

Utjecaj čimbenika vezanih uz darivatelja organa na hipertenziju nakon transplantacije bubrega

Barbić, Toni

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:152:971245>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-13**



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

Toni Barbić

**UTJECAJ ČIMBENIKA VEZANIH UZ
DARIVATELJA ORGANA NA
HIPERTENZIJU NAKON
TRANSPLANTACIJE BUBREGA**

Diplomski rad

Osijek, 2020.

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

Sveučilišni integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine

Toni Barbić

**UTJECAJ ČIMBENIKA VEZANIH UZ
DARIVATELJA ORGANA NA
HIPERTENZIJU NAKON
TRANSPLANTACIJE BUBREGA**

Diplomski rad

Osijek, 2020.

Rad je ostvaren na Zavodu za nefrologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Mentor rada: doc. dr. sc. Dubravka Mihaljević, dr. med.

Rad ima 34 listova, 14 tablica.

SADRŽAJ

1. Uvod	1
1.1. Kronična bubrežna bolest	1
1.2. Kardiovaskularne bolesti u bubrežnoj bolesti	2
1.3. Liječenje kronične bubrežne bolesti presađivanjem organa	3
1.4. Transplantacija bubrega i kardiovaskularne bolesti	5
1.5. Rizični čimbenici arterijske hipertenzije u transplantiranih bolesnika	7
1.6. Darivatelji organa za transplantaciju	8
1.6.1. Profilni indeks darivatelja organa.....	9
1.7. Liječenje arterijske hipertenzije u transplantiranih bolesnika	9
2. Hipoteza	11
3. Ciljevi istraživanja	12
4. Ispitanici i metode	13
4.1. Ustroj studije	13
4.2. Statistička obrada podataka	13
5. Rezultati	15
5.1. Osnovna obilježja transplantiranih bolesnika	15
5.2. Osnovna obilježja umrlih darivatelja organa	16
5.3. Karakteristike arterijske hipertenzije nakon transplantacije bubrega	16
6. Rasprava	25
7. Zaključci	29
8. Sažetak	30
9. Summary	31
10. LITERATURA	32

POPIS KRATICA

KBB	kronična bubrežna bolest
GF	glomerularna filtracija
KDIGO	engl. <i>Kidney disease improving global outcomes</i>
CDC	engl. <i>Centers for diseases control</i>
AH	arterijska hipertenzija
KMAT	kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka
HD	hemodijaliza
PD	peritonejska dijaliza
SAD	Sjedinjene Američke Države
SAT	sistolički arterijski tlak
DAT	dijastolički arterijski tlak
OPTN	engl. <i>Organ procurement and transplantation network</i>
KDPI	engl. <i>Kidney donor profile index</i>
BMI	engl. <i>Body mass index</i>
ARB	angiotenzin receptor blokator
ACEi	inhibitor angiotenzin konvertaze
Tx	transplantacija

1. Uvod

1.1. Kronična bubrežna bolest

Kronična bubrežna bolest (skraćeno KBB) javlja se u 10 – 15 % populacije u različitim zemljama svijeta. KBB se definira kao stanje smanjene bubrežne funkcije s procijenjenom glomerularnom filtracijom manjom od 60 ml/min/1.73m² ili s oštećenjem bubrega koje se prezentira s proteinurijom koje traje najmanje 3 mjeseca (1). Simptomi i znakovi KBB nastaju kao rezultat poremećene funkcije bubrega. Funkcije bubrega su brojne, a uključuju metaboličku, endokrinu i ekskrecijsku. Ekskrecijsku funkciju bubrega čini izlučivanje različitih štetnih proizvoda metabolizma, elektrolita i vode, te se na taj način precizno regulira sastav tjelesnih tekućina. Težina poremećaja pojedinih funkcija bubrega različita je u različitim stadijima bubrežne bolesti. Veličina glomerularne filtracije (skraćeno GF) pokazatelj je ekskrecijske funkcije bubrega. GF se procjenjuje na temelju serumske razine kreatinina i izračuna klirensa kreatinina. Smanjenjem glomerularne filtracije smanjuje se ekskrecijska sposobnost bubrega. Prema svjetskim KDIGO smjernicama (KDIGO, skraćeno od engl. *Kidney diseases improving global outcomes*) kronične bubrežne bolesti klasificiraju se prema uzroku bolesti, prema stupnju smanjenja GF-a te prema veličini albuminurije (2).

Prema stupnju smanjenja GF-a razlikuje se nekoliko kategorija bubrežne bolesti od G1 do G5 (G1: GF \geq 90 ml/min; G2: GF 60–89 ml/min; G3a 45–59 ml/min; G3b: GF: 30–44; G4: GF 15–29; G5: GF < 15 ml/min). Prema razini albuminurije razlikujemo tri kategorije bubrežne bolesti od A1 do A3 (A1: albuminurija manja od 30 mg/24 sata, A2 albuminurija 30–300 mg/24 sata; A3 albuminurija veća od 300 mg/24 sata).

Prema podacima američkog centra za kontrolu bolesti (CDC, skraćeno od engl. *Centers for diseases control*) za 2019. godinu najčešći uzrok završnog stupnja kronične bubrežne bolesti u SAD-u bila je šećerna bolest (38 % slučajeva), a nakon toga arterijska hipertenzija (26 % slučajeva) (1). U Hrvatskoj, prema podacima nacionalnog registra bubrežnih bolesti, imali smo u 2014. godini 4102 bolesnika koja su imala završni stupanj kronične bubrežne bolesti, pri čemu je u 33 % slučajeva uzrok bila šećerna bolest, a arterijska hipertenzija u 24 % slučajeva (3).

1.2. Kardiovaskularne bolesti u bubrežnoj bolesti

Funkcija bubrega utječe na funkciju drugih organskih sustava u organizmu. Različiti organski sustavi u ljudskom organizmu međusobno su povezani tako da neodgovarajuća funkcija jednog sustava utječe na funkciju ostalih sustava. Poznato je da u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega dolazi do remećenja funkcije ostalih organskih sustava posebice funkcije srca i krvnih žila (4). Posljedično tomu, bolesti srca i krvnih žila najčešći su uzrok mortaliteta i morbiditeta u bolesnika koji imaju završni stupanj KBB-a tako da otprilike 50 % bubrežnih bolesnika umire zbog kardiovaskularnih bolesti, što čini mortalitet od kardiovaskularnih bolesti 10 – 20 puta većim u odnosu na zdravu populaciju odgovarajuće dobi (5). Primjerice, smanjenjem GF-a dolazi do hipertrofije srca, a nastala hipertrofija srca može objasniti povećani kardiovaskularni morbiditet i mortalitet u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću (6). Poznato je da smanjeni GF i povećana albuminurija predstavljaju rizične čimbenike ne samo za kardiovaskularni morbiditet i mortalitet već i za pogoršanje postojeće kronične bubrežne bolesti (7, 8). Trenutačno u svijetu gotovo svaka deseta osoba ima određeni stupanj kronične bubrežne bolesti, a da toga zapravo nije svjesna (1). Čimbenici kardiovaskularnog rizika pojavljuju se u ranijim fazama kronične bubrežne bolesti, a postaju učestaliji u završnoj fazi bubrežne bolesti i posebno su česti kod bolesnika koji započinju liječenje dijalizom, stoga je neophodno pravodobno identificirati čimbenike kardiovaskularnog rizika te ukloniti njihov učinak na pojavu bolesti. Postoje opći ili Framinghamski čimbenici rizika kardiovaskularnih bolesti kao što su starija dob, muški spol, arterijska hipertenzija, dijabetes, pušenje cigareta, hiperkolesterolemija i sjedilački način života. Kod bolesnika koji imaju KBB postoje, uz te opće čimbenike, i specifični čimbenici koji su vezani uz smanjenu funkciju bubrega, a često se opisuju kao tzv. „uremijski“ čimbenici rizika (4). Tim čimbenicima pripadaju albuminurija, upala, pothranjenost, disfunkcija endotela, oksidativni stres, anemija, poremećaj mineralnog metabolizma, razgradni produkti metabolizma glukoze, hiperhomocisteinemija, trombogeni čimbenici, povišen izvanstanični volumen. Sukladno navedenim spoznajama, u Europskim smjernicama za prevenciju kardiovaskularnih bolesti ubraja se u tradicionalne rizične čimbenike i kronična bubrežna bolest. Jednako tako albuminurija i smanjen GF predstavljaju rizične čimbenike za daljnju progresiju i same bubrežne bolesti (9).

Završni stadij kronične bubrežne bolesti liječimo hemodijalizom (skraćeno HD), peritonejskom dijalizom (skraćeno PD) i transplantacijom bubrega, a te metode liječenja predstavljaju glavne

oblike nadomjesnog bubrežnog liječenja. U tim oblicima liječenja postoje posebni rizični čimbenici koji su vezani uz oblik liječenja, koji se mogu povezati s nastankom kardiovaskularnih bolesti, a različiti su kod dijalize u odnosu na transplantaciju bubrega. Transplantacija bubrega zaustavlja progresiju kardiovaskularnih bolesti te tako ima značajnu prednost u preživljavanju u odnosu na bolesnike s kroničnom bubrežnom bolešću, a koji se liječe HD-om ili PD-om (10).

Arterijska hipertenzija (skraćeno AH) jedan je od općih rizičnih čimbenika koji su povezani s nastankom kardiovaskularnih bolesti. U nastanku AH-a funkcija bubrega ima značajnu ulogu.

Ranija istraživanja pokazala su kako se transplantacijom „hipertenzivnog bubrega“ može prenijeti i sam AH (11). U ovom radu ispitana je uloga darivatelja organa, odnosno kvalitete samog presatka u nastanku ili održavanju AH-a u transplantiranih bolesnika. AH osim što može utjecati na funkciju srca i krvnih žila može biti značajan neimunološki čimbenik koji dovodi i do smanjenja funkcije transplantiranog bubrega (12). Poznavanje mehanizama nastanka AH-a u transplantiranih bolesnika te odgovarajuća terapija nužna je za smanjenje kardiovaskularnog mortaliteta, ali i za održavanje funkcije transplantiranog bubrega i sprječavanja progresije bubrežne bolesti transplantiranog bubrega.

