJU  
OD 2012. DO 2016. GODINE**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2018.**



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**Studij medicinsko laboratorijske dijagnostike**

**Mirjana Stupnišek**

**KRONIČNA BUBREŽNA BOLEST  
U OSOBA ZARAŽENIH HIV-OM  
U SKRBI U KLINICI ZA INFEKTIVNE  
BOLESTI U ZAGREBU U RAZDOBLJU  
OD 2012. DO 2016. GODINE**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2018.**

Rad je ostvaren u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu.

Mentor rada: prof. dr. sc. Aleksandar Včev, dr. med.

Komentor rada: prof. dr. sc. Josip Begovac, dr. med.

Rad ima 66 listova, 15 tablica i 5 slika.

## **PREDGOVOR**

Na početku ovoga rada želim zahvaliti osobama koje su mi pomogle u njegovoj izradi.

Mentoru prof. dr. sc. Aleksandru Včevu na neizmjernom entuzijazmu, strpljenju, velikoj pomoći i potpori pri izradi ovog rada.

Komentoru prof. dr. sc. Josipu Begovcu na brojnim korisnim savjetima tijekom provođenja istraživanja i dragocjenoj pomoći u statističkoj analizi.

Zahvaljujem i svim dragim prijateljima koji su mi na bilo koji način pomogli u ostvarenju ciljeva, vjerovali u mene i podupirali me u mojim nastojanjima da završim ovaj rad.

I na kraju, najviše zahvaljujem mojoj majci jer bez nje bi izrada ovoga rada, vjerojatno bila nemoguća. Hvala joj na odricanju, ljubavi i svesrdnoj pomoći koju mi je pružala tijekom cijeloga života.

Mirjana Stupnišek

**Audentes deus ipse iuvat.**

*Ovidius, Met.X, 586*

## SADRŽAJ

POPIS KRATICA KORIŠTENIH U RADU .....	II
POPIS TABLICA .....	VI
POPIS SLIKA .....	VIII
<b>1. UVOD .....</b>	<b>1</b>
1.1. Kronična bubrežna bolest .....	1
1.1.1. Definicija kronične bubrežne bolesti .....	1
1.1.2. Laboratorijske metode za procjenu glomerularne funkcije .....	2
1.2. Zaraza HIV-om .....	6
1.2.1. Definicija i klasifikacija zaraze HIV-om .....	6
1.2.2. Epidemiologija HIV-infekcije i AIDS-a .....	9
1.2.3. Antiretrovirusno liječenje .....	11
1.3. Kronična bubrežna bolest i HIV .....	15
<b>2. HIPOTEZA .....</b>	<b>20</b>
<b>3. CILJ ISTRAŽIVANJA .....</b>	<b>21</b>
<b>4. ISPITANICI I METODE .....</b>	<b>22</b>
4.1. Ustroj studije .....	22
4.2. Ispitanici .....	22
4.3. Metode .....	22
4.4. Statističke metode .....	23
<b>5. REZULTATI .....</b>	<b>24</b>
<b>6. RASPRAVA .....</b>	<b>38</b>
<b>7. ZAKLJUČAK .....</b>	<b>43</b>
<b>8. SAŽETAK .....</b>	<b>44</b>
<b>9. SUMMARY .....</b>	<b>45</b>
<b>10. LITERATURA .....</b>	<b>47</b>
<b>11. ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>53</b>

## POPIS KRATICA KORIŠTENIH U RADU (abecednim redom)

3TC	lamivudin
AASK	engl. <i>African-American Study of Kidney Disease and Hypertension</i> )
ABC	abakavir
AIDS	sindrom stečene imunodeficijencije (engl. <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i> )
ART	antiretrovirusna terapija (engl. <i>Antiretroviral Therapy</i> )
ATV	atazanavir
CARI	engl. <i>Caring for Australasians with Renal Impairment</i> )
CCR5	kemokinski koreceptor
CDC	Centar za kontrolu bolesti (engl. <i>Centers for Diseases Control</i> )
CKD	engl. <i>Chronic kidney disease</i>
CKD-EPI	Kolaboracijska procjena na osnovi epidemiologije kronične bubrežne bolesti (engl. <i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i> )
COBI	kobicistat
d4T	stavudin
ddI	didanosin
DHHS	engl. <i>Department of Health and Human Services</i>
DLV	delavirdin
DRV	darunavir
DTG	dolutegravir
EACS	Europsko kliničko društvo za AIDS (engl. <i>European AIDS Clinical Society</i> )
ECDC	Europski centar za prevenciju i kontrolu bolesti (engl. <i>European Centre for Disease Prevention and Control</i> )
EFV	efavirenz
eGFR	procijenjena glomerularna filtracija (engl. <i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i> )
ENF	enfuvirtid
ETV	etravirin



EU/EEA	Europska unija/Europski ekonomski prostor (engl. <i>European Union/ European Economic Area</i> )
EVG	elvitegravir
FI	inhibitor fuzije (engl. <i>Fusion Inhibitor</i> )
FPV	fosamprenavir
FTC	emtricitabin
GC-IDMS	plinska kromatografija s izotopnom dilucijskom masenom spektrometrijom (engl. <i>Gas Chromatography/Isotope Dilution Mass Spectrometry</i> )
GFR	glomerularna filtracija (engl. <i>Glomerular Filtration Rate</i> ).
HAART	vrlo djelotvorno antiretrovirusno liječenje (engl. <i>Highly Active Antiretroviral Therapy</i> )
HBV	hepatitis B virus
HCV	hepatitis C virus
HIV	virus humane imunodeficijencije (engl. <i>Human Immunodeficiency Virus</i> )
IDV	indinavir
IP	inhibitori proteaze
K/DOQI	engl. <i>National Kidney Foundation Disease Outcomes Quality Initiative</i>
KBB	kronična bubrežna bolest
KBZ	kronično bubrežno zatajenje
KDIGO	engl. <i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
LPV	lopinavir
MDRD	Modifikacija dijete u bubrežnoj bolesti (engl. <i>Modification of Diet in Renal Disease</i> )
MSM	spolni odnos između muškaraca
MVC	maravirok
NKDEP	Nacionalni edukacijski program za bubrežne bolesti (engl. <i>National Kidney Disease Education Program</i> )
NNRTI	nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze (engl. <i>Non-Nucleosid Reverse Transcriptase Inhibitor</i> )
NRTI	nukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze (engl. <i>Nucleosid Reverse Transcriptase Inhibitor</i> )

NtRTI	nukleotidni analog - inhibitor reverzne transkriptaze (engl. <i>Nucleotid Reverse Transcriptase Inhibitor</i> )
NVP	nevirapin
PGL	perzistentna generalizirana limfadenopatija
PI	inhibitor proteaze (engl. <i>Protease Inhibitor</i> )
PI/r	inhibitor proteaze farmakološki pojačan ritonaviro
RAL	raltegravir
RNK	ribonukleinska kiselina
RPV	rilpivirin
RTV	ritonavir (ako se koristi kao booster=/r)
SD	standardna devijacija
SIDA	sindrom stečene imunodeficijencije (fran. <i>Syndrome d`immuno-deficience acquise</i> )
SQV	sakvinavir
SZO	Svjetska zdravstvena organizacija
SŽS	središnji živčani sustav
T-20	enfuvirtid
TDF	tenofovir
TPV	tipranavir
UHID	Klinika za infektivne bolesti (engl. <i>University Hospital for Infectious Diseases</i> )
UNAIDS	Združeni program Ujedinjenih naroda za HIV/AIDS (engl. <i>Joint United Nations Programme on HIV/AIDS</i> )
WHO	Svjetska zdravstvena organizacija (engl. <i>World Health Organisation</i> )
ZDV	zidovudin

## Mjerne jedinice

°C	Celzijev stupanj
μg	mikrogram
μL	mikrolitar
g	gram
kg	kilogram
L	litra
m	metar
m <sup>2</sup>	kvadratni metar
min	minuta
mL	mililitar
mm	milimetar
mmHg	milimetar živina stupca

## POPIS TABLICA

<b>Tablica 1.</b>	Klasifikacija kronične bubrežne bolesti (KBB) - procjena stupnja KBB-a prema razini procijenjene glomerularne filtracije (eGFR) .....	2
<b>Tablica 2.</b>	Klasifikacija infekcije HIV-om za adolescente i odrasle iz 1993. godine..	7
<b>Tablica 3.</b>	Kliničke kategorije HIV-infekcije .....	8
<b>Tablica 4.</b>	Skupine, generički nazivi i kratice antiretrovirusnih lijekova za liječenje zaraze HIV-om .....	12
<b>Tablica 5.</b>	Prikaz ispitanika po spolu, mjestu stanovanja, uporabi antiretrovirusne terapije (ART) i pojavi AIDS-indikatorskih bolesti .....	24
<b>Tablica 6.</b>	Prikaz ispitanika u odnosu na HIV viremiju u trenutku određivanja kreatinina po godinama praćenja .....	27
<b>Tablica 7.</b>	Prikaz učestalosti i trendova koinfekcije HBV-om (HBsAg) u HIV-pozitivnih ispitanika tijekom praćenog razdoblja .....	28
<b>Tablica 8.</b>	Prikaz učestalosti i trendova koinfekcije HCV-om u HIV-pozitivnih ispitanika tijekom praćenog razdoblja .....	29
<b>Tablica 9.</b>	Učestalost razvoja AIDS-a u HIV-pozitivnih ispitanika tijekom praćenog razdoblja .....	30
<b>Tablica 10.</b>	Prikaz učestalosti uzimanja antiretrovirusne terapije (ART) u HIV-pozitivnih ispitanika tijekom praćenog razdoblja .....	31
<b>Tablica 11.</b>	Prikaz ispitanika prema najčešće korištenim kombinacijama antiretrovirusne terapije (ART) .....	32

<b>Tablica 12.</b>	Prikaz najčešće korištenih kombinacija antiretrovirusnih lijekova u ispitanika tijekom razdoblja praćenja 2012. – 2016. godine .....	33
<b>Tablica 13.</b>	Prikaz vrijednosti CD4+ limfocita u trenutku određivanja kreatinina, najniže vrijednosti CD4+ limfocita koje su ispitanici u svom životu imali i prosječne dobi ispitanika tijekom razdoblja 2012. – 2016. godine.....	34
<b>Tablica 14.</b>	Podjela ispitanika prema stupnju kronične bubrežne bolesti u promatranom razdoblju 2012. – 2016. godine .....	35
<b>Tablica 15.</b>	Učestalost različitih stupnjeva kronične bubrežne bolesti u odnosu na uzimanje antiretrovirusne terapije (ART) .....	36

## POPIS SLIKA

<b>Slika 1.</b>	Raspodjela HIV-pozitivnih ispitanika prema dobnim skupinama .....	25
<b>Slika 2.</b>	Podjela ispitanika zaraženih HIV-om prema prijavljenom putu prijenosa infekcije .....	26
<b>Slika 3.</b>	Podjela ispitanika prema dijagnozi postavljenoj kod prvog pregleda prema CDC Klasifikaciji infekcije HIV-om za adolescente i odrasle iz 1993. godine .....	26
<b>Slika 4.</b>	Podjela ispitanika prema godini otkrivanja HIV-infekcije .....	28
<b>Slika 5.</b>	Prikaz trendova uporabe antiretrovirusne terapije tijekom godina praćenja ispitanika .....	31

## 1. UVOD

### 1.1. Kronična bubrežna bolest

Kronična bubrežna bolest (KBB) predstavlja jedan od vodećih javnozdravstvenih problema u svijetu (1). KBB je često kliničko stanje sa značajnim neželjenim posljedicama po bolesnika (1, 2). Istraživanja provedena na različitim rasama i u različitim dijelovima svijeta pokazala su da otprilike jedna od 10 odraslih osoba ima neki oblik oštećenja bubrega, a učestalost u populaciji s visokim rizikom je čak do 50 % (2). Smatra se da u dobi  $\geq 70$  godina 20 % ljudi ima KBB 3. – 5. stupnja. Češće se javlja u žena dok se kod muškaraca obično bilježi brža progresija do bubrežnog zatajenja. U razvijenom svijetu prvi uzrok KBB-a je šećerna bolest, na drugom mjestu je arterijska hipertenzija dok su manje učestale upalne bolesti (glomerulonefritis, intersticijski nefritis) te kongenitalna stanja (policistični bubrezi). KBB je posebno važna zbog opterećenja koje donosi cijelom zdravstvenom sustavu, a posebno kada se uzme u obzir povezanost s bolestima kardiovaskularnog i cerebrovaskularnog sustava (3) obzirom da značajno povećavaju pobol i smrtnost ovisno o stadiju kronične insuficijencije bubrega. Rano prepoznavanje KBB-a, posebice u ranim stadijima omogućuje prevenciju progresije KBB-a. Programi ranog prepoznavanja KBB-a sve su više u interesu šire medicinske znanosti osobito vezano uz mogućnosti smanjenja komplikacija i nepotrebnih dodatnih ekonomskih troškova udruženih sa završnim stadijima KBB-a (1).

#### 1.1.1. Definicija kronične bubrežne bolesti

Definicija kronične bubrežne bolesti je dogovorena i podrazumijeva urinarnu ekskreciju albumina  $> 30$  mg/dan i/ili smanjenje funkcije bubrega definirane kao smanjenje procijenjene glomerularne filtracije (eGFR – *engl. Estimated Glomerular Filtration Rate*)  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> u trajanju dužem od tri mjeseca. Osim navedenog prisutno je i oštećenje tkiva bubrega dokazano nekom od slikovnih ili histoloških metoda. Bolesnici s KBB u ranom stadiju gotovo nemaju simptoma. Simptomi se najčešće javljaju u završnom stadiju KBB-a kada se razvije uremija i kada su terapijske mogućnosti značajno smanjene (3).

Bubrežna bolest se razvija tijekom više godina, uključujući dugotrajan latentni period u kojem nema kliničkih simptoma, te može napredovati u kronično bubrežno zatajenje (KBZ) kroz nekoliko stupnjeva. Procjena bubrežne funkcije u tim se stupnjevima vrši mjerenjem

glomerularne filtracije (GFR – engl. *Glomerular Filtration Rate*). Smjernice K/DOQI (engl. *National Kidney Foundation Disease Outcomes Quality Initiative*) i CARI (engl. *Caring for Australasians with Renal Impairment*) (1, 4) podijelile su KBB u pet različitih stupnjeva na temelju vrijednosti GFR: 1. Oštećenje bubrega uz normalnu GFR  $\geq 90$ ; 2. Blago sniženje GFR 60 – 89; 3. Umjereno sniženje GFR 30 – 59 (podpodjela na 3a. i 3b.); 4. Značajno sniženje GFR 15 – 29; 5. Završni stupanj bubrežne bolesti  $< 15$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (Tablica 1.).

**Tablica 1. Klasifikacija kronične bubrežne bolesti (KBB) - procjena stupnja KBB-a prema razini procijenjene glomerularne filtracije (eGFR)**

eGFR stupanj	mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	Bubrežna funkcija
1	$\geq 90$	Normalna
2	60 – 89	Normalna ili blago snižena
3a	45 – 59	Blago do umjereno snižena
3b	30 – 44	Umjereno do značajno snižena
4	15 – 29	Značajno snižena
5	$< 15$ (ili dijaliza)	Završni stupanj/Zatajenje bubrega

Normalan nalaz GFR u mladim odraslim osoba oba spola je oko 125 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Vrijednosti eGFR ispod 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> su patološke i općenito ukazuju na prisutnost KBB-a ako se nalaze tijekom više od 3 mjeseca. Vrijednosti manje od 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ukazuju na zatajenje bubrega. U osoba s vrijednošću eGFR  $> 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> smatra se da je KBB prisutna ako istovremeno postoje dokazi bubrežnog oštećenja (uključujući mikroalbuminuriju, makroalbuminuriju, tvrdokornu glomerularnu hematuriju ili radiološke abnormalnosti bubrega) (1, 2).

### 1.1.2. Laboratorijske metode za procjenu glomerularne funkcije

Medicinsko laboratorijska dijagnostika ima veliku ulogu u pravovremenom postavljanju dijagnoze. Ranom dijagnosticiranju bolesti, ali i prognozi te nadzoru uspješnosti liječenja



uvelike pridonosi poznavanje i odabir odgovarajućih laboratorijskih pretraga kojima se mjere biljezi bubrežne funkcije.

