

# Hipertenzija u bolesnika s transplantiranim bubregom i rizični čimbenici vezani uz primatelja organa

---

**Vranjić, Petar**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:745353>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-25**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**  
**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**  
**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I**  
**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Petar Vranjić**

**HIPERTENZIJA U BOLESNIKA S**  
**TRANSPLANTIRANIM BUBREGOM I**  
**RIZIČNI ČIMBENICI VEZANI UZ**  
**PRIMATELJA ORGANA**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2020.**



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**  
**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**  
**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I**  
**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Petar Vranjić**

**HIPERTENZIJA U BOLESNIKA S**  
**TRANSPLANTIRANIM BUBREGOM I**  
**RIZIČNI ČIMBENICI VEZANI UZ**  
**PRIMATELJA ORGANA**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2020.**

Ovaj rad izrađen je na Zavodu za nefrologiju KBC-a Osijek.

Mentor rada: prof. dr. sc. Jerko Barbić, dr. med.

Rad ima 34 lista i 11 tablica.

## ZAHVALE:

Zahvaljujem svom mentoru, prof. dr. sc. Jerku Barbiću, dr. med. na strpljenju, vremenu i savjetima kojima je pridonio izradi ovoga rada.

Velika hvala i prof. Kristini Kralik na statističkoj obradi podataka za ovaj diplomski rad.

Posebno se zahvaljujem ocu Ivici, majci Mari i bratu Mariju te svoj ostaloj široj obitelji što su uvijek bili uz mene te mi pružali bezuvjetnu potporu i razumijevanje.

Najveće riječi zahvale upućujem svim prijateljima iz srednjoškolskih klupa, kolegama i prijateljima koje sam upoznao za vrijeme studija te napose društvu iz moga Višnjevca s kojima sam proveo najljepše i najbolje dane života.

Hvala i mom kumu Dominiku Šimatiću, dr. med., za sve ove godine podrške, kao i za pomoć pri pisanju ovoga rada.

Velika hvala i mom krizmenom kumu Kruni Iljkiću na rješavanju svakog informatičkog problema ne samo u pisanju ovog rada već i u cijelom obrazovanju.

Duboki naklon i poštovanje svim djelatnicima Medicinskog fakulteta Osijek i Kliničkog bolničkog centra Osijek od kojih sam imao prilike učiti i svakodnevno napredovati sve ove godine.

*Ovaj diplomski rad kao i sva postignuća i uspjehe prije i poslije njega posvećujem svojem pokojnom prijatelju Damjanu Marinkoviću. Zauvijek si u našim srcima. Tvoj 4.f.*

*Zlo je kada snaga živi bez razuma, ali nije ni dobro kada razum živi bez snage.*

*- Aleksej Maksimovič Pješkov*

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>1.1. Kronična bubrežna bolest</b> .....	1
<b>1.1.1. Etiologija i patofiziologija KBB-a</b> .....	1
<b>1.1.2. Dijagnoza KBB-a</b> .....	1
<b>1.2. Hemodijaliza i transplantacija bubrega</b> .....	2
<b>1.3. Arterijska hipertenzija i transplantacija bubrega</b> .....	3
<b>1.4. Rizični čimbenici za kardiovaskularne bolesti</b> .....	4
<b>1.4.1. Tradicionalni rizični čimbenici za kardiovaskularne bolesti</b> .....	4
<b>1.4.2. Čimbenici rizika vezani uz transplantaciju</b> .....	5
<b>1.5. Imunosupresivna terapija i arterijska hipertenzija</b> .....	6
<b>1.6. Liječenje AH-a u transplantiranih bubrežnih bolesnika</b> .....	8
<b>2. CILJEVI RADA</b> .....	9
<b>3. ISPITANICI I METODE</b> .....	10
<b>3.1. Ustroj studije</b> .....	10
<b>3.2. Ispitanici</b> .....	10
<b>3.3. Metode</b> .....	10
<b>3.4. Statističke metode</b> .....	10
<b>4. REZULTATI</b> .....	12
<b>4.1. Obilježja transplantiranih bolesnika</b> .....	12
<b>4.2. Karakteristike hipertenzije nakon transplantacije bubrega</b> .....	13
<b>5. RASPRAVA</b> .....	20
<b>6. ZAKLJUČAK</b> .....	24
<b>7. SAŽETAK</b> .....	25
<b>8. SUMMARY</b> .....	26
<b>9. LITERATURA</b> .....	27
<b>10. ŽIVOTOPIS</b> .....	32

## POPIS KRATICA

ACEi – inhibitori angiotenzin - konvertirajućeg enzima (engl. *angiotensin-converting enzyme inhibitors*)

AH – arterijska hipertenzija (engl. *arterial hypertension*)

AT – arterijski tlak

AV – arteriovenska fistula

BMI – indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*)

CCB – blokatori kalcijjskih kanala (engl. *calcium channel blockers*)

CNI – inhibitor kalcineurina (engl. *calcineurin inhibitors*)

GF – glomerularna filtracija

HLA – humani leukocitni antigen (engl. *Human leukocyte antigen*)

KBB – kronična bubrežna bolest

mTOR – engl. *mammalian target of rapamycin*

PTDM – postransplantacijski dijabetes melitus (engl. *Post-transplant diabetes mellitus*)

RH – Republika Hrvatska



## 1. UVOD

### 1.1. Kronična bubrežna bolest

Kronična bubrežna bolest (KBB) vrsta je bubrežne bolesti kod koje dolazi do postupnog, ali progresivnog gubitka funkcije bubrega tijekom razdoblja od nekoliko mjeseci do nekoliko godina. Uglavnom nema simptoma u početku, a kasnije se mogu pojaviti edemi, kroničan umor, povraćanje, gubitak apetita i zbunjenost. Komplikacije uključuju povećani rizik od kardiovaskularnih oboljenja, bolesti osteomuskularnog sustava te anemije (1).

KBB je globalni zdravstveni problem i utječe na gotovo 10 % svjetske populacije jer pripada u najčešćih 20 uzroka smrti širom svijeta (2). U 2016. godini od nje je bolovalo 753 milijuna ljudi (3). U današnje vrijeme povećala se incidencija KBB-i što potvrđuje i podatak da je u 2015. godini od te bolesti umrlo 1,2 milijuna ljudi u svijetu za razliku od 1990. godine kad je broj umrlih bio tri puta manji (4).

#### 1.1.1. Etiologija i patofiziologija KBB-a

Tri najčešća uzroka KBB-a prema učestalosti jesu šećerna bolest, arterijska hipertenzija i različiti oblici glomerulonefritisa. Otprilike jedna od pet odraslih osoba s arterijskom hipertenzijom i jedna od tri odrasle osobe s dijabetesom imaju KBB. Konačna uobičajena manifestacija KBB-a jest fibroza bubrega i može se očitovati glomerulosklerozom, tubularnom atrofijom i intersticijskom fibrozom. Smanjena funkcija bubrega ometa održavanje homeostaze tekućine i elektrolita. Promjene napreduju na dosta predvidiv način, ali postoje znatna preklapanja uz nemalu individualnu varijabilnost. Sposobnost koncentracije mokraće slabi među prvima, a slijedi je nedjelotvorno izlučivanje proizvoda dušičnog metabolizma, fosfata, kiselina i kalija (5).

#### 1.1.2. Dijagnoza KBB-a

Dijagnoza KBB-a postavlja se na temelju anamneze, fizikalnog pregleda i jednostavnih laboratorijskih pretraga, u koje idu analiza mokraće s pregledom sedimenta te određivanje koncentracije ureje, kreatinina, elektrolita i krvne slike. Ponekad su potrebni specifični biokemijski testovi za određivanje uzroka bubrežne bolesti, posebice u slučaju različitih autoimunih bolesti. Razlikovanje akutnog od kroničnog zatajenja obično se temelji na anamnezi o ranijem postojanju povišenih vrijednosti kreatinina i abnormalnom nalazu mokraće. Ultrazvuk bubrega pomaže u razlučivanju opstruktivne uropatije i diferenciranju KBB-a od

akutnog zatajenja bubrega pomoću veličine bubrega. Postavljanje točne dijagnoze postaje sve teže kako se bolesnik približava uremiji. Definitivna dijagnostička pretraga jest biopsija bubrega, koja je posebice važna u slučajevima brzo proliferativnih glomerulonefritisa kod kojih se specifičnom terapijom može zaustaviti progresija bolesti. KBB se može svrstati u jedan od 5 stupnjeva ovisno o glomerularnoj filtraciji koja iznosi  $> 90$  ml/min za prvi i najblaži stupanj pa do  $< 15$  ml/min za peti i najteži stupanj KBB-a (6).

## 1.2. Hemodijaliza i transplantacija bubrega

Trenutno dostupne opcije liječenja zatajenja bubrežne funkcije jesu hemodijaliza, peritonejska dijaliza i transplantacija bubrega. Hemodijaliza i peritonejska dijaliza samo djelomice nadomještaju bubrežne funkcije i to su najvažnija ograničenja ovih oblika liječenja završne faze KBB-a. Hemodijaliza se temelji na ekstrakorporalnom uklanjanju uremijskih toksina iz krvi u stanju završne faze KBB-a. U peritonejskoj dijalizi koristi se membrana peritoneuma za izmjenu uremijskih toksina između krvi i dijalizata. Različiti oblici dijalize spasonosni su za život, ali oni ne mogu obnoviti metaboličku i endokrinu aktivnost normalnog bubrega. Bolesnici koji se liječe dijalizom skloni su nastanku kardiovaskularnih bolesti i infekcijama (7). Prvi dijalizni stroj datira iz vremena Drugog svjetskog rata, a napravio ga je nizozemski liječnik Willem Johan Kolff. Prihvatanjem hemodijalize kao opcije liječenja kroničnog bubrežnog zatajenja napredak u izradi kvalitetne medicinske opreme rastao je brzo i eksponencijalno (8). Transplantacija bubrega predstavlja presađivanje bubrega bolesniku s bubrežnom bolešću u završnom stadiju bubrežnog zatajenja. Transplantaciju bubrega obično klasificiramo i dijelimo ovisno o izvoru organa darivatelja na transplantaciju preminulog darivatelja (kadaverična) i transplantaciju živog darivatelja. Transplantacija bubrega najbolja je opcija liječenja KBB-a u završnom stadiju. Najveći izazovi transplantacije u 21. stoljeću povezani su s nedostatkom organa za transplantaciju s obzirom na velik broj bolesnika sa završnim stadijem KBB-a. Transplantirani organ u primatelja izazove snažni imunološki odgovor koji može dovesti do akutnog odbacivanja presađenog organa. Napretkom imunologije i farmakologije razvijeni su imunosupresivni lijekovi koji su uspjeli smanjiti incidenciju akutnog odbacivanja presatka u prvoj godini nakon transplantacije na 7,9 %. Incidencija akutnog odbacivanja značajno je manja kod transplantacije bubrega sa živog darivatelja, i to zbog bolje tkivne podudarnosti i skraćanja hladne ishemije transplantiranog bubrega (9). Prva transplantacija bubrega u RH (Republika Hrvatska) obavljena je 1971. godine u Rijeci. U narednim godinama i drugi su gradovi u RH imali svoje prve uspješne transplantacije bubrega sa živog i umrlog donora. Tako je prva transplantacija bubrega u Kliničkom bolničkom centru

Osijek obavljena 20. listopada 2007. godine. RH je 2007. pristupila europskom sustavu razmjene organa poznatom kao Eurotransplant te je po broju darivatelja organa te po broju transplantacija bubrega i jetre u samom europskom i svjetskom vrhu (10).