1.3. Liječenje kronične bubrežne bolesti presađivanjem organa

Dijaliza i transplantacija bubrega predstavljaju suvremene metode nadomjesnog liječenja bubrežnog zatajenja. Početak nadomjesnog liječenja ovisi o brojnim čimbenicima i kliničkom stanju bolesnika. Vrijednost GF-a pri kojoj dolazi do pojave kliničkih simptoma je individualna. U pravilu su simptomi manje izraženi kada bubrežna bolest napreduje sporije, tijekom više godina. Većina bolesnika ostaje asimptomatična sve dok GF ne padne ispod 20 ml/min (13). Transplantacija bubrega indicirana je u svih bolesnika sa završnim stadijem kronične bubrežne bolesti koji nemaju apsolutnih kontraindikacija za primjenu imunosupresivne terapije (kontraindikacije su: teška nepopravljiva kardiovaskularna bolest, aktivna infekcija, aktivna zloćudna bolest, nesuradljivost bolesnika). Brojna su istraživanja potvrdila prednosti transplantacije bubrega u odnosu prema nadomještanju bubrežne funkcije dijalizom. Malo je dokaza o optimalnom načinu odabira bolesnika za transplantaciju. Razlike su među pojedinim zemljama svijeta velike i ponajprije ovise o dostupnosti organa za presadbu (13). Transplantacija bubrega predstavlja optimalan oblik nadomještanja bubrežne funkcije i metodu izbora u liječenju bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću. Ideja zamjene bolesnih dijelova tijela postojala je u

povijesti, međutim za uspješan razvoj transplantacije bio je potreban razvitak kirurgije, otkriće ljudskih antigena tkivne snošljivosti te razumijevanje načina odgovora imunosnog sustava na ljudske aloantigene. Transplantacija podrazumijeva uzimanje organa jedne osobe i prijenos tih organa u drugu osobu koja u većini slučajeva nije genetski jednaka (alogenični presadak). Genska nejednakost između darivatelja i primatelja organa aktivira imunosni sustav što rezultira oštećenjem presatka i gubitkom njegove funkcije. Liječenje bolesnika nadomještanjem bubrežne funkcije napredovalo je od eksperimentalnih modela do rutinske kliničke prakse. Primjenom svih dostupnih saznanja o metodama nadomještanja bubrežne funkcije dijalizom i/ili transplantacijom bubrega, primjerenim liječenjem pridruženih bolesti i individualnom skrbi o bolesniku, moguće je produžiti život i podići kvalitetu života bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti. Prvu uspješnu transplantaciju bubrega između jednojajčanih blizanaca učinio je Joseph Eduard Murray 1954. godine u Bostonu (SAD). Razumijevanje imunološkog sustava omogućilo je razvitak alogenične transplantacije bubrega. Primjerice, otkriće antigena tkivne podudarnosti i njihove važnosti u odgovoru imunosnog sustava te razvijanje molekularnih metoda detekcije tih antigena, uvjetovalo je da se sve veća pozornost posvećuje podudarnosti u antigenima tkivne snošljivosti između primatelja i darivatelja organa (14). Razumijevanje mehanizama aktivacije stanica imunosnog sustava omogućilo je otkriće lijekova koji blokiraju ključne signalne putove te tako dovode do supresije odgovora domaćina protiv presatka te do prihvatanja presatka. Otkriće stanica imunosnog sustava i njihovih ključnih aktivacijskih molekula omogućilo je razvitak snažnije imunosupresijske terapije. Otkriće prvo azatioprina, a kasnije i ciklosporina bilo je izuzetno važno u uspješnosti transplantacije. Suvremena terapija uključuje i druge lijekove kao što su takrolimus, mikofenolat mofetil, ali i veliku skupinu bioloških lijekova, odnosno različitih monoklonskih protutijela ili fuzijskih molekula koje ciljano djeluju na molekule i stanice uključene u aktivaciju imunološkog sustava. Treba istaknuti da su prve transplantacije imale ograničeni bazen darivatelja organa jer su se koristili organi dobiveni od živih srodnih darivatelja. 1962. prvi je puta učinjena transplantacija bubrega s darivatelja organa koji je imao tzv. „moždanu smrt“. Taj povijesni trenutak bio je ključan za proširenje bazena mogućih darivatelja organa (13). Transplantacijom bubrega uspostavlja se ekskrecijska i endokrina funkcija bubrega. Uspostava glomerularne filtracije omogućuje ekskreciju štetnih proizvoda metabolizma i regulaciju ravnoteže tjelesne vode, elektrolita i acidobazne ravnoteže (15). Transplantirani bubreg počinje proizvoditi eritropoetin i popravljaju se anemija (16). Dolazi do oporavka sinteze vitamina D3 što zajedno s

ekskrecijskom sposobnošću bubrega umanjuje štetne učinke poremećaja mineralno-koštanog metabolizma na brojne sustave u organizmu, posebno na kardiovaskularni sustav (17). Uspostava navedenih fizioloških mehanizama rezultira smanjenjem mortaliteta transplantiranih bolesnika, zatim boljom kvalitetom života u odnosu na bolesnike koji se liječe drugim oblicima nadomjesnog bubrežnog liječenja kao što su hemodijaliza ili peritonejska dijaliza. Međutim, transplantirani bubreg stalno je izložen djelovanju imunskih stanica specifičnih za aloantigene koje mogu dovesti do akutnog ili kroničnog odbacivanja presatka. Novije generacije imunosupresivnih lijekova značajno su smanjile mogućnost akutnog odbacivanja presatka, koje nastupa u svega 15 % bolesnika u prvoj godini nakon transplantacije bubrega. Ipak, suvremena imunosupresivna terapija nije značajno utjecala na petogodišnje preživljavanje presatka i posljedično smanjenje funkcije bubrega sa svim ranije opisanim posljedicama na morbiditet i mortalitet tih bolesnika, a posebice na kardiovaskularni mortalitet (18). Godišnja stopa nastanka kardiovaskularnih događaja u transplantiranih bolesnika je 3,5 – 5 %. Kardiovaskularne bolesti su vodeći uzrok smrti u bolesnika s transplantiranim bubregom. Smrt s funkcionirajućim presatkom zapravo je i vodeći uzrok gubitka presatka (19).

1.4. Transplantacija bubrega i kardiovaskularne bolesti

Transplantacija bubrega u usporedbi s drugim oblicima nadomjesnog bubrežnog liječenja smanjuje rizik od kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta, ali ipak unatoč tome kardiovaskularne bolesti ostaju glavni uzročnik smrti među transplantiranim bolesnicima (20).

U usporedbi sa svojim vršnjacima, primatelji bubrežnog presatka imaju 3 – 5 puta veći rizik od kardiovaskularnih bolesti. Preko 50 % smrti uzrokovanih kardiovaskularnim bolestima nastalo je naglo, u vidu srčane aritmije ili srčanog zastoja (21).

Klinički obrazac kardiovaskularnih bolesti u primatelja bubrežnog presatka uglavnom je sličan onome u netransplantiranih pojedinaca. Incidencija je infarkta miokarda visoka s omjerom od 5,6 % i 11,1 % u prvoj, odnosno trećoj godini nakon transplantacije (22). To je otprilike 6 puta više nego što je opaženo u općoj populaciji (22). Kongestivno zatajenje srca također je bitan uzrok kardiovaskularne smrti. Prema podacima iz SAD-a, kardiovaskularne su bolesti vodeći uzrok smrti u primatelja bubrežnog transplantata, i odgovorne su za približno 20 – 35 % smrti u toj populaciji

(19). Među općim ili Framinghanskim rizičnim čimbenicima za nastanak kardiovaskularnih bolesti nalazi se arterijska hipertenzija. AH je prisutan u gotovo 80 – 90 % bolesnika koji imaju završni stupanj kronične bubrežne bolesti (23). AH se definira kao sistolički arterijski tlak ≥ 140 mmHg i/ili dijastolički arterijski tlak ≥ 90 mmHg. Prevalencija AH-a u općoj populaciji iznosi između 30 – 45 % (24). AH je značajno češći kod starijih osoba tako da je prevalencija veća od 60 % i to kod osoba starijih od 60 godina (25). Prevalencija hipertenzije u bolesnika s presađenim bubregom može prema različitim istraživanjima biti od svega 20 % do gotovo 80 %, posebice nakon otkrića ciklosporina, i značajno je veća od prevalencije hipertenzije u općoj populaciji (26). Može se reći da većina bolesnika s transplantiranim bubregom razvije AH nakon transplantacije bubrega. Potrebno je istaknuti da porast sistoličkog arterijskog tlaka za 10mmHg povećava rizik od smrti transplantiranih bolesnika za gotovo 18 %. Međutim, jednako tako hipertenzija predstavlja tzv. „neimunološki rizik“ za nastanak kronične nefropatije transplantiranog bubrega (12, 27). Prema Europskim smjernicama za liječenje arterijske hipertenzije razlikuju se tri stadija arterijske hipertenzije i stadij visokog normalnog arterijskog tlaka. Prvi stadij označava sistolički arterijski tlak (skraćeno SAT) od 140 – 159 mmHg, dijastolički arterijski tlak (skraćeno DAT) od 90 – 99 mmHg; drugi stadij arterijske hipertenzije SAT 160 – 170 mmHg i DAT od 100 – 109 mmHg, treći stadij hipertenzije je SAT veći ili jednak 180 mmHg te DAT veći ili jednak 110 mmHg (25). Najveći broj transplantiranih bolesnika s AH-om (37 %) ima hipertenziju u prvom stadiju, 14 % bolesnika ima AH u 2. stadiju, a 4,2 % AH 3. stadija. U skupini transplantiranih bolesnika s normalnim vrijednostima arterijskog tlaka 36 % bolesnika nalazi se u stadiju prehipertenzije. Stadij prehipertenzije ili visokog normalnog krvnog tlaka također povećava kardiovaskularni rizik u odnosu prema osobama s optimalnim vrijednostima arterijskog tlaka. Transplantirani bolesnici u najvećem broju nemaju normalni dnevni obrazac arterijskog tlaka i učestalost *non-dipper*a kreće se oko 34 – 50 %, a učestalost bolesnika s povišenim noćnim arterijskim tlakom oko 30 – 50 %. Osim toga učestalost bolesnika s hipertenzijom bijele kute kreće se čak oko 45 – 65%, a prevalencija je maskirne arterijske hipertenzije oko 15%. Ti podatci pokazuju da kontinuirano mjerenje krvnog tlaka (skraćeno KMAT) mora biti sastavni dio pregleda i praćenja svakog transplantiranog bubrežnog bolesnika (28).