Laboratorijsko praćenje parametara korisno je za rano otkrivanje rizika za KBB. Iako mnogi radovi prikazuju učestalost KBB-a u općoj populaciji, među njima postoje razlike u metodama koje su se koristile za probir opće populacije i procjenu bubrežne funkcije (2, 5). Od velike je važnosti bolest prepoznati u početnom stadiju dok još postoji mogućnost da se zaustavi ili uspori njezino napredovanje. Kasno dijagnosticiranje bolesti može dovesti do zatajenja bubrega kada je jedina terapijska mjera dijaliza ili transplantacija bubrega, ali i do kardiovaskularnih bolesti, te u najgorem slučaju i do prijevremene smrti. Zbog toga se postavljanje dijagnoze, stupnjevanje bolesti i liječenje temelji na biljezima procjene bubrežne funkcije, te je GFR idealan biljeg bubrežne funkcije, kako u zdravlju tako i u bolesti.

U kliničkoj se praksi za mjerenje ukupne bubrežne funkcije najčešće koristi određivanje koncentracije kreatinina u serumu. Kreatinin je metabolit koji se u organizmu stvara iz kreatina ili kreatin fosfata. U mišićima se dnevno 1 – 2 % kreatina spontanom dehidracijom prevede u kreatinin, a intraindividualna razina kreatinina u krvi na dnevnoj bazi obično ostaje nepromijenjena. Nakon sinteze u mišićima, kreatinin se do bubrega prenosi krvlju, a iz bubrega se uglavnom izlučuje glomerularnom filtracijom te je zbog toga vrlo koristan endogeni pokazatelj funkcije glomerula i brzine glomerularne filtracije. Nažalost, na to mjerenje utječu mnogi čimbenici, a ne samo razina bubrežne funkcije, te ono značajno varira ovisno o dobi, spolu i mišićnoj masi. Dnevno izlučivanje kod muškaraca iznosi 1,5 g/dan, a kod žena 1,2 g/dan. Nedovoljna pouzdanost vrijednosti kreatinina prisutna je u sljedećim stanjima: dehidracija, dijetni režim s konzumacijom pretjeranih količina proteina, uporaba kreatinina, pretjerana tjelesna aktivnost, povećana mišićna masa (sportaši), amputacija ekstremiteta, smanjena mišićna masa te visoka životna dob (3). Osim toga, postoje i značajni kalibracijski problemi povezani s mjerenjem kreatinina u serumu koji dovode do razlika u rezultatima među laboratorijima (varijacija do 20 %) (6).

Mjerenje GFR je široko prihvaćeno kao najbolji ukupni pokazatelj bubrežne funkcije (4, 7). Iako se glomerularna filtracija ne može direktno mjeriti, moguće ju je procijeniti iz vrijednosti serumskog kreatinina i tako dobiti procijenjenu glomerularnu filtraciju. Najčešća metoda za procjenu GFR u prošlosti bila je određivanje klirensa kreatinina, ali ta se pretraga pokazala neprikladnom i često netočnom zbog neadekvatnog prikupljanja mokraće te precjenjivanja

GFR zbog tubularnog lučenja kreatinina u bubregu (7). Referentni interval iznosi 100 – 140 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Na vrijednosti mogu utjecati neki biološki čimbenici (starosna dob, diurnalne varijacije, promjena položaja tijela ispitanika, prvi trimestar trudnoće i šećerna bolest), ali i hemoliza, lipemija, hiperbilirubinemija. Ipak, u slučajevima koji ograničavaju uporabu jednadžbe za eGFR (npr. trudnoća, pothranjenost, debljina, bolesti skeletnih mišića, vegetarijanska prehrana, stanja dobnih i konstitucijskih ekstrema, u kliničkim istraživačkim projektima) glomerularnu filtraciju treba procijeniti standardnim klirensom kreatinina (1, 2).

Prema smjernicama međunarodnih, regionalnih i nacionalnih stručnih skupina za ispitivanje bubrežne funkcije preporuča se procjena glomerularne filtracije temeljena na koncentraciji serumskog kreatinina i osnovnih demografskih obilježja (dob, spol, rasa). eGFR se izračunava primjenjujući različite empirijske jednadžbe od kojih su najviše u uporabi MDRD (engl. *Modification of Diet in Renal Disease* - Modifikacija dijeta u bubrežnoj bolesti) (8) i CKD-EPI (engl. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* - Kolaboracijska procjena na osnovi epidemiologije kronične bubrežne bolesti) (1, 9, 10).

MDRD jednadžba ustanovljena je 1999. godine kao rezultat znanstvene studije provedene na 1.628 odraslih ispitanika s KBB-om, od kojih su 983 bili muškog spola (60,38 %), a 645 ženskog spola (39,62 %) i standardizirana je na tjelesnu površinu 1,73 m<sup>2</sup>. Kriteriji uključivanja bolesnika bili su dob od 18 do 70 godina, klirens kreatinina manji od 70 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> i prosječna vrijednost sistoličkog tlaka ≤ 125 mmHg. Zlatni standard podrazumijevao je mjerenje glomerularne filtracije s <sup>125</sup>I-iothalamatom. Srednja vrijednost glomerularne filtracije iznosila je 40 ± 21 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, srednja dob ispitanika bila je 51 ± 13 godina, a srednja tjelesna težina iznosila je 79,6 ± 16,8 kilograma. Serumski kreatinin određivan je kontinuiranom fotometrijskom metodom s alkalnim pikratom (8).

U današnje vrijeme postoje dostupni kompjutorski programi za brzi izračun glomerularne filtracije primjenom MDRD jednadžbe što uvelike olakšava njezinu primjenu. Točnost i primjenjivost MDRD jednadžbe povećana je time što je glomerularna filtracija mjerena direktno klirensom <sup>125</sup>I-iothalamatom u urinu, što je uključena bjelačka i crnačka američka populacija, a istraživanje provedeno na velikom broju ispitanika sa širokim rasponom bubrežnih bolesti te je validirano na drugim, velikim skupinama ispitanika: skupina od 1.775 odraslih osoba u istraživanju AASK (engl. *African-American Study of Kidney Disease and Hypertension*) (11) i istraživanju MDRD „četiri varijable” (12). Kako bi bila u potpunosti

primjenjiva, obvezatno je koristiti istu metodu za kreatinin kao u studiji (kinetička metoda s alkalnim pikratom). Promjena kalibratora prema referentnoj GC – IDMS metodi (engl. *Gas Chromatography/Isotope Dilution Mass Spectrometry* – plinska kromatografija s izotopnom dilucijskom masenom spektrometrijom) zahtijeva prilagodbu matematičke naravi koja se može naći na mrežnim stranicama Nacionalnog edukacijskog programa za bubrežne bolesti (NKDEP – engl. *National Kidney Disease Education Program*), a uvrštenje nekog drugog kalibratora mijenja rezultat i smanjuje točnost, osobito u području normalnog kreatinina bližeg gornjoj granici normalnog intervala (13). Primjena je preporučena za sve odrasle ispitanike osim za one s izrazito nenormalnim kreatininom (ekstremno promijenjena tjelesna ili mišićna masa) te one s neuobičajenim prehranbenim navikama (vegetarijanci).

Rezultat se izražava numerički, a priređen je za granicu odluke za KBB od 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Vrijednosti iznad 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ne iskazuju se posebno nego kao izraz > 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, a niže vrijednosti iznose se kao cijeli brojevi.

CKD – EPI jednadžba iz 2009. godine je prema KDIGO (engl. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) smjernicama preporučena za eGFR u populaciji ≥ 18 godina (1, 2, 9, 10). Ova jednadžba uključuje četiri varijable (koncentracija kreatinina u serumu, dob, spol i rasa) i smatra se prikladnom za opću populaciju te se preporuča za pacijente sa šećernom bolešću zbog veće pouzdanosti posebno kod graničnih vrijednosti eGFR (2, 3, 14, 15).

Preporučeno je da klinički laboratorij izdaje nalaz koji će sadržavati eGFR. Uporaba MDRD i CKD – EPI jednadžbi je podjednaka jer obje, osim kreatinina, u izračun uključuju dob, spol i rasu. Objе jednadžbe su jednako točne u podskupinama s eGFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Jednadžba CKD – EPI pokazala se točnijom u podskupini s eGFR između 60 i 120 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. U svim nejasnim slučajevima kao i kod velikih razlika u pojedinačnim mjerenjima kreatinina preporuča se mjerenje 24-satnog klirensa kreatinina (3). Nažalost, još uvijek nije otkrivena savršena metoda za mjerenje GFR, dakle ona koja bi ukazala na rane promjene bubrežne funkcije i bubrežno oštećenje, istovremeno bila osjetljiva, točna i neinvazivna, te jedinstvena za cijelu populaciju. I dok potraga za nekim novim i boljim biljezima traje, neophodno je slijediti postojeće smjernice za KBB i raditi procjene GFR pomoću preporučenih jednadžbi.

## 1.2. Zaraza HIV-om

Neliječena bolest koju uzrokuje virus humane imunodeficijencije (HIV – engl. *Human Immunodeficiency Virus*) obično neumoljivo napreduje u svih zaraženih ljudi, od asimptomatske bolesti koja se otkriva samo laboratorijskim testovima do stanja potpuno uništena imunskog sustava, što rezultira pojavom sindroma stečene imunodeficijencije (AIDS – engl. *Acquired Immunodeficiency Syndrome*; SIDA – fran. *Syndrome d'immuno-deficience acquise*). Tijekom bolesti uzrokovane HIV-om vidamo različite kliničke sindrome, a antiretrovirusnim liječenjem možemo bitno utjecati na prirodni tijek zaraze HIV-om, spriječiti umnožavanje HIV-a i pojavu oportunističkih bolesti (16).

### 1.2.1. Definicija i klasifikacija zaraze HIV-om

HIV-bolest je kronični progresivni proces koji počinje ulaskom virusa humane imunodeficijencije u krvotok. Ako se infekcija ne liječi, tijekom vremena dolazi do postupnog i neumoljivog oštećenja imunskog sustava, domaćin postaje sve osjetljiviji i na kraju umire zbog komplikacija oportunističkih infekcija i malignoma. AIDS je stanje uznapredovale ili završne faze HIV-bolesti, a očituje se nastupom određenih oportunističkih bolesti koje je definirao Centar za kontrolu bolesti (CDC - engl. *Center for Diseases Control*) u SAD-u (16, 17).

Suvremena povijest AIDS-a počinje 1981. godine pojavom prvih informacija o AIDS-u, kopnici ili sindromu stečene imunodeficijencije. Tada je Centar za kontrolu i prevenciju bolesti u SAD-u objavio podatke o pet bolesnika oboljelih od pneumonije uzrokovane s *Pneumocystis jiroveci* (ranije *P. carinii*) te 26 oboljelih sa znakovima Kaposi sarkoma. Svi oboljeli bili su dotada zdravi homoseksualni muškarci (18).

Ubrzo nakon toga slični simptomi bolesti registrirani su kod intravenskih ovisnika, hemofilicara i osoba koje su dobivale transfuzije krvi. U svibnju 1983. izoliran je virus, uzročnik AIDS-a, a Međunarodna udruga za taksonomiju virusa 1986. god. označila je izolirani virus kao *Human Immunodeficiency Virus* (HIV). Virus pripada obitelji humanih retrovirusa (*Retroviridae*), rodu lentivirusa. Identificirana su dva tipa HIV-a. HIV-1 je dominantan i odgovoran za pandemiju, dok je HIV-2 uglavnom ograničen na prostor zapadne i centralne Afrike (17).

Razdoblje inkubacije virusa različito je i kreće se u širokom rasponu od 2 do 10 godina. Nešto je kraće razdoblje inkubacije kod djece, u odnosu na odrasle osobe. HIV uzrokuje spektar različitih kliničkih sindroma, od akutne infekcije HIV-om preko asimptomatske infekcije do uznapredovale faze infekcije koju nazivamo AIDS (17). Vrlo značajni laboratorijski pokazatelji u praćenju osoba zaraženih HIV-om su: broj CD4+ limfocita T, kao specifični pokazatelj stanične imunosti i razvoja simptomatske HIV-infekcije i AIDS-a, te broj kopija HIV RNK u plazmi koji može pretkazati napredovanje bolesti i važan je praćenju učinka liječenja HIV-infekcije (16, 17).

Klasifikacija CDC-a iz Atlante, SAD (19) potječe iz 1993. godine te definira tri razine CD4+ limfocita T i kliničke kategorije A, B i C (Tablica 2.). Kliničku kategoriju A čine oboljeli s asimptomatskom HIV infekcijom, perzistentnom generaliziranom limfadenopatijom te akutnom primarnom HIV infekcijom. Kategorija B obuhvaća klinička stanja koja nisu A ni C, a kategorija C indikatorske bolesti AIDS-a (Tablica 3.). Za određivanje kategorije dovoljno je jedno određivanje CD4+ limfocita T. Kada bolesnika klasificiramo u neku kategoriju, u slučaju poboljšanja nema reklasifikacije u bolju kategoriju. CDC definira AIDS kao stanja u kategorijama A3, B3, C1, C2 i C3, za razliku od Europskog centra za epidemiološko praćenje AIDS-a koji nije prihvatio biološki kriterij (razinu CD4+ limfocita T) u definiranju AIDS-a te se u epidemiološkom smislu AIDS u Europi definira kategorijama C1, C2 i C3 (17).

**Tablica 2. Klasifikacija infekcije HIV-om za adolescente i odrasle iz 1993. godine**

CD4+ limfociti T		Kliničke kategorije*		
broj/ $\mu$ L	%	A	B	C
$\geq 500$	$> 29$	A1	B1	C1
200 – 499	14 – 28	A2	B2	C2
$< 200$	$< 14$	A3	B3	C3

CDC (engl. *Center for Diseases Control*) definira AIDS kategorijama A3, B3, C1, C2 i C3; europska definicija AIDS-a uključuje kategorije C1, C2 i C3

\* Pogledati Tablicu 3. s kliničkim definicijama kategorija

Tablica 3. Kliničke kategorije HIV-infekcije\*

Klinička kategorija A <sup>(1)</sup>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Asimptomatska HIV-infekcija</li> <li>2. Perzistentna generalizirana limfadenopatija (PGL)</li> <li>3. Akutna (primarna) HIV-infekcija</li> </ol> <p>-----</p> <p><sup>(1)</sup>Klinička kategorija A sadržava jedno ili više navedenih stanja u adolescenata ili u odrasle osobe (&gt; 13 godina) s dokumentiranom infekcijom HIV-om. Stanja navedena u B i C moraju biti isključena.</p>
Klinička kategorija B <sup>(2)</sup>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bacilarna angiomatoza</li> <li>2. Kandidoza, orofaringealna</li> <li>3. Kandidoza, vulvovaginalna; perzistirajuća, učestala ili koja slabo odgovara na liječenje</li> <li>4. Cervikalna displazija (umjerena do teška)/karcinom <i>in situ</i></li> <li>5. Opći simptomi, npr. vrućica <math>\geq 38,5^{\circ}\text{C}</math> ili proljev trajanja &gt; 1 mjesec</li> <li>6. Oralna vlasasta leukoplakija</li> <li>7. Herpes zoster, koji zahvaća &gt; 1 dermatoma ili &gt; 2 epizode</li> <li>8. Idiopatska trombocitopenična purpura</li> <li>9. Listerioza</li> <li>10. Upalna bolest zdjelice, osobito komplicirana tuboovarijalnim apscesom</li> <li>11. Periferna neuropatija</li> </ol> <p>-----</p> <p><sup>(2)</sup>Klinička kategorija B sastoji se od simptomatskih stanja u HIV-om inficiranih stanja u adolescenata i odraslih osoba (&gt; 13 godina) koja nisu uključena u stanja navedena u kliničkoj kategoriji C; lista nije konačna; kategorija B je nadređena kategoriji A; tako osoba jednom klasificirana u kategoriju B (ako nije progredirala u kategoriju C), i kada je asimptomatska, zadržava status kategorije B</p>
Klinička kategorija C <sup>(3)</sup>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kandidijaza bronha, traheje ili pluća</li> <li>2. Kandidijaza ezofagusa</li> <li>3. Karcinom cerviksa (invazivni)</li> <li>4. <i>Coccidiomycosis</i>, diseminirana ili ekstrapulmonalna</li> <li>5. <i>Cryptococcosis</i>, ekstrapulmonalna</li> <li>6. Kriptosporidioza, kronična crijevna (trajanja &gt; 1 mjesec)</li> </ol>

7. Citomegalovirusna bolest (osim jetre, slezene i limfnih čvorova)
8. Citomegalovirusni retinitis (s gubitkom vida)
9. HIV-encefalopatija
10. *Herpes simplex*: kronični ulkus(i) (trajanja > 1 mjesec) ili bronhitis, pneumonitis ili ezofagitis
11. Histoplazmoza, diseminirana ili ekstrapulmonalna
12. Izosporioza, kronična crijevna (trajanja > 1 mjesec)
13. Kaposijev sarkom
14. Burkittov limfom (ili istovrijedan naziv)
15. Limfom, imunoblastični (ili istovrijedan naziv)
16. Limfom, primarni SŽS-a
17. *Mycobacterium tuberculosis* (plućna† ili ekstrapulmonalna)
18. *Mycobacterium avium* kompleks ili *M.kansasii*, diseminirana ili ekstrapulmonalna
19. *Mycobacterium*, drugi ili nedefinirani rodovi, diseminirana ili ekstrapulmonalna
20. Pneumonija uzrokovana s *Pneumocystis jiroveci* (prije *P. carinii*)
21. Bakterijska pneumonija, recidivirajuća†
22. Progresivna multifokalna leukoencefalopatija
23. *Salmonella septicaemia* (recidivirajuća)
24. Toksoplazmoza mozga
25. Sindrom propadanja uzrokovan HIV-om

-----  
<sup>(3)</sup>AIDS-indikatorske bolesti

\*Kliničke kategorije definirao je CDC (engl. *Centers for Disease Control*) 1993. godine  
 †Pridodano popisu nakon obnovljene i proširene definicije AIDS-a.