### 1.3. Arterijska hipertenzija i transplantacija bubrega

Arterijska hipertenzija (AH), šećerna bolest, pretilost i primarni bubrežni poremećaji povezani su s ubrzanim smanjenjem renalne funkcije u kroničnoj bubrežnoj bolesti (11). Posebno je to izraženo kod kardiovaskularnih bolesti jer su one glavni uzrok morbiditeta i smrtnosti u kroničnoj bubrežnoj bolesti (12). AH može biti primarna i sekundarna, a KBB najčešći je sekundarni uzrok AH-a i prevalencija AH-a proporcionalna je s padom GF-a. Veća učestalost epizoda akutnog odbacivanja presatka također je izravno povezana s AH-om (13).

Najčešći uzroci AH-a u bubrežnih bolesnika s transplantiranim bubregom vezani su uz čimbenike primatelja (ranija AH, hipertrofija lijeve klijetke, pretilost), čimbenike darivatelja organa (starija dob, ženski spol, AH, desnostrani bubreg), čimbenike postupka transplantacije (produženo vrijeme hladne i tople ishemije te odgođena funkcija presatka), imunosupresivnu terapiju (kalcineurinski inhibitori i kortikosteroidi), disfunkciju presatka (reakcija akutnog odbacivanja, kronična nefropatija presatka, trombotičke mikroangiopatije, povratna ili de novo glomerularna bolest) te ostale uzroke (stenozna renalne arterije presatka i opstrukcija bubrežnog protoka) (14).

Patogeneza posttransplacijskog AH-a kompleksna je i rezultat je međusobne interakcije između imunoloških i neimunoloških čimbenika. AH nakon transplantacije možemo podijeliti u odnosu na vrijeme nastanka na neposredni, rani i kasni. Ova klasifikacija bitna je osobito za kliničare kako bi se mogao na pravi način evaluirati AH i utvrditi eventualne uzroke te pravodobno započeti terapiju. Dokazana je povezanost povećane razine fibroblastnog čimbenika rasta 23 (FGF23) i AH-a, međutim navedena povezanost i dalje ostaje slabo razjašnjena (15). Kad govorimo o statističkim podacima, AH i srčanokrvožilne bolesti nakon transplantacije bubrega vrlo su česti i kreću se od 60 % do 90 % u odraslih primatelja te od 47 % do 82 % u dječjih primatelja. Osim AH-a ostale kardiovaskularne bolesti jesu bolesti koronarnih arterija za koje je poznato da se pojavljuju 2 – 6 puta češće u primatelja bubrega nego u općoj populaciji, bolest perifernih arterija, hipertrofija lijeve klijetke, zastojna bolest srca te aritmije (14). Kardiovaskularni morbiditet i mortalitet i skraćeno preživljavanje presatka važne su posljedice neadekvatne kontrole AH-a. Upravo zbog ovih faktora bitno je na vrijeme dijagnosticirati AH i što prije započeti s liječenjem. Dijagnoza AH-a u primatelja nakon transplantacije uključuju

mjerenja arterijskog tlaka u ambulantama za evaluaciju postojanja AH-a, međutim ta mjerenja mogu, ali i ne moraju pokazivati pravi stupanj AH-a. Primjerice, pacijenti mogu pokazivati fenomen hipertenzije bijele kute ili maskirnu hipertenziju. Hipertenzija bijele kute jest povišeni arterijski tlak koji se javlja isključivo u liječničkoj ordinaciji. Dijagnoza se postavlja kontinuiranim mjerenjem arterijskog tlaka i ako izvan ordinacije nije povišen arterijski tlak, nije ju potrebno liječiti. Povezana je sa stresom i anksioznošću prilikom posjeta liječniku. Procjenjuje se da je učestalost fenomena hipertenzije bijele kute prisutna u barem 40 % bolesnika (16). Maskirna hipertenzija jest fenomen pri kojem bolesnik ima normalan krvni tlak prilikom liječničkog pregleda, a povišen mu je u svim ostalim svakodnevnim aktivnostima. Vrlo je česta u fazi prehipertenzije ili prilikom početka primjene antihipertenzivne terapije (17). Nedavna istraživanja pokazala su točniju procjenu ako se AT mjeri kombinirano u ambulantama te u vlastitom domu i uredu. Takvim dnevnikom AT-a dobiva se uvid u kompletnu kliničku sliku i stanje, a izbjegavaju se dnevne varijacije potaknute stresom ili strahom prilikom posjeta liječniku (18).

#### **1.4. Rizični čimbenici za kardiovaskularne bolesti**

Čimbenike rizika za kardiovaskularne bolesti dijelimo na tradicionalne čimbenike u koje spadaju već spomenuti AH, šećerna bolest, dislipidemija, pušenje i pretilost. Osim tradicionalnih čimbenika postoje i čimbenici rizika vezani uz transplantaciju, a to su odbacivanje presatka, anemija i imunosupresija. U konačnici postoje i posebni čimbenici rizika kao što su upala i hiperhomocisteinemija (14).

##### **1.4.1. Tradicionalni rizični čimbenici za kardiovaskularne bolesti**

Prvi rezultati *Framingham Heart Study* objavljeni su 1957. godine i identificirali su dislipidemiju i AH kao rizične faktore za razvoj bolesti kardiovaskularnog sustava (19). U sljedećih nekoliko desetljeća pušenje, šećerna bolest i pretilost su istraživanjem okarakterizirani kao važni rizični faktori. Ovi tradicionalni rizični čimbenici za nastanak bolesti kardiovaskularnog sustava ujedno su i rizični čimbenici za nastanak KBB-a. Šećerna bolest jedna je od najčešćih bolesti u svijetu, ali i u primatelja organa. U Europi četvrtina svih terminalnih bubrežnih bolesnika ima dijabetičku nefropatiju registriranu kao primarnu bubrežnu bolest. Čak kada i pacijenti s KBB-om nemaju šećernu bolest, postoji velika vjerojatnost da će razviti posttransplantacijski dijabetes melitus (PTDM) (20). PTDM snažno je povezan s povećanim kardiovaskularnim rizikom kod primatelja organa. Utvrđeni faktori rizika za PTDM jesu starija dob primatelja, nacionalnost primatelja (latinoamerička), crna rasa

te prisustvo AH-a, dislipidemije i pretilosti prije ili poslije transplantacije. Upotreba imunosupresiva kao što su kortikosteroidi i kalcineurinski inhibitori također povećava rizik za razvoj PTDM-a. Probir za PTDM preporučuje se pri svakom posjetu liječnika s pomoću analize mokraće i mjerenja glukoze u krvi (21).

Dislipidemija je vrlo čest zdravstveni problem u primatelja organa nakon transplantacije s učestalošću od 60 % zahvaćenih. Svi imunosupresivi koje pacijenti s presatkom moraju uzimati štetno djeluju na koncentracije lipida. Postoji jaka povezanost između dislipidemije i kardiovaskularnih bolesti i u općoj populaciji, a naročito kod primatelja organa. Rizik od ishemijske bolesti srca udvostručuje se s koncentracijom kolesterola u serumu preko 200 mg/dL ili triglicerida preko 350 mg/dL. Uz to ukupan kolesterol u prvoj godini nakon transplantacije bubrega izravno utječe na stopu preživljenja. Probir na dislipidemiju treba napraviti rano nakon transplantacije, a zatim barem jednom godišnje. Treba voditi mjere opreza pri upotrebi imunosupresiva, a ako je dislipidemija izražena, treba učiniti zamjenu terapije ciklosporinom u takrolimus (22).

Pušenje duhanskih proizvoda dobro je poznati rizični faktor za gotovo sve poznate bolesti zapadne civilizacije, a sličan negativan utjecaj ima i na kardiovaskularni sustav u općoj populaciji, kao i u primatelja organa. Procjenjuje se da četvrtina primatelja organa puši u vrijeme transplantacije. Prevalencija pušenja ne razlikuje se između primatelja organa i opće populacije, ali je pušenje neovisni čimbenik rizika za gubitak transplantata, kardiovaskularne bolesti i smrti (23). Pušenje također doprinosi većem riziku povratka na dijalizu (22,24). Globalna epidemija pretilosti koja je svoj vrhunac dosegla u kasnim godinama 20. stoljeća pa sve do danas ogleda se izravno i na primateljima organa. U 2014. godini preko 600 milijuna ljudi bilo je pretilo. Nedavni podaci govore u prilog tome da je trećina bolesnika koji su se podvrgli transplantaciji bubrega s BMI-jem preko 30 kg/m<sup>2</sup>. Trenutno nema gornje granice BMI-ja za transplantaciju bubrega bez obzira na to što se trend pretilosti povećava svake godine. Trenutno je stupanj neuspjeha i smrti pacijenata s prekomjernim BMI-jem jednaka onima koji imaju normalan ili snižen BMI, ali pretilost je izravno povezana s bolestima kardiovaskularnog sustava i loše kontroliranom AH-om (22).

#### **1.4.2. Čimbenici rizika vezani uz transplantaciju**

Uspješna bubrežna transplantacija i obnova renalne funkcije značajno smanjuje, ali ne uklanja rizik od kardiovaskularne smrtnosti kod primatelja. Čak i presadak s izvrsnom funkcijom ne vraća primatelju potpuno normalnu brzinu GF-a. Velik broj primatelja bubrega ima razvijeno renalno zatajenje različitog stupnja, a barem u 2/3 GF manja je od 60 mL/min.