1.5. Rizični čimbenici arterijske hipertenzije u transplantiranih bolesnika

Patogeneza AH-a tijekom poslijetransplantacijskog perioda je multifaktorijalna i uključuje tradicionalne i netradicionalne faktore rizika. Neki su od njih povezani s transplantacijskim kirurškim postupkom, osnovnom bubrežnom bolesti, imunosupresivnom terapijom, kroničnim ili akutnim odbacivanjem presatka. Većina je tih faktora reverzibilna, a neki su preventivni. U patogenezi AH-a nakon transplantacije bubrega važnu ulogu imaju čimbenici vezani uz primatelja i darivatelja organa. Esencijalni AH primatelja organa i postojanje *nativnih* bubrega ima značajnu ulogu u održavanju i nastanku hipertenzije nakon transplantacije bubrega. Jednako tako slabljenje funkcije transplantiranog bubrega, povrat osnovne glomerularne bolesti, stenoza renalne arterije na mjestu kirurškog spoja, sekundarni hiperparatireoidizam predstavljaju dodatne čimbenike koji mogu utjecati na nastanak i održavanje hipertenzije u poslijetransplantacijskom razdoblju. Osim toga, značajnu ulogu u nastanku hipertenzije nakon transplantacije imaju lijekovi koji se koriste u svrhu imunosupresije u transplantiranih bolesnika posebice skupina kalcineurinskih inhibitora (ciklosporin i tacrolimus) te kortikosteroidi (29, 30). Među čimbenicima vezanim uz darivatelje organa važni su dob darivatelja, debljina darivatelja, nepodudarnost u veličini darivatelja i primatelja organa, ateroskleroza aorte i renalnih krvnih žila u darivatelja organa i uporaba desnog bubrega u transplantaciji organa (31). Jednako tako i transplantacija organa od darivatelja koji ima u obiteljskoj anamnezi i to u više članova arterijsku hipertenziju (31). Prema tome, istraživanja su pokazala da transplantirani bubreg može imati „prohipertenzivni“, ali isto tako i „antihipertenzivni“ učinak te da bubrezi imaju ključnu ulogu u nastanku i održavanju hipertenzije (32). Genetski čimbenici koji utječu na funkciju bubrega i na nastanak AH-a djelomice su poznati. U različitim fazama nakon transplantacije različiti mehanizmi mogu imati ulogu u nastanku AH-a. Važnu ulogu imaju i imunosupresivni lijekovi koji se koriste u poslijetransplantacijskom razdoblju, posebice kortikosteroidi, ciklosporin i tacrolimus. Glukokortikoidi imaju sve manju ulogu u hipertenziji u poslijetransplantacijskom razdoblju zato što se sve više koriste protokoli s brzim izostavljanjem glukokortikoida iz terapije. Ciklosporin i tacrolimus iz skupine kalcineurinskih inhibitora najviše su povezani s hipertenzijom, s time da je hipertenzija manje česta kod uporabe tacrolimusa (33). U ovom radu ispitat ćemo ulogu darivatelja organa u nastanku hipertenzije u poslijetransplantacijskom razdoblju.

1.6. Darivatelji organa za transplantaciju

Razlikujemo transplantaciju organa sa živog i umrlog darivatelja. U ovom radu govorit ćemo o transplantaciji organa s umrlog darivatelja. Velik broj bolesnika sa završnim stupnjem kronične bubrežne bolesti zahtijeva velik broj organa za transplantaciju. Hrvatska na temelju vrlo uspješnih rezultata od 2008. godine bilježi stalan, eksponencijalni porast broja ostvarenih darivatelja, a po stopi kadaveričnih darivatelja s kucajućim srcem na milijun stanovnika svrstala se među vodeće zemlje svijeta (34). Većina bubrega koji se transplantiraju jesu bubrezi preminule osobe. Uglavnom su posrijedi osobe s moždanom smrću, a tek malim dijelom osobe s nekucajućim srcem (35). Kod potencijalnog se darivatelja mora provjeriti prisutnost bolesti koje bi se mogle prenijeti na primatelja samom transplantacijom (zarazne i zloćudne bolesti te neke bolesti nepoznate etiologije), napraviti analiza morfologije i funkcije bubrega te ustanoviti sustavne bolesti koje mogu oštetiti bubrege (35). Prisutnost sustavnih bolesti prije svega šećerne bolesti i AH-a u njihovim težim oblicima te u dužem razdoblju može znatno oštetiti bubrežnu funkciju. Smatra se da šećerna bolest načelno nije kontraindikacija za darivateljstvo ako je funkcija bubrega uredna i nema značajne proteinurije i ateroskleroze (35). AH je česta bolest u općoj populaciji, velik broj potencijalnih darivatelja ima AH i samim time određeni rizik za razvoj hipertenzivne nefropatije presađenog bubrega. Različite su studije pokazale da bubrezi hipertoničnih darivatelja imaju veću vjerojatnost odgođene funkcije, akutnog odbacivanja te kraće preživljenje presatka. Osim toga treba naglasiti da postoji korelacija između trajanja i težine AH-a i spomenutih pojava. Prisutnost bolesti kao što su infarkt miokarda, angina pektorisa, ali i prethodni zahvati na srcu te različite sustavne vaskularne bolesti mogu biti značajni čimbenici rizika za kroničnu bubrežnu bolest. Sigurno da darivatelji s tim bolestima nisu idealni darivatelji, ali s obzirom na kronični nedostatak organa te kada se uzmu u obzir kvaliteta života i preživljenje bolesnika na dijalizi, ali i njegove godine i opće stanje i napravi li se dobra procjena samih bubrega, odnosno darivatelja te odvagnu prednosti u odnosu prema potencijalnim nedostacima, sigurno je da se i dio takvih bubrega može iskoristiti za transplantaciju. Zbog nedostatka organa transplantacijska zajednica prihvatila je nekoliko strategija za povećanje broja organa. Jedna je od najvažnijih strategija prihvaćanje fleksibilnijih kriterija za uzimanje organa od takozvanih marginalnih darivatelja, odnosno darivatelja starije životne dobi, zatim darivatelja s arterijskom hipertenzijom, bubrežnom disfunkcijom ili produljenom hladnom ishemijskom (35).

1.6.1. Profilni indeks darivatelja organa

Američka organizacija za razmjenu organa (skraćeno OPTN, od engl. *Organ Procurement and Transplantation Network*) na svojoj mrežnoj stranici ima takozvani „KDPI kalkulator“, (KDPI, skraćeno od engl. *Kidney donor profile index*) pomoću kojeg se može izračunati profilni indeks darivatelja organa. Vrijednosti KDPI-ja izražavaju se u postocima. Primjerice, za bubreg darivatelja kod kojega je KDPI između 0 – 20 % pretpostavlja se da će funkcionirati 11,5 godina. Čimbenici vezani uz darivatelja koji se uzimaju u obzir pri računu KDPI-ja jesu: dob, visina, tjelesna masa, rasa, hipertenzija, šećerna bolest, uzrok smrti, prisutnost infekcije hepatitis C virusom, serumski kreatinin u trenutku eksplantacije organa te je li darivatelj kucajućeg ili nekucajućeg srca. Bolja funkcija presađenog organa povezana je s nižim vrijednostima KDPI-ja (36).

Ranije je navedeno da nekoliko neovisnih rizičnih čimbenika vezanih uz darivatelja organa utječe na nastanak hipertenzije u primatelja organa, a jedan je od njih kvaliteta transplantiranog organa. Parametri koji nam služe u izračunu KDPI-ja mogu biti važni u nastanku hipertenzije u transplantiranih bolesnika. Hipertenzija je češća kada se koriste organi starijih darivatelja koji imaju manju masu nefrona ili imaju značajne aterosklerotske promjene na krvnim žilama transplantiranog bubrega (36).

1.7. Liječenje arterijske hipertenzije u transplantiranih bolesnika

Prema preporukama međunarodnih smjernica (KDIGO) 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 (37). Za bolesnike s transplantiranim bubregom u terapiji hipertenzije vrijede opće preporuke vezane uz stil života. Potrebno je promovirati smanjeni unos soli (do 5 grama dnevno) i masnoća životinjskog porijekla u hrani, veći unos hrane bogate voćem i povrćem, zatim svakodnevna aerobna fizička aktivnost u trajanju od 30 do 60 min. Bolesnici s hipertenzijom trebali bi imati BMI (BMI, skraćeno od engl. *body mass index*) između 18 – 25 kg/m², zatim opseg struka ispod 102 cm za muškarce i ispod 88 cm za žene. Farmakološku terapiju treba započeti kada je krvni tlak viši od 140/90 mmHg ili viši od 130/80 kao i svaki slučaj izolirane noćne hipertenzije i maskirne hipertenzije utvrđene kontinuiranim mjerenjem krvnog

tlaka. Terapiju treba započeti s tiazidskim diureticima s dodatkom kalcijevih blokatora, ARB (ARB, skraćeno od angiotenzin receptor blokator) i ACE (ACE, skraćeno od angiotenzin konvertaza) inhibitorima. Kod bolesnika koji imaju posttransplantacijsku stenozu bubrežne arterije potrebno je učiniti invazivnu perkutanu angioplastiku i dilataciju stenotičnog dijela krvne žile. U slučajevima rezistentne hipertenzije i kod postojanja nativnih bubrega potrebno je učiniti bilateralnu nefrektomiju (37).