### 1.2.2. Epidemiologija HIV-infekcije i AIDS-a

Prema procjenama Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) i UNAIDS-a (engl. *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS*), u svijetu je 2017. godine s HIV-infekcijom živjelo 36,9 milijuna ljudi, od čega je bilo 1,8 milijuna novih slučajeva zaraze HIV-om, a 940.000 ljudi je umrlo od posljedica AIDS-a. Antiretrovirusnu terapiju (ART – engl. *Antiretroviral Therapy*) dobivalo je 21,7 milijuna osoba zaraženih HIV-om što je povećanje u odnosu na 2016. za 2,3 milijuna (20). Za usporebu, u svijetu je 2015. godine s HIV infekcijom živjelo 36,7 milijuna

ljudi, od čega je bilo 2,1 milijuna novih slučajeva zaraze HIV-om, a 1,1 milijun ljudi je umrlo od posljedica AIDS-a (21).

Prema podacima Europskog centra za prevenciju i kontrolu bolesti (ECDC/WHO) 2016. godine je u 31 zemlji Europske Unije (EU/EEA – engl. *European Union and European Economic Area*) ukupno zabilježeno 29.444 novih slučajeva zaraze HIV-om i AIDS-a (5,9/100.000 stanovnika). Spolni odnos između muškaraca (MSM) je i dalje najčešći prijavljeni put prijenosa (40,1 %) među svim dijagnozama HIV infekcije i AIDS-a u EU/EEA, slijedi ga spolni odnos između žene i muškarca (32,3 %), put prijenosa injektiranjem droga čini 3,6 %, prijenos s zaražene majke na dijete 0,5 %, dok je u 23,2 % slučajeva put prijenosa nepoznat. Četrdeset posto dijagnosticiranih u EU/EEA u 2016. godini bili su migranti (definirano prema zemlji porijekla različitoj od zemlje postavljanja dijagnoze), međutim podaci se jako razlikuju: od 80 % slučajeva u Švedskoj do manje od 5 % slučajeva u Bugarskoj, Latviji, Litvi, Poljskoj i Rumunjskoj (22). Za usporedbu, 2015. godine je u 31 zemlje EU/EEA ukupno bilo zabilježeno 29.747 novih slučajeva zaraze HIV-om i AIDS-a (6,3/100.000 stanovnika). Najčešći prijavljeni put prijenosa je bio MSM (42 %), slijedio je spolni odnos između žene i muškarca (32 %), dok je put prijenosa injektiranjem droga činio 4 % (21).

Posljednjih se godina u Hrvatskoj bilježi porast novodijagnosticiranih slučajeva među muškarcima koji prakticiraju spolni odnos s osobama istog ili oba spola i njihov je udio sve veći, a slično je i u zemljama EU/EEA (porast od 33 % u odnosu na 2004. godinu). Prema podacima Registra za HIV/AIDS Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, u razdoblju od 1985. do kraja 2016. godine je zabilježeno ukupno 1.433 osoba kojima je dijagnosticirana infekcija HIV-om, od čega je 480 oboljelo od AIDS-a, a 254 umrlo. Od ukupno 1.433 zabilježena slučaja HIV-a/AIDS-a, 88 % (1.257) su muškarci, a 12 % (176) žene. Najveći broj zaraza HIV-om (53 %) se dijagnosticira u dobnim skupinama od 25 do 39 godina, a raspodjela prema vjerojatnom putu prijenosa pokazuje da se najveći broj oboljelih zarazio nezaštićenim spolnim odnosom (89 %). Najčešći prijavljeni put prijenosa je spolni odnos između muškaraca (63,6 %), heteroseksualni odnos (25,8 %), injektiranje droga 5,1 %, vertikalni prijenos (sa zaražene majke na dijete) 1,2 %, oboljeli od hemofilije 1 %, primanje zaraženih krvnih preparata 0,1 %, a u 3,2 % slučajeva put prijenosa je nepoznat (21).

Novi slučajevi zaraze HIV-om u Hrvatskoj pokazuju blagi trend porasta pojavnosti posljednjih nekoliko godina, sa stabilnim trendom oboljelih i umrlih od AIDS-a, što se



objašnjava uspješnijim ranijim otkrivanjem infekcije te dostupnošću ART-a. Hrvatska se svrstava među zemlje s niskom učestalošću HIV-infekcije, prosječno bilježi 95 novodijagnosticiranih slučajeva zaraze HIV-om godišnje (stopa 21/1.000.000 stanovnika). U 2016. godini je u Hrvatskoj zabilježeno 109 novih slučajeva infekcije HIV-om i AIDS-a. Iako se postotak novootkrivenih HIV-pozitivnih osoba koje imaju i AIDS smanjuje u odnosu na ukupan broj novootkrivenih zaraza HIV-om, još uvijek zabrinjava to što se dio zaraza HIV-om otkrije u kasnom stadiju HIV infekcije ili kad je zaražena osoba već oboljela od AIDS-a (21).

### 1.2.3. Antiretrovirusno liječenje

Antiretrovirusni lijekovi uspješno inhibiraju pojedine faze ciklusa HIV-a, ali ne mogu eradicirati virus. Spoznaje o liječenju HIV-infekcije napreduju velikom brzinom stoga smo posljednjih godina bili svjedoci značajnih promjena u koncepciji liječenja, od početne monoterapije do današnje kombinacije lijekova. Smatra se da je stalno umnožavanje virusa glavni pokretač napredovanja HIV-bolesti. Usvojeno je načelo vrlo djelotvornog antiretrovirusnog liječenja (HAART – engl. *Highly Active Antiretroviral Therapy*) koje je definirano kombinacijom lijekova koja vrlo vjerojatno može suzbiti umnožavanje HIV-a na manje od 50 kopija/mL plazme u prethodno ne liječenih osoba (16).

HAART terapija predstavljena je 1995. godine i bez sumnje je promijenila tijek bolesti i produljila život zaraženih osoba. Terapija se sastojala od istodobnog uzimanja tri lijeka iz različitih skupina, pa je poznata i kao trojna terapija. Danas raspolažemo s više skupina lijekova: inhibitori ulaska virusa u stanicu (inhibitor fuzije i inhibitor kemokinskog koreceptora CCR5), analozi nukleozida, jedan analog nukleotida, nenukleozidni analozi, inhibitori proteaze i jedan inhibitor integraze (Tablica 4.). Analozi nukleozida, nukleotida i nenukleozidni analozi inhibiraju reverznu transkriptazu. Inhibitori proteaze vežu se za aktivno mjesto virusne proteaze. Taj enzim cijepa poliprotein u funkcionalne proteine i virusne enzime. Inhibicija virusne proteaze dovodi do stvaranja nezrelih virusnih čestica. U početnim kombinacijama je uobičajeno primijeniti dva lijeka iz skupine analoga nukleozida/nukleotida i jedan nenukleozidni analog ili inhibitor proteaze (16, 17, 23).

**Tablica 4. Skupine, generički nazivi i kratice antiretrovirusnih lijekova za liječenje zaraze HIV-om**

<b>ANTIRETROVIRUSNI LIJEKOVI (generički nazivi i kratice)</b>	
<b>Nukleozidni analozi inhibitori reverzne transkriptaze (NRTI)</b>	
abakavir	ABC
didanozin	ddI
emtricitabin	FTC
lamivudin	3TC
stavudin	d4T
zidovudin	ZDV, AZT
<b>Nukleotidni analog inhibitor reverzne transkriptaze (NtRTI)</b>	
tenofovir	TDF
<b>Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI)</b>	
efavirenz	EFV
nevirapin	NVP
<b>Inhibitori proteaze (IP)</b>	
amprenavir	APV
atazanavir	ATV
fosamprenavir	fAPV
indinavir	IDV
lopinavir/ritonavir	LPV/r
nelfinavir	NFV
ritonavir	RTV
sakvinavir	SQV
tipranavir	TPV
darunavir	DRV

<b>Inhibitori fuzije</b>	
enfuvirtid	T-20
<b>Inhibitor receptora CCR5</b>	
maravirok	MVC
<b>Inhibitor integraze</b>	
raltegravir	RAL

Ekspertne skupine koje se bave problematikom liječenja HIV-infekcije, EACS (engl. *European AIDS Clinical Society*), DHHS (engl. *Department of Health and Human Services*), kao i SZO redovito se sastaju i obnavljaju smjernice za antiretrovirusno liječenje. Smjernice sadrže upute kada započeti liječenje, kako odabrati odgovarajuću kombinaciju lijekova, kada promijeniti režim liječenja, kada prekinuti liječenje, kao i upute za primjenu lijekova u određenih skupina bolesnika (npr. žena i djece).

Sukladno smjernicama SZO iz 2013. godine prioritetno je započeti liječenje u osoba s izraženijom imunodeficijencijom (SZO klinički stupanj 3 ili 4) i u osoba koje imaju manje od 350 CD4+ limfocita T u  $\mu\text{L}$  krvi. Liječenje treba započeti u osoba koje imaju broj CD4+ limfocita T između 350 i 500 u  $\mu\text{L}$  krvi bez obzira na klinički stupanj bolesti prema SZO. Liječenje treba započeti i u svih osoba s HIV-infekcijom bez obzira na klinički stupanj bolesti ili broj CD4+ limfocita T u situacijama aktivne tuberkuloze, infekcije virusom hepatitisa B i u serodiskordantnih parova zbog prevalencije zaraze HIV-om u nezaražene osobe. Početno liječenje treba sadržavati kombinaciju dva analoga nukleozida(tida) i jedan nenukleozidni analog:

- TDF + 3TC (ili FTC) + EFV kao fiksna kombinacija se preporuča
- Ako je kombinacija TDF + 3TC (ili FTC) + EFV kontraindicirana ili nije dostupna preporuča se jedna od sljedećih mogućnosti:
  - TDF + 3TC + EFV
  - TDF + 3TC + NVP
  - TDF + 3TC (ili FTC) + NVP
- Treba prekinuti korištenje d4T u početnom liječenju zbog njegove toksičnosti (23).

Smjernice DHHS iz 2013. godine su u preporuke o početnom antiretrovirusnom liječenju uključile i inhibitore integraze stoga su kombinacije izbora za početno liječenje sljedeće:

- EFV/TDF/FTC
- ATV/r + TDF/FTC
- DRV/r + TDF/FTC
- raltegravir/tenofovir/emtricitabin
- elvitegravir/cobicistat/tenofovir/emtricitabin
- dolutegravir/abacavir/lamivudin
- dolutegravir/tenofovir/emtricitabin (23).

Prema smjernicama EACS iz 2013. lijekovi prvog izbora za početno liječenje su:

- Kombinacije izbora:
  - NNRTI (EFV ili RVP) + NRTI (ABC/3TC ili TDF/FTC)
  - Ritonavirom pojačan IP (ATV/r ili DRV/r) + NRTI (ABC/3TC ili TDF/FTC)
  - Inhibitor integraze (RAL) + NRTI (TDF/FTC)
- Ostale moguće kombinacije:
  - FPV/r, LPV/r, SQV/r
  - NVP
  - NNRT
  - NRTI
  - TDF/3TC, ZDV/3TC
  - ddI/3TC ili ddI/FTC
  - Maravirok (23).

Broj antiretrovirusnih lijekova se tijekom godina povećao tako da su u Hrvatskoj postajali dostupni nukleozidni analozi i njihove fiksne kombinacije (zidovudin, lamivudin, zidovudin/lamivudin, stavudin, didanozin, abakavir, abakavir/lamivudin i tenofovir/emtricitabin), nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (nevirapin, efavirenz, rilpivirin u fiksnoj kombinaciji s tenofovirom i emtricitabinom), inhibitori proteaze (indinavir, ritonavir, lopinavir/ritonavir, darunavir), inhibitor kemokinskog receptora CCR5 (maravirok) i inhibitori integraze (raltegravir, dolutegravir i fiksna kombinacija abakavir/lamivudin/dolutegravir).

Cilj primjene antiretrovirusnih lijekova smanjenje je broja virusnih kopija u perifernoj krvi, poboljšanje kvalitete života bolesnika, produženje životnog vijeka i smanjenje smrtnosti u zaraženih osoba. Uspješno liječenje rezultira supresijom virusne replikacije što za posljedicu ima smanjenje HIV RNK na manje od 50 kopija/mL.

Antiretrovirusna terapija (ART) je u Hrvatskoj dostupna i besplatna za oboljele od 1998. godine. Liječenje zaraze HIV-om u Hrvatskoj je prema parametrima preživljenja i zadržavanja u skrbi dobro i uspješno, čime se poboljšava prognoza i kvaliteta života oboljelih te pomaže u sprječavanju prijenosa infekcije HIV-om na druge ljude.

U Hrvatskoj su 2017. bile dostupne i fiksne kombinacije antiretrovirusnih lijekova: generičke kombinacije zidovudin/lamivudin (Combivir), abakavir/lamivudin (Kivexa), tenofovir DF/emtricitabin (Truvada) te tri pripravka s kompletnom kombinacijom u jednoj tableti, Eviplera (rilpivirin/emtricitabin/tenofovir DF), Genvoya (elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovir DF) i Triumeq (dolutegravir/lamivudin/abakavir) (24).

Antiretrovirusno liječenje i skrb za HIV/AIDS bolesnike trebaju biti individualizirani. Iako ART ima mnoge dobre strane, može izazvati i vrlo ozbiljne, ponekad i smrtonosne nuspojave ili neželjene interakcije s drugim lijekovima. Značajan problem predstavlja i virusna rezistencija na ART. Ozbiljne nuspojave antiretrovirusnih lijekova mogu se utvrditi laboratorijskim testiranjem krvi čak i prije pojave simptoma. Zbog toga je potrebno redovito pratiti svakog HIV-pozitivnog bolesnika, i to ne samo klinički, već i odgovarajućim laboratorijskim testovima, posebice kada započinje liječenje novom kombinacijom lijekova ili se uoče simptomi bolesti.

