

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

Iva Žuža

EVALUACIJA I PROGNOŠTIČKA VRIJEDNOST
KALCIFICIRANOSTI ILIJACNIH ARTERIJA U BOLESNIKA S
TRANSPLANTIRANIM BUBREGOM

Doktorski rad

Rijeka, 2024.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

Iva Žuža

EVALUACIJA I PROGNOŠTIČKA VRIJEDNOST
KALCIFICIRANOSTI ILIJACNIH ARTERIJA U BOLESNIKA S
TRANSPLANTIRANIM BUBREGOM

Doktorski rad

Mentor: prof. dr. sc. Dean Markić

Rijeka, 2024.

UNIVERSITY OF RIJEKA

FACULTY OF MEDICINE

Iva Žuža

EVALUATION AND PROGNOSTIC VALUE OF CALCIFICATIONS
IN ILIAC ATERIES AMONG PATIENTS WHO HAVE UNDERGONE
KIDNEY TRANSPLANTATION

Doctoral thesis

Mentor: Professor Dean Markić, PhD

Rijeka, 2024.

Doktorski rad obranjen je dana _____ na Medicinskom fakultetu, Sveučilišta u Rijeci, pred
povjerenstvom u sastavu:

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____
5. _____

Rad ima _____ listova.

UDK: _____

Zahvala

Zahvaljujem svom mentoru, prof. dr. sc. Deanu Markiću, na izuzetnom znanstvenom i stručnom vodstvu kroz program Doktorske škole. Njegova nesebična pomoć, iskreno prijateljstvo i neiscrpna predanost bili su mi stalna podrška i inspiracija na ovom putu. Hvala vam, profesore, na svim savjetima i ohrabrenju.

Sažetak

Cilj istraživanja: Cilj istraživanja bio je procijeniti učestalost kalcifikacija ilijačnih arterija kod bolesnika u kojih je učinjena transplantacija bubrega te procijeniti povezanost između kalcificiranosti arterija i ishoda transplantacije. Drugi cilj bio je procijeniti razinu biljega koštane pregradnje i njihovu moguću povezanost sa kalcificiranošću ilijačnih arterija.

Materijali i metode: U prospektivno istraživanje uključeno je 79 primatelja bubrežnog presatka u Kliničkom bolničkom centru Rijeka. Procjena opsežnosti kalcifikacija ilijačnih arterija učinjena je na preoperativnom pregledu abdomena i zdjelice računalnom tomografijom (CT). Analizirane su obje zajedničke i vanjske ilijačne arterije, a kalcificiranost je procijenjena semikvantitativno te je za svakog pacijenta izračunat pelvični kalcifikacijski zbroj (PKZ). PKZ se kretao od 0 (bez kalcifikacija) do 44 (ekstenzivne kalcifikacije). Temeljem PKZ vrijednosti, bolesnici su dodatno podijeljeni u tri jednako velike skupine (PKZ skupina 1-3). Kliničke ishode kod bolesnika pratili smo kroz najmanje godinu dana, a oni su uključivali preživljenje bolesnika, preživljenje presatka, funkciju presatka nakon godinu dana (serumska vrijednost uree i kreatinina te scintigrafija bubrega) te pojavnost velikih srčanožilnih događaja (MACE).

Rezultati: Srednja dob bolesnika iznosila je 59 godina, većina su bili muškog spola (63%). Kod 77,2% bolesnika kalcifikacije su bile prisutne na barem jednom arterijskom segmentu, njihova opsežnost je bila povezana s dobi bolesnika, a značajno je bila veća u zajedničkim ilijačnim arterijama u usporedbi s vanjskim ilijačnim arterijama ($P < 0,001$). Jednogodišnje preživljenje bolesnika bilo je 95%, a jednogodišnje preživljenje presatka 92,4%. Kod bolesnika iz PKZ skupine 3 zabilježeno je značajno kraće jednogodišnje preživljenje bolesnika i presatka u usporedbi s onima iz PKZ skupine 1 i PKZ skupine 2 ($P = 0,006$ i $P = 0,008$). Nije bilo značajne razlike u parametrima bubrežne funkcije i razini biljega koštane pregradnje ovisno o PKZ-u ili među različitim PKZ skupinama. MACE je zabilježen u 18,9% bolesnika, no unatoč većoj učestalosti u PKZ skupini 3 razlika između skupina nije dosegla statističku značajnost.

Zaključak: Većina primatelja bubrežnog transplantata imala je kalcifikacije na barem jednom arterijskom segmentu. Bolesnici s većom kalcificiranošću arterija (PKZ skupina 3) imali su kraće ukupno preživljenje kao i kraće preživljenje presatka. Kalcificiranost ilijačnih arterija određena s PKZ ima potencijalnu ulogu u predviđanju kliničkih ishoda nakon transplantacije bubrega uključujući preživljenje i bolesnika i presatka.

Ključne riječi: Računalna tomografija; Preživljenje bolesnika; Preživljenje presatka; Vaskularne kalcifikacije; Transplantacija bubrega.

Abstract

Aim of the study: This study aimed to assess the incidence of iliac artery calcifications in kidney transplant (KT) patients and the relationship between arterial calcifications and renal transplant outcomes. Additionally, we aimed to assess the level of bone remodeling biomarkers and their potential correlation with the severity of iliac artery calcifications.

Materials and Methods: This prospective study involved 79 KT recipients at the Clinical Hospital Center Rijeka. All patients underwent pretransplant abdominopelvic computerized tomography (CT) scans. Quantification of iliac arteries calcifications was performed by evaluating common and external iliac arteries bilaterally, resulting in a pelvic calcifications score (PCS) for each patient as a semiquantitative measure of vascular calcifications. PCS ranged from 0 (no calcifications) to 44 (extensive calcifications). Based on PCS values, patients were divided into three equal-sized groups (PCS group 1-3). Post-transplant outcomes were monitored for a minimum of one year and included patient survival, graft survival, graft function (serum value of urea and creatinine, renal scintigraphy) and incidence of major cardiovascular events (MACE).

Results: The median patient age was 59 years, with a majority being male (63%). 77.2% of the patients had calcifications in at least one arterial segment, the severity of calcifications correlated with patient age, with a significantly higher incidence in the common iliac arteries compared to the external iliac arteries. ($P < 0.001$). One-year patient survival was 95%, and one-year graft survival was 92.4%. Patients categorized in PCS group 3 had significantly lower one-year patient and graft survival compared to those in PCS group 2 and group 1 ($P = 0.006$ and $P = 0.008$, respectively). No significant differences were observed in renal function parameters or bone remodeling biomarker levels depending on PCS value or different PCS groups. MACE occurred in 18.9% of patients, and although the incidence was higher in PCS group 3, this difference did not reach statistical significance.

Conclusions: Our study demonstrated that a significant majority of KT recipients exhibit calcifications in the iliac arteries. Patients with a higher burden of calcifications (PCS group 3) had lower overall and graft survival rates. The presence of iliac artery calcifications, as assessed by PCS, has potential predictive value for transplant outcomes, including both patient and graft survival.

Keywords: Computed tomography; Graft survival; Kidney transplantation; Patient survival; Vascular calcifications.

Sadržaj

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA.....	1
1.1. Kronična bubrežna bolest.....	1
1.1.1. Slikovna dijagnostika kronične bubrežne bolesti.....	5
1.1.2. Komplikacije kronične bubrežne bolesti.....	5
1.1.2.1. Arterijska hipertenzija i srčanožilne komplikacije.....	5
1.1.2.2. Anemija.....	7
1.1.2.3. Poremećaj mineralno-koštanog metabolizma.....	8
1.1.2.3.1. Poremećaj metabolizma kalcija i fosfora.....	8
1.1.2.3.2. Arterijske kalcifikacije.....	9
1.1.2.4. Periferna arterijska bolest.....	12
1.1.2.5. Neuropatije.....	13
1.1.3. Liječenje završnog stadija kronične bubrežne bolesti.....	14
1.1.3.1. Hemodijaliza.....	14
1.1.3.2. Peritonejska dijaliza.....	15
1.1.3.3. Transplantacija bubrega.....	16
1.1.3.3.1. Dijagnostička obrada prije transplantacije.....	16
1.1.3.3.2. Transplantacija bubrega - kirurški postupak.....	19
1.1.3.3.3. Kirurške komplikacije nakon transplantacije bubrega.....	20
1.1.3.3.6. Kontraindikacije za transplantaciju bubrega.....	21
1.2. Biljezi koštane pregradnje.....	21
1.2.1. Paratireoidni hormon (PTH).....	22
1.2.2. 1,25-dihidroksi vitamin D3 (kalcitriol).....	23
1.2.3. Kalcitonin.....	23
1.2.4. OPG/RANK/RANKL.....	23
1.2.5. Matriks Gla-bogati protein.....	25
1.3. Žilne kalcifikacije u prijetransplantacijskoj obradi.....	25
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	29

3. MATERIJALI I METODE	30
4. REZULTATI	36
5. RASPRAVA.....	70
6. ZAKLJUČCI	79
7. LITERATURA	81
POPIS ILUSTRACIJA.....	91
POPIS POKRATA.....	96
ŽIVOTOPIS	98

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

1.1. Kronična bubrežna bolest

Kronična bubrežna bolest (KBB) predstavlja strukturno oštećenje bubrega ili postupno slabljenje bubrežne funkcije, u trajanju od tri ili više mjeseci. Bubrezi pritom gube sposobnost filtriranja štetnih produkata metabolizma i uklanjanja viška tekućine što u konačnici dovodi do oštećenja svih organskih sustava. Prema preporukama *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) grupe, međunarodne organizacije stručnjaka čiji je cilj poboljšanje skrbi i ishoda liječenja bolesnika sa kroničnom bubrežnom bolesti, stupanj težine KBB određuje se temeljem procijenjene brzine glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration*, eGFR) i prisustva albuminurije [1, 2]. Glomerularna filtracija (GFR) pobliže govori o broju funkcionalnih nefrona pa iako ju je moguće direktno mjeriti, zbog jednostavnosti se u kliničkim laboratorijima uobičajeno izračunava eGFR koja kao pokazatelj glomerularne filtracije koristi kreatinin iz krvi. Prilikom tumačenja nalaza potrebno je imati na umu da ovakav izračun povremeno može podcijeniti, ali i precijeniti stvarnu bubrežnu funkciju. Normalne vrijednosti brzine GFR-a u odraslih osoba variraju zavisno o dobi, spolu i tjelesnoj površini. Srednja vrijednost u mlađih odraslih osoba iznosi 120-130 ml/min/1,73m². Nakon tridesete godine života očekivan je pad GFR-a, a općenito se u bilo kojoj odrasloj dobi vrijednosti manje od 60 ml/min/1,73 m² smatraju sniženima [3]. Temeljem parametra glomerularne filtracije kronična bubrežna bolest je podijeljena u 5 stadija kako je prikazano u tablici 1 [1, 2].

Tablica 1. Klasifikacija bubrežnog oštećenja prema KDIGO 2012 [1].

STADIJ	OPIS	GFR (ml/min/1,73 m ²)
1	Oštećenje bubrega uz normalnu ili povećanu GFR	≥ 90
2	Blago smanjenje GFR	60 – 89
3a	Blago do umjereno smanjenje GFR	45 – 59
3b	Umjereno do teško smanjenje GFR	30 – 44

4	Teško smanjenje GFR	15 – 29
5	Završni stadij bubrežne bolesti	< 15

Prvi stadij KBB se javlja uz normalne ili povišene vrijednosti GFR-a i prisutan jedan od pokazatelja bubrežnog oštećenja poput proteinurije, abnormalnosti u sedimentu urina ili ravnoteži elektrolita, patohistoloških promjena bubrega potvrđenih biopsijom, strukturnih promjena bubrega koje je moguće uočiti slikovnim metodama ili je pak riječ o bolesniku s bubrežnim presatkom. U drugom stadiju je oštećenje bubrega praćeno blagim smanjenjem GFR-a. Treći i četvrti stadij definirani su daljnjim smanjenjem koje potom može napredovati do zadnjeg, petog stadija bubrežne bolesti. Zadnji se stadij naziva još i završnim stadijem jer je tada najčešće potrebno započeti liječenje jednom od dostupnih metoda nadomještanja bubrežne funkcije, a to su: hemodijaliza, peritonejska dijaliza i transplantacija bubrega.

Albuminurija se odnosi na prekomjerni gubitak albumina u mokraći i osim što je najraniji pokazatelj glomerularnih bolesti ona je važan pokazatelj progresije kronične bubrežne bolesti. Pogoršanje bubrežne funkcije je proporcionalno veličini albuminurije. Zavisno o prisustvu i težini albuminurije koja uzima u obzir količinu albumina ili omjer albumina i kreatinina u 24 –satnom urinu (engl. *albumin-to-creatinin ratio*, *ACR*) definirana su tri stupnja oštećenja kako je prikazano u tablici 2 [1].