2. Hipoteza

Profilni indeks darivatelja organa (KDPI) mjeri nekoliko parametara vezanih uz darivatelje organa kao što su dob, bolesti darivatelja, funkciju organa darivatelja, tjelesnu masu darivatelja organa. Primatelji organa s visokim KDPI-jem češće imaju hipertenziju. Primatelji organa koji su dobili bubreg darivatelja s nepodudarnošću u tjelesnoj masi i spolu ili organ lošije kvalitete češće imaju hipertenziju.

3. Ciljevi istraživanja

Arterijska hipertenzija nakon transplantacije bubrega negativno utječe na ishod transplantacije. Arterijska hipertenzija dovodi do gubitka presatka i do povećanog mortaliteta i morbiditeta od kardiovaskularnih bolesti. Mjerenje arterijskog tlaka u ordinaciji nije dobar pokazatelj krvnog tlaka izvan ordinacije. Transplantirani bolesnici mogu imati hipertenziju bijele kute ili pak tzv. maskiranu hipertenziju. Kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka (KMAT) predstavlja zlatni standard u dijagnostici arterijske hipertenzije.

Ciljevi istraživanja jesu:

- Odrediti profilni indeks darivatelja organa (KDPI)
- Odrediti prevalenciju hipertenzije nakon transplantacije bubrega
- Ispitati funkciju bubrega određivanjem klirensa kreatinina (CKD EPI formula) najmanje godinu dana nakon transplantacije bubrega
- Ispitati povezanost KDPI-ja i hipertenzije
- Ispitati povezanost između nepodudarnosti u tjelesnoj masi i spolu darivatelja i primatelja organa i prevalencije hipertenzije
- Ispitati povezanost funkcije bubrega i hipertenzije.

4. Ispitanici i metode

4.1. Ustroj studije

Istraživanje je provedeno kao presječno istraživanje 90 bolesnika s transplantiranim bubregom koji se kontroliraju u nefrološkoj ambulanti Zavoda za nefrologiju KBC-a Osijek i koji su transplantirani u Osijeku. Podatci vezani uz darivatelja i 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 podatci o hipertenziji (ambulantno mjeren krvni tlak i krvni tlak mjeren pomoću kontinuiranog monitoriranja arterijskog tlaka), razina kreatinina u serumu iz koje će se izračunati klirens kreatinina, postotak maksimalne doze pojedinih skupina antihipertenziva. Iz medicinske dokumentacije darivatelja organa odredili smo KDPI, pomoću KDPI kalkulatora (<https://optn.transplant.hrsa.gov/resources/allocation-calculators/kdpi-calculator/>). Izračunali smo indeks tjelesne mase (skraćeno BMI, od engl. Body mass index) darivatelja i primatelja organa. Na temelju razlike u BMI-u utvrdili smo postojanje nepodudarnosti u veličini između darivatelja i primatelja organa. Svaku smo transplantaciju svrstali u 3 kategorije prema veličini bubrega koju smo odredili na temelju BMI-a (razlika u veličini bubrega: BMI darivatelja/BMI primatelja x 100). Transplantacija malog bubrega kada je omjer < 75, transplantacija bubrega odgovarajuće veličine kada je omjer 75 – 125, i transplantacija velikog bubrega kada je omjer > 125. Uzeti su podatci o spolu darivatelja organa i razlici u spolu između primatelja i darivatelja organa. Utvrdit će se postojanje arterijske hipertenzije i šećerne bolesti u darivatelja organa. Uzeti su podatci o kvaliteti organa na temelju opisa organa pri eksplantaciji i podatak je li transplantiran lijevi ili desni bubreg.

4.2. Statistička obrada podataka

Kategorijski podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podatci opisani su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom u slučaju raspodjela koje slijede normalnu, a u ostalim slučajevima medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike kategorijskih varijabli testirane su Hi-kvadrat testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Razlike normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina testirane su

Studentovim t-testom, a u slučaju odstupanja od normalne raspodjele Mann-Whitneyevim U testom. Logističkom regresijom odredili smo koji prediktori darivatelja utječu na pojavu hipertenzije nakon transplantacije. Sve p-vrijednosti bile su dvostrane. Razina značajnosti bila je postavljena na $\text{Alpha} = 0,05$. Za statističku analizu koristili smo se statističkim programom MedCalc Statistical Software version 19.0.5 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2019).

5. Rezultati

5.1. Osnovna obilježja transplantiranih bolesnika

Istraživanje je provedeno na 90 transplantiranih bolesnika, od kojih je 50 (56 %) muškaraca i 40 (44%) žena. Medijan dobi kod prve dijalize je 50 godina, u rasponu od 20 do 69 godina. Medijan vremena liječenja hemodijalizom do transplantacije u tih ispitanika iznosi 54 mjeseca, u rasponu od 27 do 74 mjeseca. Hipertenziju prije transplantacije imalo je 86 (96 %) bolesnika. Glomerulonefritisi su bili najučestaliji uzrok KBB i to kod 45 (50 %) bolesnika. U trenutku transplantacije bubrega medijan dobi ispitanika je 54 godine, u rasponu od 27 do 74 godine života. Desni bubreg dobilo je 50 (56 %) bolesnika. Kardiovaskularni neželjeni događaj u razdoblju praćenja nakon transplantacije imalo je 10 (11 %) bolesnika (Tablica 1).

Tablica 1. Osnovna obilježja bolesnika

Spol [n (%)]	
Muškarci	50 (56)
Žene	40 (44)
Dob kod prve HD (godine) [Medijan (25 % – 75 %)*]	50 (45 – 57)
Vrijeme na HD do Tx (mjeseci) [Medijan (25 % – 75 %)]	28 (16 – 47)
Hipertenzija prije Tx [n (%)]	86 (96)
Osnovni uzrok bubrežne bolesti [n (%)]	
Glomerulonefritis	45 (50)
Dijabetička nefropatija	6 (7)
Hipertenzivna bolest bubrega	8 (9)
Policistična bolest bubrega	19 (21)
Ostale bubrežne bolesti	12 (13)
Dob kod Tx [Medijan (25 % – 75 %)]	54 (48 – 60)
BMI kod transplantacije [Medijan (25 % – 75 %)]	26 (23,6 – 28,9)
Dobili desni bubreg [n (%)]	50 (56)
Klirens kreatinina nakon godinu dana od Tx [Medijan (25 % – 75 %)]	54 (39 – 70)
Klirens kreatinina do 1. mjerenja [Medijan (25 % – 75 %)]	54 (39 – 68)
Vrijeme od Tx do 1. mjerenja (godine) [Medijan (25 % – 75 %)]	4 (2 – 6)
Klirens kreatinina do 2. mjerenja (KMAT) [Medijan (25 % – 75 %)]	50 (37 – 63)
Vrijeme od Tx do 2. mjerenja (godine) [Medijan (25 % – 75 %)]	5,5 (3 – 8)
Kardiovaskularni događaj [n (%)]	10 (11)

*interkvartilni raspon

5.2. Osnovna obilježja umrlih darivatelja organa

Darivatelji organa su većinom muškarci, njih 61 (68 %), a makroskopski opisana kvaliteta transplantiranog organa je u 88 (98 %) slučajeva dobra. U 37 (41 %) slučajeva darivatelj je imao arterijsku hipertenziju, a dijabetes se bilježi kod 2 (2 %) darivatelja (Tablica 2).

Tablica 2. Osnovna obilježja darivatelja organa

Spol [n (%)]	
Muškarci	61 (68)
Žene	29 (32)
KDPI [Medijan (25 % – 75 %)*]	
	52 (40 – 78,5)
Indeks tjelesne mase (ITM) [Medijan (25 % – 75 %)]	
	26 (23 – 28)
Kvaliteta transplantiranog organa [n (%)]	
Dobra	88 (98)
Loša	2 (2)
Hipertenzija u darivatelja [n (%)]	
	37 (41)
Dijabetes u darivatelja [n (%)]	
	2 (2)

*interkvartilni raspon

5.3. Karakteristike arterijske hipertenzije nakon transplantacije bubrega

U prvom promtranaom razdoblju nakon presađivanja organa antihipertenzivne lijekove nakon transplantacije uzima 83 (92 %) bolesnika, a 7 (8 %) bolesnika ne uzima nijedan antihipertenziv. Od ukupnog broja bolesnika koji uzimaju antihipertenzivne lijekove 24 (29 %) bolesnika uzima samo jedan antihipertenziv, a 59 (71 %) bolesnika uzima dva ili više antihipertenzivnih lijekova. Diuretik u kombinaciji s drugim antihipertenzivima uzima 23 (28 %) bolesnika, a 60 (72 %) bolesnika ima antihipertenzivnu terapiju bez diuretika.

Kod drugog razdoblja praćenja (5,5 godina nakon Tx-a) arterijskog tlaka, antihipertenzivne lijekove nakon transplantacije uzimaju svi bolesnici – 90 (100 %) bolesnika. Jedan antihipertenzivni lijek uzima 21 (23 %) bolesnik, a dva ili više njih 69 (77 %). Diuretik u kombinaciji s drugim antihipertenzivima uzima 39 (43 %) bolesnika, a 51 (57 %) bolesnik ima antihipertenzivnu terapiju bez diuretika. Raspodjela bolesnika prema tome koliko antihipertenziva uzimaju prikazana je u Tablici 3.