Bolesti kardiovaskularnog sustava vodeći su uzrok smrtnosti primatelja organa pa je logično razmišljati o povezanosti između preuranjene kardiovaskularne smrti i loše funkcije presatka. Proteinurija je često primijećena kod primatelja bubrega. Otprilike petina primatelja bubrega ima proteinuriju veću od 1 g/dan, a činjenica da proteinurija udvostručuje incidenciju kardiovaskularnih bolesti i smrti kod primatelja organa čini ju posebnim rizičnim čimbenikom (22,25).

Poslijetransplantacijska anemija vrlo je česta komplikacija i u zadnjih se desetak godina naročito istražuje. Prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije anemija se utvrđuje kad je vrijednost serumskog hemoglobina manja od 120 g/L u žena i manja od 130 g/L u muškaraca. Prevalencija anemije je preko 90 % tijekom prvog mjeseca nakon transplantacije i smanjuje se na trećinu nakon godine dana. Etiologija anemije je višestruka, međutim najbitniji faktori koji utječu na nju jesu kvaliteta presatka i uporaba imunosupresivnih lijekova (14).

### **1.5. Imunosupresivna terapija i arterijska hipertenzija**

Sustav HLA (Humani leukocitni antigen) predstavlja kompleksni genski sustav u čovjeka, čija je primarna uloga očuvanje biološkog integriteta jedinke i regulacija imunološkog odgovora. Smješten je na 6. kromosomu. Značaj sustava HLA u transplantaciji organa je u imunološkom prepoznavanju stranih antigena i poticanju imunološke reakcije odbacivanja. Glavnu ulogu u transplantacijskoj reakciji imaju antigeni razreda I HLA - A, - B i - C te antigeni razreda II HLA - DR i - DQ. Upravo je zato važno provesti odgovarajuću imunogenetsku obradu bolesnika te odabirom najpogodnijeg darivatelja organa spriječiti, smanjiti intenzitet ili odgoditi reakciju odbacivanja transplantiranog organa. Upravo ta imunogenetska obrada indirektno utječe i na liječenje i odabir imunosupresiva te se što većim i izraženijim imunološkim poklapanjem darivatelja i primatelja mogu spriječiti visoke doze imunosupresivnih lijekova i njihovih eventualnih neželjenih posljedica (26).

Imunosupresivnu terapiju možemo okvirno podijeliti u indukcijsku terapiju koja se primjenjuje u perioperativnom razdoblju i terapiju održavanja kojom se bolesnik koristi sve dok ima presađeni organ. Indukcijska se terapija primjenjuje neposredno prije transplantacije bubrega ili pri samoj transplantaciji bubrega. Uključuje primjenu protutijela radi pojačanog imunosupresivskog djelovanja. Protutijela koja se rabe u indukcijskoj terapiji dijele se na monoklonalna i poliklonalna. Posebno su važna nedeplecijska monoklonalna protutijela. Za umnažanje limfocita T i stvaranje izvršnih citotoksičnih limfocita T nužno je međudjelovanje interleukina 2 (IL2) i njegova receptora (IL-2R). Baziliksimumab je kimerično anti-CD25

monoklonalno protutijelo i bolesnici koji su liječeni primjenom navedenog lijeka imali su mnogo manji broj odbacivanja transplantata (27).

Najviše upotrebljavani imunosupresivni lijekovi u transplantaciji bubrega jesu inhibitori kalcineurina (CNI). Predstavnici CNI-ja su ciklosporin i takrolimus i danas su najčešća skupina imunosupresiva. Navedeni lijekovi imaju čitav niz neželjenih posljedica prilikom dugotrajne primjene, a najvažniji je njihov nefrotoksični učinak koji se javlja u 10 % transplantiranih bolesnika. Druge nuspojave CNI-ja su infekcije te poremećaji koncentracije kalija, magnezija, probavne tegobe te poremećaji štitnjače. Upotreba CNI-ja povećava i incidenciju PTDM (28). Poznato je da CNI povećavaju tonus simpatikusa, vazokonstrikciju i uzrokuju o natriju ovisno povećanje volumena. S obzirom na to da su imunosupresijski protokoli na bazi CNI-ja vrlo česti, ne iznenađuje da je hipertenzija najznačajniji kardiovaskularni čimbenik rizika u primatelja bubrežnog presatka (29). Iako su CNI najviše zastupljeni u većini modernih posttransplantacijskih terapijskih protokola, sve je veća primjena i mTOR inhibitora. U mTOR inhibitore spadaju sirolimus i everolimus kao glavni predstavnici. Oni uspješno koče umnožavanje fibroblasta i glatkih mišićnih stanica, čime bi mogli štititi presadak od nastanka kronične nefropatije, a dokazan je i njihov antitumorski učinak. Nedavna istraživanja pokazuju odlične rezultate u primjeni inhibitora mTOR signalnog puta u mnogim bolestima, uključujući i kardiovaskularne bolesti gdje smanjuju oksidativni stres i apoptozu kardiomiocita nakon infarkta miokarda (30). Mikofenolna kiselina je fermentacijski proizvod *Penicillium brevicompactum*. Način djelovanja mikofenolat mofetila jest u činjenici da inhibira sintezu purina i široko se rabi u transplantacijskoj medicini u prevenciji akutnog odbacivanja u sklopu terapije održavanja. U istraživanjima je dokazan njegov pozitivan utjecaj na poboljšanje AH-a u bolesnika s reumatoidnim artritismom i psorijazom, što ukazuje na moguću imunološku ulogu u održavanju hipertenzije (31). Kortikosteroidi se u transplantacijskoj terapiji rabe već gotovo pola stoljeća. Protokoli imunosupresije pri transplantaciji bubrega sve su više protokoli s brzim ukidanjem kortikosteroida i klinička istraživanja pokazala su jednako dobre rezultate kod brzog ukidanja kortikosteroida, čime se izbjegavaju neželjeni učinci ovih lijekova (32).

Posljednja dva desetljeća svjedoci smo sve veće uporabe eritropoetina u medicini. Uz mnoge prednosti koje se mogu postići primjenom eritropoetina dokazana je i povezanost njegove primjene i nastanka AH-a pa njegova uporaba mora biti strogo kontrolirana i redovito praćena (33).

## 1.6. Liječenje AH-a u transplantiranih bubrežnih bolesnika

Glavni su ciljevi liječenja AH-a u transplantiranog bubrežnog bolesnika smanjiti rizik od oštećenja presatka te smanjiti rizik od kardiovaskularnih ili cerebrovaskularnih incidenata. Postoje međunarodne smjernice (engl. *Kidney disease improving Global outcomes*, KDIGO) koje definiraju da arterijski tlak u bolesnika s transplantiranim bubregom treba biti manji ili jednak od 130/85 mmHg, a kod bolesnika s proteinurijom jednak ili manji od 125/75 mmHg. Vrlo su bitne nefarmakološke mjere liječenja AH-a u transplantiranih bubrežnih bolesnika. DASH (engl. *Dietary Approaches to Stop Hypertension*) dijeta potiče zdrav način života koji je ključan u kontroli AH-a (34). Prijeporno je smanjiti količinu natrija i zasićenih masnih kiselina u prehrani, a povećati unos voća i povrća te složenih ugljikohidrata, vitamina i vlakana. Treba izbjegavati konzumaciju alkoholnih i gaziranih pića. Preporučuje se redovna, ali umjerena fizička aktivnost, kvalitetan i dugotrajan san i okruženje sa što manje stresa (35). Farmakološko liječenje AH-a uključuje primjenu nekih od sljedećih skupina antihipertenzivnih lijekova: blokatori kalcijevih kanala (CCB), inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACEi), beta blokatori, diuretici i antagonisti aldosterona. CCB-i su generalno vrlo dobro podnošljivi i široko primjenjivani lijekovi. ACE-i se većinom izbjegavaju u ranom posttransplantacijskom razdoblju jer pogoršavaju anemiju i hiperkalemiju. Bez obzira na to što uzrokuju navedene nuspojave u ranom posttransplantacijskom razdoblju, koriste se u kasnijim fazama jer imaju visoku korist snižavajući proteinuriju. Zadnjih godina sve se više pažnje pridaje tiazidskim diureticima izjednačavajući njihovo pozitivno djelovanje s predstavnicima CCB-a. Antagonisti aldosterona mogu biti opcija za liječenje hipertenzije, pogotovo ako je dokazana odsutnost proteinurije. Ne postoji savršen antihipertenziv i lijek koji će svim bolesnicima odgovarati jednako s visokom učinkovitošću i vrlo malim brojem nuspojava. Izbor antihipertenziva uvijek je individualan za svakog bolesnika. Doze treba titrirati i pacijenta redovno kontrolirati. Kombinacijom antihipertenziva iz različitih skupina poboljšava se sniženje arterijskog tlaka, ali i povećava incidencija nuspojava (36).



## 2. CILJEVI RADA

Ciljevi rada jesu:

- odrediti prevalenciju arterijske hipertenzije nakon transplantacije bubrega
- ispitati funkciju bubrega određivanjem klirensa kreatinina (CKD EPI formula) najmanje godinu dana nakon transplantacije bubrega
- ispitati utjecaj imunosupresivnih lijekova na arterijsku hipertenziju
- odrediti koju vrstu antihipertenzivnih lijekova bolesnici koriste i postotak maksimalne doze pojedinih antihipertenzivnih lijekova
- ispitati utjecaj trajanja liječenja dijalizom na arterijsku hipertenziju (*dialis vintage*) u prijetransplantacijskom razdoblju
- ispitati udio sekundarnih novonastalih renovaskularnih oblika hipertenzije nakon transplantacije bubrega

### 3. ISPITANICI I METODE

#### 3.1. Ustroj studije

Ovo istraživanje oblikovano je kao presječna studija s povijesnim podacima (37).

#### 3.2. Ispitanici

Ispitanici u ovom istraživanju su transplantirani bolesnici koji su transplantirani u KBC-u Osijek i kontroliraju se u Zavodu za nefrologiju KBC-a Osijek te imaju transplantirani bubreg u funkciji najmanje godinu dana. Istraživanje je provedeno na 80 transplantiranih bolesnika.

#### 3.3. Metode

Podatci vezani uz primatelja organa dobiveni su iz medicinske dokumentacije Zavoda za nefrologiju i iz baze podataka europske organizacije za razmjenu organa (Eurotransplant). Iz medicinske dokumentacije primatelja organa dobiveni su podaci o hipertenziji (ambulantno mjeren krvni tlak i krvni tlak mjeren s pomoću kontinuiranog monitoriranja arterijskog tlaka), razina kreatinina u serumu iz koje se izračunao klirens kreatinina pomoću CKD-EPI formule. Koristili smo se sučeljem hrvatske inačice baze lijekova (<https://play.google.com/store/apps/details?id=si.modrajagoda.bazalijekova&hl=hr>). Uzeti su podaci o spolu primatelja bubrega. Utvrdila se dob kod prve hemodijalize i transplantacije, uzrok bubrežne bolesti te postojanje arteriovenske fistule. Iz medicinske dokumentacije odredila se uporaba određenih imunosupresivnih lijekova. Izračunao se postotak maksimalne doze pojedinih skupina antihipertenziva. HLA tipizacijom utvrdili su se najzastupljeniji antigeni u transplantiranog bolesnika.