Tablica 2. Klasifikacija proteinurije u bubrežnom oštećenju prema KDIGO 2012. [1]

STADIJ	OPIS	mg/24 sata	ACR (mg/mmol)	ACR (mg/g)
1	Normalna do blago povišena proteinurija	< 30	<3	<30
2	Umjerena proteinurija	30 – 300	30-30	30-300
3	Znatna proteinurija	> 300	>30	>300

ACR- albumin-to-creatinin ratio

KBB predstavlja veliki javnozdravstveni problem diljem svijeta. Prevalencija se u svjetskoj populaciji kreće od 8-16 % i u stalnom je porastu [4]. Čimbenicima koji najviše doprinose porastu KBB smatraju se: starenje populacije, sve veći broj oboljelih od šećerne bolesti i bolesti srčanožilnog sustava te debljina. Bolest se najčešće otkriva u kasnijim fazama. Jedan od važnijih čimbenika je taj što je bolest u ranoj fazi najčešće asimptomatska pa je i svjesnost o tom javnozdravstvenom problemu u općoj populaciji vrlo mala [5]. Kronično oštećenje funkcije bubrega s vremenom vodi ka terminalnoj bubrežnoj bolesti sa komplikacijama, najčešće neželjenim srčanožilnim događajima i nerijetko lošim konačnim ishodom, uključivši smrtni ishod. Prema podacima Međunarodnog društva za nefrologiju (*engl. International Society of Nephrology's, ISN*) koji obuhvaćaju podatke iz 160 zemalja, 2019. godine je bilo 144 novootkrivena bolesnika sa terminalnom bubrežnom bolešću na milijun stanovnika [6, 7]. Broj značajno varira među pojedinim zemljama pa je tako incidencija najmanja u nordijskim i drugim europskim zemljama, Australiji i Novom Zelandu, a najveća u pojedinim azijskim zemljama (Tajvan, Republika Koreja, Tajland), Sjedinjenim Američkim Državama i južnoj Americi (Čile, Brazil). Ove su razlike prvenstveno uvjetovane društvenim, demografskim, kulturološkim i genetskim faktorima [6]. Nadalje, važno je uzeti u obzir da je stvaran broj oboljelih u svijetu puno veći, u prvom redu zbog neprepoznavanja bolesti, nedostatka registara liječenih bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti ili pak nemogućnosti liječenja metodama zamjene bubrežne funkcije, što je čest slučaj u mnogoljudnim zemljama sa niskim socioekonomskim standardima poput dijelova Afrike, Indije i Kine. Podaci iz 2010. govore o 2,3 milijuna ljudi diljem svijeta umrlih zbog nedostupnosti liječenja dijalizom ili transplantacijom. Drugim riječima, samo polovina bolesnika koja je imala potrebu za ovom vrstom liječenja je uistinu imala tu mogućnost. Pretpostavlja se da će se broj bolesnika koji će biti liječeni metodama zamjene bubrežne funkcije do 2030. godine udvostručiti, osobito na azijskom kontinentu [6, 8, 9].

U Republici Hrvatskoj, prema recentnijim procjenama, broj kroničnih bubrežnih bolesnika doseže 300 000. Prema izvještaju Hrvatskog registra nadomještanja bubrežne funkcije iz 2020. godine oko 4.000 kroničnih bubrežnih bolesnika se liječilo jednim od oblika nadomjesnog bubrežnog liječenja, a godišnje je oko 600 novih bolesnika koji trebaju dijalizu ili transplantaciju bubrega [10].

Klinička slika kronične bubrežne bolesti može znatno varirati, u prvom redu zavisno o stadiju bolesti, ali i brzini napredovanja bolesti što je individualno kod svakog bolesnika. Bolesnici s blago smanjenom bubrežnom funkcijom su klinički najčešće asimptomatski. Kasnije se javljaju simptomi koji su posljedica poremećaja ravnoteže tekućina i elektrolita te anemije koji uključuju umor, gubitak apetita, aritmije i

slabljenje intelektualnih funkcija. U uznapredovalim fazama simptomi su posljedica srčanog zatajivanja i drugih srčanožilnih komplikacija te poremećaja živčanog i mišićnog sustava [11].

Osnovni cilj liječenja KBB je usporiti njeno napredovanje iz ranih stadija do završnog stadija. Važnu ulogu imaju preventivni programi i javno-zdravstvene akcije čiji je cilj podići svijest o važnosti bubrega i vodećim rizičnim čimbenicima nastanka KBB poput šećerne bolesti, arterijske hipertenzije i pretilosti te promovirati usvajanje zdravih životnih navika. Prevencija uključuje otkrivanje bolesti u ranoj fazi, definiranje glavnog uzroka i smanjenje čimbenika rizika koji uvjetuju napredovanje bolesti. Preventivni pregled uključuje mjerenje serumskog kreatinina i procjenu GFR-a kao i mjerenje omjera albumina i kreatinina, a preporuča se kod osoba starijih od 60 godina, osoba sa šećernom bolesti, arterijskom hipertenzijom, ali i bolesnika sa autoimunim bolestima, debljinom ili recidivnim infekcijama urotrakta [11].

Šećerna bolest je najčešći uzročnik KBB pa porast prevalencije šećerne bolesti prati stalno povećanje broja bolesnika s KBB. Prema podacima Međunarodnog društva za dijabetes (*The International Diabetes Federation*), 2021. je u svijetu živjelo 537 milijuna ljudi sa šećernom bolesti, a očekuje se da će se taj broj do 2045. godine uvećati za gotovo 50%. Procjenjuje se da će od ukupnog broja bolesnika sa šećernom bolesti njih oko 40% razviti kronično bubrežno oštećenje, među kojima i značajan broj bolesnika koji će zbog zatajivanja bubrega zahtijevati dijalizu ili transplantaciju [2]. Odnos između kronične bubrežne bolesti i šećerne bolesti je iznimno složen pa pristup bolesniku treba biti sveobuhvatan i multidisciplinaran. Dokazano je da je kod bolesnika sa tip II šećernom bolesti rizik od srčanožilnih komplikacija i pogoršanja bubrežne funkcije povezan sa kontrolom više faktora rizika istovremeno. Osim promjene životnih navika koje uključuju uravnoteženu prehranu, redovitu tjelesnu aktivnost i prestanak pušenja, ključna je dobra kontrola glikemije. Primjenom ciljanih organoprotektivnih lijekova postiže se bolja kontrola bolesti i smanjuje rizik nastanka srčanožilnih komplikacija [12]. Kod šećerne bolesti tipa 1 primjenjuje se inzulin, a kod šećerne bolesti tipa 2 uz metformin, kod bolesnika sa dijabetičkom nefropatijom, uz GFR iznad 30 ml/min preporuča se primjena inhibitora suprijenosnika natrija i glukoze 2 (*sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors, SGLT2*) koji dokazano usporavaju napredovanje bubrežne bolesti. Kada je to potrebno, za dodatnu kontrolu glikemije preporuča se dodavanje agonista receptora sličnih glukagonu (*Glucagon-like peptide- receptor agonist, GLP-1 RA*). Preporučeni parameter praćenja glikemije osim razine šećera u krvi je praćenje glikoliziranog hemoglobina (HbA1c) čije su ciljne vrijednosti manje od 7 %. Nadalje, prema KDIGO preporukama uputno je kod bolesnika s dijabetesom tipa II i znacima progresije KBB ili povišenim rizikom za srčanožilne događaje započeti terapiju antagonistima nesteroidnih mineralokortikoidnih receptora (*mineralocorticoid receptor antagonists, MRA*) [2].

1.1.1. Slikovna dijagnostika kronične bubrežne bolesti

Ultrazvuk je najčešće korištena slikovna metoda u bolesnika s KBB. Kada je nužno morfološki isključiti ili potvrditi postojanje komorbiditeta daljnja slikovna dijagnostika podrazumijeva računalnu tomografiju (CT) ili magnetsku rezonancu (MR).

Kod CT pregleda je za detaljan uvid u patologiju gotovo uvijek nužna intravenska primjena kontrastnog sredstva. Paramagnetsko kontrastno sredstvo se također uvijek primjenjuje u oslikavanju MR-om kada postoji sumnja na fokalne lezije organa. U cilju smanjenja rizika dodatnog bubrežnog oštećenja odluka o primjeni kontrastnog sredstva u bolesnika s kroničnim bubrežnim oštećenjem mora biti strogo kontrolirana i temeljena na točno određenom kliničkom pitanju. Smjernice Europskog društva za urogenitalnu radiologiju (*European Society of Urogenital Radiology*, ESUR) i preporuke KDIGO grupe za intravensku primjenu jednog kontrastnog sredstva u bolesnika s $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, tj. za stadije kronične bubrežne bolesti G3a-G5 uključuju:

- izbjegavanje visokoosmolarnih kontrastnih sredstva, odnosno korištenje u minimalnoj potrebnoj dozi,
- adekvatna hidracija prije i nakon dijagnostičke obrade,
- izbjegavanje nefrotoksičnih lijekova neposredno prije i nakon pregleda,
- kontrola bubrežne funkcije 48-96 sati nakon primjene kontrasta,
- ne preporuča se primjena gadolinijskog kontrastnog sredstva u završnom, G5 stadiju bubrežne bolesti kada je $\text{GFR} < 15 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ [1].

1.1.2. Komplikacije kronične bubrežne bolesti

Komplikacije koje proporcionalno prate pad GFR-a povezane su sa oštećenjem gotovo svih organskih sustava, a najčešće su arterijska hipertenzija i srčanožilne komplikacije, anemija i promjene mineralno - koštanog metabolizma [11].

1.1.2.1. Arterijska hipertenzija i srčanožilne komplikacije

Srčanožilne bolesti u širem smislu čini niz entiteta koji uključuju akutni koronarni sindrom, srčano zatajenje i iznenadnu srčana smrt, potom cerebrovaskularne bolesti, aterosklerozu aorte te perifernu arterijsku bolest. Njihova prevalencija je značajno veća u bolesnika s KBB, a ujedno su i vodeći uzrok smrtnosti za ovu skupinu bolesnika [13, 14]. Smrtnost od srčanožilnih bolesti u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti doseže 40 – 50 % [15, 16]. Vrlo često se ove bolesti javljaju zajedno. Razlog tome nalazi se u činjenici da su im zajednički tradicionalni čimbenici rizika kao što su dob, spol, arterijska hipertenzija, šećerna bolest, pušenje i hiperlipidemija.

Arterijska hipertenzija je drugi po redu najčešći uzročnik KBB, ali se javlja i kao najčešća komplikacija. Patofiziološki mehanizmi arterijske hipertenzije počivaju na neadekvatnoj diurezi, zadržavanju soli i povećanom volumenu tekućine. Smanjen broj funkcionalnih nefrona aktivira renin - angiotenzin - aldosteron sustav i druge hipertenzivne i protuupalne mehanizme kao što su pojačana simpatetička aktivnost i endotelna disfunkcija koji u konačnici vode ka povećanoj vazokonstrikciji i hipertenziji. U dodatne, tzv. netradicionalne čimbenike rizika za pojavnost srčanožilnih bolesti, a koji se vezuju uz kronično bubrežno oštećenje ubrajaju se volumno opterećenje, anemija, albuminurija, homocisteinemija, poremećeni metabolizam kalcija i fosfata, upala, oksidativni stres, endotelna disfunkcija i autonomna disfunkcija [17]. Mikroalbuminurija se smatra neovisnim čimbenikom progresije bubrežne bolesti i smrtnosti od srčanožilnih uzroka [12]. Metaanaliza sedam različitih istraživanja koja obuhvaća više od milijun sudionika dokazuje da su eGFR i albuminurija povezani sa sveukupnim rizikom smrtnosti te neovisni čimbenici rizika smrtnosti od srčanožilnih bolesti. Isto istraživanje dokazuje povezanost brzine GFR i proteinurije sa rizikom nastanka moždanog udara, aneurizmatiskog proširenja aorte i periferne arterijske bolesti [18]. Stoga su preventivne mjere za hipertenzivnu nefropatiju iste kao i za kardiovaskularne bolesti. Hipertenzivna bolest s hipertrofijom lijeve klijetke i dijastoličkom disfunkcijom je i najčešći uzrok zatajivanja srca kod kroničnog bubrežnog oštećenja [1]. Zatajivanje srca javlja se kod 17 – 50 % bolesnika sa KBB, ovisno o stadiju bolesti i dobi bolesnika, a prevalencija i smrtnost od srčanog zatajenja raste s pogoršanjem bubrežnog zatajenja [19, 20]. Češće se u ovoj skupini javlja u obliku zatajivanja srca sa očuvanom istisnom frakcijom (engl. *heart failure with preserved ejection fraction*, HFpEF) koja označava prisutnost simptoma srčanog zatajenja sa istisnom frakcijom ≥ 50 %, a povezana je sa dijastoličkom disfunkcijom lijeve klijetke [21]. Brojna istraživanja naglašavaju korist intenzivnije kontrole arterijskog tlaka i liječenja arterijske hipertenzije. Osnovni je cilj smanjenje sveukupne smrtnosti, smrtnosti zbog srčanožilnih događaja i napredovanja KBB. Multicentrično, randomizirano istraživanje, *SPRINT trial*, provedeno na 9361 bolesnika starijih od 50 godina pokazuje da agresivnija kontrola hipertenzije sa ciljnim vrijednostima sistoličkog tlaka manjim od

120 mmHg, a u odnosu na standardne ciljne vrijednosti manje od 140 mmHg, ne narušava značajno mentalne niti fizičke sposobnosti bolesnika koje bi mogle biti uzrokovane hipoperfuzijom organa, a smanjuju pojavnost srčanožilnih događaja i sveukupnu smrtnost u ciljnoj skupini [19, 20]. Preporuka KDIGO grupe uključuje smanjenje sistoličkog arterijskog tlaka < 140 mmHg, dijastoličkog tlaka < 90 mmHg za sve bolesnike sa kroničnim oštećenjem bubrega, a za bolesnike sa omjerom albumina i kreatinina 30 mg smanjenje sistoličkog tlaka < 130 mmHg i dijastoličkog tlaka < 90 mmHg. U većine bolesnika s KBB da bi se postigle zahtjevne niske ciljne vrijednosti krvnog tlaka potrebno je primijeniti kombinacije više antihipertenziva. Preporučena renoprotektivna antihipertenzivna terapija uključuje blokadu renin – angiotenzin - aldosteron sustava upotrebom blokatora angiotenzin - konvertirajućeg enzima (ACE - inhibitori) ili blokatorima angiotenzin II receptora (engl. *angiotensin II - receptor blocker, ARB*) za sve bolesnike sa albuminurijom, najmanje 30 mg ili omjerom albumina i kreatinina od najmanje 300 mg u 24-satnom urinu [2]. Temelj nefarmakološke terapije čine promjene prehrambenih navika, osobito smanjen unos natrija, kontrola razine kalija i kontrola tjelesne težine [17]. Važan čimbenik je i dislipidemija koja se najčešće javlja sa hipertrigliceridemijom, visokim vrijednostima LDL kolesterola i niskim vrijednostima HDL kolesterola, prema dosadašnjim saznanjima nema izravan učinak na progresiju kronične bubrežne bolesti, ali je važan čimbenik rizika za pojavnost srčanožilnih komplikacija u bolesnika s KBB [17, 21].