### **1.3. Kronična bubrežna bolest i HIV**

Brojni radovi prikazuju učestalost KBB-a u općoj populaciji, ali među njima postoje razlike u metodama koje su se koristile za probir opće populacije i procjenu bubrežne funkcije (1-15). Kasno prepoznavanje i dijagnosticiranje bolesti dovodi do zatajenja bubrega, u slučaju kojeg je jedina moguća terapijska mjera dijaliza ili transplantacija bubrega. Zbog toga je od iznimne važnosti prepoznati bolest u ranom stadiju kada je moguće zaustaviti ili usporiti njezino napredovanje.

Antiretrovirusna terapija je izrazito smanjila smrtnost povezanu s AIDS-om i oportunističkim bolestima, što je rezultiralo produženim preživljavanjem osoba zaraženih HIV-om. Čimbenici rizika povezani s KBB-om u osoba zaraženih HIV-om su starenje, hipertenzija, dijabetes melitus, ko-infekcije s virusom hepatitisa B i C, mali broj CD4+ limfocita T, duljina trajanja HIV-infekcije i visoka HIV viremija. Osim toga, zaraza HIV-om povezana je s oštećenjem bubrežne funkcije uključujući HIV-nefropatiju, bolest imunih kompleksa, trombotičku mikroangiopatiju, ali i oštećenje uzrokovano lijekovima. Kliničko iskustvo pokazalo je da osobe zaražene HIV-om često imaju jedan ili više istodobnih čimbenika rizika za KBB, stoga je potrebno pratiti njihove kumulativne učinke na razvoj bolesti. Objavljeni rezultati studija (25 - 36) ukazuju na brojna provedena istraživanja.

Akutno zatajenje bubrega se češće pojavljuje u osoba zaraženih HIV-om u odnosu na HIV-negativne osobe. Uzroci akutnog zatajenja su najčešće povezani s uobičajenim rizičnim čimbenicima (dob, dijabetes, rasa, pre-egzistentne bubrežne bolesti). Kronično bubrežno zatajenje također je povezano s uobičajenim rizičnim čimbenicima (dob, hipertenzija, dijabetes) ali i s pojedinim antiretrovirusnim lijekovima (tenofovir, indinavir). Istraživanje objavljeno 2014. godine pokazalo je da HIV-pozitivne osobe na ART-u tenofovirom ili atazanavirom s ritonavirovom su 24 mjeseca nakon razvoja kroničnog bubrežnog zatajenja imale lošije rezultate eGFR u usporedbi s onima koji nisu bili izloženi navednoj kombinaciji. Starija dob, hipertenzija, razvoj kroničnog bubrežnog zatajenja i dijabetes bili su povezani s lošijim rezultatima eGFR-a. Osobe koje su prekinule s uzimanjem tenofovira tijekom 12 – 24 mjeseca ili atazanavira s ritonavirovom više od 12 mjeseci imale su slične eGFR ishode kao osobe koje nisu bile izložene ovim antiretrovirusnim lijekovima, što upućuje na to da se oštećenja eGFR-a povezana s ART-om mogu zaustaviti ili preokrenuti nakon prestanka njihovog uzimanja (27). HIV-pozitivne bolesnike moguće je liječiti hemodijalizom, peritonejskom dijalizom, a mogu biti i kandidati za transplantaciju bubrega. Istraživanjem skupine EuroSIDA nađena je prevalencija završne faze bubrežnog zatajenja od 0,5 % (30). Od 122 bolesnika s završnom fazom u 96 se primjenjivala dijaliza, a 26 je imalo transplaniran bubreg. Najčešći uzrok bila je HIV-nefropatija ili drugi oblici glomerulonefritisa.

ART-om uzrokovano smanjenje bubrežne funkcije uočeno je kod uporabe nekih nukleozidnih analoga, tenofovira i inhibitora proteaze među kojima su indinavir i atazanavir. Prevalencija KBB-a među HIV-pozitivnim osobama ( $GFR < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) varira od 3,5 % u Europi do 9,7 % u SAD-u i Japanu. Gotovo 30 % osoba s HIV-om je zaraženo i s HCV-om (31).

Uloga aktivne replikacije virusa hepatitisa C u KBB-u nije razjašnjena. U usporedbi s HIV-pozitivnim HCV seronegativnim osobama, HCV viremične i HCV aviremične osobe bile su pod povećanim rizikom za razvoj umjerene i uznapredovale KBB (32).

Istraživanje prevalencije provedeno u Hrvatskoj pokazalo je nisku razinu HIV epidemije i značajnu HCV epidemiju među korisnicima droga u Zagrebu (HIV: 0,2 %, HCV: 29,1 %), Splitu (HIV: 0,3 %, HCV: 38,3 %) i Rijeci (HIV: 0,2 %, HCV: 31,5 %). Prisustvo visokorizičnog injeciranja droga i seksualnog ponašanja ukazuje na potrebu sveobuhvatnog pristupa, povećanje testiranja na HIV i HCV te uključenje u zdravstvenu skrb i liječenje za one s pozitivnim nalazom, povećanje dostupnosti i distribucije sterilne opreme za injektiranje (uvođenje programa u zatvore) kao i nastavak preventivnih programa koji trebaju biti integrirani (33).

Tenofovir disoproxil fumarate (TDF, tenofovir) je antiretrovirusni lijek najčešće uključen u antiretrovirusno-induciranu nefrotoksičnost. Najčešći čimbenici rizika su komorbidna hipertenzija, dijabetes, HIV-om povezana bolest bubrega, hepatitis B ili C koinfekcija i TDF u kombinaciji s inhibitorom proteaze potaknutom ritonavrirom. Navedni zajednički uvjeti bili su prioritetni u studiji objavljenj 2018. godine. Rađen je probir eGFR, te korišteni abacavir, prilagođena doza TDF-a, zidovudin ili stavudin kao alternativa punoj dozi TDF-a. Ukoliko postoji brzi pad funkcije bubrega (pad eGFR za više od 25 % i smanjenje na < 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> od osnovne funkcije), ili postoji novi nastanak ili pogoršanje proteinurije ili albuminurije, kliničari bi trebali revidirati ART i druge potencijalno nefrotoksične lijekove i komorbiditete te provesti daljnja ispitivanja ukoliko je indicirano. Ukoliko se funkcija bubrega ne poboljšava nakon rješavanja reverzibilnih uzroka zatajenja bubrega, tada je potrebno upućivanje nefrologu. U slučaju teške KBB, preporučuje se planiranje renalne nadomjesne terapije. Tenofovir alafenamid, prolijevak tenofovira, pokazuje manju toksičnost na bubrezima i vjerojatno će u budućnosti zamijeniti TDF (34).

U studiji iz 2008. godine uspoređeni su rezultati procijenjenog pada bubrežne funkcije u 146 osoba zaraženih HIV-om tipa 1 koji su primali kombinacije lijekova: TDF + PI/r (n = 51), TDF + NNRTI (n = 29) i kombinaciju bez TDF-a (n = 66). Mjerene su koncentracije tenofovira u plazmi, a razine klirensa kreatinina su procijenjene upotrebom jednadžbi Cockcroft – Gault i MDRD. Rezultati su pokazali da je liječenje s kombinacijom TDF + PI/r

bilo je povezano s većim padom funkcije bubrega tijekom 48 tjedana u usporedbi liječenjem temeljenim na kombinaciji TDF + NNRTI (35).

Mocroft i suradnici su 2010. godine objavili rezultate studije (28) u kojoj su također istražili dugotrajnu izloženost specifičnim antiretrovirusnim lijekovima i razvoj KBB-a. U studiju su uključili 6.843 HIV-pozitivne osobe od kojih je 225 (3,3 %) razvilo KBB. Povećana izloženost tenofoviru, indinaviru i atazanaviru bila je povezana s većom incidencijom KBB-a, rezultati za lopinavir/r imali su graničnu statističku značajnost, dok drugi antiretrovirusni lijekovi nisu bili povezani s povećanim incidencijom KBB-a.

Uvođenjem kombinirane aktivne antiretrovirusne terapije i poboljšanjem preživljavanja u HIV-pozitivnih bolesnika, degenerativne bolesti i toksičnost lijekova predstavljaju najveći problem. Jedno od istraživanja prikazalo je učestalost snižene GFR i povezanih čimbenika rizika u skupini HIV-pozitivnih bolesnika u zemljama srednjeg ekonomskog statusa (*middle-income country*) u kojima je kao i u zemljama s visokim prihodima, KBB najučestaliji oblik bubrežne bolesti u osoba zaraženih HIV-om u proučavanom okruženju. Rizični čimbenici povezani s smanjenom glomerularnom filtracijom bili su različiti i odnosili su se na čimbenike vezane uz virus, kao i na degenerativne i nefrotoksične čimbenike. Unatoč potencijalu nefrotoksičnosti koja se povezuje s nekim antiretrovirusnim lijekovima, pojava uznapredovale KBB ostaje vrlo rijetka ukoliko se proučava u kratkom razdoblju (29).

Studija rađena u Tajlandu (36) usporedila je skupine ispitanika te ukazala na malo, ali značajno smanjenje vrijednosti klirensa kreatinina i GFR-a u tenofovirnoj skupini u usporedbi s placebo. Rezultati sugeriraju da se početnom procjenom bubrežne funkcije i rutinskim praćenjem klirensa kreatinina tijekom *follow-up* razdoblja, tenofovir može sigurno koristiti za profilaksu HIV ekspozicije.

Oštećenje funkcije bubrega i KBB važno su zdravstveno pitanje i za HIV-pozitivne i za negativne osobe, obzirom da su povezane s mortalitetom i kardiovaskularnim ishodom. U posljednje vrijeme od osobite važnosti postaje pronaći modele predviđanja i utvrđivanja rizika za razvoj KBB-a u HIV-pozitivnih, ali i negativnih osoba (37 - 40). Takvi modeli još uvijek nisu uvelike primijenjeni u rutinskoj kliničkoj praksi, s obzirom na loše planiranje studija i nedostatak vanjske validacije tih rezultata (41).



Primjena modela bodovanja rizika kao dio rutinske skrbi omogućila bi ocjenjivanje najsigurnijih lijekova pri primjeni početne terapije i/ili promjeni kombinacije antiretrovirusnih lijekova, kao i identificiranju osoba za koje intenzivnije praćenje razvoja KBB-a može biti prikladno. Grupa autora (42) je 2015. godine razvila jednostavan, eksterno validiran i široko primjenjiv dugoročni model bodovanja rizika za KBB u HIV-pozitivnim pojedincima koji ima izravnu kliničku važnost za bolesnike i kliničare u analiziranju prednosti određenih antiretrovirusnih lijekova protiv rizika od KBB i prepoznavanju onih s najvećim rizikom za KBB.

HIV-infekcija je postala kronična infekcija s mogućim očekivanim životnim vijekom koji se približava onome u osoba bez HIV-infekcije. Pravovremeno otkrivanje i liječenje KBB-a u osoba zaraženih HIV-om se preporučuje kako bi se bolest mogla zaustaviti u ranom stadiju ili bi se moglo usporiti njezino napredovanje, te nastavno na to smanjio broj osoba zaraženih HIV-om koje trebaju dijalizu.

## **2. HIPOTEZA**

Osobe zaražene HIV-om koje uzimaju antiretrovirusnu terapiju imaju veći stupanj kronične bubrežne bolesti.

### **3. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj je ovog istraživanja prikazati učestalost kronične bubrežne bolesti u osoba zaraženih HIV-om koje uzimaju antiretrovirusnu terapiju, te opisati trendove pojedinih stupnjeva kronične bubrežne bolesti u osoba zaraženih HIV-om u skrbi u Klinici za infektivne bolesti u Zagrebu tijekom razdoblja od 2012. do 2016. godine.

## **4. ISPITANICI I METODE**

### **4.1. Ustroj studije**

Studija je ustrojena kao retrospektivna kohortna studija (43), obuhvaća HIV-pozitivne ispitanike uključene u skrb tijekom vremenskog razdoblja od pet godina.

### **4.2. Ispitanici**

U istraživanje su uključene 1.143 HIV-om zaražene osobe oba spola, dobi  $\geq 18$  godina koje su bile na rutinskom pregledu u Ambulanti za HIV/AIDS Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu i Referentnom centru za dijagnostiku i liječenje HIV/AIDS-a Republike Hrvatske, u razdoblju od početka siječnja 2012. do kraja prosinca 2016. godine. Iz istraživanja su isključene HIV-om zaražene osobe mlađe od 18 godina i trudnice.

### **4.3. Metode**

Podaci o ispitanicima i laboratorijskim vrijednostima prikupljeni su iz povijesti bolesti. Pri tome je poštivana anonimnost ispitanika. Kronična bubrežna bolest je definirana prema MDRD (*engl. Modification of Diet in Renal Disease*) jednadžbi (8) sukladno smjernicama Europskog kliničkog društva za AIDS (EACS) (44). Korištena je jednadžba za nekalibrirani kreatinin. U slučaju više određivanja eGFR u ispitanika tijekom jedne kalendarske godine u studiju je uključeno mjerenje koje je učinjeno najbliže kraju te godine.

Obilježja ispitanika koja su prikazana u radu: dob, spol, broj CD4+ limfocita (u trenutku određivanja kreatinina), najniži broj CD4+ limfocita u životu, HIV-viremija (u trenutku određivanja kreatinina), ima li AIDS-indikatorsku bolest, ima li hepatitis B ili C, način prijenosa HIV-infekcije, poznata duljina trajanja HIV-infekcije, uzimanje ART-a u trenutku određivanja kreatinina.

Tijekom navedenog razdoblja nisu primjenjivane eksperimentalne dijagnostičke ili terapijske mjere te nije tražen informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanju od strane uključenih ispitanika. Protokol i postupci ispitivanja bili su u skladu sa standardima određenim posljednjom revizijom Helsinške deklaracije i odobreni su od strane Etičkog povjerenstva Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu. Dobiveni podaci su statistički obrađeni.

#### **4.4. Statističke metode**

Podaci su nakon prikupljanja transformirani u oblik prikladan za statističku obradu i analizu, tj. složeni u matricu podataka. Za kategorijske varijable prikazane su frekvencije i postotak. Za usporedbe nezavisnih uzoraka korišten je hi-kvadrat test ili Fisherov egzaktni test u slučaju malih brojeva. Za prikaz kontinuiranih varijabli korištene su u slučaju normalne distribucije aritmetička sredina i standardna devijacija (SD), a za distribucije koje odstupaju od normale prikazane su varijable s medijanom i rasponom P25 – P75. Za analizu trendova različitih kategorija kronične bubrežne bolesti tijekom pojedinih godina korišten je Cochran–Armitageov test trendova. Sve p vrijednosti su dvostrane. Razina statističke značajnosti postavljena je na  $p < 0,05$ . Kao programska potpora u provedbi istraživanja korišten je programski paket SAS (inačica 4.9, SAS Institute Inc., Cary, NC, SAD).

## 5. REZULTATI

U razdoblju od 01. siječnja 2012. do 31. prosinca 2016. godine na skrbi u Klinici za infektivne bolesti u Zagrebu bilo je 1.143 osoba zaraženih HIV-om. U ovo istraživanje uključene su HIV-om zaražene osobe oba spola, dobi  $\geq 18$  godina koje su bile na rutinskom pregledu u Ambulanti za HIV/AIDS Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu i Referentnom centru za dijagnostiku i liječenje HIV/AIDS-a Republike Hrvatske te u praćene u ispitivanom razdoblju 2012. – 2016. godine. Iz istraživanja su isključene HIV-om zaražene osobe mlađe od 18 godina i trudnice.

Za ovu studiju korištene su vrijednosti procijenjene glomerularne filtracije (eGFR) učinjene najbliže kraju godine u kojoj je praćenje napravljeno te su prikazane vrijednosti po pojedinim ispitivanim godinama. Ukupno je učinjeno 4.166 određivanja eGFR i procjena bubrežne funkcije.