#### 3.4. Statističke metode

Kategorijski podaci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike u kategorijskim varijablama testirane su Fisherovim egzaktnim testom. Numerički podaci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike kategorijskih varijabli između dvaju mjerenja testirane su McNemar – Browkerovim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro – Wilkovim testom. Razlike numeričkih varijabli u dvama mjerenjima testirane su Mann Whitneyevim U-testom. Razlike numeričkih varijabli u dvama mjerenjima testirane su Wilcoxonovim testom (38). Sve P-vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na  $\alpha = 0,05$ . Za statističku analizu korišten je statistički

program MedCalc Statistical Software version 19.1.7 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2020).

## 4. REZULTATI

### 4.1. Obilježja transplantiranih bolesnika

Istraživanje je provedeno na 80 transplantiranih bolesnika, od kojih je 46 (58 %) muškaraca i 34 (43 %) žena. Medijan dobi kod prve dijalize je 50 godina, u rasponu od 44 do 57 godina, a vremena na dijalizi do transplantacije 28 mjeseci, u rasponu od 3 do 159 mjeseci. AV fistulu ima 26 (33 %) bolesnika. Hipertenziju je prije transplantacije imalo 76 (95 %) bolesnika. Najučestaliji uzrok bubrežne bolesti je glomerulonefritis, kod 40 (50 %) bolesnika. Kod transplantacije medijan dobi je 53 godine, u rasponu od 27 do 74 godine života. Kardiovaskularni događaj zabilježen je kod 9 (11 %) bolesnika (Tablica 1).

**Tablica 1. Raspodjela ispitanika prema obilježjima**

Spol [n (%)]	
Muškarci	46 (58)
Žene	34 (43)
Dob kod prvog HD-a (godine) [Medijan (25%-75%)*]	50 (44 – 57)
Vrijeme na HD-u do Tx (mjeseci) [Medijan (25%-75%)]	28 (15 – 49)
AV fistula	26 (33)
Hipertenzija prije Tx [n (%)]	76 (95)
Osnovni uzrok bubrežne bolesti [n (%)]	
Glomerulonefritis	40 (50)
Dijabetička nefropatija	6 (7)
Hipertenzivna bolest bubrega	7 (9)
Policistična bolest bubrega	16 (20)
Ostale bubrežne bolesti	11 (14)
Dob kod Tx [Medijan (25%-75%)]	53 (47 – 60)
Indeks tjelesne mase kod transplantacije [Medijan (25%-75%)]	26,3 (23,2 – 28,9)
Klirens kreatinina nakon godinu dana od Tx [Medijan (25%-75%)]	54 (39,5 – 68)
Klirens kreatinina do 1. mjerenja [Medijan (25%-75%)]	54 (39 – 65,5)
Vrijeme od Tx do 1. mjerenja (godine) [Medijan (25%-75%)]	4 (1,5 – 6)
Vrijeme od Tx do 2. mjerenja (godine) [Medijan (25%-75%)]	5 (3 – 7)
Kardiovaskularni događaj [n (%)]	9 (11)

\*interkvartilni raspon

#### 4.2. Karakteristike hipertenzije nakon transplantacije bubrega

U prvom razdoblju antihipertenzivne lijekove nakon transplantacije uzima 73 (91 %) bolesnika, a 7 (9 %) niti jedan. Od ukupnog broja bolesnika koji uzimaju antihipertenzivne lijekove 20 (25 %) bolesnik uzima jedan, a 53 (66 %) dva ili više lijekova. Antihipertenziv s diuretikom uzima 20 (25 %), a samo antihipertenziv bez diuretika 53 (66 %) bolesnika.

Kod drugog evidentiranja antihipertenzivne lijekove nakon transplantacije uzimaju svi bolesnici, njih 80 (100 %) bolesnika. Jedan antihipertenzivni lijek uzima 19 (24 %) bolesnika, a dva ili više njih 61 (76 %). Antihipertenziv s diuretikom uzima 36 (45 %) bolesnika. Statine uzima 35 (44 %) ispitanika, Andol njih 21 (26 %), a epo terapiju 6 (8 %) (Tablica 2).

**Tablica 2. Raspodjela bolesnika prema vrsti pojedine terapije s obzirom na dva razdoblja**

	Broj (%) bolesnika	
	1. razdoblje	2. razdoblje
Uzimaju antihipertenzive	73 (91)	80 (100)
Jedan antihipertenziv	20 (25)	19 (24)
Dva ili više antihipertenziva	53 (66)	61 (76)
Antihipertenziv bez diuretika	53 (66)	44 (55)
Antihipertenziv s diuretikom	20 (25)	36 (45)
Andol	18 (23)	21 (26)
Statini	35 (44)	35 (44)
Epo terapija	6 (8)	6 (8)

Kod bolesnika, u prvom i u drugom mjerenju, ne razlikuje se značajno broj antihipertenziva u odnosu na duljinu liječenja na hemodijalizi, kao niti postotak maksimalne doze antihipertenziva (Tablica 3).

**Tablica 3. Duljina liječenja hemodijalizom, vrijednosti klirensa kreatinina i postotka maksimalnih doza antihipertenziva u 1. i 2. razdoblju u odnosu na broj antihipertenziva**

	Medijan (interkvartilni raspon) s obzirom na broj antihipertenziva		P*
	jedan (n = 20)	dva ili više (n = 53)	
Duljina liječenja na HD-u (mjeseci)	22,7 (11,2 – 36,7)	30 (16,5 – 53,6)	0,05
Klirens kreatinina nakon godinu dana	55 (39,8 - 57,8)	54,5 (40,3 - 71,8)	0,60
1. razdoblje			
Postotak maksimalnog CCB-a	50 (30 - 62,5)	50 (50 - 100)	0,20
Postotak maksimalnog ACEi-ja + ARB-a	50 (25 - 50)	50 (50 - 50)	0,27
Postotak maksimalnih beta-blokatora	25 (21,9 - 31,3)	25 (25 - 50)	0,66
Postotak maksimalnih alfa-blokatora	-	55 (50 - 100)	-
Klirens kreatinina 1. mjerenje	50 (35,8 - 57,5)	54 (39 - 68)	0,20
	(n = 19)	(n = 61)	
Duljina liječenja na HD-u (mjeseci)	18,3 (11,9 – 36,7)	30 (16,4 – 53,6)	0,07
2. razdoblje			
Postotak maksimalnog CCB-a	50 (30 - 100)	50 (50 - 100)	0,56
Postotak maksimalnog ACEi-ja + ARB-a	50 (50 - 50)	50 (50 - 100)	0,54
Postotak maksimalne doze beta-blokatora	25 (15,6 - 25)	25 (12,5 - 50)	0,82
Postotak maksimalne doze alfa-blokatora	-	65 (50 - 100)	-

\*Mann Whitney U test

U prvom mjerenju značajno više bolesnika, njih 25 (47 %), koji uzimaju prednizon uzimaju dva ili više antihipertenziva (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,03$ ), dok nema značajnih razlika u drugoj terapiji ili u tome imaju li nativne bubrege u prvom ili u drugom mjerenju (Tablica 4).

**Tablica 4. Raspodjela bolesnika prema imunosupresivnoj terapiji u 1. i 2. razdoblju u odnosu na broj antihipertenziva**

	Broj (%) bolesnika s obzirom na broj antihipertenziva			P*
	jedan (n = 20)	dva ili više (n = 53)	Ukupno (n=73)	
<b>1. mjerenje</b>				
Epo terapija	1 (5)	5 (9)	6 (8)	> 0,99
Prednizon	4 (20)	25 (47)	29 (40)	<b>0,03</b>
Mycophenilmofetil	19 (95)	48 (91)	67 (92)	> 0,99
Imuran	0	1 (2)	1 (2)	> 0,99
Ciklosporin	3 (15)	14 (26)	17 (23)	0,37
Tacrolimus	16 (80)	33 (62)	49 (67)	0,15
Everolimus	1 (5)	8 (15)	9 (12)	0,43
Sirolimus	1 (5)	2 (4)	3 (4)	> 0,99
<b>2. mjerenje</b>				
	(n = 19)	(n=61)	(n=80)	
Epo terapija	1 (5)	5 (8)	6 (8)	> 0,99
Prednizon	4 (21)	25 (41)	29 (36)	0,12
Mycophenilmofetil	18 (94)	52 (85)	70 (88)	0,44
Imuran	0	1 (2)	1 (1)	> 0,99
Ciklosporin	4 (21)	16 (26)	20 (25)	0,77
Tacrolimus	14 (74)	37 (61)	51 (64)	0,30
Everolimus	2 (11)	12 (20)	14 (18)	0,50
Sirolimus	0	4 (7)	4 (5)	0,57

\*Fisherov egzakti test

Nativne ili vlastite bubrege nema 9 bolesnika (11%). Nismo utvdili kako prisutnost nativnih bubrega utječe na pojavu arterijske hipertenzije u transplantiranih bolesnika.

Nema značajnih razlika u vrijednostima doze prednizona, mycophenilmofetila, azatioprina, ciklosporina, tacrolimusa, everolimusa i sirolimusa u odnosu na broj antihipertenzivnih lijekova. Jednako tako koncentracija pojedinih lijekova koja se rutinski određuje nije utjecala na težinu arterijske hipertenzije (Tablica 5).