1.1.2.2. Anemija

Anemija je česta posljedica progresivne bubrežne bolesti, osobito u završnom stadiju. Javlja se i prije završnog stadija bubrežne bolesti, a njena težina raste s padom bubrežne funkcije. Smanjeno lučenje eritropoetina, smanjena proizvodnja eritrocita uslijed inhibicije koštane srži i hemoliza su najčešće u podlozi nastanka anemije. Dodatni faktori koji utječu na razvoj anemije u kroničnih bubrežnih bolesnika su manjak folne kiseline i vitamina B12, hiperparatireoidizam, podhranjenost, ali i lijekovi koji se koriste u liječenju osnovne bolesti i njenih komplikacija. Anemija je prediktivni čimbenik razvoja srčanožilnih komplikacija i smrtnosti zbog srčanožilnih bolesti. Kompenzatorni mehanizmi koji se javljaju zbog manjka zasićenosti kisikom krvi i perifernih tkiva uključuju povećanje minutnog volumena i povećano volumno opterećenje što u konačnici dovodi najprije do hipertrofije miokarda lijeve klijetke, a potom i do dilatacije te srčanog zatajivanja [1, 17, 22]. Remodeliranje stijenke arterija sa hipertrofijom mišićnice podloga su za nastanak aterosklerotske bolesti [17]. Liječenje se započinje kada su vrijednosti hemoglobina u krvi < 110 g/l, a nakon što su se isključili drugi mogući uzroci anemije. Korekcija anemije se najčešće provodi primjenom

rekombinantnog humanog eritropoetina i pripravaka željeza, peroralnim ili parenteralnim putem. U terapijskom je pristupu iznimno važno smanjiti potrebu za transfuzijama krvi te eventualnu nepoželjnu senzibilizaciju kod potencijalnih primatelja bubrežnog presatka [23].

1.1.2.3. Poremećaj mineralno - koštanog metabolizma

Kost je dinamičan organ, čine ga četiri osnovna tipa stanica: osteoblasti, osteociti, rubne, *lining* stanice i osteoklasti. Svaka pojedinačna grupa stanica ima specifičnu ulogu u oblikovanju, pregradnji i regeneraciji koštanoga tkiva. U ovim se stanicama neprestano i istovremeno odvijaju dva procesa, proces koštane razgradnje i koštane izgradnje. U zdravog pojedinca postoji ravnoteža između izgradnje i razgradnje kostiju. U mlađoj životnoj dobi kada kost prolazi kroz fazu brzog rasta prevladavaju procesi izgradnje, za što je presudna adekvatna prehrana s dovoljnim unosom kalcija, vitamina D i proteina. Starenjem se ta ravnoteža narušava u korist razgradnje. Sposobnost obnavljanja kosti je preduvjet za homeostazu kalcija i fosfora, oporavak nakon koštanih trauma i prilagodbu različitim biomehaničkim uvjetima tijekom života. Smanjenje ili gubitak te sposobnosti vodi u značajne poremećaje koštane strukture. Fiziološka pregradnja kosti je rezultat ravnoteže između kontinuiranog procesa stvaranja i razgradnje kosti, a u tom procesu sudjeluju brojni hormoni poput kalcitonina, paratireoidnog hormona (PTH), 1,25 -dihidroksi vitamina D3 (kalcitriol), androgena, estrogena te brojnih čimbenika rasta poput epidermalnog čimbenika rasta (engl. *epidermal growth factor* , EGF), transformirajućeg čimbenika rasta β (engl. *transformal growth factor* β , TGF- β), čimbenici rasta fibroblasta (engl. *fibroblast growth factors*, FGF) te inzulinu sličnog čimbenika rasta tip 1 (engl. *insulin-like growth factor 1*, IGF-1) [24]. Promjene u mineralno - koštanom metabolizmu javljaju se vrlo rano u kroničnoj bubrežnoj bolesti, već kod vrijednosti GFR manjih od 60 ml/min [25]. Prema preporukama KDIGO grupe, ovi poremećaji obuhvaćaju niz kliničkih sindroma koji prate kronično oštećenje bubrega, a nazivamo ih kronična bubrežna bolest – mineralni i koštani poremećaj (engl. *Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder*, CKD-MBD), a uključuju poremećaje razine kalcija, fosfora, PTH, vitamina D, patološku koštanu pregradnju i pojavu patoloških kalcifikacija na krvnim žilama [26].

1.1.2.3.1. Poremećaj metabolizma kalcija i fosfora

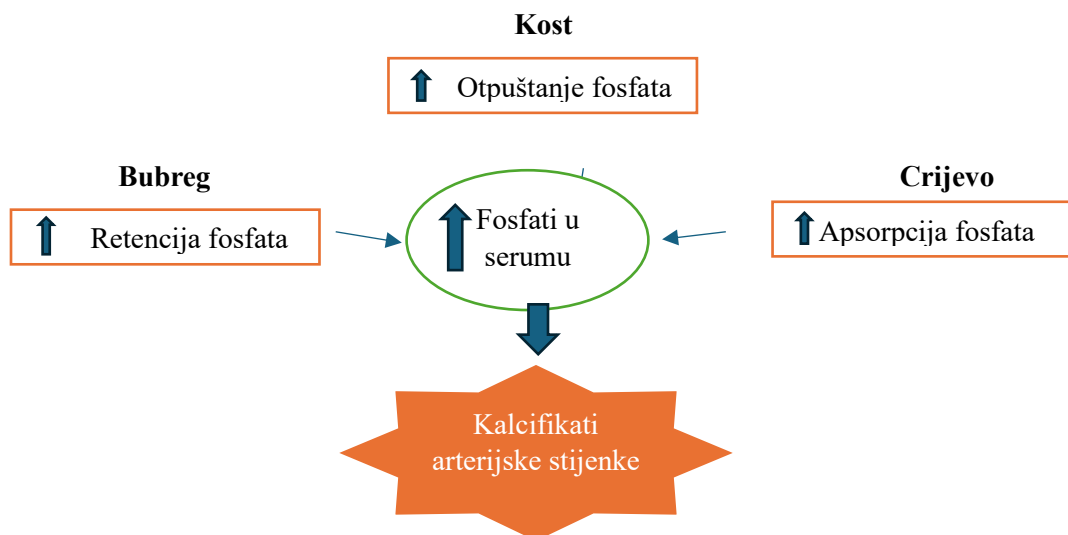
Dvije različite skupine obuhvaćaju ovaj niz poremećaja, a to su skupina ubrzane pregradnje i skupina usporene pregradnje kosti. Najčešća posljedica kroničnog bubrežnog oštećenja je sekundarni

hiperparatireoidizam koji pripada skupini ubrzane pregradnje kosti. Smanjena bubrežna proizvodnja kalcitriola dovodi do razvoja hipokalcijemije, a smanjeno izlučivanje fosfata rezultira hiperfosfatemijom. Hiperfosfatemija, nedostatak kalcitriola i hipokalcijemija smatraju se ključnim čimbenicima hiperplazije paratireoidnih žlijezda (PTH). PTH ubrzava koštanu pregradnju povećavajući broj osteoblasta i osteoklasta što dolazi do ubrzanog stvaranja osteoida. Nastala kost je slabije kvalitete i nedostavno mineralizirana. Budući da proces mineralizacije ne prati ubrzano stvaranje osteoida, višak kolagena se odlaže i stvara grubo vlaknastu kost (*woven bone*), a ponekad i fibrozu koštane srži. Takva kost je slaba i podložnija lomovima. [27 - 29]. Na drugom kraju spektra nalazi se stanje usporene pregradnje kosti koje uključuje adinamičnu koštanu bolest i osteomalaciju. Ova stanja karakteriziraju smanjen broj i aktivnost osteoblasta. Adinamična koštana bolest je prisutna u većem broju bolesnika na dijalizi, ali i u preddijaliznoj populaciji i često je posljedica agresivnog liječenja sekundarnog hiperparatireoidizma. Adinamična kost ne pokazuje znakove pregradnje, a sinteza kolagena i mineralizacija nastalog osteoida je značajno smanjena [25]. Čimbenici koji pridonose ovom procesu osim hipoparatireoidizma su i hiperkalcijemija, metabolička acidoza, dijabetes i starija dob bolesnika. Prvi znakovi poremećaja mineralno - koštanog metabolizma obično su vidljivi u laboratorijskim nalazima te na radiogramima skeleta. Klinički simptomi se javljaju kasnije, u uznapredovaloj fazi, a uključuju bolove u kostima, donjem dijelu leđa i slabost mišića. Na radiogramima se mogu primijetiti deformiteti skeleta, kao i opsežni kalcifikati u mekim tkivima i na stijenkama krvnih žila. Biopsija kosti smatra se metodom izbora za konačno određivanje tipa mineralno - koštanog poremećaja. Prevencija i liječenje ovih poremećaja mogu značajno utjecati na kvalitetu života bolesnika. Osnovni je cilj održavanje razine serumskog kalcija, fosfata i PTH unutar preporučenih vrijednosti što se postiže dijetetskim mjerama, prije svega ograničenim unosom fosfata hranom te primjenom lijekova kao što su kalcijski i nekalcijski vezači fosfata. Kod bolesnika s trajno visokim vrijednostima PTH-a i kod onih koji su kandidati za transplantaciju bubrega preporuča se i paratireoidektomija [26].

1.1.2.3.2. Arterijske kalcifikacije

Za razliku od aterosklerotske bolesti u sklopu koje kalcifikati u krvnim žilama tipično zahvaćaju sloj intime gdje su udruženi sa ateromatoznim plakovima, kod KBB je specifično da kalcifikacije opsežnije zahvaćaju mediju stijenke krvnih žila ili se javljaju u kombinaciji s tipičnim kalcifikatima intime [30]. Kalcifikacije medije čini krvne žile manje elastičnima, što dovodi do hipertenzije, a potom i hipertrofije lijeve klijetke [30, 31]. Iako je patogeneza žilnih kalcifikacija u KBB još uvijek nepotpuno istražena, brojna istraživanja

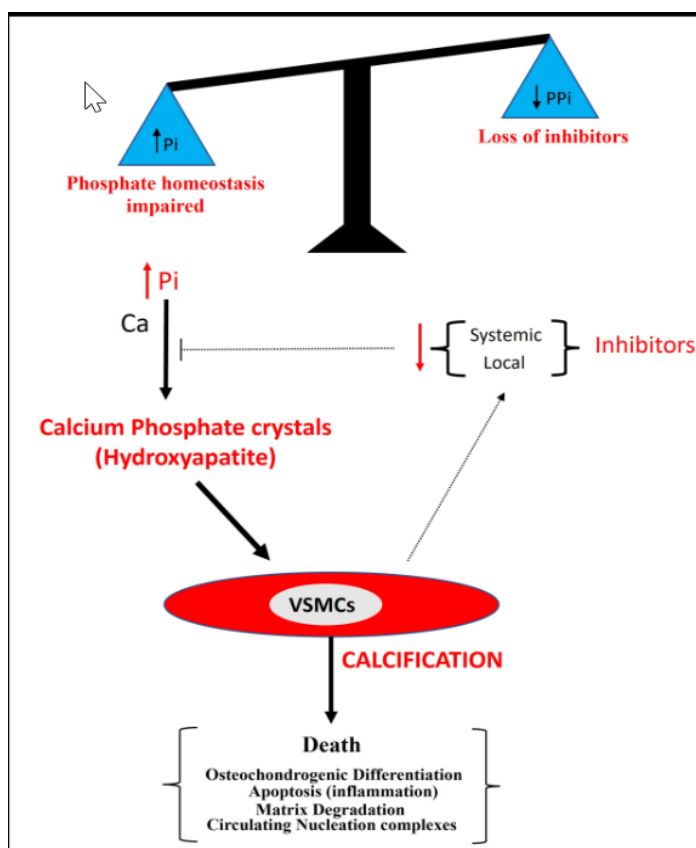
ukazuju na to da su za njihov nastanak presudna dva procesa: pasivni i aktivni proces. Pasivni proces podrazumijeva nakupljanje kalcijevog fosfata u glatkoj muskulaturi stijenke krvne žile uslijed hiperfosfatemije, uz posljedično pojačanu ekspresiju osteohondrogenih markera i prijelaz glatkih mišićnih stanica u stanice koštanog fenotipa, osteoblaste [32]. Normalna koncentracija fosfata u serumu ili plazmi kod zdravih odraslih osoba kreće se od 2,5 do 4,5 mg/dl (0,81 do 1,45 mmol/l), a dnevni oralni unos biva uravnotežen izlučivanjem putem urina i fecesa. Reapsorpcija fosfata filtriranog kroz glomerul koja se odvija duž bubrežnih proksimalnih tubula je ključna u kontroli homeostaze fosfata. Na homeostazu fosfata utječu i brojni drugi metaboliti poput aktivatora rasta fibroblasta 23 (FGF23), PTH, 1,25 dihidroksi vitamin D3, glukokortikoidi, hipokalijemija i metaboličke acidoza koji povećavaju bubrežno izlučivanje fosfata dok inzulin, hormoni štitnjače i metabolička alkalozna pak povećavaju serumsku razinu fosfata [33]. Veća koncentracija fosfata i kalcija u izvanstaničnim tekućinama dovodi do njihovog taloženja (slika 1).