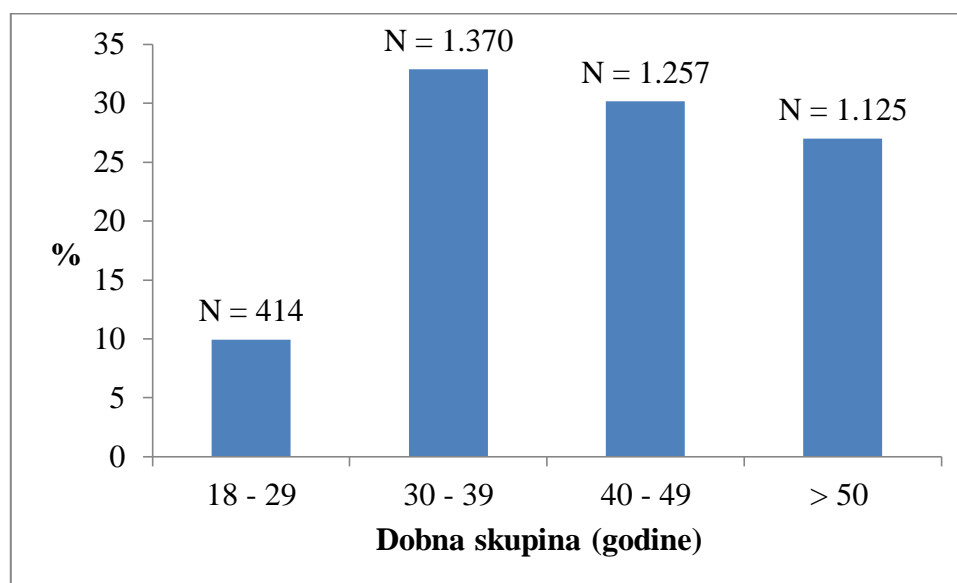
**Tablica 5. Prikaz ispitanika po spolu, mjestu stanovanja, uporabi antiretrovirusne terapije (ART) i pojavi AIDS-indikatorskih bolesti**

Obilježje	Kategorija	Broj (%) ispitanika	p
Spol	Muški	3.691 (88,60)	0,0442*
	Ženski	475 (11,40)	
Mjesto stanovanja	Grad Zagreb	1.615 (38,77)	< 0,1396*
	Ostalo	2.551 (61,23)	
Uporaba ART-a	Da	3.823 (91,77)	< 0,001*
	Ne	343 (8,23)	
AIDS-indikatorska bolest	Da	1.140 (27,36)	0,0125*
	Ne	3.026 (72,64)	

\*Cochran-Armitage trend test (dvostrani)

Distribucija ispitanika prema spolu pokazuje nam statistički značajnu razliku ( $p < 0,05$ ), od ukupnog broja ispitanika 88,60 % (3.691) čine muškarci, a 11,40 % (475) žene. Od ukupnog broja ispitanika njih 38,77 % obitava u Zagrebu, 27,36 % je razvilo AIDS, a 91,77 % je primalo neku od kombinacija ART-a (Tablica 5.).

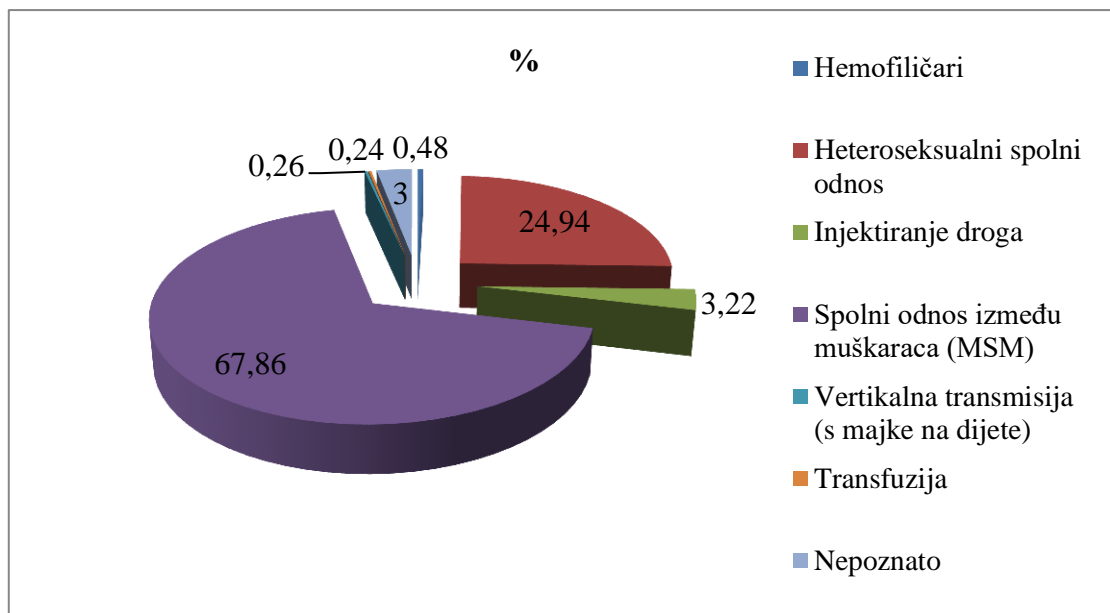
Ispitanici su prema dobi razvrstani u slijedeće dobne skupine: 18 – 29 godina, 30 – 39 godina, 40 – 49 godina te > 50 godina. Najveći broj ispitanika 1.370 (32,89 %) nalazimo u dobnoj skupini 30 – 39 godina, nakon koje slijede skupine 40 – 49 godina s 1.257 (30,17 %) ispitanika i > 50 godina s 1.125 (27,0 %) ispitanika. Najmanje ispitanika imamo u dobnoj skupini 18 – 29 godina, njih 414 (9,94 %) (Slika 1.).



N – broj ispitanika

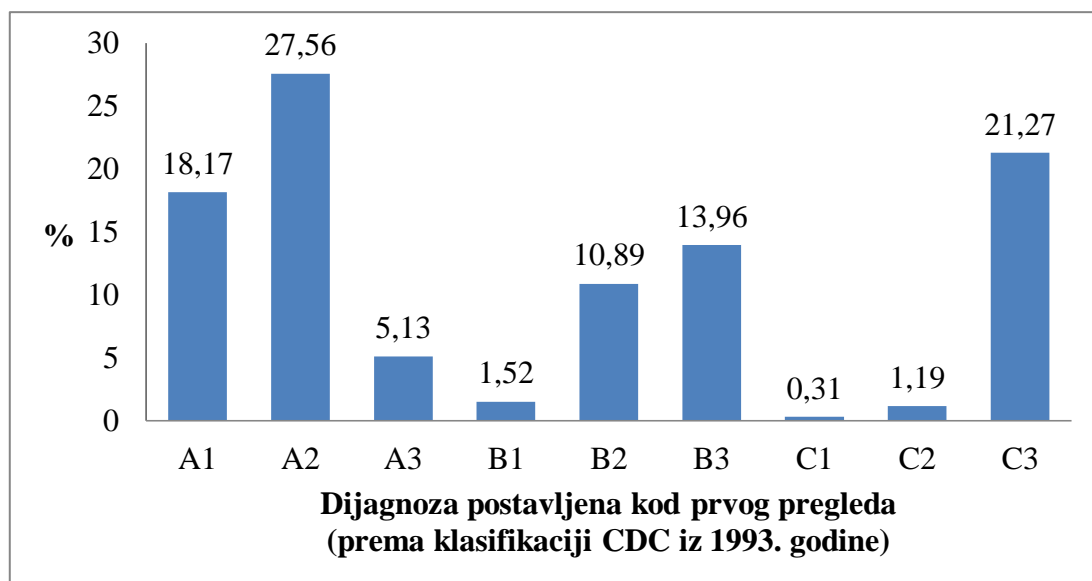
**Slika 1. Raspodjela HIV-pozitivnih ispitanika prema dobnim skupinama (N = 4.166)**

Najčešći prijavljeni put prijenosa HIV-a je spolni odnos između muškaraca (67,86 %), heteroseksualni odnos (24,94 %), injektiranje droga 3,22 %, dok je u 3,0 % slučajeva nepoznat put prijenosa (Slika 2.).



**Slika 2. Podjela ispitanika zaraženih HIV-om prema prijavljenom putu prijenosa infekcije (N = 4.166)**

Dijagnoze kod prvog pregleda ispitanika klasificirane su u skupine prema CDC i to A2 u 1.139 (27,56 %) ispitanika, slijedi C3 s 879 (21,27 %) ispitanika, A1 sa 751 (18,17 %) te B3 s 577 (13,96 %). Najmanje ispitanika je klasificirano u kategoriju C1 0,31 %.



**Slika 3. Podjela ispitanika prema dijagnozi postavljenoj kod prvog pregleda prema CDC Klasifikaciji infekcije HIV-om za adolescente i odrasle iz 1993. godine**



Mjerenje viremije u trenutku određivanja kreatinina učinjeno je u 3.894 ispitanika, od kojih je 3.240 (83,20 %) ispitanika imalo < 50 kopija HIV RNK/mL seruma, a njih 654 (16,80 %) > 50 kopija HIV RNK/mL seruma. Kod nekih ispitanika viremija nije svaki puta praćena jer je konstantno bila < 50 kopija HIV RNA/mL zbog adekvatnog uzimanja ART-a (Tablica 6.). Cochran-Armitageov trend test ukazuje na statistički značajnu razliku ( $p < 0,05$ ) i trend smanjenja viremije u ispitanika.

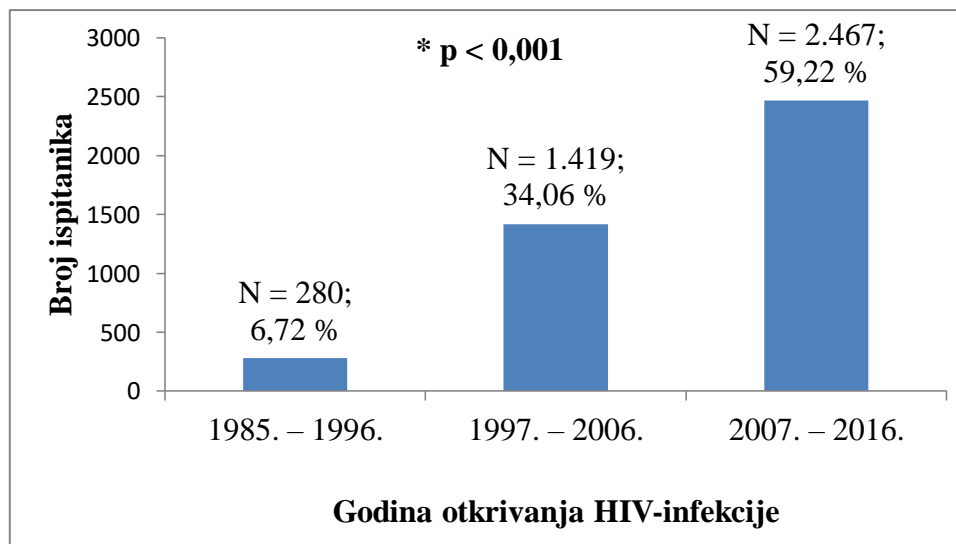
**Tablica 6. Prikaz ispitanika u odnosu na HIV viremiju u trenutku određivanja kreatinina po godinama praćenja**

N % R% S%	HIV viremija	Godina praćenja eGFR					Ukupno
		2012	2013	2014	2015	2016	
	<b>&gt; 50 kopija/mL</b>	147 3.78 22.48 21.68	108 2.77 16.51 21.18	174 4.47 26.61 21.22	128 3.29 19.57 14.10	97 2.49 14.83 9.92	654 16.80
	<b>&lt; 50 kopija/mL</b>	531 13.64 16.39 78.32	402 10.32 12.41 78.82	646 16.59 19.94 78.78	780 20.03 24.07 85.90	881 22.62 27.19 90.08	3240 83.20
	<b>Ukupno</b>	678 17.41	510 13.10	820 21.06	908 23.32	978 25.12	3894 100.00
Nedostaju podaci za 272 ispitanika							

Cochran-Armitage Trend Test dvostrani  $Pr > |Z| < 0,0001$

(N - broj ispitanika; % - udio ispitanika u ukupnom broju ispitanika; R% - udio ispitanika unutar iste ispitivane skupine po godinama praćenja; S% - udio ispitanika po skupini u određenoj godini praćenja)

Iako su dijagnoze HIV-infekcije u Hrvatskoj prvi puta otkrivene još 1985 godine, najvećem broju ispitanika HIV-infekcija je otkrivena u razdoblju od 2007. do 2016. godine (59,22 %). Uočeno je značajno povećanje broja ispitanika u odnosu na razdoblje 1985. – 1996. godine (6,72 %) (Slika 4.).



Hi-kvadrat test < 0,0001

**Slika 4. Podjela ispitanika prema godini otkrivanja HIV-infekcije**

**Tablica 7. Prikaz učestalosti i trendova koinfekcije HBV-om (HBsAg) u HIV-  
pozitivnih ispitanika tijekom praćenog razdoblja**

N % R% S%	HBsAg	Godina praćenja eGFR					Ukupno
		2012	2013	2014	2015	2016	
neg		655	733	785	867	939	3979
		15.72	17.59	18.84	20.81	22.54	95.51
		16.46	18.42	19.73	21.79	23.60	
		95.76	96.07	95.15	95.07	95.62	
poz		29	30	40	45	43	187
		0.70	0.72	0.96	1.08	1.03	4.49
		15.51	16.04	21.39	24.06	22.99	
		4.24	3.93	4.85	4.93	4.38	
Ukupno		684	763	825	912	982	4166
		16.42	18.31	19.80	21.89	23.57	100.00

Cochran-Armitage Trend Test dvostrani  $Pr > |Z|$  0,6103

(N - broj ispitanika; % - udio ispitanika u ukupnom broju ispitanika; R % - udio ispitanika unutar iste ispitivane skupine po godinama praćenja; S % - udio ispitanika po skupini u određenoj godini praćenja)

Koinfekciju hepatitisom B ima svega 187 (4,49 %) ispitanika i ne pokazuje trend porasta u promatranom razdoblju (Tablica 7.), a 264 (6,34 %) koinfekciju hepatitisom C (Tablica 8.).

**Tablica 8. Prikaz učestalosti i trendova koinfekcije HCV-om u HIV-pozitivnih ispitanika tijekom praćenog razdoblja**

N % R% S%	HCVantitijela	Godina praćenja eGFR					Ukupno
		2012	2013	2014	2015	2016	
<b>Ne</b>		632	709	771	859	931	3902
		15.17	17.02	18.51	20.62	22.35	93.66
		16.20	18.17	19.76	22.01	23.86	
		92.40	92.92	93.45	94.19	94.81	
<b>Da</b>		52	54	54	53	51	264
		1.25	1.30	1.30	1.27	1.22	6.34
		19.70	20.45	20.45	20.08	19.32	
		7.60	7.08	6.55	5.81	5.19	
<b>Ukupno</b>		684	763	825	912	982	4166
		16.42	18.31	19.80	21.89	23.57	100.00

Cochran-Armitage Trend Test dvostrani  $Pr > |Z|$  0,0229

(N - broj ispitanika; % - udio ispitanika u ukupnom broju ispitanika; R% - udio ispitanika unutar iste ispitivane skupine po godinama praćenja; S% - udio ispitanika po skupini u određenoj godini praćenja)

AIDS je u životu razvilo 1.140 (27,36 %) ispitanika, dok njih 3.026 (72,64 %) nije imalo niti jednu od oportunističkih AIDS-indikatorskih bolesti od trenutka otkrivanja zaraze HIV-om do trenutka završetka istraživanja (Tablica 9.). Cochran-Armitageov trend test pokazuje da je broj ispitanika kod kojih se razvio AIDS u padu ( $p < 0,05$ ).