Tablica 3. Raspodjela bolesnika prema vrsti pojedine terapije s obzirom na dva razdoblja

	1. razdoblje	2. razdoblje
Uzimaju antihipertenzive [n (%)]	83 (92)	90 (100)
Jedan antihipertenziv [n (%)]	24 (29)	21 (23)
Dva ili više antihipertenziva [n (%)]	59 (71)	69 (77)
Antihipertenziv bez diuretika [n (%)]	60 (72)	51 (57)
Antihipertenziv s diuretikom [n (%)]	23 (28)	39 (43)
Acetilsalicilna kiselina [n (%)]	21 (25)	24 (27)
Statini [n (%)]	38 (46)	39 (43)
Epo terapija [n (%)]	6 (7)	7 (8)
Sistolički tlak	130 (120 – 140)	130 (120 – 140)
Dijastolički tlak	80 (80 – 80)	81 (73 – 88)
Sistolički tlak KMAT dan	-	142 (134 – 154)
Dijastolički tlak KMAT dan	-	81 (73 – 88)
Sistolički tlak KMAT noć	-	136 (126 – 147)
Dijastolički tlak KMAT noć	-	76 (69 – 84)
Noćno sniženje (<i>dipping</i>) SAT	-	4 (-3,25 – 9)
Noćno sniženje (<i>dipping</i>) DAT	-	4,5 (-2 – 13)

Kod 23 (26 %) bolesnika prisutna je maskirna hipertenzija, kod njih 10 (11 %) održana, dok troje bolesnika ima hipertenziju bijele kute (Tablica 4).

Tablica 4. Bolesnici prema vrsti hipertenzije

	Broj (%)
Hipertenzija	
Hipertenzija bijele kute (engl. <i>white coat</i>)	3 (3)
Maskirna hipertenzija	23 (26)
Održana hipertenzija (engl. <i>sustained</i>)	10 (11)

Kod bolesnika, u prvom mjerenju, koji uzimaju dva ili više antihipertenzivna lijeka značajno su više vrijednosti KDPI-ja darivatelja (Mann Whitney U test, $P = 0,02$), u odnosu na bolesnike koji uzimaju samo jedan od antihipertenziva, dok se ostale vrijednosti ne razlikuju značajno prema broju antihipertenziva koje uzimaju (Tablica 5).

Tablica 5. Vrijednosti KDPI-ja, 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 = 24)	dva ili više (n = 59)	
KDPI	44,5 (35,5 – 58,8)	60 (42 – 88)	0,02
Klirens kreatinina nakon godinu dana	56,5 (45,3 – 65,3)	53 (39 – 71,3)	0,77
1. razdoblje			
Postotak maksimalne CCB	50 (30 – 50)	50 (50 – 100)	0,12
Postotak maksimalne ACEi + ARB	50 (25 – 50)	50 (50 – 50)	0,25
Postotak maksimalnih beta blokatora	25 (18,8 – 25)	25 (25 – 50)	0,27
Postotak maksimalnih alfa blokatora	-	50 (50 – 100)	-
Klirens kreatinina 1. mjerenje	51 (42 – 61,25)	54 (39 – 68)	0,70
	(n = 21)	(n = 69)	
KDPI	45 (37 – 57,5)	58 (40 – 81)	0,06
2. razdoblje			
Postotak maksimalne CCB	50 (30 – 100)	50 (50 – 100)	0,53
Postotak maksimalne ACEi + ARB	50 (50 – 50)	50 (50 – 100)	0,45
Postotak maksimalnih beta blokatora	25 (12,5 – 25)	25 (12,5 – 50)	0,51
Postotak maksimalnih alfa blokatora	-	70 (50 – 100)	-
Klirens kreatinina KMAT	50 (42,5 – 59)	52 (34,25 – 63)	0,89

*Mann Whitney U test

Skraćenice: CCB – blokatori kalcijevih kanala; ACEi – inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima; ARB – blokatori angiotenzinskih receptora

Spearmanovim koeficijentom korelacije ocijenili smo povezanost klirensa kreatinina s KDPI-jem. Značajna je povezanost između svih promatranih veličina. Nešto je jača veza KDPI-ja ($Rho = -0,422$) ($Rho = -0,471$) s klirensom kreatinina nakon godine dana.

Bubrežnu funkciju procijenili smo prema visini glomerularne filtracije. Za 64 (71 %) bolesnika, za koje smo pratili bubrežnu funkciju od godine dana do zadnjeg mjerenja, uočavamo da nije došlo do značajnog smanjenja bubrežne funkcije (Tablica 6).

Tablica 6. Raspodjela bolesnika prema bubrežnoj funkciji u dva mjerenja

		Broj (%) bolesnika		P*
		Nakon godine dana	Zadnje mjerenja	
G1	≥ 90 ml/min	1 (2)	1 (2)	0,56
G2	60 – 89 ml/min	21 (33)	19 (30)	
G3a	45 – 59 ml/min	22 (34)	19 (30)	
G3b	30 – 44 ml/min	13 (20)	16 (25)	
G4	15 – 29 ml/min	6 (9)	6 (9)	
G5	< 15 ml/min	1 (2)	3 (5)	
Ukupno		64 (100)	64 (100)	

*McNemar-Bowkerov test

S obzirom na vrstu hipertenzije, nema značajnih razlika u vrijednostima KDPI-ja s obzirom na to radi li se o maskirnoj ili održanoj hipertenziji.

Tablica 7. Vrijednosti KDPI-ja i KDRI-ja, i postotka maksimalnih doza antihipertenziva u 2. razdoblju u odnosu na vrstu hipertenzije

2. razdoblje	Medijan (interkvartilni raspon) s obzirom na vrstu hipertenzije		P*
	Nije maskirna hipertenzija (n = 67)	Maskirna hipertenzija (n = 23)	
KDPI	54 (39 – 78)	52 (41 – 81)	0,94

Postotak maksimalne CCB	50 (50 – 100)	50 (50 – 100)	0,70
Postotak maksimalne ACEi + ARB	50 (50 – 100)	50 (50 – 100)	0,46
Postotak maksimalnih beta blokatora	25 (15,6 – 25)	25 (12,5 – 50)	0,97
Postotak maksimalnih alfa blokatora	60 (50 – 100)	100 (45 – 100)	0,55
	Nije održana hipertenzija (n = 80)	Održana hipertenzija (n = 10)	P*
KDPI	52 (39,3 – 77,8)	71 (45,8 – 85,5)	0,28
Postotak maksimalne CCB	50 (50 – 100)	100 (62,5 – 100)	0,10
Postotak maksimalne ACEi + ARB	50 (50 – 100)	100 (50 – 100)	0,08
Postotak maksimalnih beta blokatora	25 (12,5 – 25)	25 (25 – 50)	0,36
Postotak maksimalnih alfa blokatora	70 (50 – 100)	75 (37,5 – 87,5)	0,85

*Mann Whitney U test

Desni bubreg dobilo je 50 (56 %) bolesnika. Od 47 (59 %) bolesnika koji su dobili desni bubreg, 13 (68 %) uzima jedan, a njih 34 (57 %) dva ili više antihipertenziva (Tablica 8).

Tablica 8. Raspodjela bolesnika prema tome koji su bubreg dobili (desni ili lijevi) u odnosu na broj antihipertenziva

Koji su bubreg dobili	Broj (%) bolesnika s obzirom na broj antihipertenziva			P*
	jedan (n = 19)	dva ili više (n = 60)	Ukupno (n = 79)	
Lijevi bubreg	6 (32)	26 (43)	32 (41)	0,43
Desni bubreg	13 (68)	34 (57)	47 (59)	
Ukupno	19 (100)	60 (100)	79 (100)	

Kod onih bolesnika u prvom razdoblju koji su dobili desni bubreg i uzimaju dva ili više antihipertenziva, značajno su više vrijednosti KDPI-ja (Mann Whitney U test, P = 0,008) darivatelja, u odnosu na one koji uzimaju samo jedan antihipertenziv.

U drugom razdoblju praćenja, također, bolesnici koji uzimaju više antihipertenziva imali su darivatelja sa značajno višim KDPI-jem (Mann Whitney U test, P = 0,04) (Tablica 9).

Tablica 9. Vrijednosti KDPI-ja i postotka maksimalnih doza antihipertenziva drugog razdoblja kod bolesnika koji su dobili samo desni bubreg

Ispitanici koji su dobili desni bubreg	Medijan (interkvartilni raspon) s obzirom na broj antihipertenziva		P*
	jedan (n = 17)	dva ili više (n = 31)	
KDPI	44 (36 – 61)	70 (44 – 90)	0,008
1. razdoblje			
Postotak maksimalne CCB	50 (40 – 75)	80 (50 – 100)	0,34
Postotak maksimalne ACEi + ARB	25 (18,8 – 75)	50 (50 – 50)	0,27
Postotak maksimalnih beta blokatora	25 (12,5 – 25)	25 (12,5 – 50)	0,76
Postotak maksimalnih alfa blokatora	-	100 (40 – 100)	-
	n = 14	n = 36	
KDPI	47,5 (36,5 – 60)	64 (42,5 – 87)	0,04
2. razdoblje			
Postotak maksimalne CCB	40 (22,5 – 37,7)	50 (50 – 100)	0,13
Postotak maksimalne ACEi + ARB	50 (37,5 – 75)	50 (50 – 100)	0,63
Postotak maksimalnih beta blokatora	25 (12,5 – 25)	25 (12,5 – 25)	0,88
Postotak maksimalnih alfa blokatora	-	100 (55 – 100)	-

*Mann Whitney U test

U 39 (43 %) slučajeva darivatelj i primatelj ne podudaraju se po spolu. Nema razlika u broju antihipertenziva s obzirom na to tko je darivatelj, a tko primatelj u odnosu na spol (Tablica 10).

Tablica 10. Raspodjela bolesnika prema broju antihipertenziva u odnosu na spol primatelja i darivatelja

	Darovatelj	Broj (%) bolesnika u odnosu na broj antihipertenziva koji uzimaju		P*
		jedan	dva ili više	
Primatelj muškarac	Muškarac	8 (67)	25 (73)	0,72
	Žena	4 (33)	9 (27)	
Primatelj žena	Muškarac	4 (57)	17 (63)	> 0,99
	Žena	3 (43)	10 (37)	

*Fisherov egzakti test

U slučaju da je primatelj muškarac, a darivatelj žena, nešto je bolje preživljenje bubrega, kao i u slučaju da je primatelj žena, a darivatelj muškarac, no bez statistički značajne razlike (Tablica 11).