Slika 1. Čimbenici koji utječu na poremećaj homeostaze fosfata. Modificirano prema referenciji 33: Villa-Bellosta R. Vascular Calcification: A Passive Process That Requires Active Inhibition. Biology [Internet]. 2024 Feb 9 [cited 2024 Apr 7];13(2):111. Dostupno na: <https://www.mdpi.com/2079-7737/13/2/111>

S druge strane, postoje razni endogeni inhibitori poput pirofosfata, matriks Gla-bogatog proteina (Matrix *Gla-rich protein* MGRP) i osteopontina koji to taloženje pokušavaju spriječiti (slika 2). Njihova sinteza

predstavlja aktivni proces povezan sa nastankom žilnih kalcifikacija [33, 34]. Izvanstanični pirofosfat je glavni, snažan inhibitor nastanka žilnih kalcifikacija jer izravno inhibira nastanak i rast kristala kalcijevog fosfata. U stanju hiperfosfatemije uobičajena koncentracija endogenog pirofosfata nije dovoljna za sprečavanje nastanka kalcifikacija, što je i glavni čimbenik veće pojavnosti kalcifikata kod bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti i bolesnika na hemodijalizi [33, 35, 36].



Slika 2. Model nastanka žilnih kalcifikacija u aorti. Gubitak sinteze inhibitora kalcifikacija ili povećana koncentracija fosfata u serumu povezani su s prekomjernim nakupljanjem kalcijevih fosfatnih kristala u stijenci arterije i nastanka žilnih kalcifikacija. Modificirano prema referenciji 33: Villa-Bellosta R. Vascular Calcification: A Passive Process That Requires Active Inhibition. Biology [Internet]. 2024 Feb 9 [cited 2024 Apr 7];13(2):111. Dostupno na: <https://www.mdpi.com/2079-7737/13/2/111>

1.1.2.4. Periferna arterijska bolest

KBB predstavlja neovisan čimbenik rizika za povećano obolijevanje i smrtnost od srčanožilnih bolesti, uključujući perifernu arterijsku bolest [37]. Uz tradicionalne faktore rizika poput dobi bolesnika, šećerne bolesti, hipertenzije, hiperuricemije i dislipidemije, kod kroničnih bubrežnih bolesnika, osobito u dijaliziranih bolesnika postoje i dodatni neovisni faktori rizika za razvoj periferne arterijske bolesti poput albuminurije, hipoalbuminemije te povišene razine homocisteina i lipoproteina [30, 38, 39].

Prospektivno, multicentrično istraživanje provedeno na 2445 bolesnika u 18 španjolskih bolnica i dijaliznih centara (NEFRONA) pokazuje veću prevalenciju aterosklerotskog plaka u bolesnika sa višim stadijem KBB [40, 41]. Isto istraživanje pokazuje i da šećerna bolest kao uzrok KBB pozitivno utječe na pojavnost ateromatoznog plaka. Kod bolesnika sa šećernom bolesti KBB je povezana i sa povećanim rizikom od nastanka ulkusa, dijabetičkog stopala i amputacija. Margolis i sur. su na skupini od 90.617 bolesnika sa šećernom bolesti tijekom prosječnog promatranja od 2,4 godine pokazali da se rizik za amputaciju značajno povećao kod vrijednosti GFR od 30-59 ml/min/1,73 m², a osobito kod vrijednosti manjih od 30 ml/min/1,73 m², u usporedbi s kontrolnom skupinom s vrijednostima većim od 60 ml/min/1,73 m² [42].

Blaga periferna arterijska bolest je često asimptomatska. Razlog tome je najčešće nedovoljna tjelesna aktivnost koja bi dovela do pojave simptoma. Prvi se simptomi javljaju pri fizičkoj aktivnosti, u obliku intermitentnih klaudikacija tj bolova u mišićima koji su rezultat ishemije. Bolovi se obično javljaju u listovima ili stopalima, rjeđe mišićima natkoljenica ili mišićnim skupinama zdjelice. S napredovanjem bolesti, duljina hoda do pojave bolova, tzv. „hodna pruga“ se smanjuje, a simptomi počinju javljati i u mirovanju. U odmakloj fazi se javlja atrofija kože, cijanoza, gubitak dlakavosti, ulkusi i gangrena. Dijagnoza se postavlja na osnovu anamnestičkih podataka i fizikalnog pregleda koji uključuje mjerenje pedobrahijalnog indeksa. Standardni pedobrahijalni indeks je omjer sistoličkog krvnog tlaka na razini skočnog zgloba i sistoličkog tlaka brahijalne arterije. Uredan nalaz u prosječnoj populaciji podrazumijeva indeks > 1,10, a temeljem smanjenih vrijednosti se periferna arterijska bolesti dijeli na blagu (0,71 – 0,90), umjerenu (0,41 – 0,70) ili tešku ($\leq$ 0,40). Senzitivnost testa kod bolesnika s KBB je oko 95 % [43]. Novija istraživanja pokazuju da je kod kroničnih bubrežnih bolesnika korisno mjeriti i arterijski tlak na arterijama stopala budući se često i uz normalan ili čak povišen pedobrahijalni indeks patološki promijenjene arterije periferije [44].

Slikovne metode kojima se najčešće potvrđuje dijagnoza su obojeni doplerski (CD) ultrazvuk i računalna angiografija (CTA). Obje metode daju uvid u morfologiju aterosklerotskog plaka i omogućuju procjenu

stupnja stenoze. Prednost doplerskog ultrazvuka je što daje uvid u hemodinamski značaj suženja, ne koristi ionizirajuće zračenje i ne primjenjuje kontrastno sredstvo. CTA s druge strane daje bolji uvid u duljinu zahvaćenog arterijskog segmenta, omogućuje prikaz u sve tri ravnine tijela te virtualni trodimenzionalni prikaz koji kirurgu bitno olakšava planiranje kirurškog zahvata. Glavni nedostaci CT-a su uporaba ionizirajućeg zračenja, a specifično za bolesnike sa kroničnim bubrežnim oštećenjem i intravenska primjena jednog kontrastnog sredstva koja može dovesti do dodatnog oštećenja bubrega.

Nekirurško liječenje periferne arterijske bolesti uključuje snažniju modifikaciju faktora rizika, što obuhvaća liječenje šećerne bolesti, hiperlipidemije, hipertenzije te prestanak pušenja, dok se terapija lijekovima temelji na primjeni antiagregacijskih lijekova [45, 46]. Kad god je moguće, kod težih oblika periferne arterijske bolesti sa životno ugrožavajućom, tzv. kritičnom ishemijom ekstremiteta treba razmotriti mogućnost revaskularizacije. U obzir dolazi endovaskularno liječenje koje uključuje perkutanu transluminalnu angioplastiku (PTA), sa ili bez postavljanja stenta, kirurško liječenje sa postavljanjem prenosnica ili amputaciju. Kirurška revaskularizacija je kod bolesnika s KBB povezana s lošijim kliničkim ishodom. Retrospektivno istraživanje Meyera i suradnika koje je uključivalo bolesnike s kritičnom ishemijom ekstremiteta, od kojih 102 bolesnika s završnim stadijem bubrežnog oštećenja i 674 bolesnika koji nisu imali teško oštećenje bubrega, pokazalo je da je u skupini bolesnika s bubrežnim oštećenjem bilo značajno više amputacija i smrtnih ishoda [47]. Posebno loši klinički ishodi nakon revaskularizacije opisuju se kod bolesnika na dijalizi, stoga je kod odabira potencijalnih kandidata za kirurško liječenje neophodno detaljno razmotriti sve dostupne parametre i komorbiditete [43]. U novije se vrijeme, kada je to moguće, preporučuje endovaskularno liječenje koje je minimalno - invazivno i ne podrazumijeva opću anesteziju. Opsežnost kalcificiranosti arterija važan je prediktivni čimbenik za uspješnost endovaskularnog liječenja. Ranije opisane promjene koje dovode do pojačane rigidnosti stijenke arterija negativno utječu na uspješnost perkutane transluminalne angioplastike (PTA) i stabilnost stenta stoga se kod opsežno kalcificiranih arterijskih boljim pokazalo postavljanje stent - grafta [48, 49].

1.1.2.5. Neuropatije

Najraniji neurološki simptomi u KBB su smetnje pamćenja, koncentracije i spavanja. Kasnije se javljaju simptomi periferne neuropatije, posljedica su uremije, šećerne bolesti ili štetnih učinaka dijalize, a uključuju trnce, gubitak osjeta i slabost u ekstremitetima, tremor ili epileptičke napadaje. Neuropatska bol može biti

kontinuirana ili se javljati povremeno, u napadajima. Rani dijagnostički postupci ključni su za sprječavanje napredovanja bolesti. Dijagnoza se temelji na kliničkom pregledu i anamnestičkim podacima pri čemu je osobito važno u obzir uzeti psihološki profil bolesnika i socijalnu anamnezu. Liječenje se temelji na multidisciplinarnom pristupu. Terapija lijekovima najčešće uključuje lijekove iz skupine antidepresiva, antiepileptika i anestetika, a važnu ulogu imaju i nefarmakološke metode poput psihoterapije, fizikalne terapije i akupunkture.

1.1.3. Liječenje završnog stadija kronične bubrežne bolesti

U završnom, G5 stupnju bubrežnog zatajenja, kada je GFR <15 ml/min/1,73 m² potrebno je započeti liječenje jednom od metoda zamjene bubrežne funkcije, a one uključuju: hemodijalizu, peritonejsku dijalizu i transplantaciju bubrega. Osnovni je cilj nadomjestiti ekskretornu funkciju bubrega.

1.1.3.1. Hemodijaliza

Hemodijaliza predstavlja složenu medicinsku proceduru koja zahtijeva specijaliziranu opremu, pažljivo vođenje i nadzor stručnog medicinskog tima. Počeci razvoja hemodijalize datiraju iz dvadesetih i tridesetih godina 20. stoljeća. Prva uspješna primjena na pacijentu zabilježena je 1943. godine kada su nizozemski liječnici Willem Kolff i Hendrik Berkhemer koristili umjetni bubreg za liječenje pacijenta s akutnim zatajenjem bubrega. Tijekom 1950-ih i 1960-ih godina, snažan tehnološki razvoj stvara preduvjete za širu primjenu hemodijalize, a kontinuirano se razvijaju bolje i novije metode filtracije te bolje dijalizne membrane i prateća tehnička oprema što sve bitno utječe na poboljšanje sigurnosti i učinkovitosti procedure. Od sedamdesetih godina nadalje hemodijaliza postaje standardna terapija za pacijente s kroničnim zatajenjem bubrega. Od ukupnog broja dijaliziranih bolesnika njih danas gotovo 90 % koristi hemodijalizu, a preostalih 10 % peritonejsku dijalizu [50]. Ukoliko postoje podaci o prvoj dijalizi u RH ili Rijeci bilo bi zgodno dodati, ali nije nužno.

Tehnički aspekti hemodijalize uključuju: dijalizator koji predstavlja umjetni bubreg, a čini ga polupropusna membrana koja filtrira krvi i omogućuje prolazak otpadnih produkata i viška tekućine iz krvi pacijenta u dijalizat, potom dijalizat kao tekućinu koja se koristi u dijalizatoru, monitore za praćenje vitalnih parametara te pristup krvotoku pacijenta.

Za uspješnost hemodijalize osnovni je preduvjet dobar pristup krvnoj žili. Danas su dostupna tri osnovna tipa: arterio-venska fistula (AVF), arterio-venski graft (AVG) i centralni venski kateter (CVK). AV fistula je najpoželjniji oblik vaskularnog pristupa, moguće ju je kreirati kirurški ili endovaskularnim zahvatom. Osnovni je cilj stvoriti komunikaciju između arterije u kojoj je brz protok i vene koju karakterizira niski otpor i spori protok te u konačnici postići arterijalizaciju vene. Taj se proces naziva maturacijom vene i obično traje šest tjedana [51, 52]. Endovaskularna AVF podrazumijeva nekirurško, perkutano stvaranje AVF koristeći radiofrekventne magnetske katetere. Tijekom postupka, dva magnetska katetera pod kontrolom ultrazvuka uvode se u brahijalnu ili radijalnu venu i brahijalnu ili radijalnu arteriju. Radiofrekvencijska elektroda generira toplinu koja stvara kanal, formirajući anastomozu širine 5 mm između arterije i vene. Prednosti perkutanog pristupa su što je minimalno invazivan, smanjuje mogućnost traume krvne žile, oporavak je brži u odnosu na kirurški zahvat, a postupak se provodi uz blagu sedaciju i lokalnu anesteziju [53]. AVG se implantira u proksimalni dio podlaktice gdje povezuje brahijalnu arteriju i cefalične vene ili kao spoj između brahijalne arterije i aksilarne vene [54].

1.1.3.2. Peritonejska dijaliza

Peritonejska dijaliza (PD) podrazumijeva razmjenu tekućine i otopljenih tvari između krvi u peritonealnim kapilarama i otopine (dijalizata) koja se unosi u peritonealnu šupljinu putem katetera. Prirodno propusna peritonealna membrana koristi se kao površina za dijalizu. Nasuprot hemodijalizi, najveća prednost peritonejske dijalize je taj što ne zahtjeva krvožilni pristup i moguće ju je provoditi kod kuće. Međutim, provođenje peritonejske dijalize zahtijeva veću angažiranost bolesnika ili njegovog skrbnika te educiranost za sterilno rukovanje sustavom za dijalizu. Osim što na taj način bitno poboljšava kvalitetu života bolesnika, peritonejska dijaliza kao prva metoda dijalitičkog liječenja dulje održava ostatnu bubrežnu funkciju. Odabir peritonejske dijalize češći je kod djece ili bolesnika s uznapredovalim srčanožilnim komplikacijama, osoba sa šećernom bolesti ili bolesnika u starijoj životnoj dobi.