**Tablica 9. Učestalost razvoja AIDS-a u HIV-pozitivnih ispitanika tijekom praćenog razdoblja**

N	AIDS	Godina praćenja eGFR					Ukupno
		2012	2013	2014	2015	2016	
%							
R%							
S%	<b>Da</b>	207	218	230	235	250	1140
		4.97	5.23	5.52	5.64	6.00	27.36
		18.16	19.12	20.18	20.61	21.93	
		30.26	28.57	27.88	25.77	25.46	
	<b>Ne</b>	477	545	595	677	732	3026
		11.45	13.08	14.28	16.25	17.57	72.64
		15.76	18.01	19.66	22.37	24.19	
		69.74	71.43	72.12	74.23	74.54	
	<b>Ukupno</b>	684	763	825	912	982	4166
		16.42	18.31	19.80	21.89	23.57	100.00

Cochran-Armitage Trend Test dvostrani  $Pr > |Z|$  0,0125

(N - broj ispitanika; % - udio ispitanika u ukupnom broju ispitanika; R% - udio ispitanika unutar iste ispitivane skupine po godinama praćenja; S% - udio ispitanika po skupini u određenoj godini praćenja)

U promatranom petogodišnjem razdoblju, 343 (8,23 %) ispitanika nije primalo antiretrovirusnu terapiju, a njih 3.823 (91,77 %) je primalo neku od kombinacija ART-a (Tablica 10.). Cochran-Armitageov trend test ukazuje na statistički značajnu razliku ( $p < 0,05$ ) te pokazuje trend povećanja broja ispitanika koji primaju ART.

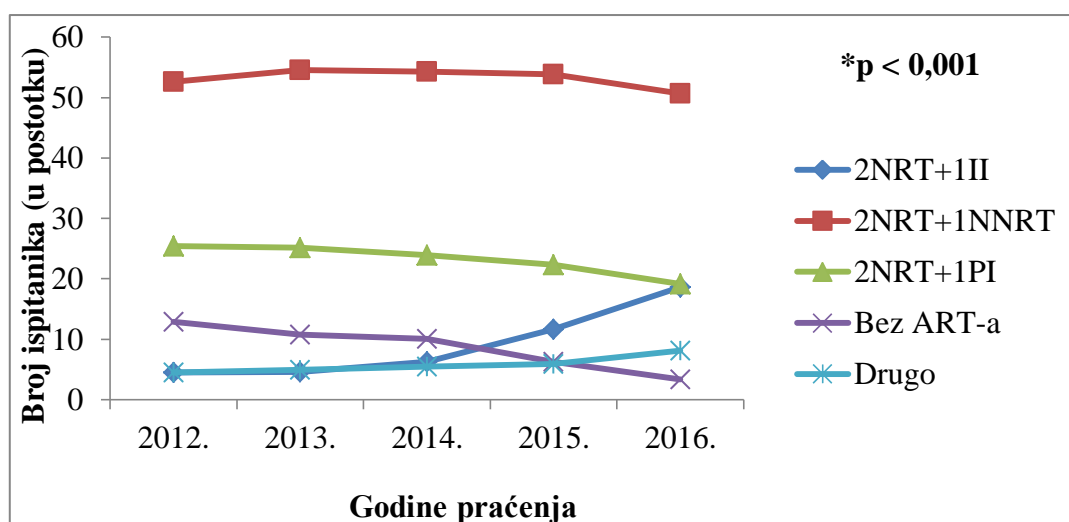
Najčešće korištena kombinacija je 2 NRT + 1 NNRT u 2.213 (53,12 %) ispitanika, slijedi ju kombinacija 2 NRT + 1 PI u 955 (22,92 %) ispitanika (Tablica 11.). Uočena je statistički značajna razlika ( $p < 0,001$ ) u trendovima uporabe ART-a, te porast uporabe 2 NRT + 1 II (Slika 5.).

**Tablica 10. Prikaz učestalosti uzimanja antiretrovirusne terapije (ART) u HIV-pozitivnih ispitanika tijekom praćenog razdoblja**

N % R% S%	Uzimanje ART-a	Godina praćenja eGFR					Ukupno
		2012	2013	2014	2015	2016	
	Ne	88	82	83	57	33	343
		2.11	1.97	1.99	1.37	0.79	8.23
		25.66	23.91	24.20	16.62	9.62	
		12.87	10.75	10.06	6.25	3.36	
	Da	596	681	742	855	949	3823
		14.31	16.35	17.81	20.52	22.78	91.77
		15.59	17.81	19.41	22.36	24.82	
		87.13	89.25	89.94	93.75	96.64	
	Ukupno	684	763	825	912	982	4166
		16.42	18.31	19.80	21.89	23.57	100.00

Cochran-Armitage Trend Test dvostrani  $Pr > |Z| < 0,0001$

(N - broj ispitanika; % - udio ispitanika u ukupnom broju ispitanika; R% - udio ispitanika unutar iste ispitivane skupine po godinama praćenja; S% - udio ispitanika po skupini u određenoj godini praćenja)



**Slika 5. Prikaz trendova uporabe antiretrovirusne terapije (ART) tijekom godina praćenja ispitanika**

**Tablica 11. Prikaz ispitanika prema najčešće korištenim kombinacijama antiretrovirusne terapije (ART)**

N % R% S%	Kombinacija ART-a	Godina praćenja eGFR					Ukupno
		2012	2013	2014	2015	2016	
	<b>2NRT+1II</b>	31	35	52	106	183	407
		0.74	0.84	1.25	2.54	4.39	9.77
		7.62	8.60	12.78	26.04	44.96	
		4.53	4.59	6.30	11.62	18.64	
	<b>2NRT+1NNRT</b>	360	416	448	491	498	2213
		8.64	9.99	10.75	11.79	11.95	53.12
		16.27	18.80	20.24	22.19	22.50	
		52.63	54.52	54.30	53.84	50.71	
	<b>2NRT+1PI</b>	174	192	197	204	188	955
		4.18	4.61	4.73	4.90	4.51	22.92
		18.22	20.10	20.63	21.36	19.69	
		25.44	25.16	23.88	22.37	19.14	
	<b>Bez ART-a</b>	88	82	83	57	33	343
		2.11	1.97	1.99	1.37	0.79	8.23
		25.66	23.91	24.20	16.62	9.62	
		12.87	10.75	10.06	6.25	3.36	
	<b>Drugo</b>	31	38	45	54	80	248
		0.74	0.91	1.08	1.30	1.92	5.95
		12.50	15.32	18.15	21.77	32.26	
		4.53	4.98	5.45	5.92	8.15	
	<b>Ukupno</b>	684	763	825	912	982	4166
		16.42	18.31	19.80	21.89	23.57	100.00

Hi-kvadrat test < 0,0001

(N - broj ispitanika; % - udio ispitanika u ukupnom broju ispitanika; R% - udio ispitanika unutar iste ispitivane skupine po godinama praćenja; S% - udio ispitanika po skupini u određenoj godini praćenja)

U ispitivanom razdoblju korištene su 53 kombinacije antiretrovirusnih lijekova koje su prilagođene pojedinim ispitanicima zaraženim HIV-om. Najčešće korištena kombinacija ART-a bila je ABC/3TC/EFV u 1.213 (29,12 %) ispitanika, a slijede ABC/3TC/LOP u 473 (11,35 %) i TRV/EFV u 362 (8,69 %) ispitanika (Tablica 12.).

**Tablica 12. Prikaz najčešće korištenih kombinacija antiretrovirusnih lijekova u ispitanika tijekom razdoblja praćenja 2012. – 2016. godine**

	Kombinacija lijekova	Ispitanici	
		N	%
1.	ABC/3TC/EFV	1213	29.12
2.	ABC/3TC/LOP	473	11.35
3.	TRU/EFV	362	8.69
4.	TRU/RAL	162	3.89
5.	ZDV/3TC/NVP	154	3.70

(N - broj ispitanika; % - udio ispitanika u ukupnom broju od 4.166 ispitanika)

Srednje vrijednosti CD4+ limfocita u trenutku određivanja kreatinina te vrijednosti minimalnog broja CD4+ limfocita veće su od očekivanog. Nije uočena statistički značajna razlika u dobi ispitanika (Tablica 13.).

**Tablica 13. Prikaz vrijednosti CD4+ limfocita u trenutku određivanja kreatinina, najniže vrijednosti CD4+ limfocita koje su ispitanici u svom životu imali i prosječne dobi ispitanika tijekom razdoblja 2012. – 2016. godine**

Godina praćenja eGFR	Broj ispitanika	Obilježje	Srednja vrijednost	Standardna devijacija	Broj određivanja
2012	684	Dob (god.)	43.6	11.5	684
		CD4+ / $\mu$ L	548.2	268.2	684
		minCD4+/ $\mu$ L	182.6	156.5	684
2013	763	Dob (god.)	43.5	11.3	763
		CD4+ / $\mu$ L	614.7	301.4	763
		minCD4+/ $\mu$ L	195.6	165.7	763
2014	825	Dob (god.)	43.8	11.4	825
		CD4+ / $\mu$ L	501.0	302.5	322
		minCD4+/ $\mu$ L	207.8	179.2	825
2015	912	Dob (god.)	43.8	11.6	912
		CD4+ / $\mu$ L	509.3	295.2	349
		minCD4+/ $\mu$ L	226.5	191.1	912
2016	982	Dob (god.)	44.0	11.7	982
		CD4+ / $\mu$ L	561.0	304.8	555
		minCD4+/ $\mu$ L	235.8	200.9	982
<b>Obilježje</b>	<b>Kruskal-Wallis Test</b>				
Dob	Pr > Hi-kvadrat test	0,7693			
CD4+ / $\mu$ L	Pr > Hi-kvadrat test	< 0,0001			
minCD4+/ $\mu$ L	Pr > Hi-kvadrat test	< 0,0001			

CD4 – broj CD4+ limfocita T u krvi ispitanika (u trenutku određivanja kreatinina)

minCD4 – najniži broj CD4+ limfocita T u krvi ispitanika (najniži ikada određen u životu)



**Tablica 14. Podjela ispitanika prema stupnju kronične bubrežne bolesti u promatranom razdoblju 2012. – 2016. godine**

Stupanj KBB /eGFR (bubrežna funkcija)		Godina praćenja eGFR					Ukupno
		2012	2013	2014	2015	2016	
<b>1.</b> (normalna)	N	233	283	311	270	304	1401
	%	5.59	6.79	7.47	6.48	7.30	33.63
	R%	16.63	20.20	22.20	19.27	21.70	
	S%	34.06	37.09	37.70	29.61	30.96	
<b>2.</b> (normalna ili blago snižena)	N	415	443	477	587	635	2557
	%	9.96	10.63	11.45	14.09	15.24	61.38
	R%	16.23	17.32	18.65	22.96	24.83	
	S%	60.67	58.06	57.82	64.36	64.66	
<b>3A.</b> (blago do umjereno snižena)	N	24	25	29	43	29	150
	%	0.58	0.60	0.70	1.03	0.70	3.60
	R%	16.00	16.67	19.33	28.67	19.33	
	S%	3.51	3.28	3.52	4.71	2.95	
<b>3B.</b> (umjereno do značajno snižena)	N	4	5	5	7	7	28
	%	0.10	0.12	0.12	0.17	0.17	0.67
	R%	14.29	17.86	17.86	25.00	25.00	
	S%	0.58	0.66	0.61	0.77	0.71	
<b>4.</b> (značajno snižena)	N	3	3	1	2	4	13
	%	0.07	0.07	0.02	0.05	0.10	0.31
	R%	23.08	23.08	7.69	15.38	30.77	
	S%	0.44	0.39	0.12	0.22	0.41	
<b>5</b> (završni stupanj)	N	5	4	2	3	3	17
	%	0.12	0.10	0.05	0.07	0.07	0.41
	R%	29.41	23.53	11.76	17.65	17.65	
	S%	0.73	0.52	0.24	0.33	0.31	
<b>Ukupno</b>	N	684	763	825	912	982	4166
	%	16.42	18.31	19.80	21.89	23.57	100.00

Jonckheere-Terpstra Test dvostrani  $Pr > |Z| 0,0103$

(N - broj ispitanika; % - udio ispitanika u ukupnom broju ispitanika; R% - udio ispitanika unutar iste ispitivane skupine po godinama praćenja; S% - udio ispitanika po skupini u određenoj godini praćenja)

Gledajući trendove KBB-a po pojedinim godinama uočena je statistički značajna razlika ( $p < 0,05$ ) tijekom godina praćenja. Podjela prema stupnju KBB-a u ukupno promatranom razdoblju pokazuje da najviše ispitanika je procijenjeno u 2. stupanj, njih 2.557 (61,38 %), dok 3., 4. i 5. stupanj KBB-a imamo procijenjen u ukupno 4,99 % ispitanika (Tablica 14.).

**Tablica 15. Učestalost različitih stupnjeva kronične bubrežne bolesti (KBB) u odnosu na uzimanje antiretrovirusne terapije (ART)**

Stupanj KBB /eGFR (bubrežna funkcija)		Uporaba ART-a		Ukupno
		ne	da	
<b>1.</b> (normalna)	N	148	1253	1401
	%	3.55	30.08	33.63
<b>2.</b> (normalna ili blago snižena)	N	188	2369	2557
	%	4.51	56.87	61.38
<b>3A.</b> (blago do umjereno snižena)	N	6	144	150
	%	0.14	3.46	3.60
<b>3B.</b> (umjereno do značajno snižena)	N	0	28	28
	%	0.0	0.67	0.67
<b>4.</b> (značajno snižena)	N	0	13	13
	%	0.0	0.31	0.31
<b>5</b> (završni stupanj)	N	1	16	17
	%	0.02	0.38	0.41
<b>Ukupno</b>	N	345	3823	4166
	%	8.23	91.77	100.00

Cochran-Armitage Trend Test dvostrani  $Pr > |Z| < 0,0001$

(N - broj ispitanika; % - udio ispitanika u ukupnom broju ispitanika)

Mjerenja učinjena za vrijeme uzimanja ART-a pokazala su češće blaže odstupanje od normalne za eGFR u usporedbi s mjerenjima kod ispitanika koji nisu uzimali ART.

U ispitanika koji su uzimali ART zabilježeni su slučajevi KBB-a stupnja 3A., 3B., 4. i 5. (ukupno 201), dok ispitanici koji nisu uzimali ART imaju samo 7 slučajeva oštećenja istog stupnja (Tablica 15.).

## 6. RASPRAVA

Kronična bubrežna bolest (KBB) predstavlja jedan od vodećih javnozdravstvenih problema u svijetu (1). KBB je često kliničko stanje sa značajnim neželjenim posljedicama po bolesnika (1, 2). Rano prepoznavanje KBB-a, posebice u ranim stadijima omogućuje prevenciju progresije KBB-a. Programi ranog prepoznavanja KBB-a sve su više u interesu šire medicinske znanosti osobito vezano uz mogućnosti smanjenja komplikacija i nepotrebnih dodatnih ekonomskih troškova udruženih sa završnim stadijima KBB-a (1). Bubrežna bolest se razvija tijekom više godina, uključujući dugotrajan latentni period u kojem nema kliničkih simptoma, te može napredovati u kronično bubrežno zatajenje (KBZ) kroz nekoliko stadija. Procjena bubrežne funkcije u tim se stadijima vrši mjerenjem glomerularne filtracije (GFR). Mjerenje GFR je široko prihvaćeno kao najbolji ukupni pokazatelj bubrežne funkcije (4, 7).

Za ovu studiju korištene su vrijednosti procijenjene glomerularne filtracije (eGFR) učinjene najbliže kraju godine u kojoj je praćenje napravljeno te su prikazane vrijednosti po pojedinim ispitivanim godinama. KBB je definirana prema MDRD (*engl. Modification of Diet in Renal Disease*) jednadžbi (8) sukladno smjernicama Europskog kliničkog društva za AIDS (EACS) (44). Ukupno je učinjeno 4.166 određivanja eGFR i procjena bubrežne funkcije.

Prema procjenama Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) i UNAIDS-a, u svijetu je 2017. godine s HIV-infekcijom živjelo 36,9 milijuna ljudi, od čega je bilo 1,8 milijuna novih slučajeva zaraze HIV-om, a 940.000 ljudi je umrlo od posljedica AIDS-a. Antiretrovirusnu terapiju dobivalo je 21,7 milijuna osoba zaraženih HIV-om što je povećanje u odnosu na 2016. za 2,3 milijuna (20). Prema podacima ECDC/WHO 2016. godine je u 31 EU/EEA ukupno zabilježeno 29.444 novih slučajeva zaraze HIV-om i AIDS-a (22). Prema podacima Registra za HIV/AIDS Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, u razdoblju od 1985. do kraja 2016. godine je zabilježeno ukupno 1.433 osoba kojima je dijagnosticirana infekcija HIV-om, od čega je 480 oboljelo od AIDS-a, a 254 umrlo (21). U ovo istraživanje uključene su 1.143 HIV-om zaražene osobe oba spola, dobi  $\geq 18$  godina koje su bile na rutinskom pregledu u Ambulanti za HIV/AIDS Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu i Referentnom centru za dijagnostiku i liječenje HIV/AIDS-a Republike Hrvatske te u praćene u ispitivanom razdoblju 2012. – 2016. godine. Iz istraživanja su isključene HIV-om zaražene osobe mlađe od 18 godina i trudnice. Obzirom da je veći dio svih HIV-pozitivnih osoba u

Republici Hrvatskoj uključen u ovo istraživanje, dobiveni podaci se mogu smatrati relevantnima za HIV-pozitivne osobe.