Tablica 11. Vrijednosti klirensa kreatinina s obzirom na spol darivatelja i primatelja

Darivatelj		n	Medijan (interkvartilni raspon) klirensa kreatinina	P*
Primatelj muškarac	Muškarac	24	53 (43,5 – 72)	0,82
	Žena	10	62,5 (34,25 – 69,50)	
Primatelj žena	Muškarac	15	56 (46 – 62)	0,25
	Žena	8	35 (29,25 – 62,25)	

*Mann Whitney U test

Nema značajnih razlika u vrijednostima AT-a u razdobljima, prema vrijednostima KMAT-a, te u vrijednostima noćnog sniženja SAT-a ili DAT-a te vrijednosti klirensa kreatinina s obzirom na podudaranje prema spolu (Tablica 12).

Tablica 12. Vrijednosti AT-a i klirensa kreatinina s obzirom na nepodudarnost prema spolu

	Medijan (interkvartilni raspon) s obzirom na spol		P*
	Podudaraju se	Ne podudaraju se	
Sistolički tlak 1	140 (126,5 – 150)	130 (120 – 140)	0,07
Dijastolički tlak 1	80 (80 – 90)	80 (80 – 80)	0,06
Sistolički tlak 2	130 (117,5 – 140)	122,5 (120 – 140)	0,60
Dijastolički tlak 2	80 (70 – 80)	70 (70 – 80)	0,19
Sistolički tlak KMAT dan	142 (136 – 155)	143,5 (130,5 – 147,5)	0,34
Dijastolički tlak KMAT dan	82 (73,8 – 87,8)	78,5 (73 – 87,3)	0,53
Sistolički tlak KMAT noć	139 (128 – 153,8)	135 (125,3 – 143,5)	0,32
Dijastolički tlak KMAT noć	77,5 (68,3 – 85,5)	76 (70,8 – 79,3)	0,60
Noćno sniženje (<i>dipping</i>) SAT	4 (-4,8 – 9)	4,5 (-1,5 – 6,8)	0,85
Noćno sniženje (<i>dipping</i>) DAT	5 (-2,5 – 13)	3 (-2 – 13)	0,99
Klirens kreatinina nakon godinu dana	52 (37,5 – 70)	59 (43 – 70)	0,41
Klirens kreatinina 1. mjerenje	52 (37 – 68)	54 (39 – 67,3)	0,69
Klirens kreatinina 2. mjerenje	50 (34 – 61)	54 (39,3 – 65)	0,28

*Mann Whitney U test

Tip hipertenzije prema KMAT-u nije povezan s razlikom u odnosu na spol između darivatelja i primatelja organa.

Nema značajnih razlika u vrijednostima AT-a s obzirom na nepodudarnost u indeksu tjelesne mase između darivatelja i primatelja organa (Tablica 13).

Tablica 13. Vrijednosti AT-a i klirensa kreatinina s obzirom na nepodudarnost u indeksu tjelesne mase između darivatelja i primatelja organa

	Medijan (interkvartilni raspon) s obzirom na veličinu bubrega			P*
	Dobili mali bubreg	Dobili normalne bubreg veličine	Dobili veliki bubreg	
Sistolički tlak 1	140 (115 – 152,5)	130 (120 – 140)	140 (120 – 140)	0,90
Dijastolički tlak 1	80 (70 – 80)	80 (80 – 90)	80 (80 – 80)	0,42
Sistolički tlak 2	150	130 (120 – 135)	122,5 (117,5 – 160)	0,37
Dijastolički tlak 2	80	80 (70 – 80)	75 (70 – 80)	0,76
Sistolički tlak KMAT dan	145 (141,5 – 164,5)	143 (134 – 155)	136 (115 – 137)	0,07
Dijastolički tlak KMAT dan	75 (71 – 94,5)	82 (73,25 – 88)	69 (62 – 86,5)	0,27
Sistolički tlak KMAT noć	138 (131,5 – 146,5)	137 (126 – 152,25)	130 (124,5 – 136,5)	0,39
Dijastolički tlak KMAT noć	71 (69,5 – 76)	77,5 (70 – 84,75)	68 (61 – 84,5)	0,32
Dipping sistola	7 (2,5 – 14,5)	4 (-4,75 – 9)	3 (-10 – 5,5)	0,27
Dipping dijastola	5,5 (-2 – 17,3)	5 (-2 – 13)	1 (-12 – 11,5)	0,71
Klirens kreatinina nakon godinu dana	62 (43,5 – 66,5)	54 (39,5 - 71,5)	51 (38 – 59)	0,67
Klirens kreatinina 1. mjerenje	49 (38 – 64)	54 (39 – 68)	51 (35 – 57,5)	0,57
Klirens kreatinina 2. mjerenje	53 (26,3 – 65,3)	51 (37,75 – 63)	51,5 (31 – 57)	0,64

*Mann Whitney U test

Nisu uočene značajne razlike u količini antihipertenzivne terapije s obzirom na nepodudarnost u indeksu tjelesne mase (Tablica 14).

Tablica 14. Raspodjela bolesnika prema količini antihipertenzivnih lijekova s obzirom nepodudarnost u indeksu tjelesne mase

	Broj (%)s obzirom na veličinu bubrega			P*
	Dobili mali bubreg	Dobili normalne veličine	Dobili veliki bubreg	
1. razdoblje antihipertenzivne terapije				
jedan lijek	2/5	17 (29)	1/9	0,48
dva i više lijekova	3/5	42 (71)	8/9	
Ukupno	5/5	59 (100)	9/9	
2. razdoblje antihipertenzivne terapije				
jedan lijek	2/6	15 (24)	2/12	0,72
dva i više lijekova	4/6	47 (76)	10/12	
Ukupno	6/6	62 (100)	12/12	

*Fisherov egzaktni test

6. Rasprava

U ovom presječnom istraživanju s povijesnim podacima ispitali smo prevalenciju arterijske hipertenzije i utjecaj darivatelja organa na arterijsku hipertenziju u poslijetransplantacijskom razdoblju. Ustvrdili smo da prevalencija arterijske hipertenzije iznosi 96 % u ispitanika u razdoblju njihova liječenja hemodijalizom. U prvom razdoblju nakon transplantacije prevalencija arterijske hipertenzije neznatno se smanjila i iznosila je 92 %, a na kraju razdoblja praćenja (pet i pol godina od transplantacije) svi su ispitanici imali arterijsku hipertenziju (100 %). Utvrđeni podatci o prevalenciji arterijske hipertenzije prije transplantacije u naših ispitanika u skladu su s prijašnjim istraživanjima prema kojima je utvrđeno da prevalencija hipertenzije u tih ispitanika iznosi između 80 – 90 % (38). Prevalencija arterijske hipertenzije u općoj populaciji u različitim zemljama Europe uključujući i Hrvatsku iznosi između 30 – 45 % pri čemu se povećava sa starenjem (24). Naše ispitivanje o prevalenciji arterijske hipertenzije u bolesnika u razdoblju liječenja hemodijalizom u skladu je s ranijim istraživanjima koja su pokazala veću učestalost arterijske hipertenzije u toj populaciji ispitanika. Jednako tako, u našem istraživanju prevalencija hipertenzije u poslijetransplantacijskom razdoblju i dalje je vrlo visoka i značajno je veća u odnosu na opću populaciju. Prevalencija arterijske hipertenzije u ovom istraživanju ovisi i o vremenu proteklom od transplantacije bubrega. Naime na kraju praćenja, odnosno 5,5 godina od transplantacije, svi su ispitanici imali hipertenziju i uzimali su više antihipertenziva uključujući i diuretik. Naši podatci o prevalenciji hipertenzije u poslijetransplantacijskom razdoblju u skladu su s podacima iz literature (31). Postoje različita ograničenja našeg istraživanja o prevalenciji arterijske hipertenzije u transplantiranih bolesnika. Važno je ograničenje relativno mali uzorak populacije ispitanika. Osim toga postoje ograničenja u metodologiji istraživanja arterijske hipertenzije i to zato što smo prevalenciju arterijske hipertenzije odredili na temelju podataka o vrijednostima arterijskog tlaka dobivenih iz medicinske dokumentacije te na temelju podataka o uzimanju antihipertenzivnih lijekova. Takav način dobivanja podataka podložan je mogućim greškama u samom mjerenju krvnog tlaka, a isto tako postoji mogućnost iskrivljenja podatka o uzimanju lijekova zbog u literaturi poznate različite i neproverene suradljivosti i ustrajnosti bolesnika u uzimanju lijekova. Poznato je da gotovo 15 do 55 % bolesnika s transplantiranim bubregom nije ustrajno u uzimanju preporučene, primjerice, imunosupresivne terapije, a slični su podatci vezani i za ustrajnost u uzimanju antihipertenzivnih lijekova (39).