Dvije osnovne metode provođenja peritonejske dijalize su kontinuirana ambulantna peritonejska dijaliza (engl. *continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD*) i automatizirana peritonejska dijaliza (engl. *automated peritoneal dialysis, APD*). Kod CAPD bolesnici ne trebaju uređaj za izmjenu dijalizata; samostalno izmjenjuju dijalizat 4 - 5 puta dnevno te noću svakih 8 - 12 sati dok APD koristi uređaj za višestruke izmjene. U trbušnu se šupljinu pristupa putem katetera [55]. Apsolutne kontraindikacije za peritonejsku dijalizu su svježe ozljede trbuha i trbušne šupljine, opsežne i difuzne peritonealne adhezije,

gubitak funkcije peritoneuma, peritonitis te fizička ili mentalna nesposobnost za provedbu metode. U relativne kontraindikacije ubrajamo nedavne vaskularne ili druge kirurške intervencije u trbuhu, postojanje komunikacije između trbušne i grudne šupljine, kile ili stome na trbuhu, upalne bolesti crijeva, česte epizode divertikulitisa, izrazita pretilost, nesuradljivost bolesnika i trudnoća [56].

1.1.3.3. Transplantacija bubrega

Transplantacija bubrega se smatra najučinkovitijom metodom liječenja za bolesnike u završnom stadiju kronične bubrežne bolesti. U ovaj složen proces uključene su brojne medicinske specijalnosti i upravo je multidisciplinarni pristup temelj uspješnosti ovog zahvata i posljedično dužeg preživljenja i bolje kvalitete života bolesnika. Uspjeh transplantacije uvelike ovisi o kompatibilnosti darivatelja i primatelja te primjeni imunosupresivne terapije. Darivatelji organa mogu biti živi ili kadaverični (preminuli). U zemljama koje promiču sustav doniranja organa nakon smrti većina transplantacija bubrega dolazi od preminulih donora. Koristi se bubreg preuzet neposredno nakon što je potvrđena moždana smrt donora i učinjena pažljiva procjena statusa organa. Bubrež se presađuje u primatelja koji je na listi čeka za transplantaciju. Ova vrsta transplantacije ovisi o dostupnosti doniranih organa što može uzrokovati duže čekanje za primatelja. Živi darivatelji bubrega su najčešće članovi obitelji iako to nije preduvjet. Prednost transplantacije od živog darivatelja je što se postupak može planirati unaprijed, a darivatelj je osoba sa potpuno urednom bubrežnom funkcijom. Rezultati transplantacije s živog donora su značajno bolji zahvaljujući kratkom vremenu hladne ishemije. Mogući živi darivatelj mora biti detaljno upoznat s prednostima, ali i mogućim rizicima darivanja organa te mora proći temeljitu medicinsku obradu i procjenu psihosocijalnog statusa.

1.1.3.3.1. Dijagnostička obrada prije transplantacije

Kako bi se procijenila prihvatljivost za transplantaciju bubrega, potencijalni primatelji prolaze kroz temeljitu i opsežnu predtransplantacijsku obradu gotovo svih organskih sustava. Nacionalne smjernice Republike Hrvatske za obradu i odabir primatelja i darivatelja bubrega revidirane su 2016. godine, a temelje se na okvirima europskih smjernica iz 2013. godine [57]. Izuzetno je važno započeti ovu obradu pravovremeno. Osim detaljne anamneze i fizikalnog pregleda, provodi se opsežna laboratorijska, imunološka, slikovna i instrumentalna dijagnostika. Anamnestički podaci uključuju osnovne informacije o bolesniku i njegovom stanju, informacije o osnovnoj bubrežnoj bolesti koja je uzrok bubrežnog zatajivanja,

trajanju liječenja dijalizom i vrsti dijalize te pratećim i preboljelim bolestima. Laboratorijske pretrage uključuju kompletnu krvnu sliku, biokemijsku analizu, krvnu grupu te elektroforezu bjelancevina. Mikrobiološka obrada podrazumijeva uzimanje urinokulture i obriska nosa i ždrijela. Procjena virološkog statusa uključuje citomegalovirus, Epstein-Bar virus, varicella-zoster virus, herpes simpleks virus, toksoplazmu kao i određivanje markera hepatitisa B i C te anti -HIV. Budući da primjena imunosupresije povećava rizik od malignih bolesti, a one su ujedno i kontraindikacija za stavljanje na listu čekanja, važno je provesti probir na prisutnost malignih bolesti te utvrditi postoji li apsolutna kontraindikacija za stavljanje na listu čekanja ili je prijavu na listu potrebno odgoditi na neko vrijeme. Srčanožilne bolesti su glavni uzrok smrtnosti bolesnika s uznapredovalom kroničnom bubrežnom bolesti, stoga je procjena rizika srčanožilnih komplikacija iznimno važna. Uz osnovnu obradu koja uključuje anamnezu, fizikalni pregled, EKG i radiogram grudnih organa, potrebno je provesti test opterećenja i ultrazvuk srca, u bolesnika sa zabilježenim poremećajima srčanog ritma i Holter EKG. Kod bolesnika s visokim rizikom za nastanak akutnog koronarnog događaja ili simptomima koronarne bolesti preporuča se učiniti koronarografiju ili jedan od neinvazivnih dijagnostičkih stres testova na ishemiju. Gastroenterološka obrada uključuje ezofagogastroduodenoskopiju, ultrazvučni pregled abdomena, a u bolesnika starijih od 50 godina i kolonoskopiju [58, 59] (tablica 3).

Osim radiograma grudnih organa, radiološka obrada uključuje radiogram paranazalnih šupljina, nativni radiogram abdomena i zdjelice, obojeni dopler ultrazvuk zdjelčnih arterija, a u slučaju opsežnih promjena na arterijama i CT angiografiju [60].

Imunološku obradu mogu provoditi samo laboratoriji s važećom dozvolom Europske federacije za imunogenetiku (EFI akreditacija) za kategorije "Presadivanje organa - bubrež: tipizacija primatelja, probir antitijela, identifikacija antitijela." Ona obuhvaća sljedeće pretrage: HLA tipizaciju, probir antitijela HLA i test autokrižane reakcije [58].

Tablica 3. Obrada bolesnika za stavljanje na Listu čekanja za presađivanje bubrega u Republici Hrvatskoj

Laboratorijske, mikrobiološke i imunološke pretrage	Instrumentalne, slikovne pretrage i konzilijarni pregledi
- kompletna krvna slika, urea, kreatinin, glukoza u plazmi, kalij, natrij, kalcij, fosfor, alkalna fosfataza, testovi jetrene funkcije, proteinogram, ukupni kolesterol, trigliceridi, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, PTH, pretrage urina - testovi zgrušavanja, krvna grupa - urinokultura - pretraga stolice na okultno krvarenje Probir na infekcije: - hepatitis B, hepatitis C, protutijela na virus humane imunodeficijencije (HIV), testiranje na sifilis (VDRL, TPHA), ospice, zaušnjake i rubeolu, citomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV) herpes simpleks virus (HSV), varicella-zoster virus (VZV), serologija na toksoplazmu Imunološke pretrage: - krvna grupa, HLA tipizacija, test autokrižne reakcije, HLA probir	- EKG, test opterećenja, spirometrija, UZV srca - radiogram grudnih organa - ultrazvučni pregled trbušnih organa - mamografija (> 40g.), ultrazvuk dojki (> 35 g.) - nativni radiogram abdomena i zdjelice - doplerska analiza arterija zdjelice - radiogram paranazalnih šupljina i panoramski radiogram čeljusti - ezofagogastroduodenoskopija - kolonoskopija - oftalmološki, urološki, ginekološki, stomatološki i otorinolaringološki pregled

Završnu procjenu prihvatljivosti kandidata za transplantaciju bubrega donosi povjerenstvo nadležnog transplantacijskog centra, koje čine transplantacijski nefrolog i transplantacijski urolog. Po odluci povjerenstva, transplantacijski nefrolog, poštujući sva etička načela te smjernice i protokole Eurotransplanta, upisuje bolesnika na listu čekanja Eurotransplanta [57, 61].

1.1.3.3.2. Transplantacija bubrega - kirurški postupak

Transplantacija bubrega započinje pripremom presatka prije transplantacije, a koja uključuje oslobađanje bubrega od masnog tkiva, prepariranje krvnih žila i uretera. Iznimno je važno sačuvati periureteralno masno tkivo između donjeg pola bubrega i uretera, tzv. zlatni trokut budući se nakon eksplantacije ureter opskrbljuje samo krvnim žilama iz hilusa bubrega oštećenje istih uvjetuje ishemiju uretera što je osnova za komplikacije poput fistula, nekroze ili striktura uretera. Potom se pregledavaju bubrežne arterije, dužina bubrežne vene i stanje uretera. U nekim centrima se prije transplantacije radi i "nulta biopsija" radi detaljnijeg uvida u stanje bubrežnog tkiva.

Standardni kirurški pristup transplantaciji bubrega je transplantacija otvorenim pristupom. Bubrež se obično transplantira u jednu od ilijačnih jama, ekstraperitonealno. Uobičajeno se desni bubrež smješta u zdjelici na lijevu stranu, a lijevi na desnu stranu. Na taj način je pijelon smješten naprijed te mu je u slučaju uroloških komplikacija lakše pristupiti [60].

Pri prvoj transplantaciji se uobičajeno desni bubrež implantira u lijevu, a lijevi u desnu ilijačnu jamu. Ako se radi o bolesniku kod kojeg je već rađena transplantacija novi se bubrež stavlja u slobodnu ilijačnu jamu. Važan trenutak transplantacije je odabir mjesta pripoja (anastomoziranja) krvnih žila. Pritom je važno ne oštetiti arteriju te da vrijeme implantacije, tzv. vrijeme tople ishemije bude što kraće, poželjno unutar 30 minuta. Arterijski pripoj je najčešće termino – lateralno na vanjsku ilijačnu arteriju. Venski se pripoj izvodi termino – lateralno na vanjsku ilijačnu venu. Desni bubrež ima kraću venu, a dulju arteriju dok je kod lijevog bubrega to obrnuto. Da bi duljine bile podjednake preporuka je da se desna renalna vena produžuje segmentom donje šuplje vene. Na odabir mjesta anastomoze utječe i status arterijske stijenke, ali i duljina krvnih žila. Ovisno o smještaju bubrega u ilijačnoj jami važno je pripaziti da krvne žile ne budu preduge jer bi to moglo dovesti do njihovog presavinuća i potencijalnih cirkulatornih komplikacija u presatku. Pripoj između uretera i mokraćnog mjehura može biti transvezikalni i ekstravezikalni, a češće se radi ekstravezikalna ureterocistostomija na lateralnu stranu verteksa mokraćnog mjehura uz postavljanje zaštitne ureteralne endoproteze. Ureter se skraćuje na način da ima što izravniji tijek prema presatku [60].

1.1.3.3.3. Kirurške komplikacije nakon transplantacije bubrega

Kirurške komplikacije nakon transplantacije koje mogu biti uzrokom disfunkcije ili gubitka presatka mogu biti urološke i žilne [60].

Urološke komplikacije se javljaju u 3 do 9 % bolesnika. Najčešća urološka komplikacija čija je učestalost 2 – 10 % je stenoza uretera. Najveći broj opstrukcija se javlja unutar prva tri mjeseca od transplantacije, najčešće na mjestu ureterovezikalnog spoja. U transplantiranih bolesnika je ureteralna opstrukcija uglavnom asimptomatska, bolesnik nema tipične kolike, a na opstrukciju ukazuje porast vrijednosti serumskog kreatinina. Urinarna fistula je rijetka komplikacija koja se najčešće javlja na distalnom dijelu uretera ili u području ureterovezikalnog spoja, a kao posljedica ishemije [62]. Obje komplikacije se u pravilu rješavaju kirurški.

Žilne komplikacije nalazimo u 1 do 15 % bolesnika. U rane žilne komplikacije ubrajaju se krvarenja čiji je uzrok najčešće popuštanje na pripojima (anastomozi), potom tromboza bubrežne arterije i vene koje su rijetke žilne komplikacije, ali najčešći uzrok gubitka presatka u ranom postoperativnom razdoblju. Kao kasna komplikacija javlja se stenoza bubrežne arterije, a najčešće se javlja između 3 mjeseca i 2 godine nakon operacije na mjestu pripoja [63]. Ultrazvuk je dijagnostička metoda izbora za prikaz stenozе bubrežne arterije i njene hemodinamske značajnosti [64]. CT angiografija može prikazati točno mjesto krvarenja, prikazati ispadе perfuzije bubrega te trombozu arterije ili vene.

Limfocela je nakupina limfe oko transplantiranog bubrega, javlja se u 15 % bolesnika, 1 - 2 mjeseca nakon transplantacije. Manje limfocele su asimptomatske no ukoliko se povećaju mogu komprimirati ureter i uzrokovati opstrukciju bubrega. Liječe se sklerozacijom s jodom ili operacijski.

1.1.3.3.4. Imunosupresija

Osnovni cilj imunosupresivnog liječenja je smanjenje neželjene imunosne aktivnosti. Učinci imunosupresije osobito su važni u ranom posttransplantacijskom razdoblju kada je učestalost odbacivanja presatka visoka. Moderni su imunosupresivi izrazito učinkoviti, ali i toksični lijekovi koji budući da nisu selektivni potiskivanjem imunološkog sustava značajno povećavaju rizik za razvoj infekcija i zloćudnih bolesti. U cilju postizanja ravnoteže pozitivnih i negativnih učinaka imunosupresivne terapije danas se primjenjuju

kombinacije više lijekova sa različitim mehanizmima djelovanja. Sinergističko djelovanje pojedinih skupina lijekova omogućuje prilagodbu i smanjenje doze pojedinačnog lijeka, samim time i njihov štetni učinak. Grupe imunosupresivnih lijekova koje se koriste u većine bolesnika uključuju inhibitore kalcineurina, antiproliferativne lijekove i kortikosteroide. U ranom razdoblju nakon presađivanja bubrega primjenjuju se veće doze imunosupresiva kako bi se smanjila mogućnost ranog odbacivanja. Dodavanje humaniziranih anti-CD25 monoklonskih ili poliklonskih antilimfocitnih protutijela (antilimfocitni globulini, ALG) koja djeluju sinergistički sa inhibitorima kalcineurina i kortikosteroidima u ranom razdoblju smanjuje se učestalost akutnog odbacivanja presatka [65].