**Tablica 5. Vrijednosti doza i koncentracija lijekova u 1. i 2. razdoblju u odnosu na broj antihipertenziva**

	Medijan (interkvartilni raspon) s obzirom na broj antihipertenziva		P*
	jedan	dva ili više	
<b>1. razdoblje</b>			
Doza prednizona (n=4/26)	5 (5 – 5)	5 (5 – 5)	0,73
Mycophenilmofetil doza (n=19/48)	1440 (1080 – 1500)	1440 (1080 – 1500)	0,85
Imuran doza (n=0/1)		75	-
Ciklosporin doza (n=3/14)	125 (125 – 125)	112,5 (68,8 – 131,3)	0,43
Ciklosporin koncentracija (n=3/14)	67 (51 – 98)	63,5 (54 – 73)	0,75
Tacrolimus doza (n=16/33)	2,5 (1,63 – 4,88)	3 (2 – 4)	0,56
Tacrolimus koncentracija (n=16/33)	5,65 (4,5 – 7)	5,1 (4,2 – 7,6)	0,65
Everolimus doza (n=1/8)	1,75	1,5 (1,13 – 1,69)	-
Everolimus koncentracija (n=1/8)	5,04	3,57 (3,4 – 5,61)	-
Sirolimus doza (n=1/2)	1	1,5 (0,75 – 2,35)	-
Sirolimus koncentracija (n=1/2)	2,95	3,17 (0,83 – 4,77)	-
<b>2. razdoblje</b>			
Doza prednizona (n=4/25)	5 (5 – 5)	5 (5 – 5)	> 0,99
Mycophenilmofetil doza (n=18/52)	1440 (1080 – 1440)	1440 (1080 – 1500)	0,66
Imuran doza (n=0/1)	112,5 (100 – 125)	75	-
Ciklosporin doza (n=4/16)	59,5 (53 – 68,3)	100 (75 – 143,8)	0,56
Ciklosporin koncentracija (n=4/16)	2,88 (1,94 – 4,5)	61,5 (48 – 73,3)	0,96
Tacrolimus doza (n=14/35)	4,15 (3,68 – 4,97)	2,5 (2 – 3,5)	0,27
Tacrolimus koncentracija (n=14/35)	1,38 (0,94 – 2,03)	4,3 (3,4 – 5,5)	0,89
Everolimus doza (n=2/12)	1,38 (0,94 – 2,03)	1,5 (1,06 – 1,5)	0,77
Everolimus koncentracija (n=2/12)	4,95 (2,84 – 5,48)	4,2 (3,08 – 4,68)	0,58
Sirolimus doza (n=0/4)	-	1,5 (0,63 – 2,0)	-
Sirolimus koncentracija (n=0/4)	-	5,07 (2,05 – 8,96)	-

\*Mann Whitney U test

Ne razlikuje se značajno indeks tjelesne mase u prvom i drugom mjerenju s obzirom na to koliko bolesnici uzimaju lijekova za hipertenziju (Tablica 6).



**Tablica 6. Broj antihipertenziva u odnosu na indeks tjelesne mase u prvom i drugom mjerenju**

	Medijan (interkvartilni raspon) s obzirom na broj antihipertenziva		<i>P</i> *
	jedan	dva ili više	
Indeks tjelesne mase (kg/m <sup>2</sup> ) – 1. mjerenje	28,04 (23,7 – 30,1)	26,0 (23,1 – 27,9)	0,14
Indeks tjelesne mase (kg/m <sup>2</sup> ) – 2. mjerenje	28,7 (26,4 – 30,4)	27,8 (24,5 – 31,2)	0,80

\*Mann Whitney U test

AV fistulu ima u 1. mjerenju 21 (29 %) bolesnik, bez značajne razlike u odnosu na to koliko uzimaju antihipertenziva (Tablica 7).

**Tablica 7. Broj antihipertenzivnih lijekova u odnosu na postojanje AV fistule**

AV fistula	Broj (%) bolesnika s obzirom na broj antihipertenziva			<i>P</i> *
	Jedan	dva ili više	Ukupno	
1. mjerenje				
Nema AV fistulu	13 (65)	39 (74)	52 (71)	0,47
Ima AV fistulu	7 (35)	14 (26)	21 (29)	
Ukupno	20 (100)	53 (100)	73 (100)	

\*Fisherov egzakti test

Nema značajnih razlika u vrijednostima sistoličkog i dijastoličkog tlaka mjerenog nakon godine dana i prilikom prvog mjerenja (Tablica 8).

**Tablica 8. Vrijednosti AT-a i obzirom na mjerenja**

	Medijan (interkvartilni raspon)		<i>P</i> *
	Godinu dana nakon Tx	1. mjerenje	
Sistolički tlak	130 (120 - 140)	130 (120 - 140)	0,24
Dijastolički tlak	80 (80 - 80)	80 (70 - 80)	0,10

\*Wilcoxon test

Stenoza bubrežne arterije ima 5 (6 %) bolesnika, a na ponovnu dijalizu išla su 3 (4 %) bolesnika. Za 57 (71 %) bolesnika, za koja smo pratili bubrežnu funkciju od godine dana do zadnjeg mjerenja, uočavamo da nije došlo do značajnog smanjenja bubrežne funkcije (Tablica 9).

**Tablica 9. Raspodjela bolesnika prema bubrežnoj funkciji u dva mjerenja**

		Broj (%) bolesnika		<i>P</i> *
		Nakon godine dana	Zadnje mjerenja	
G1	≥ 90 ml/min	1 (2)	1 (2)	0,48
G2	60 – 89 ml/min	19 (32)	18 (32)	
G3a	45 – 59 ml/min	20 (35)	17 (30)	
G3b	30 – 44 ml/min	10 (18)	12 (21)	
G4	15 – 29 ml/min	6 (11)	6 (11)	
G5	< 15 ml/min	1 (2)	3 (4)	
Ukupno		57 (100)	57 (100)	

\*McNemar – Bowkerov test

Prema HLA tipizaciji, najzastupljeniji su antigeni HLA-A2 kod 45 (56 %) bolesnika, HLA-B51 kod 22 (28 %) bolesnika, antigen HLA-DR11 kod 26 (33 %) bolesnika, te HLA-DR16 kod 21 (26 %) bolesnika. Nema značajne razlike u raspodjeli antigena HLA prema broju antihipertenzivnih lijekova koje bolesnici uzimaju (kod 2. mjerenja) (Tablica 10 i Tablica 11).

**Tablica 10. Raspodjela antigena HLA prema broju antihipertenzivnih lijekova kod 2. mjerenja (1/2)**

HLA	Broj (%) bolesnika s obzirom na broj antihipertenzivnih lijekova koje bolesnici uzimaju			<i>P</i> *
	jedan (n=19)	dva ili više (n=61)	Ukupno (n=80)	
A1	6 (32)	7 (12)	13 (16)	0,07
A2	10 (53)	35 (57)	45 (56)	0,79
A3	2 (11)	16 (26)	18 (23)	0,21
A10	0	1 (2)	1 (1)	>0,99
A11	3 (16)	6 (10)	9 (11)	0,44
A23	2 (11)	2 (3)	4 (5)	0,24
A24	1 (5)	17 (28)	18 (23)	0,06
A25	0	5 (8)	5 (6)	0,33
A26	4 (21)	5 (8)	9 (11)	0,21
A28	1 (5)	0	1 (1)	0,24
A29	1 (5)	1 (2)	2 (3)	0,42
A30	1 (5)	3 (5)	4 (5)	>0,99
A31	1 (5)	2 (3)	3 (4)	0,56
A32	2 (11)	5 (8)	7 (9)	0,67
A33	2 (11)	3 (5)	5 (6)	0,59
A66	0	1 (2)	1 (1)	> 0,99
A68	2 (11)	5 (8)	7 (9)	0,67

\*Fisherov egzakti test

**Tablica 11. Raspodjela antigena HLA prema broju antihipertenzivnih lijekova kod 2. mjerenja (2/2)**

HLA	Broj (%) bolesnika s obzirom na broj antihipertenzivnih lijekova			P*
	jedan (n=19)	dva ili više (n=61)	Ukupno (n=80)	
DR1	5 (26)	11 (18)	16 (20)	0,51
DR10	1 (5)	2 (3)	3 (4)	0,56
DR11	4 (21)	22 (36)	26 (33)	0,27
DR12	0	1 (2)	1 (1)	> 0,99
DR13	4 (21)	12 (20)	16 (20)	> 0,99
DR14	1 (5)	4 (7)	5 (6)	> 0,99
DR15	2 (11)	9 (15)	11 (14)	> 0,99
DR16	6 (32)	15 (25)	21 (26)	0,56
DR3	3 (16)	10 (16)	13 (16)	> 0,99
DR4	1 (5)	16 (26)	17 (21)	0,06
DR7	6 (32)	7 (12)	13 (16)	0,07
DR8	2 (11)	5 (8)	7 (9)	0,67
DR9	5 (26)	11 (18)	16 (20)	0,51
B12	0	1 (2)	1 (1)	> 0,99
B13	1 (5)	4 (7)	5 (6)	> 0,99
B14	0	1 (2)	1 (1)	> 0,99
B18	3 (16)	9 (15)	12 (15)	> 0,99
B27	2 (11)	9 (15)	11 (14)	> 0,99
B35	4 (21)	14 (23)	18 (23)	> 0,99
B37	1 (5)	1 (2)	2 (3)	0,42
B38	2 (11)	1 (2)	3 (4)	0,14
B39	2 (11)	7 (12)	9 (11)	> 0,99
B41	0	1 (2)	1 (1)	> 0,99
B44	2 (11)	9 (15)	11 (14)	> 0,99
B45	1 (5)	0	1 (1)	0,24
B49	0	1 (2)	1 (1)	> 0,99
B50	1 (5)	1 (2)	2 (3)	0,42
B51	3 (16)	19 (31)	22 (28)	0,25
B52	1 (5)	1 (2)	2 (3)	0,42
B53	0	1 (2)	1 (1)	> 0,99
B55	0	3 (5)	3 (4)	> 0,99
B56	0	4 (7)	4 (5)	0,57
B57	2 (11)	3 (5)	5 (6)	0,59
B58	0	1 (2)	1 (1)	> 0,99
B60	1 (5)	6 (10)	7 (9)	> 0,99
B61	0	3 (5)	3 (4)	> 0,99
B62	2 (11)	2 (3)	4 (5)	0,24
B63	1 (5)	0	1 (1)	0,24
B65	1 (5)	3 (5)	4 (5)	> 0,99
B7	3 (16)	6 (10)	9 (11)	0,44
B71	0	1 (2)	1 (1)	> 0,99
B72	1 (5)	0	1 (1)	0,24