Arterijska hipertenzija glavni je nezavisni rizični čimbenik nastanka kardiovaskularnih događaja kao što su koronarna, cerebrovaskularna i periferna arterijska bolest (40). U ispitivanom razdoblju ustvrdili smo da je 10 % naših ispitanika imalo neželjeni kardiovaskularni događaj (infarkt srca ili moždani udar) što je u skladu s podacima iz literature (40). Isto tako važno je istaknuti da je arterijska hipertenzija u poslijetransplantacijskom razdoblju jedan od najvažnijih neimunoloških čimbenika za gubitak funkcije presađenog organa (12). U ovom istraživanju analizirali smo čimbenike vezane uz darivatelje organa, pri čemu smo analizirali čimbenike koji se u ranijim istraživanjima povezuju s nastankom arterijske hipertenzije. Bubrezi imaju ključnu ulogu u nastanku i održavanju hipertenzije (11). Poznato je da transplantacija tzv. *hipertenzivnih bubrega* zahtijeva uzimanje više različitih antihipertenziva u poslijetransplantacijskom razdoblju (11). U ovom ispitivanju zanimalo nas je kako kvaliteta transplantiranog organa utječe na arterijsku hipertenziju u poslijetransplantacijskom razdoblju. U transplantacijskoj medicini postoji nedostatak organa za transplantaciju i razvijeni su različiti sustavi alokacije organa. Hrvatska je jedna od vodećih zemalja u transplantaciji organa s umrle osobe i vrijeme čekanja za transplantaciju bubrega iznosi svega dvije godine (34). Nedostatak organa zahtijeva sve veću uporabu organa za transplantaciju od marginalnih darivatelja, odnosno darivatelja starije životne dobi (stariji od 65 godina) i s komorbiditetima. Američka organizacija za razmjenu organa razvila je sustav bodovanja kvalitete organa poznat kao profilni indeks darivatelja organa (KDPI) koji se sve više u čitavom svijetu koristi u postupku alokacije organa. Viši KDPI označava veći rizik za gubitak funkcije presađenog organa, a u izračun tog indeksa ulaze parametri koji označavaju lošiju kvalitetu organa kao što su dob i bolesti darivatelja (41). Osim kvalitete organa darivatelja, i procjena preživljavanja primatelja („kvaliteta primatelja“) utječe na preživljavanje. Primjerice, stariji primatelji organa imaju skraćeno vrijeme preživljavanja nakon transplantacije i kod njih se zbog toga preporučuje transplantacija organa s višim KDPI-jem. Obrnuto vrijedi za mlađe bolesnike na listi čekanja kod kojih je važno da dobiju bubreg s nižim vrijednostima KDPI-ja jer se očekuje njihovo duže preživljenje (41). U literaturi nema podataka o utjecaju KDPI-ja na arterijsku hipertenziju u poslijetransplantacijskom razdoblju. U ovom ispitivanju ustvrdili smo da je KDPI povezan s brojem i vrstom antihipertenziva koje ispitanici uzimaju, iz čega se može zaključiti da viši KDPI zahtijeva uzimanje više različitih skupina antihipertenziva, što indirektno ukazuje na teži ili rezistentniji oblik hipertenzije. Osim toga ustvrdili smo da KDPI negativno korelira s klirensom kreatinina, odnosno s egzokrinom funkcijom bubrega.

U našem ispitivanju 26 % bolesnika imalo je maskirnu hipertenziju. U literaturi je poznato da se maskirna hipertenzija nalazi u do 60 % bolesnika s hipertenzijom nakon transplantacije i da je u najvećoj mjeri povezana s noćnim *non dipping* oblikom hipertenzije. Nije utvrđena povezanost KDPI-ja s nastankom maskirne hipertenzije ili hipertenzije bijelog ogrtača u bolesnika nakon transplantacije bubrega. Nažalost, podatke o kretanju arterijskog tlaka pri kontinuiranom mjerenju nismo imali za sve ispitanike i to je značajni ograničavajući čimbenik ovog istraživanja.

Osim kvalitete organa darivatelja, ostali čimbenici koji se povezuju s arterijskom hipertenzijom u poslijetransplantacijskom razdoblju, a vezani su uz darivatelja organa, jesu transplantacija desnog bubrega, zatim nepodudarnost u spolu i veličini između darivatelja i primatelja organa (31).

Ranija istraživanja pokazala su bolje preživljavanje presatka pri transplantaciji lijevog bubrega, a bolje preživljavanje uglavnom se povezivalo s većom dužinom lijeve bubrežne vene što olakšava postavljanje kirurške žilne anastomoze (31). U ovom ispitivanju nismo ustvrdili povezanost arterijske hipertenzije s transplantacijom darivateljeva desnog bubrega.

Hiperfiltracijska hipoteza pretpostavlja da „mali bubreg“ dobiven od manjeg darivatelja i transplantiran većem primatelju dovodi do prijevremene insuficijencije presatka i to zbog toga što takav bubreg ne može zadovoljiti sve metaboličke potrebe primatelja organa (42). Niska porođajna masa uzrokuje smanjenu masu nefrona, a brojna istraživanja pokazuju povezanost smanjenog broja nefrona s bubrežnim bolestima i hipertenzijom (43). U našem istraživanju nismo ustvrdili povezanost između hipertenzije i nepodudarnosti u veličini između darivatelja i primatelja organa za transplantaciju, pri čemu smo ITM darivatelja organa koristili kao surogat za veličinu bubrega. Muški darivatelj organa i primatelj ženskog spola u literaturi je poznata kombinacija koja predstavlja neovisni rizični čimbenik za slabije preživljavanje presatka. Nepodudarnost u spolu između darivatelja i primatelja organa uključuje imunološke čimbenike vezane uz Y kromosom, ali i nepodudarnost u veličini (44). U ovom istraživanju nismo ustvrdili povezanost između hipertenzije i nepodudarnosti u spolu između darivatelja i primatelja organa.

Zaključno se može reći da smo u ovom istraživanju ustvrdili visoku prevalenciju hipertenzije u transplantiranih bolesnika i da se težina hipertenzije može povezati s lošijom kvalitetom organa darivatelja.

Ipak dobro su poznata ograničenja presječnih istraživanja o uzročnosti između ispitivanih čimbenika i nastanka promatrane bolesti. Tako bi i u slučaju arterijske hipertenzije svakako bilo primjerenije u budućnosti učiniti kohortno istraživanje u kojem bi se pratio nastanak hipertenzije u transplantiranih bolesnika te bi na taj način mogli s većom sigurnosti zaključiti kako kvaliteta transplantiranog organa i ostali čimbenici vezani uz darivatelja organa utječu na nastanak i težinu hipertenzije u transplantiranih bolesnika.

7. Zaključci

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

- Arterijsku hipertenziju prije transplantacije imalo je 96 % bolesnika.
- U prvom promatranom razdoblju nakon transplantacije, odnosno nakon medijana od 4 godine (2 – 6) hipertenziju ima 92 % bolesnika, a nakon medijana od 5,5 godina (3 – 8) 100 % bolesnika ima hipertenziju.
- U razdoblju praćenja 10 % bolesnika imalo je neželjeni kardiovaskularni događaj.
- Više vrijednosti KDPI-ja darivatelja organa zahtijevaju uzimanje više antihipertenzivnih lijekova u prvom razdoblju praćenja bolesnika.
- Klirens kreatinina negativno korelira s KDPI-jem darivatelja organa.
- KDPI darivatelja organa nije povezan s maskirnom ili održanom hipertenzijom.
- Transplantacija desnog bubrega nema utjecaj na hipertenziju u poslijetransplantacijskom razdoblju.
- Bolesnici koji su dobili desni bubreg i trebaju više antihipertenziva imaju značajno više vrijednosti KDPI-ja.
- U 43 % slučajeva darivatelj i pacijent ne podudaraju se po spolu. Nema razlika u broju antihipertenziva s obzirom na nepodudarnost u spolu.
- Nepodudarnost u veličini bubrega primatelja i darivatelja nema utjecaj na broj antihipertenziva ni na funkciju transplantiranog bubrega.
-

8. Sažetak

Cilj istraživanja: Ispitati utjecaj čimbenika vezanih uz darivatelja organa kao što su KDPI, transplantacija desnog bubrega, nepodudarnost u veličini i spolu između darivatelja i primatelja na AH u razdoblju nakon transplantacije bubrega.

Nacrt studije: Studija je ustrojena kao presječno istraživanje s historijskim podacima.

Ispitanici i metode: U studiju je uključeno 90 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, a o darivateljima iz baze Eurotransplanta.

Rezultati: Medijan dobi primatelja kod transplantacije iznosio je 54 godine (48 – 60 godina). Klirens kreatinina godinu dana nakon transplantacije iznosio je 54 ml/min (39 – 70 ml/min) i nije se značajnije promijenio u razdoblju praćenja od 5,5 godina. AH je imalo 96 % ispitanika prije transplantacije. Nakon medijana od 4 godine praćenja (4 – 6 godina) 92 % bolesnika uzimalo je antihipertenzivnu terapiju, a na kraju praćenja 5,5 godina (3 – 8 godina) njih 100 %. KDPI darivatelja organa iznosio je 52 (40 – 78,5). U razdoblju praćenja 10 % transplantiranih bolesnika imalo je neželjeni kardiovaskularni događaj. KDPI darivatelja organa iznosi 60 (42 – 88) i značajno je viši u onih primatelja koji uzimaju dva ili više antihipertenziva i to u prvom razdoblju praćenja AH-a ($P = 0,02$). Desni bubreg dobilo je 56 % primatelja. Primatelji koji su dobili desni bubreg imali su darivatelja sa značajno višim KDPI-jem koji je iznosio 70 (44 – 90, $P = 0,008$) i uzimali su dva ili više antihipertenziva. U 43 % slučajeva darivatelj i primatelj razlikuju se po spolu, međutim ta razlika ne utječe na AH i funkciju bubrega. Nepodudarnost u veličini između darivatelja i primatelja određena pomoću ITM-a nema utjecaja na AH i funkciju transplantiranog bubrega.

Zaključak: Bolesnici kojima je transplantiran bubreg više vrijednosti KDPI-ja (> 60) imali su AH koji je zahtijevao uzimanje više različitih antihipertenziva. Nepodudarnost darivatelja u spolu i veličini nije imala utjecaja na AH u poslijetransplantacijskom razdoblju.

Ključne riječi: profilni indeks darivatelja bubrega (KDPI); arterijska hipertenzija, transplantacija bubrega

9. Summary

The impact of kidney donor profile on hypertension after kidney transplantation

Aim of the study: to test the influence of factors connected with organ donors like KDPI, right kidney transplant, matching in size and gender between donor and recipient to AH in the period after the transplantation.

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

Patients and methods: The study includes 90 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, and the donor data from the Eurotransplant web page.

Result: the median value of the recipients was 54 years (48-60 years). The creatinine clearance a year after the transplant was 54 ml/min (39-70 ml/min) and has not significantly changed in the observation period of 5,5 years. 96% of the observed patients had AH before the transplant. After a median of 4 years of observation (4-6 years) 92% of the patients were on antihypertensive therapy, and at the end of the period of 5.5 years (3-8 years) 100% of them. The KDPI of the donors was 52 (40-78.5). In the period of observation 10% of the patients had an unwanted cardiovascular event. The KDPI of the donors is 60 (42-88) and is significantly higher than of those who take 2 or more antihypertensives and all that in the first period of AH observation period ($P=0,02$). The right kidney was given to 56% of the recipients. The recipients who received the right kidney had a donor with a significantly higher KDPI which was 70(44-90, $P=0,008$) and took 2 or more antihypertensives. In 43% of the cases the donor and the recipient differ in gender, but the difference does not affect AH and kidney function. The discrepancy in size between donor and recipient determined by the BMI has no influence on AH and the function of the transplanted kidney.