Rana terapija održavanja prema KDIGO smjernicama uključuje kombinaciju inhibitora kalcineurina (takrolimus) i antiproliferativnog lijeka (mikofenolat-mofetil) sa ili bez kortikosteroida. Kortikosteroidi se mogu davati dugoročno u malim dozama ili samo unutar prvog posttransplantacijskog tjedna ili mjeseca. U dugoročnoj terapiji održavanja predlažu se najmanje moguće doze imunosupresivnih lijekova i redovita kontrola njihove koncentracije u krvi [66].

1.1.3.3.5. Kontraindikacije za transplantaciju bubrega

Prema smjernicama europskog društva za bubrege (*European Renal Association, ERA, European Best Practice Guidelines, ERBP*), apsolutne kontraindikacije za transplantaciju uključuju teška srčanožilna oboljenja, proširenu malignu bolest, aktivne infektivne bolesti te općenito bolesti s lošom prognozom i očekivanim trajanjem života kraćim od dvije godine. Relativne kontraindikacije predstavljaju privremenu zapreku za transplantaciju i obuhvaćaju infekcije, aktivni hepatitis, perifernu okluzivnu arterijsku bolest, aktivno konzumiranje opojnih tvari, slabo kontroliranu psihozu i nesuradljivost bolesnika. Kandidati za transplantaciju nakon izlječenja mogu biti bolesnici koji su preboljeli *in situ* karcinom kože i grlića maternice te bolesnici čiji je maligni tumor bubrega kirurški odstranjen. Kod malignih tumora s povoljnijom prognozom, poput karcinoma štitnjače ili karcinoma grlića maternice, bolesnika je moguće staviti na listu čekanja nakon 1 - 3 godine, dok je kod tumora s lošijom prognozom poput tumora pluća, jednjaka, želuca, melanoma, mezotelioma ili tumora mozga, potrebno pričekati minimalno pet godina prije stavljanja na listu čekanja [57, 58].

1.2. Biljezi koštane pregradnje

Proces remodeliranja kosti se sastoji od više faza, započinje aktivacijom osteoklasta i resorpcijom, preko faze formacije kada se osteoklasti zamjenjuju osteoblastima, do završne faze mineralizacije. Procesom upravlja niz različitih hormona među kojima najvažniju ulogu imaju PTH, kalcitonin, kalcitriol, estrogeni i androgeni te faktora rasta među kojima najznačajniji EGF, TGF- β , FGF-23 te IGF-1 [24].

Mjerenjem koncentracije i aktivnosti biokemijskih markera koštane pregradnje dobivaju se važne informacije o dinamičkom stanju metabolizma kosti što je kliničaru iznimno važno za pravovremeno otkrivanje patoloških promjena u kostima, rizika nastanka pojedinih bolesti, davanja odgovarajuće terapije kao i mjerenja odgovora na terapiju. U uobičajene markere koštane pregradnje koji se rutinski određuju ubrajamo kalcij, fosfate, PTH i alkalnu fosfatazu (AP) [67]. Veliki broj istraživanja iz područja molekularne biologije je zadnjih desetljeća doveo do novih značajnih otkrića o biologiji kostiju, poput važnosti novih markera koštane pregradnje kao što su receptor aktivatora nuklearnog faktora kapa-B (RANK) i osteoprotegerin (OPG), otkrivanje receptora spolnih hormona u koštanim stanicama, PTH-povezanog peptida (PTHrP) te važnosti apoptoze u regulaciji aktivnosti osteoblasta i osteoklasta [22, 68, 69].

1.2.1. Paratireoidni hormon (PTH)

PTH je najčešće korišteni biomarker za procjenu stanja koštane pregradnje, luče ga paratireoidne žlijezde, a osnovna mu je uloga održavanje homeostaze kalcija. Glavni poticaj za lučenje PTH-a je koncentracija kalcija, pri čemu je količina otpuštenog PTH-a obrnuto proporcionalna koncentraciji kalcija u krvi. Glavni regulatori sekrecije PTH-a su kalcij, 1,25-dihidroksi-vitamin D3 i fosfati. PTH djeluje izravno na kosti i bubrege, a putem 1,25-dihidroksi-vitamina D3 indirektno povećava koncentraciju slobodnog kalcija u plazmi, što konačno smanjuje koncentraciju fosfata. PTH povećava reapsorpciju kalcija u distalnim tubulima bubrega, istovremeno smanjujući reapsorpciju fosfata i povećavajući izlučivanje fosfata putem mokraće [70]. Uz PTH, važnu ulogu ima i PTHrP koji djeluje sinergistički i oponaša funkciju PTH-a, izražen je u gotovo svim tkivima, a osim što je izražen u koštanim stanicama rane osteoblastične linije, regulira proliferaciju i diferencijaciju hondrocita u zoni rasta hrskavice. Istraživanja na životinjama pokazuju da nedostatak PTHrP ubrzava sazrijevanje hondrocita i znatno smanjuje zonu rasta [24, 71]. PTH ima i katabolički i anabolički učinak na koštanu masu. Dokazano je da dnevni unos niskih doza PTH-a povećava masu kosti kod životinja [72, 73]. Ovaj hormon nema izravan učinak na osteoklaste, već indirektno djeluje na osteoblaste potičući razgradnju kosti. Ovaj učinak se postiže i pozitivnim utjecajem na

RANKL signalni sustav te inhibicijom izražavanja OPG mRNA. Anabolički učinak PTH-a očituje se povećanjem proliferacije i diferencijacije osteoblasta te smanjenjem apoptoze osteoblasta [24, 74].

1.2.2. 1,25-dihidroksi vitamin D3 (kalcitriol)

Kalcitriol kao aktivni oblik vitamina D3 je glavni regulator metabolizma kalcija. Djelujući na probavni i koštani sustav povećava apsorpciju kalcija iz lumena crijeva, aktivira osteoklaste koji razgrađuju kost, čime povećava koncentraciju kalcija i fosfata u izvanstaničnoj tekućini. Negativna povratna veza djeluje na sintezu PTH-a. Nadalje, istraživanja in vitro pokazuju da enzim CYP27B1, odgovoran za stvaranje aktivnog oblika vitamina D3, potiče proliferaciju i sazrijevanje osteoblasta te da je njegova ekspresija ovisna o stupnju sazrijevanja osteoblasta, najizraženija neposredno prije nego mineralizacija dosegne svoj vrhunac, što ukazuje da ima važnu ulogu u prijelazu osteoblasta u osteocite [75].

1.2.3. Kalcitonin

Kalcitonin se sintetizira u C stanicama štitnjače, a osnovna mu je uloga inhibicija resorpcije kosti. Djeluje direktno na osteoklaste smanjujući njihov broj i funkciju. Prema dosadašnjim saznanjima, utjecaj kalcitonina na osteoblaste nije potpuno jasan, iako neka istraživanja opisuju njegovu ulogu u smanjenju apoptoze osteoblasta, a druga utjecaj na povećanje IGF1 i IGF 2 u stanicama osteoblasta [76, 77].

1.2.4. OPG/RANK/RANKL

Ligand za receptor aktivator nuklearnog faktora κ B (RANKL) je citokin iz skupine tumor nekrotizirajućih čimbenika (*tumor-necrosis factor*, TNF) koji ima ključnu ulogu u metabolizmu kosti, a koji se izražava na dva načina: kao molekula na površini stanične membrane i kao topljiva molekula koju oslobađa TNF-alfa konvertazu (TACE) [78]. U kostima, osteoblasti sintetiziraju i luče RANKL, koji se veže na svoj transmembranski receptor RANK eksprimiran na prekursorima osteoklasta. Međusobno povezivanje ovih molekula utječe na diferencijaciju, sazrijevanje i aktivaciju osteoklasta te inhibiciju njihove apoptoze. Istovremeno, osteoblasti luče i OPG, topljivi receptor za RANKL, koji sprječava vezanje RANKL-a za RANK, čime se također regulira osteoklastogeneza [67, 79]. Nedostatak proteina RANKL rezultira

povećanim stvaranjem koštane mase zbog nedostatka aktivacije i diferencijacije osteoklasta, dok pojačana aktivnost vodi ka pojačanoj razgradnji kostiju što rezultira osteopenijom i osteoporozom.

RANK je transmembranski protein izražen na površini monocita, dendritičkih stanica i osteoklasta, a njegova ključna uloga je u prijenosu RANKL signala u stanicu [80].

Osteoprotegerin (OPG) je ključan biljeg aktivnosti osteoblasta i koštane izgradnje, sintetizira se u brojnim stanicama kao što su osteoblasti, endotelne stanice, glatke mišićne stanice stijenki krvnih žila i limfociti. Blokiranjem povezivanja između RANKL i RANK molekula OPG inhibira aktivaciju osteoklasta i resorpciju kosti. Ekspresiju OPG-a potiču vitamin D3, TNF i estradiol, dok je smanjuju glukokortikoidi, PTH i imunosupresivni lijekovi. Viša razina PTH potiče sintezu RANKL-a i inhibira sintezu OPG-a. Veća ekspresija OPG-a dovodi do povećanja koštane gustoće, dok njegov nedostatak rezultira pojačanom, nekontroliranom aktivacijom RANK-RANKL sustava te posljedičnim povećanim stvaranjem osteoklasta i pojačanom koštanoj razgradnji. OPG također sudjeluje u regulaciji sazrijevanja limfocita B i učinkovitosti imunološkog odgovora protutijelima, te pojačava angiogena svojstva endotelnih stanica, što utječe na angiogenezu [68]. Omjer RANKL/OPG ključan je u određivanju stupnja koštane mase i koštane pregradnje. Dva različita istraživanja pokazala su da je taj omjer povećan kod bolesnika sa smanjenom koštanom gustoćom. Jedno je istraživanje uključivalo žene u postmenopauzi sa smanjenom gustoćom kosti, a drugo bolesnike sa reumatoidnim artritisom i osteoporozom [81, 82].

Postoji pozitivna korelacija između poremećaja mineralo - koštanog metabolizma, kalcificiranosti krvnih žila i srčanožilnih bolesti [83]. Serumske razine RANKL-a u različitim stadijima bubrežnog zatajenja mogu biti visoke ili unutar normalnih vrijednosti u odnosu na zdravu populaciju, a koncentracija se snižava nakon dijalize [84]. Razine OPG-a u bolesnika s KBB su povišene, a nakon transplantacije se normaliziraju do razine usporedne sa zdravom populacijom [85, 86]. Istraživanje Nitte i suradnika koje je uključivalo 102 bolesnika na hemodijalizi pokazalo je pozitivnu korelaciju vrijednosti OPG-a sa indeksom kalcificiranosti stijenke ascendentne aorte. Autori zaključuju da je razina OPG-a u serumu direktno povezana sa nastankom kalcifikata u bolesnika na hemodijalizi [87]. Gršković i suradnici su istraživali koncentracije markera koštane pregradnje, uključivši OPG, u različitim stadijima KBB i bolesnika nakon transplantacije bubrega. U skupini od 164 bolesnika utvrdili su da je koncentracija OPG-a obrnuto proporcionalna vrijednostima GFR, da se statistički značajan porast koncentracije OPG-a javlja već u drugom stadiju KBB, a najviše su koncentracije u skupini bolesnika na dijalizi. Također su utvrdili da koncentracija OPG-a pozitivno korelira s vremenom trajanja hemodijalize te da je trajanje dijalize duže od četiri godine povezano sa značajnijim poremećajem mineralno - koštanog metabolizma [88]. Nadalje, niže vrijednosti međusobnog omjera OPG-

a i RANKL-a povezane su sa aktivnošću osteoklasta i predstavljaju potencijalni kompenzatorni mehanizam procesa koštane pregradnje u bolesnika na hemodijalizi [89, 90]. Mohammadpour sa suradnicima je istraživao povezanost ovih biomarkera s kalcifikacijama koronarnih arterija. Kod 50 uključenih bolesnika sa ishemijskom bolesti srca razina OPG-a pokazala je negativnu korelaciju s ukupnim kalcifikacijama koronarnih arterija, nije bilo korelacije s koncentracijom RANKL-a u serumu, dok je pozitivna korelacija utvrđena između omjera RANKL/OPG i ukupne kalcifikacije koronarnih arterija [91].

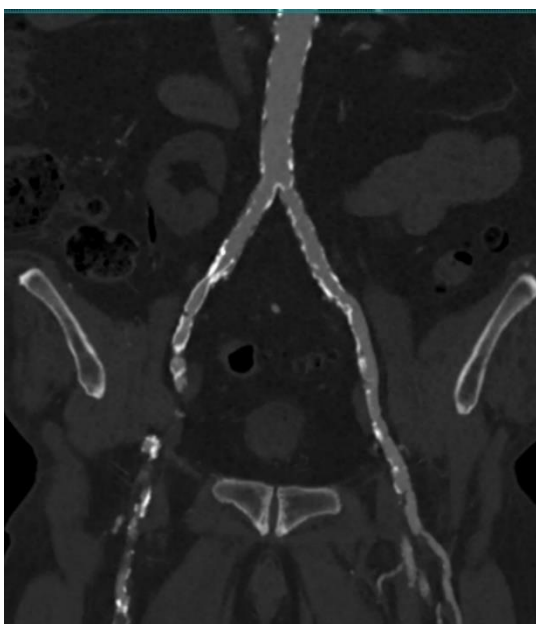
1.2.5. Matriks Gla-bogati protein

Matriks Gla-bogati protein (MGBP) pripada skupini inhibitora kalcifikacija i najnovije je otkriveni član obitelji proteina ovisnih o vitaminu K. Uz MGBP, inhibitori procesa kalcifikacije uključuju i molekule poput anorganskog pirofosfata, fetuin-A, osteopontina i koštanog morfogenetskog proteina (engl;*bone morphogenetic protein, BMP*). MGBP se smatra negativnim regulatorom osteogene diferencijacije jer smanjuje diferencijaciju glatkih mišićnih stanica u stanice slične osteoblastima. Dosadašnja opažanja upućuju na to da MGBP inhibira nastanak žilnih kalcifikacija djelujući na razinu fosfata, odnosno svojim djelovanjem inhibira učinak povišene razine fosfata. Prikazana je snažna korelacija između vrijednosti GFR-a i MGBP-a, na način da razina MGBP-a prati pad GFR-a već od ranog stadija kronične bubrežne bolesti. Istraživanja pokazuju da razina MGBP-a u serumu odraslih dijabetičara progresivno pada nakon 2. stadija KBB, korelira s promjenama u mineralno - koštanom metabolizmu te se može smatrati novim čimbenikom rizika za nastanak srčanožilnih bolesti [92].