\*Fisherov egzaktni test

## 5. RASPRAVA

U ovom presječnom istraživanju s povijesnim podacima ispitali smo prevalenciju arterijske hipertenzije i utjecaj primatelja organa na arterijsku hipertenziju u poslijetransplantacijskom razdoblju. Rizik za kardiovaskularne bolesti u pacijenata koji se liječe hemodijalizom je 10 - 20 puta veći od rizika za opću populaciju. Bez obzira na značajan napredak u kirurgiji i imunologiji primatelji bubrega i dalje nemaju očekivanu duljinu života kao njihovi vršnjaci iz opće populacije. Naime, dok zdravi dvadesetogodišnjak koji živi u Europi može očekivati da živi još pune 62 godine, njegov vršnjak koji je imao uspješnu transplantaciju bubrega može očekivati da živi još 44 godine, a njihov vršnjak na hemodijalizi samo 22 godine (20). Jedan od razloga zašto dolazi do skraćenog životnog vijeka u tih pacijenata jest veća incidencija kardiovaskularnih bolesti. Za razliku od bolesnika na hemodijalizi, pacijenti koji su se podvrgli uspješnoj transplantaciji bubrega smanjuju tim činom rizik za kardiovaskularne bolesti na dvostruko manju vrijednost. U našem istraživanju u 11 % primatelja bubrega zabilježen je kardiovaskularni događaj i ta se činjenica uklapa u dosadašnja globalna istraživanja (4). Prevalencija KBB-a raste s godinama. Ta nam činjenica govori da je većina bolesnika s terminalnim bubrežnim zatajenjem starije dobi, pa je i najveći broj transplantacija bubrega obavljen u srednjoj i starijoj životnoj dobi (12). U našem istraživanju medijan dobi kod prve hemodijalize bio je 50 godina (44 – 57 godina), a dob kod transplantacije bubrega bila je prosječno 53 godine, što potvrđuje navedene činjenice. KBB ima veću prevalenciju u žena nego u muškaraca. Osobe ženskog spola imaju manje mišićne mase od muškaraca, a mišićna je masa glavni izvor serumske koncentracije kreatinina. Još uvijek je ta teza predmet mnogih istraživanja i hipoteza i danas je mnogo neodlučnih odgovora na pitanje zašto je incidencija KBB-a veća kod žena nego kod muškaraca (39). Naše istraživanje s 80 transplantiranih bolesnika činilo je 46 muškaraca i 34 žene. Razlog zbog čega je u našem istraživanju veći broj muškaraca jest činjenica da svaki KBB ne završi nužno transplantacijom bubrega, ne transplantiraju se svi bolesnici u KBC-u Osijek i nije ih bilo toliko kako bismo sa sigurnošću mogli tvrditi kako je incidencija veća kod određenog spola. Dijabetička nefropatija, glomerulonefritis i AH najčešći su uzroci KBB-a (5). Naše istraživanje pokazalo je kako su glavne dijagnoze osnovne bubrežne bolesti transplantiranih bolesnika upravo glomerulonefritis (50%), dijabetička nefropatija (7%) i AH (9%) čineći preko dvije trećine svih dijagnoza bubrežne bolesti. Također, RH je u samom europskom vrhu kad je u pitanju razdoblje čekanja transplantata. U našem istraživanju medijan je iznosio 28 mjeseci (15 do 49 mjeseci). Nakon što je RH postala punopravna članica Eurotransplanta, napredak u svim aspektima liječenja i brige o terminalnim bubrežnim bolesnicima eksponencijalno je rastao, što je rezultiralo time da

je 2011. godine RH po broju darivatelja organa i broju transplantacija bubrega bila prva u svijetu (10). Arteriovenska fistula nenormalni je kirurški spoj između arterije i vene na nedominantnoj podlaktici, a nužan je za liječenje hemodijalizom. Istraživanjem smo utvrdili da AV fistulu ima trećina bolesnika, odnosno njih 26. Također, utvrdili smo kako postojanje AV fistule nema utjecaja na AH (40). Nakon transplantacije bubrega mogu se pojaviti rane i kasne komplikacije. AH nakon transplantacije, kao što je već ranije rečeno, vrlo je čest i prevalencija je ovisno o istraživanjima između 60 % do čak 90 %. U prvim mjesecima nakon transplantacije pacijenti doživljavaju poboljšanje renalne funkcije praćeno stabiliziranjem krvnog tlaka koji se može lakše i bolje kontrolirati manjom količinom lijekova. Ovaj fenomen traje određeni period, najčešće 6 do 12 mjeseci, i nakon toga AH često je potrebno kontrolirati s više različitih skupina lijekova i povećanim dozama (41). Završetkom našeg istraživanja u prvom razdoblju antihipertenzivne lijekove nakon transplantacije bubrega uzima 91 % bolesnika. Od njih četvrtina uzima jedan antihipertenziv, a ostali uzimaju dva ili više. U drugom razdoblju mjerenja svi bolesnici uzimaju antihipertenzive, a njih 76 % uzima dva ili više lijekova. Dakle, vidljiva je progresija AH-a kako vrijeme prolazi od transplantacije bubrega, kao i proporcionalno povećanje bolesnika koji uzimaju dva ili više antihipertenziva. Nije se značajno mijenjala uporaba statina, Andola i epo terapije u navedenim razdobljima. Antihipertenzivi koji su bolesnici iz našeg istraživanja koristili spadaju u skupine CCB-a, ACEi, blokatora angiotenzinskog receptora, alfa-blokatora i beta-blokatora. U našem istraživanju antihipertenzivna terapija je standardna i preklapa se terapijom u svim većim istraživanjima i ne razlikuje se značajno broj antihipertenziva u odnosu na duljinu liječenja na hemodijalizi (42). U svijetu je čest AH koji je uzrokovan primjenom glukokortikoida. Taj je klinički problem i dalje slabo razumljiv, ali zadnja istraživanja na životinjama i ljudima dokazala su važnu i presudnu ulogu glukokortikoidnog receptora u održavanju ovog AH-a. Glukokortikoidni receptor široko je eksprimiran u nizu organskih sustava koji su relevantni u kontroli AT-a uključujući bubreg i mozak. Svaki suvišak glukokortikoida, bio to endogeni kao u slučaju Cushingova sindroma ili egzogeni putem farmakološke primjene glukokortikoida, potiče nastanak arterijske hipertenzije. S obzirom na raširenost uporabe glukokortikoida u liječenju reumatoloških i neoplastičnih bolesti ili u ovom konkretnom slučaju nakon transplantacije presatka jasna je korelacija između njihove primjene i povećane incidencije arterijske hipertenzije. Glukokortikoidni receptor u bubregu široko je eksprimiran u gotovo svim vrstama stanica uključujući visceralne epitelne stanice, parijetalne stanice te mezangijske i endotelne stanice, ali njegova je uloga u renalnom sustavu slabo istražena. Mikropunkcijske studije sugeriraju da deksametazon povećava brzinu transporta natrija u Henleovoj petlji, kao i ostale

aktivnosti natrij-kalijske pumpe. Dakle, jasno je dokazana povezanost između primjene glukokortikoida i nastanka AH-a (32). Prilikom završetka našeg istraživanja utvrdili smo da u prvom mjerenju značajno više bolesnika, njih 25 (47 %), koji uzimaju prednizon uzimaju dva ili više antihipertenziva (Fischerov egzaktni test,  $P = 0,03$ ). Time je i potvrđena činjenica kako postoji veća vjerojatnost uporabe više antihipertenziva ako je u osnovnoj terapiji već prisutan glukokortikoid. Osim prednizona ostale imunosupresive koje su bolesnici u našem istraživanju uzimali su mycophenilmofetil, imuran, ciklosporin, takrolimus, everolimus i sirolimus. Nije bilo značajnih razlika u vrijednostima doza i koncentracija navedenih lijekova u odnosu na broj antihipertenzivnih lijekova. BMI nije se značajno razlikovao u prvom i drugom mjerenju s obzirom na činjenicu koliko bolesnici uzimaju lijekova za AH. Ipak se može primijetiti kako se BMI povećao u prvom i drugom mjerenju kod obje skupine. Dobitak na težini nakon transplantacije bubrega vrlo je realna mogućnost i pogađa gotovo dvije trećine svih primatelja bubrega (43). Pitanje zašto dolazi do dobitka na težini i povišenja BMI-ja nakon transplantacije te nastanka metaboličkog sindroma i dalje je predmet mnogih istraživanja, ali se smatra da je to rezultat jačeg apetita jer bolesnici više nisu u uremiji, a jednaku važnost imaju i nuspojave lijekova, naročito imunosupresiva. Balansirana prehrana i svakodnevna umjerena tjelovježba mogu pomoći u normalnoj regulaciji tjelesne težine (43,44).

Bez obzira na činjenicu kako je transplantacija bubrega najbolja opcija za liječenje KBB-a u terminalnom stadiju, sama transplantacija nosi svoje rizike. Konkretno, ako zanemarimo kirurški rizik koji je prisutan pri svakoj operaciji u određenom postotku, najbitnije komplikacije prisutne su nakon transplantacije bubrega, a uključuju cjeloživotnu imunosupresiju, nuspojave lijekova i povećani rizik od raka kože. Uz ove izazove jasna je činjenica da nisu svi transplantirani bubrezi jednake kvalitete i da nemaju svi jednake izgleda za dugotrajno preživljavanje (45). Naše je istraživanje potvrdilo činjenicu kako je RH zaista centar izvrsnosti u Europi i svijetu kad su u pitanju već ranije navedeni faktori dužine liječenja na hemodijalizi i čekanja na samu transplantaciju (10). Činjenica kako se bubrežna funkcija praćenjem klirensa kreatinina i GF-a koju smo pratili od godine dana do zadnjeg mjerenja nije značajno smanjila govori u prilog izvrsnosti osječkih internista, kvaliteti presatka, suradljivosti bolesnika i rada Kliničkog bolničkog centra Osijek u cjelini.

HLA sustav koji je već ranije definiran, kao i njegova uloga sve više raste u razumijevanju kvalitete života nakon uspješne transplantacije bubrega. Brze i nove tehnike tipizacije tkiva, uključujući vrlo širok izbor molekularnih metoda, pridonijele su sve boljem i točnijem izboru transplantata. HLA podudarnost koristi se u programu za prepoznavanje organa koji, iako neusklađen na razini antigena, generalno ima vrlo malen stupanj neusklađenosti i stoga je nižeg imunološkog rizika značajno proširujući donorski fond (46). Zadnji parametar istraživanja bila je HLA tipizacija, gdje smo utvrdili da su antigeni HLA-A2 prisutni kod 45 (56 %) bolesnika, antigen HLA-B51 kod 22 (28 %) bolesnika te antigeni HLA-DR11 kod 26 (33 %) i HLA-DR16 kod 21 (26 %) bolesnika. Ipak, suvremeni napredak u transplantacijskoj medicini otvara mnoge opcije u budućnosti, pri čemu možemo očekivati još bolju imunosupresiju sve do mehanizama indukcije tolerancije primatelja na presađeni organ, što bi u konačnici dovelo do smanjenja potrebe za imunosupresijom te do smanjenja i neželjenih učinaka imunosupresije.