Distribucija naših ispitanika prema spolu pokazuje nam statistički značajnu razliku ( $p < 0,05$ ) obzirom da od ukupnog broja ispitanika 88,60 % čine muškarci, a 11,40 % žene. Dobiveni podatak odgovara podacima Hrvatskog registra za HIV/AIDS prema kojemu od ukupno 1.433 zabilježena slučaja HIV-a/AIDS-a, 88 % su muškarci, a 12 % žene (21).

Naši ispitanici su prema dobi razvrstani u slijedeće dobne skupine: 18 – 29 godina, 30 – 39 godina, 40 – 49 godina te > 50 godina. Najveći broj ispitanika 32,89 % nalazimo u dobnoj skupini 30 – 39 godina, nakon koje slijede skupine 40 – 49 godina s 30,17 % ispitanika i > 50 godina s 27,0 % ispitanika, dok smo najmanje ispitanika imali u dobnoj skupini 18 – 29 godina, njih 9,94 %, . Dobiveni podatci su također usporedivi s dostupnom statistikom obzirom da u Hrvatskoj najveći broj zaraza HIV-om (53 %) se dijagnosticira u dobnim skupinama od 25 do 39 godina.

Spolni odnos između muškaraca (MSM) je i dalje najčešći prijavljeni put prijenosa (63,6 %), heteroseksualni odnos (25,8 %), injektiranje droga 5,1 %, vertikalni prijenos (sa zaražene majke na dijete) 1,2 %, oboljeli od hemofilije 1 %, primanje zaraženih krvnih preparata 0,1 %, a u 3,2 % slučajeva put prijenosa je nepoznat (21).

U našem istraživanju najčešći prijavljeni put prijenosa HIV-a bio je spolni odnos između muškaraca (67,86 %), slijedio ga je heteroseksualni odnos s 24,94 %, injektiranje droga 3,22 %, dok je u 3,0 % slučajeva put prijenosa bio nepoznat. Osim toga, od ukupnog broja ispitanika njih 38,77 % obitava u Zagrebu, 72,64 % nije razvilo AIDS, a 91,77 % je primalo neku od kombinacija ART-a.

Novi slučajevi zaraze HIV-om u Hrvatskoj pokazuju blagi trend porasta pojavnosti posljednjih nekoliko godina, sa stabilnim trendom oboljelih i umrlih od AIDS-a, što se objašnjava uspješnijim ranijim otkrivanjem infekcije te dostupnošću ART-a. Među našim ispitanicima, AIDS je u životu razvilo 27,36 % ispitanika, dok njih 72,64 % nije imalo niti jednu od oportunističkih AIDS-indikatorskih bolesti od trenutka otkrivanja zaraze HIV-om do trenutka završetka istraživanja. Test trenda pokazuje da je broj ispitanika kod kojih se razvio AIDS u padu ( $p < 0,05$ ).

HIV uzrokuje spektar različitih kliničkih sindroma, od akutne infekcije HIV-om preko asimptomatske infekcije do uznapredovale faze infekcije koju nazivamo AIDS (17). Vrlo značajni laboratorijski pokazatelji u praćenju osoba zaraženih HIV-om su: broj CD4+ limfocita T i broj kopija HIV RNK (16, 17).

Vrijednosti CD4+ limfocita u trenutku određivanja kreatinina kod naših ispitanika su nerealna brojka zbog činjenice da HIV-pozitivnim osobama koje su postigle zadovoljavajući broj CD4+ limfocita mjerenja više nisu rađena. Osobe zaražene HIV-om dolaze u skrb u ranijoj fazi infekcije stoga je prosječna vrijednost minimalnog broja CD4+ limfocita veća od očekivanog. Nije uočena statistički značajna razlika u dobi ispitanika.

Mjerenje HIV viremije u trenutku određivanja kreatinina učinjeno je u 3.894 ispitanika, od kojih je 3.240 (83,20 %) ispitanika imalo < 50 kopija HIV RNK/mL seruma, a njih 654 (16,80 %) > 50 kopija HIV RNK/mL seruma. Kod nekih ispitanika viremija nije svaki puta praćena jer je konstantno bila < 50 kopija HIV RNA/mL, te je za pretpostaviti da je razlog tomu adekvatno uzimanje ART-a. Test trenda ukazuje na statistički značajnu razliku ( $p < 0,05$ ) i trend smanjenja viremije u ispitanika.

Klasifikacija Centra za kontrolu bolesti iz Atlante, SAD (19) potječe iz 1993. godine te definira tri razine CD4+ limfocita T i kliničke kategorije A, B i C. CDC definira AIDS kao stanja u kategorijama A3, B3, C1, C2 i C3, za razliku od Europskog centra za epidemiološko praćenje AIDS-a koji nije prihvatio biološki kriterij (razinu CD4+ limfocita T) u definiranju AIDS-a te se u epidemiološkom smislu AIDS u Europi definira kategorijama C1, C2 i C3 (17). Dijagnoze kod prvog pregleda naših ispitanika klasificirane su u skupine prema CDC i to A2 u 27,56 % ispitanika, slijedi C3 s 21,27 % ispitanika, A1 sa 18,17 % te B3 s 13,96 %, dok je najmanje ispitanika klasificirano u kategoriju C1 0,31 %.

Iako su dijagnoze HIV-infekcije u Hrvatskoj prvi puta otkrivene još 1985 godine, najvećem broju naših ispitanika HIV-infekcija je otkrivena u razdoblju od 2007. do 2016. godine (59,22 %). Uočeno je značajno povećanje broja ispitanika u odnosu na 6,72 % koliko ih je bilo u razdoblju 1985. – 1996. godine.

Antiretrovirusna terapija je izrazito smanjila smrtnost povezanu s AIDS-om i oportunističkim bolestima, što je rezultiralo produženim preživljavanjem osoba zaraženih HIV-om. Čimbenici rizika povezani s KBB-om u osoba zaraženih HIV-om su starenje, hipertenzija, dijabetes melitus, koinfekcije s virusom hepatitisa B i C, mali broj CD4+ limfocita T, duljina trajanja HIV-infekcije i visoka HIV viremija. Objavljeni rezultati studija (25 - 36) ukazuju na brojna provedena istraživanja. Brojne studije istraživale su nefrotoksičnost antiretrovirusnih lijekova posebice tenofovir disoproksil fumarata (TDF, tenofovir), ali i metode ranog dijagnosticiranja mogućih oštećenja u osoba koje su na ART-u (34 - 42). Najčešći čimbenici rizika su komorbidna hipertenzija, dijabetes, HIV-om povezana bolest bubrega, hepatitis B ili C koinfekcija i TDF u kombinaciji s inhibitorom proteaze potaknutom ritonavinom.

ART-om uzrokovano smanjenje bubrežne funkcije uočeno je kod uporabe nekih nukleozidnih analoga, tenofovira i inhibitora proteaze među kojima su indinavir i atazanavir. Prevalencija KBB-a među HIV-pozitivnim osobama ( $GFR < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) varira od 3,5 % u Europi do 9,7 % u SAD-u i Japanu. Gotovo 30 % osoba s HIV-om je zaraženo i s HCV-om (31). Istraživanje prevalencije provedeno u Hrvatskoj pokazalo je nisku razinu HIV epidemije i značajnu HCV epidemiju među korisnicima droga u Zagrebu (HIV: 0,2 %, HCV: 29,1 %), Splitu (HIV: 0,3 %, HCV: 38,3 %) i Rijeci (HIV: 0,2 %, HCV: 31,5 %) (33). Naše istraživanje je pokazalo da ko-infekciju hepatitisom B ima svega 4,49 % ispitanika i ne pokazuje trend porasta u promatranom razdoblju, a 6,34 % ispitanika ima ko-infekciju hepatitisom C.

Sukladno smjernicama SZO iz 2013. godine prioritetno je započeti liječenje i ART treba sadržavati kombinaciju dva analoga nukleozida(tida) i jedan nenukleozidni analog (preporuka je TDF + 3TC (ili FTC) + EFV ), a smjernice DHHS iz 2013. godine su u preporuke o početnom antiretrovirusnom liječenju uključile i inhibitore integraze (23). Broj dostupnih kombinacija antiretrovirusnih lijekova se tijekom godina povećao.

Cilj primjene antiretrovirusnih lijekova smanjenje je broja virusnih kopija u perifernoj krvi, poboljšanje kvalitete života bolesnika, produženje životnog vijeka i smanjenje smrtnosti u zaraženih osoba. Uspješno liječenje rezultira supresijom virusne replikacije što za posljedicu ima smanjenje HIV RNK na manje od 50 kopija/mL.

U promatranom petogodišnjem razdoblju 8,23 % ispitanika nije primalo antiretrovirusnu terapiju, a njih 91,77 % je primalo neku od kombinacija ART-a. Test trenda ukazuje na statistički značajnu razliku ( $p < 0,05$ ) te pokazuje trend povećanja broja ispitanika koji primaju ART. Najčešće korištena kombinacija je 2 NRT + 1 NNRT u 53,12 % ispitanika, slijedi ju kombinacija 2 NRT + 1 PI u 22,92 % ispitanika. Uočena je statistički značajna razlika ( $p < 0,001$ ) u trendovima uporabe ART-a, te porast uporabe 2 NRT + 1 II. U ispitivanom razdoblju korištene su 53 kombinacije antiretrovirusnih lijekova koje su prilagođene pojedinim ispitanicima zaraženim HIV-om. Najčešće korištena kombinacija ART-a je bila ABC/3TC/EFV u 29,12 % ispitanika, a slijede ABC/3TC/LOP u 11,35 % i TRV/EFV u 8,69 % ispitanika.

Gledajući trendove KBB-a po pojedinim godinama uočena je statistički značajna razlika ( $p < 0,05$ ) tijekom godina praćenja. Podjela prema stupnju KBB-a u ukupno promatranom razdoblju pokazuje da najviše ispitanika je procijenjeno u 2. stupanj, njih 2.557 (61,38 %), dok 3., 4. i 5. stupanj KBB-a imamo procijenjen u ukupno 4,99 % ispitanika. Mjerenja učinjena za vrijeme uzimanja ART-a pokazala su češće blaže odstupanje od normalne za eGFR u usporedbi s mjerenjima kod ispitanika koji nisu uzimali ART. U ispitanika koji su uzimali ART zabilježeni su slučajevi KBB-a stupnja 3A., 3B., 4. i 5. (ukupno 4,83 %), dok ispitanici koji nisu uzimali ART imaju oštećenja istog stupnja u samo 0,16 % slučajeva.

Može se kazati da su mjerenja za vrijeme terapije pokazala češće blaže odstupanje od normalne za eGFR u usporedbi s mjerenjima bez terapije, ali je li to zbog same terapije, dobi ispitanika, hipertenzije ili antiretrovirusnog lijeka, treba dodatno istražiti.

Od velike je važnosti bolest prepoznati u početnom stadiju dok još postoji mogućnost da se zaustavi ili uspori njezino napredovanje. Kasno dijagnosticiranje bolesti može dovesti do zatajenja bubrega kada je jedina terapijska mjera dijaliza ili transplantacija bubrega, ali i do kardiovaskularnih bolesti, te u najgorem slučaju i do prijevremene smrti.



## 7. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- prikupljeni su podaci o 4.166 određivanja stupnja KBB-a i vrijednosti procijenjene glomerulatne filtracije (eGFR), od čega 88,60 % u muškaraca, a 11,40 % u žena
- najveći broj ispitanika nalazimo u dobnoj skupini 30 – 39 godina (32,89 %)
- koinfekcija HCV-om detektirana je u 6,34 %, a HBV-om u 4,49 % ispitanika, te ne pokazuje trend porasta
- HIV viremiju < 50 kopija HIV-a/mL imalo je 83,20 % ispitanika
- AIDS je u životu razvilo 27,36 % ispitanika, dok njih 72,64 % nije imalo niti jednu od oportunističkih AIDS-indikatorskih bolesti od trenutka otkrivanja zaraze HIV-om do trenutka završetka ovog istraživanja
- ART je primalo 91,77 % ispitanika, a najčešća kombinacija bila je ABC/3TC/EFV (29,12 %)
- KBB u HIV-pozitivnih osoba na ART-u pokazuje sljedeću učestalost:
  - stupanj 1. (normalna bubrežna funkcija) – 30,08 % ispitanika
  - stupanj 2. (blago snižena) – 56,87 %
  - stupanj 3A. (umjerena) – 3,46 %
  - stupanj 3B. (umjerena) - 0,67 %
  - stupanj 4. (značajno snižena) - 0,31 %
  - stupanj 5. (završni) KBB-a - 0,38 % ispitanika
- Mjerenja stupnja eGFR u ispitanika koji su koristili ART pokazala su češće blaže odstupanje od normale za eGFR u usporedbi s mjerenjima u ispitanika koji nisu uzimali ART. Iako se radilo o malom broju ispitanika trend povećanja KBB-a je uočljiv.

## 8. SAŽETAK

Kronična bubrežna bolest (KBB) predstavlja važan globalni javnozdravstveni problem u osoba zaraženih HIV-om. Različite studije pokazuju da je korištenje antiretrovirusne terapije (ART) praćeno povećanjem učestalosti KBB-a i smanjenjem stupnja glomerularne filtracije (GFR).

**Cilj istraživanja:** Prikazati učestalost KBB-a u osoba zaraženih HIV-om koje uzimaju ART, te opisati trendove pojedinih stupnjeva KBB-a u osoba zaraženih HIV-om u skrbi u Klinici za infektivne bolesti u Zagrebu tijekom razdoblja 2012. – 2016. godine.

**Nacrt studije:** Retrospektivna kohortna studija.

**Ispitanici i metode:** U istraživanje su uključene HIV+ osobe oba spola, dobi  $\geq 18$  godina koje su liječene u Klinici za infektivne bolesti u Zagrebu u razdoblju siječanj 2012. - prosinac 2016. godine. Iz istraživanja su isključene HIV+ trudnice. KBB je definirana prema MDRD jednadžbi. Podaci o ispitanicima i laboratorijskim vrijednostima prikupljeni su iz povijesti bolesti uz odobrenje Etičkog povjerenstva Klinike. Kao programska potpora u provedbi istraživanja korišten je programski paket SAS (inačica 4.9, SAS Institute Inc., SAD).

**Rezultati:** Prikupljeni su podaci o 4.166 određivanja stupnja KBB-a izračunavanjem eGFR, od čega 3.691 u muškaraca i 475 u žena, najviše u dobnoj skupini 30 – 39 godina (32,89 %). Ko-infekcija HCV-om detektirana je u 6,34 %, a HBV-om u 4,49 % ispitanika, te ne pokazuje trend porasta. Viremiju  $< 50$  kopija HIV-a/mL imalo je 83,20 % ispitanika. ART je primalo 91,77 % ispitanika, a najčešća kombinacija bila je ABC/3TC/EFV (29,12 %). KBB u HIV+ osoba na ART-u pokazuje sljedeću učestalost: stupanj 1. (normalna bubrežna funkcija) – 30,08 % ispitanika, stupanj 2. (blago snižena) – 56,87 %, stupanj 3A. (umjerena) - 3,46 %, stupanj 3B. (umjerena) - 0,67 %, stupanj 4. (značajno snižena) - 0,31 % i 5. završni stupanj KBB-a 0,38 % ispitanika.