Conclusion: The patients who had a transplanted kidney of a higher value KDPI (> 60) had an AH that required taking more antihypertensives. The mismatching of the donors in gender and size had no influence on AH in the post-transplant period.

Key words: kidney donor profile index (KDPI); arterial hypertension, kidney transplant

10. LITERATURA

1. Koye DN, Magliano DJ, Nelson RG, Pavkov ME. The Global Epidemiology of Diabetes and Kidney Disease. *Advances in chronic kidney disease*. 2018;25(2):121-32.
2. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, i sur. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2014;63(5):713-35.
3. Registar nadomještanja bubrežne funkcije - Izvještaj za 2014. Dostupno na adresi: <https://www.hdndt.org/registar-nadomjestanja-bubrezne-funkcije/14-izvjestaj-za-2014-godinu>. Datum pristupa 25.05.2020.
4. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *The New England journal of medicine*. 2004;351(13):1296-305.
5. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, i sur. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *The New England journal of medicine*. 1999;341(23):1725-30.
6. Chronic Kidney Disease Prognosis C, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, i sur. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9731):2073-81.
7. de Zeeuw D, Parving HH, Henning RH. Microalbuminuria as an early marker for cardiovascular disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2006;17(8):2100-5.
8. Viazzi F, Leoncini G, Conti N, Tomolillo C, Giachero G, Vercelli M, i sur. Microalbuminuria is a predictor of chronic renal insufficiency in patients without diabetes and with hypertension: the MAGIC study. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2010;5(6):1099-106.
9. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, i sur. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint

Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European heart journal*. 2016;37(29):2315-81.

10. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Reed A, Kaplan B. Kidney transplantation halts cardiovascular disease progression in patients with end-stage renal disease. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2004;4(10):1662-8.
11. Guidi E, Menghetti D, Milani S, Montagnino G, Palazzi P, Bianchi G. Hypertension may be transplanted with the kidney in humans: a long-term historical prospective follow-up of recipients grafted with kidneys coming from donors with or without hypertension in their families. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 1996;7(8):1131-8.
12. Opelz G, Wujciak T, Ritz E. Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. Collaborative Transplant Study. *Kidney international*. 1998;53(1):217-22.
13. Jukić Bašić N. Primatelj organa. U: Bašić Jukić N. Kaštelan Ž, urednici. *Transplantacija bubrega*. Zagreb: Medicinska naklada 2016. str. 103-113.
14. Kaštelan Ž, Furić-Čunko V. Povijest transplantacije. U: Bašić Jukić N. Kaštelan Ž, urednici. *Transplantacija bubrega*. Zagreb: Medicinska naklada; 2016. str. 1-12.
15. Hassanain M, Tchervenkov JI, Cantarovich M, Metrakos P, Paraskevas S, Keith D, i sur. Recovery of graft function early posttransplant determines long-term graft survival in deceased donor renal transplants. *Transplantation proceedings*. 2009;41(1):124-6.
16. Gaciong Z, Koziak K, Jarzylo I, Ludwicki K, Malanowska S, Paczek L, i sur. Erythropoietin production after kidney transplantation. *Annals of transplantation*. 1996;1(1):29-33.
17. Bienaime F, Girard D, Anglicheau D, Canaud G, Souberbielle JC, Kreis H, i sur. Vitamin D status and outcomes after renal transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2013;24(5):831-41.
18. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Kaplan B. Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era.

American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2004;4(3):378-83.

19. Devine PA, Courtney AE, Maxwell AP. Cardiovascular risk in renal transplant recipients. *Journal of nephrology*. 2019;32(3):389-99.

20. Neale J, Smith AC. Cardiovascular risk factors following renal transplant. *World journal of transplantation*. 2015;5(4):183-95.

21. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1998;32(5 Suppl 3):S112-9.

22. Lentine KL, Brennan DC, Schnitzler MA. Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2005;16(2):496-506.

23. Weir MR, Burgess ED, Cooper JE, Fenves AZ, Goldsmith D, McKay D, i sur. Assessment and management of hypertension in transplant patients. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2015;26(6):1248-60.

24. Jelakovic B, Zeljkovic-Vrkic T, Pecin I, Dika Z, Jovanovic A, Podobnik D, i sur. [Arterial hypertension in Croatia. Results of EH-UH study]. *Acta medica Croatica : casopis Hrvatske akademije medicinskih znanosti*. 2007;61(3):287-92.

25. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, i sur. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European heart journal*. 2018;39(33):3021-104.

26. Kuzmiuk-Glembin I, Adrych D, Tylicki L, Heleniak Z, Garnier H, Wisniewski J, i sur. Treatment of Hypertension in Renal Transplant Recipients in Four Independent Cross-Sectional Analyses. *Kidney & blood pressure research*. 2018;43(1):45-54.

27. Kasiske BL, Anjum S, Shah R, Skogen J, Kandaswamy C, Danielson B, i sur. Hypertension after kidney transplantation. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2004;43(6):1071-81.

28. Jelaković B. Arterijska hipertenzija i transplantacija bubrega. U: Bašić Jukić N, Kaštelan Ž, urednici. *Transplantacija bubrega*. Zagreb: Medicinska naklada; 2016. str. 368-73.

29. Prasad GV, Ruzicka M, Burns KD, Tobe SW, Lebel M. Hypertension in dialysis and kidney transplant patients. *The Canadian journal of cardiology*. 2009;25(5):309-14.

30. Racki S. [Hypertension after kidney transplantation]. *Lijecnicki vjesnik*. 2006;128(11-12):373-8.
31. Ducloux D, Motte G, Kribs M, Abdelfatah AB, Bresson-Vautrin C, Rebibou JM, i sur. Hypertension in renal transplantation: donor and recipient risk factors. *Clinical nephrology*. 2002;57(6):409-13.
32. Cowley AW, Jr., Roman RJ. The role of the kidney in hypertension. *Jama*. 1996;275(20):1581-9.
33. Margreiter R, European Tacrolimus vs Ciclosporin Microemulsion Renal Transplantation Study G. Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin microemulsion in renal transplantation: a randomised multicentre study. *Lancet*. 2002;359(9308):741-6.
34. Zivcic-Cosic S, Busic M, Zupan Z, Pelcic G, Anusic Juricic M, Jurcic Z, i sur. Development of the Croatian model of organ donation and transplantation. *Croatian medical journal*. 2013;54(1):65-70.
35. Župan Ž. Prepoznavanje i održavanje darovatelja organa i tkiva za transplantacijsko liječenje. U: Bašić Jukić N, Kaštelan Ž, urednici. *Transplantacija bubrega*. Zagreb: Medicinska naklada 2016. str. 53-74.
36. Gupta A, Chen G, Kaplan B. KDPI and donor selection. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2014;14(11):2444-5.
37. Severova-Andreevska G, Danilovska I, Sikole A, Popov Z, Ivanovski N. Hypertension after Kidney Transplantation: Clinical Significance and Therapeutical Aspects. *Open access Macedonian journal of medical sciences*. 2019;7(7):1241-5.
38. Altheaby A, Al Dalbhi S, Alghamdi Y, Almigbal TH, Alotaibi KN, Batais MA, i sur. Effect of donor hypertension on renal transplant recipients' blood pressure, allograft outcomes and survival: a systematic review and meta-analysis. *American journal of cardiovascular disease*. 2019;9(4):49-58.
39. Zhu Y, Zhou Y, Zhang L, Zhang J, Lin J. Efficacy of interventions for adherence to the immunosuppressive therapy in kidney transplant recipients: a meta-analysis and systematic review. *Journal of investigative medicine : the official publication of the American Federation for Clinical Research*. 2017;65(7):1049-56.

40. Kjeldsen SE. Hypertension and cardiovascular risk: General aspects. *Pharmacological research*. 2018;129:95-9.
41. Dahmen M, Becker F, Pavenstadt H, Suwelack B, Schutte-Nutgen K, Reuter S. Validation of the Kidney Donor Profile Index (KDPI) to assess a deceased donor's kidneys' outcome in a European cohort. *Scientific reports*. 2019;9(1):11234.
42. Arshad A, Hodson J, Chappelow I, Nath J, Sharif A. The Influence of Donor to Recipient Size Matching on Kidney Transplant Outcomes. *Transplantation direct*. 2018;4(10):e391.
43. Luyckx VA, Brenner BM. The clinical importance of nephron mass. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2010;21(6):898-910.
44. McGee J, Magnus JH, Islam TM, Jaffe BM, Zhang R, Florman SS, i sur. Donor-recipient gender and size mismatch affects graft success after kidney transplantation. *Journal of the American College of Surgeons*. 2010;210(5):718-25 e1, 25-6.

Životopis

Osobni podaci

Ime i prezime: Toni Barbić
Datum i mjesto rođenja: 15.10.1994. Washington, SAD
Nacionalnost: Hrvat
Državljanstvo: Hrvatsko
E mail: tnbarbic@gmail.com
Aktivno znanje engleskog jezika.

Obrazovanje:

2000. – 2009. Osnovno obrazovanje OŠ Mladost Osijek
2009. – 2013. III gimnazija Osijek
2014. – 2020. Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera Osijek

Znanstveni radovi

1. Šamija M, Barbić T, Šimatić D, Kralik K, Barbić J. Srčano žilne bolesti, kronična upala i serumska razina N-terminalnog pro-B-tip natriuretskog peptida te bioimpedancijska procjena viška tjelesne vode u bolesnika liječenih hemodijalizom. 7. hrvatski kongres o nadomještanju bubrežne funkcije s međunarodnim sudjelovanjem, Opatija, Hrvatska 11-14.10.2018. godine