## 6. ZAKLJUČAK

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

- Arterijsku hipertenziju prije transplantacije bubrega imalo je 95 % bolesnika.
- U više od dvije trećine bolesnika osnovni uzrok bubrežne bolesti bili su glomerulonefritis, dijabetička nefropatija i hipertenzivna bolest bubrega.
- U prvom promatranom razdoblju nakon transplantacije, odnosno nakon medijana od 4 godine (1,5 – 6) hipertenziju ima 91 % bolesnika, a nakon medijana od 5 godina (3 – 7) svi bolesnici imaju hipertenziju.
- U razdoblju praćenja 11 % bolesnika imalo je neželjeni kardiovaskularni događaj.
- Kod većine bolesnika za koje smo pratili renalnu funkciju nije primijećeno značajno smanjenje iste tijekom vremena praćenja.
- U prvom mjerenju značajno više bolesnika, njih 47 %, koji uzimaju prednizon uzimaju dva ili više antihipertenziva.
- Nema značajnih razlika u vrijednosti i koncentraciji imunosupresiva u odnosu na broj antihipertenzivnih lijekova.
- U prvom mjerenju AV fistulu ima 29 % bolesnika, bez značajne razlike u odnosu na to koliko uzimaju antihipertenziva.
- Nakon transplantacije bubrega 6 % bolesnika ima stenozu bubrežne arterije.
- Nema značajne razlike u raspodjeli HLA antigena prema broju antihipertenziva koje bolesnici uzimaju.



## 7. SAŽETAK

*Cilj istraživanja* : Cilj je istraživanja odrediti prevalenciju arterijske hipertenzije nakon transplantacije bubrega, utvrditi funkciju transplantiranog bubrega izračunavajući klirens kreatinina pomoću CKD-EPI formule te ispitati utjecaj imunosupresivne terapije na arterijsku hipertenziju nakon transplantacije bubrega.

*Nacrt istraživanja* : Studija je ustrojena kao presječno istraživanje s povijesnim podacima.

*Ispitanici i postupci* : U studiju je uključeno 80 bolesnika koji su transplantirani u KBC-u Osijek i redovito se kontroliraju u nefrološkoj ambulanti Zavoda za nefrologiju. Podatci o primateljima prikupljeni su iz njihovih povijesti bolesti.

*Rezultati* : Medijan dobi primatelja kod transplantacije iznosio je 53 godine (47 – 60 godina). Klirens kreatinina godinu dana nakon transplantacije iznosio je 54 ml/min (39,5 – 68 ml/min) i nije se značajnije promijenio u razdoblju praćenja. AH je imalo 95 % ispitanika prije transplantacije. Nakon medijana od 4 godine praćenja (1,5 – 6 godina) 91 % bolesnika uzimalo je antihipertenzivnu terapiju, a na kraju praćenja 5 godina (3 – 7 godina) njih 100 %. U prvom mjerenju značajno više bolesnika, njih 47 %, koji uzimaju prednizon uzima dva ili više antihipertenziva. U razdoblju praćenja 11 % bolesnika imalo je kardiovaskularni događaj. Preko dvije trećine bolesnika imalo je glomerulonefritis, dijabetičku nefropatiju ili hipertenzivnu bolest bubrega kao osnovnu bubrežnu bolest. Nema značajnih razlika u vrijednosti doza i koncentracija imunosupresiva u odnosu na broj antihipertenzivnih lijekova. AV fistulu ima u 1. mjerenju 29% bolesnika, bez značajne razlike u odnosu na to koliko uzimaju antihipertenziva. Stenozu bubrežne arterije ima 6 % bolesnika.

*Zaključak* : Prevalencija AH-a u transplantiranih bolesnika vrlo je visoka. Svi pacijenti nakon transplantacije koriste barem jedan antihipertenziv, a velika većina koristi dva ili više lijeka. Uporaba glukokortikoida prednizona povezana je s korištenjem dvaju ili više antihipertenziva u velikoj većini bolesnika. Očuvana je bubrežna funkcija u velikog broja bolesnika u vremenu praćenja nakon transplantacije presatka.

*Ključne riječi*: arterijska hipertenzija, imunosupresivni lijekovi, klirens kreatinina, transplantacija bubrega

## 8. SUMMARY

### ***Hypertension after kidney transplantation and risk factors linked to the organ recipient***

*Aim of the study* : The aim of this study was to determine the prevalence of arterial hypertension after kidney transplantation, to determine the function of transplanted kidney by calculating creatinine clearance using CKD-EPI formula and to examine the effect of immunosuppressive therapy on arterial hypertension after kidney transplantation.

*Description of the study*: The study was constructed as a cross – sectional study with historical data.

*Patients and methods*: The study includes 80 patients who have been transplanted at the Osijek UHC and are regularly treated in the nephrology unit of the Nephrology department. The data of the recipients was collected from their disease history.

*Results* : The median age of the transplant recipient was 53 years (47 - 60 years). Creatinine clearance one year after transplantation was 54 ml/min (39.5 - 68 ml/min) and did not change significantly during follow-up period. 95 % of subjects had AH before transplantation. After a median of 4 years of follow-up (1.5 - 6 years), 91 % of patients took antihypertensive therapy, and at the end of follow - up 5 years (3 - 7 years) 100 % of them. In the first measurement significantly more patients, 47 % of them taking prednisone take two or more antihypertensives. At follow - up, 11 % of patients had a cardiovascular event. Over two-thirds of patients had glomerulonephritis, diabetic nephropathy, or hypertensive kidney disease as the underlying kidney disease. There are no significant differences in the values of doses and concentrations of immunosuppressants in relation to the number of antihypertensive drugs. In the 1st measurement, 29 % of patients have AV fistula, without a significant difference in relation to how many antihypertensives they take. Renal artery stenosis is present in 6 % of patients.

*Conclusion*: The prevalence of AH in transplant patients is very high. All patients use at least one antihypertensive agent after transplantation and the vast majority use two or more drugs. The use of the glucocorticoid prednisone has been associated with the use of two or more antihypertensives in a large number of patients. Renal function was preserved in a large number of patients at the time of follow - up after graft transplantation.

*Key words*: arterial hypertension, immunosuppressive drugs, creatinine clearance, kidney transplantation

## 9. LITERATURA

1. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet* [Internet]. 2012;379(9811):165–80. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60178-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60178-5)
2. Piccoli GB, Alrukhaimi M, Liu ZH, Zakharova E, Levin A. What we do and do not know about women and kidney diseases; Questions unanswered and answers unquestioned: Reflection on World Kidney Day and International Woman's Day. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2018;29(2):261–75.
3. Bikbov B, Perico N, Remuzzi G. Disparities in Chronic Kidney Disease Prevalence among Males and Females in 195 Countries: Analysis of the Global Burden of Disease 2016 Study. *Nephron.* 2018;139(4):313–8.
4. Wang H, Naghavi M, Allen C, Barber RM, Carter A, Casey DC, et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016;388(10053):1459–544.
5. Webster AC, Nagler E V., Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet* [Internet]. 2017;389(10075):1238–52. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32064-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32064-5)
6. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)z. *Kidney Int.* 2005;67(6):2089–100.
7. Kafle MP, Sigdel MR, Shrestha M, Shah DS. Spectrum of Infections in Living Donor Kidney Transplant Recipients: An Experience From a Tertiary Center in Nepal. *Transplant Proc* [Internet]. 2018;50(8):2493–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2018.05.011>
8. Yeo WS, Zhang YC. Bioengineering in renal transplantation: technological advances and novel options. *Pediatr Nephrol.* 2018;33(7):1105–11.
9. Hart A, Smith JM, Skeans MA, Gustafson SK, Stewart DE, Cherikh WS, et al. OPTN/SRTR 2015 Annual Data Report: Kidney. *Am J Transplant.* 2017;17:21–116.
10. Bašić Jukić N, Kaštelan Ž, Suradnici. Transplantacija bubrega [Internet]. Zagreb: Medicinska naklada; 2016. 7–11 p. Available from:

<https://www.medicinskanaklada.hr/transplantacija-bubrega>

11. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJL, Mann JF, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: Epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet* [Internet]. 2013;382(9889):339–52. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60595-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60595-4)
12. Anothaisintawee T, Rattanasiri S, Ingsathit A, Attia J, Thakkinstian A. Prevalence of chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nephrol*. 2009;71(3):244–54.
13. Opelz G, Wujciak T, Ritz E. Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. *Kidney Int*. 1998;53(1):217–22.
14. Bašić Jukić N, Kaštelan Ž, Suradnici. *Transplantacija bubrega*. Zagreb: Medicinska naklada; 2016. 340–375 p.
15. Tantisattamo E, Molnar MZ, Ho BT, Reddy UG. Approach and Management of Hypertension After Kidney Transplantation. 2020;7(June).
16. Franklin SS, Thijs L, Asayama K, Li Y, Hansen TW, Boggia J, et al. The Cardiovascular Risk of White-Coat Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(19):2033–43.
17. Franklin SS, O'Brien E, Staessen JA. Masked hypertension: Understanding its complexity. *Eur Heart J*. 2017;38(15):1112–8.
18. Weir MR, Burgess ED, Cooper JE, Fenves AZ, Goldsmith D, McKay D, et al. Assessment and management of hypertension in transplant patients. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(6):1248–60.
19. Dawber TR, Moore FE, Mann G V. Coronary heart disease in the Framingham study. *Am J Public Health Nations Health*. 1957;47(4 Pt 2):4–24.
20. Kramer A, Pippias M, Noordzij M, Stel VS, Afentakis N, Ambühl PM, et al. The European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Registry Annual Report 2015: A summary. *Clin Kidney J*. 2018;11(1):108–22.
21. Rodrigo E, Fernández-Fresnedo G, Valero R, Ruiz JC, Piñera C, Palomar R, et al. New-onset diabetes after kidney transplantation: Risk factors. *J Am Soc Nephrol*.

2006;17(SUPPL. 3):291–5.