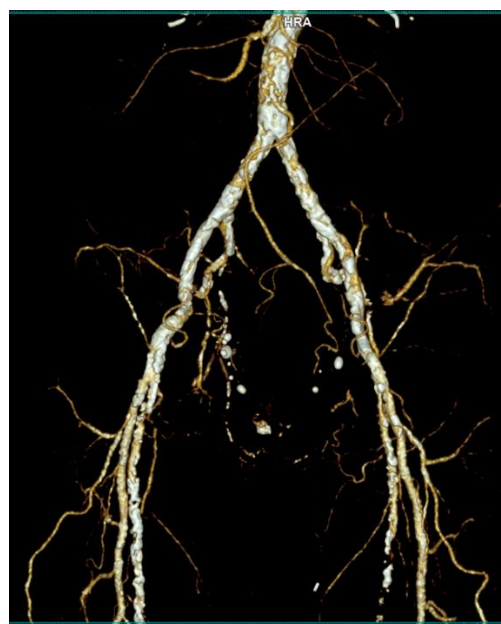
1.3. Žilne kalcifikacije u prijetransplantacijskoj obradi

Kalcifikacije stijenki zdjelčnih arterija koje se najčešće koriste za anastomozu kod primatelja bubrežnog presatka mogu znatno utjecati na tijek transplantacije, a ponekad ju i onemogućiti. Prije same transplantacije nužno je odabrati najpovoljnije mjesto implantacije, informirati bolesnika o složenosti zahvata i mogućim komplikacijama pa čak i o mogućem intraoperativnom odustajanju od transplantacije. Slikovna je obrada prije same transplantacije stoga iznimno važna. Dugi niz godina se za procjenu kalcificiranosti arterija u zdjelci kao osnovna metoda koristio standardni radiogram zdjelice. Iako je ovo široko dostupna, jeftina i lako provediva metoda njen je najveći nedostatak niska senzitivnost (42%) i specifičnost (82%) [93]. Nešto kasnije se počeo koristiti i doplerski ultrazvuk koji pruža dodatne informacije o hemodinamici, ali je često nedostatan u procjeni morfologije stijenke arterija, a kvaliteta prikaza je iznimno ovisna o tjelesnoj građi

pacijenta te vještini i iskustvu ispitivača. CT se pokazao daleko točnijom dijagnostičkom metodom za procjenu krvnih žila i danas se smatra zlatnim standardom za njihovu analizu [94] (slike 3 i 4). Osnovni nedostatak ove metode je izlaganje ionizirajućem zračenju što je danas zahvaljujući tehnološkom napretku moguće svesti na minimalnu razinu korištenjem suvremenih metoda optimizacije, kako parametara dobivanja slike tako i naknadne slikovne softverske obrade. S druge strane, procjena kalcifikata je moguća i bez primjene kontrastnog sredstva što dodatno smanjuje dozu zračenja, a ujedno štiti ionako narušenu bubrežnu funkciju kod bolesnika sa KBB.



Slika 3. CT angiografija, koronalni presjek. Prikaz kalcifikata na stijenkama abdominalne aorte i ilijačnih arterija.



Slika 4. Volumno renderiranje kod CT angiografije u istog bolesnika pruža mogućnost 3D prikaza.

U našem ranijem retrospektivnom istraživanju kojim smo obuhvatili 115 bolesnika kod kojih je od 2015. do 2018. godine u Kliničkom bolničkom centru Rijeka učinjena transplantacija bubrega arterijske kalcifikacije su bile prisutne u većine (78 %) bolesnika. Kalcifikati su najčešće bili prisutni na desnoj zajedničkoj ilijačnoj arteriji (68,5 % bolesnika), a najrjeđe na lijevoj vanjskoj ilijačnoj arteriji (25 % bolesnika). Prosječna dob

bolesnika je bila 60,3 godina [95]. Istraživanja su pokazala različitu povezanost kalcificiranosti zdjeličnih arterija s preživljenjem presatka i bolesnika, a rezultati tih studija su proturječni. Aalten i suradnici su retrospektivno analizirali kalcificiranost zdjeličnih arterija temeljem standardnog radiograma zdjelice i prikazali povezanost opsežnosti kalcifikata sa komplikacijama na vaskularnim anastomozama, ali bez razlike u preživljenju bolesnika i presatka u odnosu na pacijente bez kalcifikata. Negativna prediktivna vrijednost radiograma za nastanak komplikacija arterijske anastomoze bila je 99 %, a pozitivna prediktivna vrijednost 14 %. Temeljem usporedbe s intraoperativnim nalazom autori su zaključili da je standardni radiogram abdomena i zdjelice nedovoljno pouzdana metoda za procjenu opsežnosti kalcifikata, a problemi anastomoziranja zbog kalcificiranosti arterija su rijetki kada nema vidljivih kalcifikata [96]. Davis i suradnici su ispitivali povezanost stupnja kalcificiranosti ilijačnih arterija utvrđenih CT obradom i ishoda transplantacije, analiziravši pritom morfologiju kalcifikata i zahvaćenost pojedinačnog arterijskog segmenta po duljini i cirkumferenciji. Stariji bolesnici i dijabetičari su imali značajno veću kalcificiranost arterija. Bolesnici s CT dokazanim kalcifikacijama imali su niže jednogodišnje preživljenje u odnosu na one bez kalcifikacija. Multivarijatna analiza pokazala je kako je samo određivanje morfologije kalcifikata na arterijskom segmentu korištenom za anastomozu bio neovisan prognostički čimbenik većeg stupnja kirurške zahtjevnosti operacije i negativnih ishoda kirurškog zahvata. S druge strane, spol, dob ili drugi komorbiditeti bolesnika nisu predstavljali neovisne čimbenike za negativne ishode zahvata. Autori su zaključili kako je korištenje CT-a za određivanje kalcificiranosti arterija poglavito korisno u pacijenata starije životne dobi i onih sa šećernom bolešću, kako bi se odabralo optimalno mjesto za arterijsku anastomozu i na taj način poboljšao ishod transplantacije [97]. Chavent i suradnici analizirali su utjecaj kalcificiranosti aorte i ilijačnih arterija na preživljenje grafta i bolesnika te na pojavnost kardiovaskularnih zbivanja u pacijenata s transplantiranim bubregom. Prema njihovim rezultatima kalcifikati aorte i ilijačnih arterija nisu doveli do smanjenja preživljenja bolesnika i presatka, ali su utjecali na pojavnost kardiovaskularnih zbivanja [98]. Disthabanchong i suradnici su prospektivno ispitivali povezanost kalcifikacija aorte i zdjeličnih arterija procjenjenjih na standardnom radiogramu s ukupnim mortalitetom u pacijenata s kroničnom bubrežnom bolešću podijeljenih u tri skupine (transplantirani pacijenti, pacijenti na hemodijalizi i oni koji još nisu započeli liječenje dijalizom). Istraživanje je pokazalo kako je stupanj kalcificiranosti zdjeličnih arterija neovisan prognostički čimbenik mortaliteta pacijenata u sve tri skupine bolesnika [99].

Trenutne smjernice različitih stručnih društava za pripremu bolesnika za transplantaciju bubrega ipak ne specificiraju način obrade krvnih žila primatelja. Iako se CT pokazao superiornom metodom u procjeni

anatomije i morfologije krvnih žila u smjernicama nije uvršten kao preporučena slikovna pretraga, stoga još uvijek postoje određene razlike u pristupu između pojedinih transplantacijskih centara.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi istraživanja bili su:

1. prikazati učestalost, distribuciju, opseg i morfologiju kalcificiranosti ilijačnih arterija u bolesnika u kojih je učinjena transplantacija bubrega,
2. odrediti koncentraciju serumskih biljega koštane pregradnje u bolesnika u kojih je učinjena transplantacija bubrega,
3. korelirati klinički ishod (funkcija presatka, preživljenje presatka i bolesnika, pojava neželjenih kardiovaskularnih zbivanja) s kalcificiranošću arterija i koncentracijom serumskih biljega koštane pregradnje.

Hipoteza

Osnovna hipoteza istraživanja je da učestalost kalcificiranosti ilijačnih arterija raste s dobi bolesnika i trajanjem dijalitičkog liječenja, a da je veći stupanj kalcificiranosti arterija povezan sa slabijim jednogodišnjim preživljenjem presatka i bolesnika te većim brojem kardiovaskularnih zbivanja nakon uspješne transplantacije bubrega.

3. MATERIJALI I METODE

Istraživanje je provedeno kao kohortno, prospektivno istraživanje u koje smo uključili 79 bolesnika kod kojih je od 1. siječnja 2019. godine do 31. kolovoza 2023. godine učinjena transplantacija bubrega u transplantacijskom centru Kliničkog bolničkog centra Rijeka. Budući da se radilo o opservacijskom istraživanju u kojem, izvan uobičajenog protokola nije bilo dodatnih intervencijskih postupaka s bolesnikom, istraživanje nije imalo kontrolnu skupinu.

Svi su bolesnici imali prijeoperacijski CT abdomena i zdjelice. Kod 57 bolesnika je na Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju učinjen prijeoperacijski CT abdomena i zdjelice na 128-slojnom CT uređaju, Siemens Somatom Definition AS (Siemens Medical Systems, Forchheim, Njemačka), koristeći skeniranje niskom dozom (referentni parametri akvizicije 120 kV, 150 mAs), u položaju na leđima, s rasponom skeniranja od iznad gornjih polova bubrega do pubične simfize, bez primjene kontrastnog sredstva. Kod 22 bolesnika kod kojih je CT pregled učinjen u jednoj od ustanova izvan KBC-a Rijeka ili je na kliničku indikaciju urologa (radi procjene anatomije bubrežnih krvnih žila) učinjen pregled uz primjenu kontrasta (CT angiografija), analiza kalcificiranosti zdjelčnih arterija je učinjena na postkontrastnim presjecima.

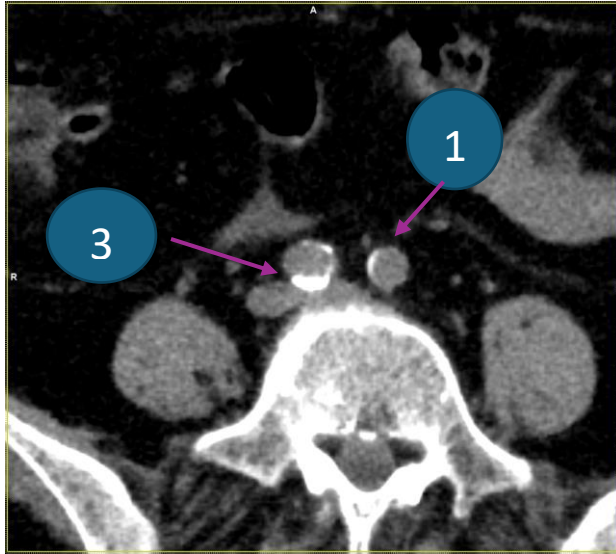
CT preglede su neovisno analizirali radiolog sa 10-godišnjim iskustvom iz uroradiologije (I.Ž.) i specijalizant treće godine radiologije (I.B), koristeći aksijalne presjeke, debljinom sloja 2 mm, na radnoj stanici SyngoVia, proizvođača Siemens MedicalSolutions, Malvern PA. Procjena kalcificiranosti ilijačnih arterija učinjena je korištenjem sustava bodovanja po Davisu [97], temeljenog na procjeni tri različita kriterija kojima je pojedinačno pridružen slijedeći bodovni sustav:

1. morfologija kalcifikata (0–nema kalcifikata, 1-tanki linearni kalcifikati debljine <1 mm, 2-linearni kalcifikati debljine do 2 mm, 3-kalcifikati deblji od 2 mm koji se konveksno izbočuju u lumen arterije)
2. najveća zahvaćenost po opsegu arterijskog segmenta (0-nema kalcifikata, 1 - do 25% , 2 - 26-50% , 3 - 51-75% i 4 - >75%)
3. najveća dužina zahvaćenosti arterijskog segmenta (0 - nema kalcifikata 1 - do 25%, 2 - 26-50%, 3 - 51-75% i 4 - >75%).

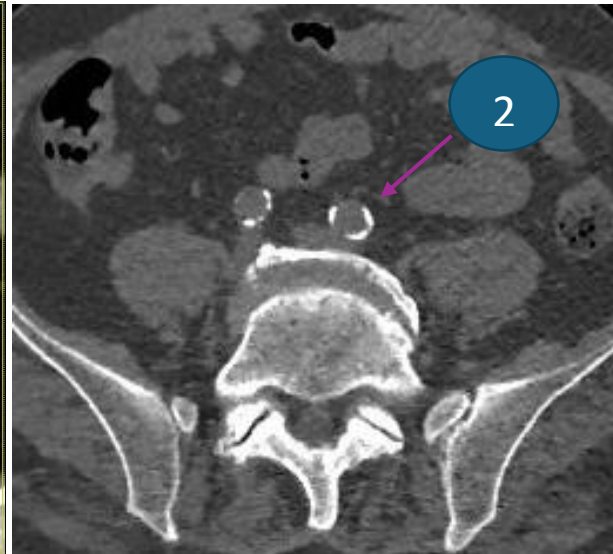
U slučaju više kalcifikata na jednom arterijskom segmentu za analizu je uzet onaj najopsežniji.