**Zaključak:** Mjerenja stupnja eGFR kod ispitanika koji su koristili ART pokazala su češće blaže odstupanje od normale za eGFR u usporedbi s mjerenjima kod ispitanika koji nisu uzimali ART. Iako se radilo o malom broju ispitanika trend povećanja KBB-a je uočljiv.

**Ključne riječi:** ART, antiretrovirusna terapija; eGFR, procijenjena glomerularna filtracija; KBB, kronična bubrežna bolest; MDRD jednadžba; zaraza HIV-om

## 9. SUMMARY

### **Chronic kidney disease in HIV-infected persons in care at the University Hospital for Infectious Diseases in Zagreb in the period 2012-2016**

**Objectives:** Chronic kidney disease (CKD) is an important global public health problem among HIV-infected persons. Various studies have shown that the use of antiretroviral therapy (ART) is followed by an increased CKD frequency and decreased glomerular filtration rate (GFR). The aim of our study was to investigate the frequency of CKD in HIV-infected persons taking ART and to describe the trends of individual stages of CKD in HIV-infected persons in care at the University Hospital for Infectious Diseases (UHID) in Zagreb in the period 2012 – 2016.

**Study Design:** Retrospective cohort study.

**Participants and Methods:** The study included HIV-infected persons of both sexes, aged  $\geq$  18 years who were treated at the UHID in Zagreb during the period January 2012 – December 2016. HIV-positive pregnant women were excluded from the study. CKD was calculated using the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) equation. Data on participants and laboratory findings were collected from medical history documents with the approval of the hospital Ethics Committee. The SAS program package (version 4.9, SAS Institute Inc., USA) was used for statistical analysis of collected research data.

**Results:** Data of 4.166 CKD stage measurements in HIV-infected patients, 3.691 in males and 475 in females, were collected by calculating eGFR, mostly in the age group 30 – 39 years (32,89 %). HCV co-infection was detected at 6.34 % and HBV in 4.49 % of participants, and did not show a growing trend. Viremia below 50 copies of HIV/mL was found in 83.20 % of participants. ART received 91.77 % of participants, with the most commonly used combination being ABC/3TC/EFV (29.12 %). CKD in HIV-positive persons on ART showed the following frequency: Stage 1. (normal) in 30.08 % of participants, Stage 2. (slightly reduced) in 56.87 %, Stage 3A. (moderate) in 3.46 %, Stage 3B. (moderate) in 0.67 %, Stage 4. (significantly reduced) in 0.31 % and 5th final stage of CKD in 0.38 % of respondents.

**Conclusion:** The eGFR measurements performed on HIV-infected persons using ART demonstrated a milder deviation from the normal eGFR values compared to measurements made on subjects who did not take ART. Although the study was performed on a small number of respondents, the growing trend of CKD is noticeable.

**Keywords:** ART, antiretroviral therapy; CKD, chronic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration; HIV infection; MDRD equation

## 10. LITERATURA

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2013;3:1-150.
2. Radišić Biljak V, Honović L, Matica J, Krešić B, Šimić Vojak S. The role of laboratory testing in detection and classification of chronic kidney disease: national recommendations. *Biochemia Medica* 2017;27(1):153-76.
3. Vučak J, Vučak E, Balint I. Dijagnostički pristup pacijentima s kroničnom bubrežnom bolešću. *Acta Med Croatica* 2016; 70:289-294.
4. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(Suppl 1):1-266.
5. Brück K, Jager KJ, Dounousi E, Kainz A, Nitsch D, Ärnlöv J, i sur. Methodology used in studies reporting chronic kidney disease prevalence: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:iv6-iv16.
6. Coresh J, Astor BC, McQuillan G, Kusek J, Greene T, Van Lente F, i sur. Calibration and random variation of the serum creatinine assay as critical elements of using equations to estimate glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis* 2002;39:920-9.
7. Johnson CA, Levey AS, Coresh J, Levin A, Lau J, Eknoyan G. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease in adults: Part II. Glomerular filtration rate, proteinuria, and other markers. *Am Fam Physician* 2004;70:1091-7.
8. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.

9. Inker LA, Levey AS. Pro: Estimating GFR using the chronic kidney disease epidemiology collaboration (CKD-EPI) 2009 creatinine equation: the time for change is now. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:1390-6.
10. Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, Levey AS, Uhlig K. Estimating Equations for Glomerular Filtration Rate in the Era of Creatinine Standardization. A Systematic Review. *Ann Intern Med* 2012;156:785-95.
11. Lewis J, Agodoa I, Cheek D, Greene T, Middleton J, O'Connor D, i sur. African-American Study of Hypertension and Kidney Disease. Comparison of cross-sectional renal function measurements in African Americans with hypertensive nephrosclerosis and primary formulas to estimate glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis* 2001;38:744-53.
12. Levey AS, Freene T, Kusek JW, Beck GJ, Group MS. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:828.
13. National Kidney Disease Education Program. GFR Calculators. Dostupno na adresi: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/communication-programs/nkdep>. Datum pristupa: 07.07.2018.
14. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y, Castro III AF, Feldman HI, i sur. New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-12.
15. Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Coresh J, Manzi J, Landis R, i sur. Development and validation of GFR-estimating equations using diabetes, transplant and weight. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:449-57.
16. Begovac J. Infekcija virusom humane imunodeficijencije. U: Begovac J, Božinović M, Lisić M, Baršić B, Schonwald S, urednici. *Infektologija*. Zagreb: Profil international; 2006. Str.338-370.

17. Begovac J. Infekcija HIV-om. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B, urednici. Interna medicina. 4.izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008. Str.1497-1512.
18. Centers for Disease Control. Kaposi's sarcoma and Pneumocystis carinii pneumonia among homosexual men. New York City and California: MMWR. 1981;30(4):305-8.
19. Centers for Disease Control. 1993 Revised Classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescent and adults. MMWR. 1992: 41(RR-17).
20. UNAIDS. Global HIV & AIDS statistics – 2018 fact sheet. Geneva: 2018. Dostupno na adresi: <http://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>. Datum pristupa: 07.08.2018.
21. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Registar za HIV/AIDS. Dostupno na adresi: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/epidemiologija-hiv-infekcije-i-aids-a-u-hrvatskoj/>. Datum pristupa: 12.06.2018.
22. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2017 – 2016 data. Stockholm: ECDC; 2017. Dostupno na: [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0007/355570/201711127-Annual\\_HIV\\_Report.pdf?ua=1](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/355570/201711127-Annual_HIV_Report.pdf?ua=1). Datum pristupa: 07.08.2018.
23. Begovac J. Smjernice za antiretrovirusno liječenje. Hrvatska udruga za borbu protiv HIV-a i virusnog hepatitisa. Godišnje izvješće za zdravstvene radnike. Zagreb: HUHIV; 2013. Str.34-39.
24. Begovac J. Smjernice za antiretrovirusno liječenje 2017. HIVhep godišnjak za zdravstvene djelatnike. Hrvatska udruga za borbu protiv HIV-a i virusnog hepatitisa. Zagreb: HUHIV; 2017. Str.18-21.

25. Achhra AC, Nugent M, Mocroft A, Ryom L, Wyatt CM. Chronic Kidney Disease and Antiretroviral Therapy in HIV-Positive Individuals: Recent Developments. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2016 Jun;13(3):149-57.
26. Cristelli MP, Cofán F, Rico N, Trullàs JC, Manzardo C, Agüero F, i sur. Estimation of renal function by CKD-EPI versus MDRD in a cohort of HIV-infected patients: a cross-sectional analysis. *BMC Nephrol.* 2017 Feb 10;18(1):58.
27. Ryom L, Mocroft A, Kirk O, Ross M, Reiss P, Fux CA, i sur. Predictors of advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease in HIV-positive persons. *AIDS.* 2014 Jan 14;28(2):187-99.
28. Mocroft A, Kirk O, Reiss P, De Wit S, Sedlacek D, Beniowski M, i sur. EuroSIDA Study Group. Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. *AIDS.* 2010 Jul 17;24(11):1667-78.
29. Santiago P, Grinsztejn B, Friedman RK, Cunha CB, Coelho LE, Luz PM, i sur. Screening for decreased glomerular filtration rate and associated risk factors in a cohort of HIV-infected patients in a middle-income country. *PLoS One.* 2014 Apr 3;9(4):e93748.
30. Trullàs JC, Mocroft A, Cofan F, Tourret J, Moreno A, Bagnis CI, i sur. EuroSIDA Investigators. Dialysis and renal transplantation in HIV-infected patients: a European survey. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010 Dec 15;55(5):582-9.
31. Ando M, Yanagisawa N. Epidemiology, clinical characteristics, and management of chronic kidney disease in human immunodeficiency virus-infected patients. *World J Nephrol.* 2015 Jul 6;4(3):388-95.
32. Lucas GM, Jing Y, Sulkowski M, Abraham AG, Estrella MM, Atta MG, i sur. NA-ACCORD of the IeDEA. Hepatitis C viremia and the risk of chronic kidney disease in HIV-infected individuals. *Infect Dis.* 2013 Oct 15;208(8):1240-9.



33. Handanagic S, Bozicevic I, Civljak M, Dominkovic Z, Sevic S, Barbaric J, i sur. HIV and hepatitis C prevalence, and related risk behaviours among people who inject drugs in three cities in Croatia: Findings from respondent-driven sampling surveys. *Int J Drug Policy*. 2016 Jun;32:57-63.
34. Venter WDF, Fabian J, Feldman C. An overview of tenofovir and renal disease for the HIV-treating clinician. *South Afr J HIV Med*. 2018 Jul 17;19(1):817.
35. Goicoechea M, Liu S, Best B, Sun S, Jain S, Kemper C, i sur. California Collaborative Treatment Group 578 Team. Greater tenofovir-associated renal function decline with protease inhibitor-based versus nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based therapy. *J Infect Dis*. 2008 Jan 1;197(1):102-8.
36. Martin M, Vanichseni S, Suntharasamai P, Sangkum U, Mock PA, Gvetadze RJ, i sur. Bangkok Tenofovir Study Group. Renal function of participants in the Bangkok tenofovir study--Thailand, 2005-2012. *Clin Infect Dis*. 2014 Sep 1;59(5):716-24.
37. Thakkinstian A, Ingsathit A, Chaiprasert A, Rattanasiri S, Sangthawan P, i sur. A simplified clinical prediction score of chronic kidney disease: a cross-sectional-survey study. *BMC Nephrol*. 2011; 12: 45.
38. Chien KL, Lin HJ, Lee BC, Hsu HC, Lee YT, i sur. A prediction model for the risk of incident chronic kidney disease. *Am J Med*. 2010; 123: 836–846.
39. Ando M, Yanagisawa N, Ajisawa A, Tsuchiya K, Nitta K. A simple model for predicting incidence of chronic kidney disease in HIV-infected patients. *Clin Exp Nephrol*. 2011; 15: 242–247.
40. Scherzer R, Gandhi M, Estrella MM, Tien PC, Deeks SG, i sur. A chronic kidney disease risk score to determine tenofovir safety in a prospective cohort of HIV-positive male veterans. *AIDS*. 2014; 28:1289–1295.
41. Collins GS, Omar O, Shanyinde M, Yu LM. A systematic review finds prediction models for chronic kidney disease were poorly reported and often developed using inappropriate methods. *J Clin Epidemiol*. 2013; 66: 268–277.

42. Mocroft A, Lundgren JD, Ross M, Law M, Reiss P, Kirk O, i sur. D:A:D study group; Royal Free Hospital Clinic Cohort; INSIGHT study group; SMART study group; ESPRIT study group. Development and validation of a risk score for chronic kidney disease in HIV infection using prospective cohort data from the D:A:D study. *PLoS Med.* 2015 Mar 31;12(3):1-31.
  
43. Lang T.A, Secic M. *How to Report Statistics in Medicine: Annotated Guidelines for Authors, Editors, and Reviewers.* 2.izd. Philadelphia: American College of Physicians; 2006.
  
44. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults. Version 7.1. EACS; 2014. Dostupno na: [http://www.eacsociety.org/files/guidelines\\_english\\_71\\_141204.pdf](http://www.eacsociety.org/files/guidelines_english_71_141204.pdf). Datum pristupa: 30.06.2018.

## 11. ŽIVOTOPIS

### Osobni podaci:

Ime i prezime: Mirjana Stupnišek  
Datum i mjesto rođenja: 11. srpnja 1966., Zagreb  
Adresa: Kameniti stol 30A, Zagreb  
Telefon: 091 371 4610  
E-mail: stupnisek.mefos@gmail.com  
Akademska stupanj: Doktor znanosti  
Znanstveno područje: Biomedicina i zdravstvo  
Znanstveno zvanje: Znanstveni suradnik  
Znanstveno-nastavno zvanje: Docent

### Obrazovanje:

2016. - 2018. Sveučilišni diplomski studij medicinsko-laboratorijska dijagnostika, Medicinski fakultet Osijek Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku
2012. Poslijediplomski doktorski studij Biomedicina i zdravstvo, Medicinski fakultet Osijek Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku; akademski stupanj: doktor znanosti, znanstveno područje: Biomedicina i zdravstvo
2006. Diplomski studij medicinsko-laboratorijske dijagnostike, VZŠ Univerziteta u Sarajevu, Bosna i Hercegovina; zvanje: diplomirani inženjer medicinsko-laboratorijske dijagnostike
1990. Studij medicinsko-laboratorijskih inženjera, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu P.J. Viša medicinska škola; zvanje: medicinsko-laboratorijski inženjer
1985. Zdravstveni obrazovni centar u Zagrebu; zvanje: zdravstveni stručni radnik sanitarno-laboratorijskog smjera

### Radno iskustvo:

1985. – danas Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ Zagreb

### Članstvo i funkcije u znanstvenim i stručnim društvima

- Hrvatska laboratorijska udruga - od 2004. godine - član i predsjednica
- Internacionalna federacija za biomedicinsko-laboratorijske znanosti (IFBLS) – član od 2006. godine

- Ekspertna grupa za edukaciju IFBLS – član od 2007. godine
- Upravno vijeće IFBLS (Board of Directors) - član Vijeća 2010.-2016. godine
- IFBLS Membership Committee - predsjednica 2012-2016.
- Radna skupina IFBLS za ISCO – član od 2016. godine
- Hrvatska komora zdravstvenih radnika – član od 2012. godine
- Hrvatsko društvo farmakologa – član od 2017. godine

### **Znanstvene i stručne nagrade**

Nagrada za najbolje izrađen i prezentiran rad (poster) na međunarodnom skupu:

- 2014. Formosa Award – Taipei, Taiwan; 31<sup>st</sup> World Congress of Biomedical Laboratory Science
- 2005. 1. mjesto – Ohrid, Makedonija; Oktomvriski sredbi s međunarodnim učešćem
- 2004. 1. mjesto – Ohrid, Makedonija; Oktomvriski sredbi s međunarodnim učešćem

### **STRUČNE AKTIVNOSTI I PUBLIKACIJE**

- 2017.-2021. član Sektorskog vijeća za Zdravstvo (odlukom ministra znanosti i obrazovanja RH sukladno Zakonu o Hrvatskom kvalifikacijskom okviru)
- 2007.- 2009. predsjednica privremenog Sektorskog vijeća za zdravstvo i socijalnu skrb pri Agenciji za strukovno obrazovanje – ASO
- 2006.- 2007. član privremenog Sektorskog vijeća za zdravstvo i socijalnu skrb pri Agenciji za strukovno obrazovanje (ASO)
- 2008.- 2009. član radne skupine za izradu nacionalnih smjernica o sprječavanju infekcija prilikom uporabe oštih predmeta Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi RH

U svom dosadašnjem stručnom i znanstveno-istraživačkom radu aktivno sudjelovala (pozvana predavanja, usmena izlaganja, poster prezentacije) na 70-ak znanstvenih i stručnih skupova u zemlji i inozemstvu.

Kao autor/koautor objavila dvanaest znanstvenih članaka u časopisima s međunarodnom recenzijom (10 članaka u časopisima koji se citiraju u bazi Current Contents te 2 članka u bazi Science Citation Index Expanded), dva kongresna sažetka u časopisima koji se citiraju u bazi Current Contents, dva u časopisu s međunarodnom recenzijom te brojne sažetke u zbornicima radova.