22. Devine PA, Courtney AE, Maxwell AP. Cardiovascular risk in renal transplant recipients. *J Nephrol* [Internet]. 2019;32(3):389–99. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s40620-018-0549-4>
23. Yavuz A, Tuncer M, Gürkan A, Demirbaş A, Süleymanlar G, Ersoy F, et al. Cigarette smoking in renal transplant recipients. *Transplant Proc*. 2004;36(1):108–10.
24. Weinrauch LA, Claggett B, Liu J, Finn P V., Weir MR, Weiner DE, et al. Smoking and outcomes in kidney transplant recipients: A post hoc survival analysis of the FAVORIT trial. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2018;11:155–64.
25. Legendre C, Canaud G, Martinez F. Factors influencing long-term outcome after kidney transplantation. *Transpl Int*. 2014;27(1):19–27.
26. Kramer CSM, Roelen DL, Heidt S, Claas FHJ. Defining the immunogenicity and antigenicity of HLA epitopes is crucial for optimal epitope matching in clinical renal transplantation. *Hla*. 2017;90(1):5–16.
27. Jones-Hughes T, Snowsill T, Haasova M, Coelho H, Crathorne L, Cooper C, et al. Immunosuppressive therapy for kidney transplantation in adults: a systematic review and economic model. *Health Technol Assess*. 2016;20(62):1–594.
28. Conte C, Secchi A. Post-transplantation diabetes in kidney transplant recipients: an update on management and prevention. *Acta Diabetol* [Internet]. 2018;55(8):763–79. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00592-018-1137-8>
29. Öztekin Long, Nicole, M and Badre D. 基因的改变NIH Public Access. *Bone* [Internet]. 2008;23(1):1–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
30. Das A, Reis F, Mishra PK. MTOR signaling in cardiometabolic disease, cancer, and aging 2018. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019.
31. Herrera J, Ferrebuz A, MacGregor EG, Rodriguez-Iturbe B. Mycophenolate mofetil treatment improves hypertension in patients with psoriasis and rheumatoid arthritis. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(SUPPL. 3):218–25.
32. Goodwin JE, Geller DS. Glucocorticoid-induced hypertension. *Pediatr Nephrol*.

2012;27(7):1059–66.

33. Krapf R, Hulter HN. Arterial hypertension induced by erythropoietin and erythropoiesis- stimulating agents (ESA). *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(2):470–80.
34. Padma V. DASH Diet in Preventing Hypertension DASH Diet in Preventing Hypertension. *Adv Biol Res (Rennes)* [Internet]. 2014;8(2):94–6. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/288592053>
35. Supplements KI. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*. 2017;7(1):1–59.
36. Aziz F, Clark D, Garg N, Mandelbrot D, Djamali A. Hypertension guidelines: How do they apply to kidney transplant recipients. *Transplant Rev* [Internet]. 2018;32(4):225–33. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.trre.2018.06.002>
37. Marušić M, Suradnici. *Uvod u znanstveni rad u medicini*. 4.izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
38. Ivanković D, Suradnici. *Osnove statističke analize za medicinare*. Zagreb: Medinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1988.
39. Carrero JJ. Gender differences in chronic kidney disease: Underpinnings and therapeutic implications. *Kidney Blood Press Res*. 2010;33(5):383–92.
40. Scholz SS, Vukadinović D, Lauder L, Ewen S, Ukena C, Townsend RR, et al. Effects of arteriovenous fistula on blood pressure in patients with end-stage renal disease: A systematic meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(4):1–12.
41. Villanego F, Moreno A, Wu J, Naranjo J, Delgado A, Cazorla JM, et al. Changes in Antihypertensive Therapy After Renal Transplantation. *Transplant Proc*. 2018;50(2):583–6.
42. Divac N, Naumović R, Ristić A, Milinković M, Brković V, Jovičić Pavlović S, et al. Patterns of antihypertensive medication use in kidney transplant recipients. *Herz*. 2017;42(1):67–74.
43. Jezior D, Krajewska M, Madziarska K, Kurc-Darak B, Jańczak D, Patrzalek D, et al. Posttransplant Overweight and Obesity: Myth or Reality? *Transplant Proc*.

2007;39(9):2772–5.

44. Hill CJ, Courtney AE, Cardwell CR, Maxwell AP, Lucarelli G, Veroux M, et al. Recipient obesity and outcomes after kidney transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(8):1403–11.
45. Gruttadauria M, Dunn C, Lin J, Kaminetsky JR, Applebaum K, Portal D, et al. Patients' Expectations for Longevity of Kidney Transplant. *Prog Transplant*. 2019;29(1):48–53.
46. Sypek M, Kausman J, Holt S, Hughes P. HLA Epitope Matching in Kidney Transplantation: An Overview for the General Nephrologist. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2018;71(5):720–31. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.09.021>

## 10. ŽIVOTOPIS

### OSOBNI PODATCI

Ime i prezime : Petar Vranjić

Datum i mjesto rođenja : 11.07.1995., Leonberg, SR Njemačka

Adresa : Augusta Cesarca 21, 31220 Višnjevac

tel : +385957770434

mail : [vranjicp@gmail.com](mailto:vranjicp@gmail.com)

### OBRAZOVANJE

2014. – 2020. integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine, Medicinski fakultet Osijek, sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

2010. – 2014. Prirodoslovno – matematička gimnazija Osijek (III. gimnazija Osijek)

2002. – 2010. Osnovna škola Višnjevac, Višnjevac

### DEMONSTRATURE

2017./2018. - Demonstrator na vježbama iz kolegija „Medicinska mikrobiologija i parazitologija“ na Katedri za mikrobiologiju, parazitologiju i kliničko – laboratorijsku dijagnostiku

2018./2019. - Demonstrator na vježbama iz kolegija „Klinička propedeutika“ na Katedri za internu medicinu, obiteljsku medicinu i povijest medicine

### NAGRADE I PRIZNANJA

2016. – 2019. Stipendist sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku tri godine zaredom

2018. – Dekanova nagrada za izvannastavne aktivnosti ostvarene u akademskoj godini

2017./2018. koje su pridonijele ugledu Fakulteta na području znanosti, humanosti i sporta uz 5.0 prosjek te akademske godine

2019. – Nagrada za prvo mjesto za najbolju poster prezentaciju iz teme interne medicine na međunarodnom kongresu SaMED u Sarajevu (certifikat i medalja)

2019. – Dekanova nagrada u akademskoj godini 2018./2019.

2019. – Priznanje i stipendija „Srce grada Osijeka“



**ZNANSTVENI RAD**

1. Steiner, Kristina; Tomić, Matej; Vezmar, Ana- Marija; Vuković, Mladen; **Vranjić, Petar**; Steiner Srdarević, Sabina; Žulj, Marinko; Mirat, Jure; Včev, Aleksandar  
*Anemia In Patients With Inflammatory Bowel Diseases In Clinical Hospital Center Osijek // 4th International Medical Students' Congress, Sarajevo, 7-10 February 2019 Sarajevo, Bosna i Hercegovina, 2019. str. 70-70 (poster, međunarodna recenzija, sažetak, znanstveni)*
2. Žulj, Marinko; Vuković, Mladen; **Vranjić, Petar**; Tomić, Matej; Steiner, Kristina; Vezmar, Ana Marija; Steiner Srdarević, Sabina; Kralik, Kristina; Jakab, Jelena; Pezerović, Davorin et al.  
*Relation Between General Features and Incidence of IBD in Area Osijek-Baranja Country // 2nd International Hippocrates Congress on Medical and Health Sciences, Abstract book  
Istanbul, Turska, 2019. str. 257-257 (poster, međunarodna recenzija, sažetak, znanstveni)*
3. Marinko, Zulj; Kristina, Steiner; Sabina, Seiner Srdarevic; Ana Marija, Vezmar, Mladen, Vukovic; **Petar, Vranjic**; Matej, Tomic; Viktor Persic; Marko, Boban; Sanja Balen; Antonija, Krstacic et al.  
*Distribution of Patients Affected by İbds Based On Family Anamnesis for İbd, Malignancy of Gi Tract and Autoimmune Diseases in Osijek-Baranja County (2000-2014) // 2 nd International Hippocrates Congress on Medical and Health Sciences, Abstract book  
Istanbul, Turska, 2019. str. 251-251 (poster, međunarodna recenzija, sažetak, ostalo)*
4. Marinko, Zulj; Matej, Tomic; Ana Marija, Vezmar; Mladen, Vukovic; **Petar, Vranjic**; Kristina, Steiner; Sabina, Steiner Srdarevic; Luka, Malenica; Kristina, Kralik; Jelena, Jakab et al.  
*Age of Diagnosis and Anthropometric Data in Relation to İnflammatory Bowel Disease in the Area of Osijek-Baranja County in the Period 2000-2014 // 2 nd International Hippocrates Congress on Medical and Health Sciences, Abstract book*

Istanbul, Turska, 2019. str. 250-250 (poster, međunarodna recenzija, sažetak, znanstveni)

5. Žulj M, Steiner K, Steiner Srdarević S, Tomić M, Vezmar AM, Vuković M, **Vranjić P**, Boban M, Tadžić R, Matijević M, Ivanišević Z, Štambuk K, Šesto I, Szavits-Nossan J, Volarić N, Kralik K, Krstačić A, Krstačić G, Steiner R, Mirat J, Včev A. *Comparison of inflammatory bowel disease therapy with an emphasis on immune therapy; results of research study of inflammatory bowel disease in the Osijek-Baranja County 2000 – 2014*. 11 th ISABS Conference on Forensic and Anthropologic Genetics and Mayo Clinic Lectures in Individualized Medicine. Book of abstracts, 2019.
6. Žulj M, Tomić M, Vezmar AM, Steiner K, Steiner Srdarević S, Vuković M, **Vranjić P**, Malenica L, Tadžić A, Boban M, Tadžić R, Kralik K, Krstačić A, Jakab J, Juranić B, Mikšić Š, Krstačić G, Steiner R, Tepeš B, Balen S, Petrović Đ, Včev A. *Natural course, activity and complications of ulcerative colitis therapy compared to Crohn's disease; results of research study of inflammatory bowel disease in the Osijek-Baranja County 2000 – 2014*. 11 th ISABS Conference on Forensic and Anthropologic Genetics and Mayo Clinic Lectures in Individualized Medicine. Book of abstracts, 2019.
7. Marinko Žulj, Matej Tomić, Ana-Marija Vezmar, Mladen Vuković, **Petar Vranjić**, Kristina Steiner, Marko Boban, Aleksandar Včev. *Upalne bolesti crijeva – aktivnost bolesti: remisija i relaps*. Festival znanosti, 2018.
8. Kristina Steiner, Matej Tomić, Mladen Vuković, **Petar Vranjić**, Ana-Marija Vezmar, Marinko Žulj, Marko Boban, Robert Steiner, Jure Mirat, Aleksandar Včev. *Ikterus – žuta boja bolesti*. Festival znanosti, 2019.

#### OSTALE AKTIVNOSTI

2013. – 1.mjesto na državnom prvenstvu ŠŠD u košarci / Poreč

2015. – 2020. Član sportske udruge Medicinskog fakulteta Osijek – Sport MEFOS / sveučilišna natjecanja u futsalu

2017. – 1.mjesto u futsalu na međunarodnom sportsko – edukacijskom susretu biomedicinskih fakulteta / Terme Tuhelj