Zasebno su analizirana ukupno četiri arterijska segmenta: lijeva i desna zajednička ilijačna arterija te lijeva i desna vanjska ilijačna arterija. Kao početak zajedničke ilijačne arterije sa svake strane određen je donji rub bifurkacije aorte, za granicu između zajedničke i vanjske ilijačne arterije donji rub bifurkacije zajedničke

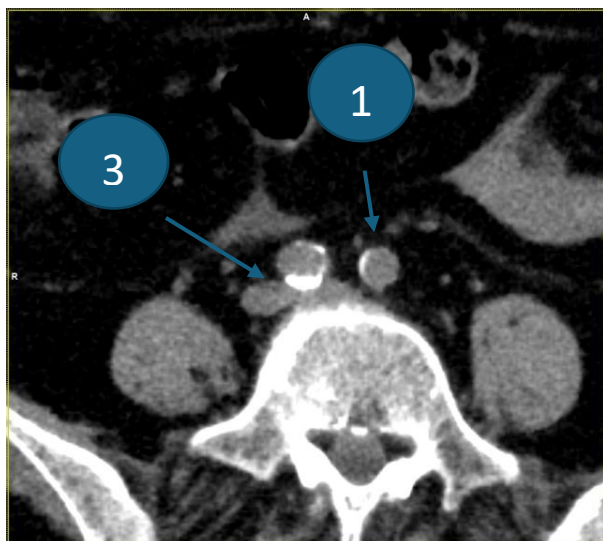
ilijačne arterije, a kao završetak vanjskih ilijačnih arterija razina gornjeg ruba glave bedrene kosti. Bodovanje morfologije kalcifikata prikazano je na slikama 5 i 6. Bodovanje po najvećem opsegu zahvaćenosti pojedinog arterijskog segmenta prikazano je na slikama 7 i 8.



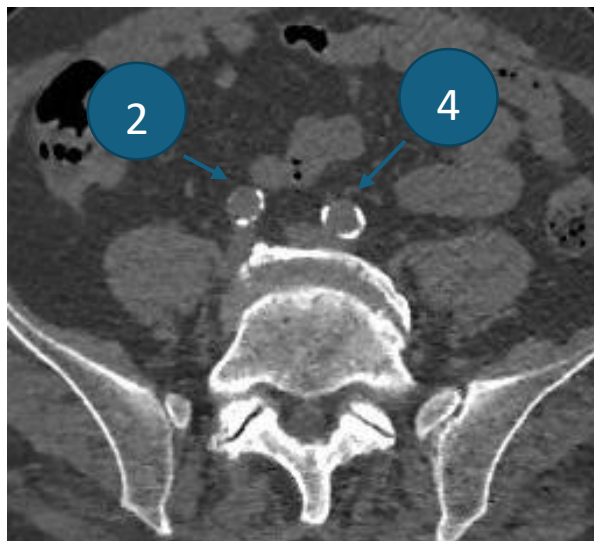
Slika 5. Prikaz bodovanja morfologije kalcifikata. CT abdomena i zdjelice, aksijalni presjek na razini obje zajedničke ilijačne arterije. Tanak linearan kalcifikat se boduje kao 1, a deblji kalcifikat kao 3.



Slika 6. Prikaz bodovanja morfologije kalcifikata. CT abdomena i zdjelice, aksijalni presjek na razini obje zajedničke ilijačne arterije. Linearan kalcifikat debljine <1 mm se boduje kao 2.



Slika 7. Prikaz bodovanja po zahvaćenosti arterijskog segmenta (opseg). CT abdomena i zdjelice, aksijalni presjek na razini obje zajedničke ilijačne arterije. Kalcifikat koji zahvaća <25% opsega arterije se boduje kao 1, onaj koji zahvaća 51-75% opsega arterije kao 3.



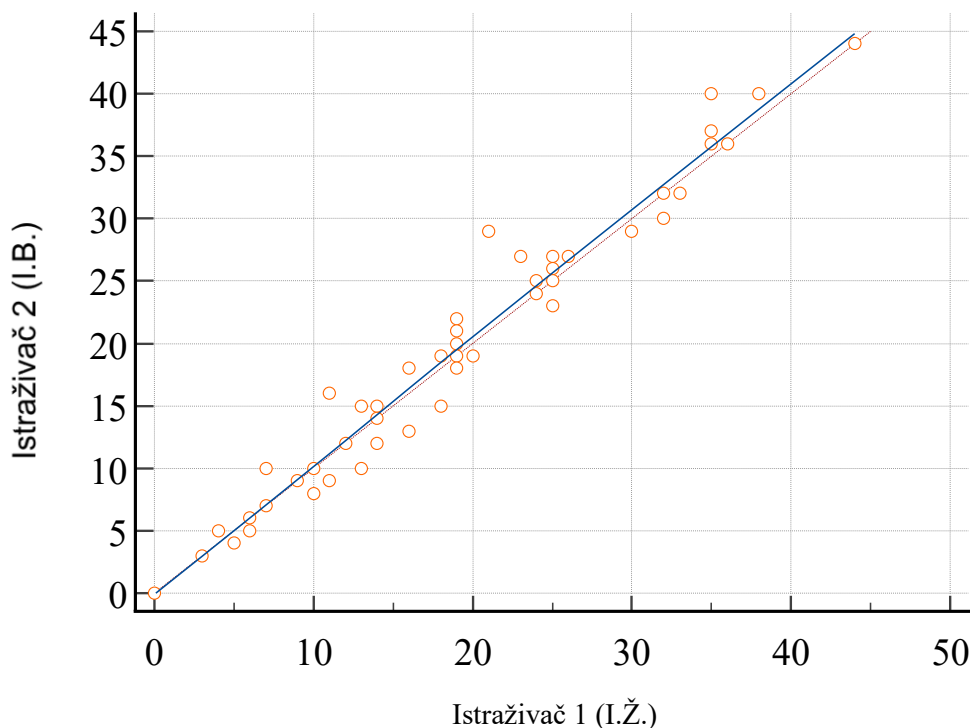
Slika 8. Prikaz bodovanja po zahvaćenosti arterijskog segmenta (opseg). CT abdomena i zdjelice, aksijalni presjek na razini obje zajedničke ilijačne arterije. Kalcifikat koji zahvaća 26-50% arterije se boduje kao 2, onaj koji zahvaća >75% opsega arterije kao 4.

Kalcifikacijski zbroj za pojedinačni arterijski segment se kreće od 0, kada nema kalcifikata do najviše 11 kada su kalcifikati najopsežniji po sva tri kriterija. Kalcifikacijski zbroj smo određivali samo za arterijski segment koji je korišten za arterijsku anastomozu kod transplantacije bubrega. Potom je izračunat pelvični kalcifikacijski zbroj (PKZ), kao ukupan zbroj za sva četiri arterijska segmenta čiji je mogući raspon od 0-44. Pacijenti s PKZ 0 nemaju kalcifikacije niti na jednom od 4 arterijska segmenta, a oni s PKZ 44 imaju opsežne kalcifikacije na sva 4 arterijska segmenta.

Podudarnost istraživača u procjeni kalcificiranosti ilijačnih arterija

Dva različita istraživača, istraživač 1, specijalist radiologije sa višegodišnjim iskustvom u uroradiologiji i istraživač 2, specijalizant treće godine radiologije su neovisno analizirali prisustvo i opsežnost kalcifikacija na ilijačnim arterijama te izračunali pelvični kalcifikacijski zbroj. Izračunata je pouzdanost i povezanost njihovih mjerenja ICC (engl. *interclass correlation coefficient*). S obzirom na to da je povezanost bila

izvrсна, $r = 0,989$ (95% CI 0,984 do 0,993), odlučeno je da se u obradu podataka uključe procjene glavnog istraživača (I.Ž.) (slika 9).



Slika 9. Povezanost procjena istraživača 1 (I.Ž.) i istraživača 2 (I.B.) u određivanju kalcificiranosti ilijačnih arterija (dijagram raspršenosti).

Kod svih ispitanika je na dan transplantacije uzet serum za analizu razine biljega koštane pregradnje. U laboratoriju KBC Rijeka određene su vrijednosti PTH, izražene u pmol/l, kalcija i fosfata izražene u mmol/l. Potom su iz istog serumskog uzorka u laboratoriju Zavoda za anatomiju, Medicinskog fakulteta u Rijeci određene razine OPG, izmjerene u ng/ml, RANKL izmjerene u pg/ml, i MGBP izmjerene u ng/ml.

Bubrežna presađba je učinjena u ilijačnu jamu. U pravilu je desni bubrež postavljen u lijevu ilijačnu jamu i obrnuto, a sve s ciljem da nakapnica transplantiranog bubrega postane najpovršnija struktura. U bolesnika u kojih to nije bilo moguće učiniti (izrazite kalcifikacije ilijačnih krvnih žila, prisutan transplantat od prije) bubrež je transplantiran na istu stranu tzv. „upside-down“ tehnikom. Ovisno o kalcificiranosti krvnih žila ili položaju presatka renalna arterija je anastomozirana na vanjsku ilijačnu arteriju (97,4 %), ili na zajedničku

ilijačnu arteriju (2,6 %). Renalna vena je u pravilu anastomozirana na vanjsku ilijačnu venu. Ureter je implantiran u mokraćni mjehur ekstravezikalnom metodom po metodi Lich-Gregoire. U svih bolesnika je radi zaštite ureterovezikalne anastomoze intraoperativno postavljena JJ ureteralnu endoprotezu koja je cistoskopski uklonjena 4-6 tjedana nakon operacije.

Od demografskih i kliničkih podataka analizirali smo: dob i spol bolesnika, indeks tjelesne mase (IMT) te značajne komorbiditete koji uključuju: šećernu bolest, arterijsku hipertenziju, hiperlipidemiju i hiperparatireoidizam, način nadomještanja bubrežne funkcije (PD, HD), vrijeme provedeno na dijalizi prije transplantacije, podrijetlo organa (kadaverični ili živi darivatelj), stranu na koju je transplantiran bubreg, arterijski segment korišten za anastomozu, vrijeme hladne ishemije, duljinu trajanja operacije, duljinu hospitalizacije, preživljenje presatka, preživljenje bolesnika te pojavnost velikih neželjenih srčanožilnih događaja (MACE) koje smo definirali u proširenom obliku sa sedam različitih kliničkih ishoda (nefatalni infarkt miokarda, moždani udar, kardiovaskularna smrt, nestabilna angina pectoris, periferna arterijska bolest s revaskularizacijskim procedurama, srčano zatajivanje koje je zahtjevalo hospitalizaciju te duboka venska tromboza). Bolesnike smo pratili najmanje godinu dana, a najdulje 61 mjesec. Podaci su dobiveni iz bolničkog informacijskog sustava (IBIS).

Za potrebe detaljnije statističke analize podataka istraživanja bolesnici su podijeljeni u tri skupine prema vrijednostima pelvičnog kalcifikacijskog zbroja. Skupine su određene prema 33. i 66. percentili na način da su u skupini 1 bolesnici sa vrijednostima PKZ-a manjim od 5, u skupini 2 bolesnici sa PKZ vrijednostima 5-19, a u skupini 3 bolesnici sa PKZ vrijednostima > 19 (tablica 4).

Tablica 4. Podjela ispitanika na tri skupine na osnovu pelvičnog kalcifikacijskog zbroja (N = 79)

	Kriterij podjele na 3 skupine		
Skupine	1	2	3
Percentile	0-33	33-66	66-100
Pelvični kalcifikacijski zbroj	<5	5-19	>19
N (%)	27 (34,2)	29 (36,7)	23 (29,1)
<i>P</i>	0,702		

Funkciju presatka procijenili smo temeljem laboratorijskih nalaza (urea, kreatinin) i scintigrafijom bubrega (na osnovu MAG3 klirensa) godinu dana po transplantaciji.

Isključni kriteriji su bili značajni artefakti na CT pregledu uvjetovani metalnim stranim tijelom, pomicanjem kod pregleda ili kontrakturama, a koji bi onemogućili detaljnu CT analizu morfologije i opsežnosti kalcifikata na arterijama u zdjelici, kao i ne pristanak na istraživanje. Takvih bolesnika međutim nismo imali.

Istraživanjem je osigurano poštivanje bioetičkih standarda, odnosno četiriju temeljnih bioetičkih principa (osobni integritet – autonomnost, pravednost, dobročinstvo i neškodljivost), kao i onih iz njih izvedenih (npr. privatnost, povjerenje i sl.), a u skladu s Nürnberškim kodeksom, najnovijom revizijom Helsinške deklaracije te ostalim mjerodavnim dokumentima. Svi medicinski podaci su prikupljeni u skladu s bioetičkim standardima te je osigurana privatnost (medicinska tajna) bolesnika uključenih u istraživanje i zaštita tajnosti podataka. Svaki je bolesnik upoznat s time da mu se osim uobičajenih pretraga izvadila dodatna količina venske krvi koja je poslana na daljnju analizu te je svoj pristanak na sudjelovanje u istraživanju potvrdio potpisivanjem informirane suglasnosti. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra Rijeka (KLASA 003-05/21-1/57) i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci. (KLASA: 003-08/21-01/70).

Istraživanje je registrirano na Clinical Trials platformi pod brojem protokola 3105 (Clinical Hospital Center Rijeka Protocol Record 3105, Vascular Calcifications in Kidney Transplant Recipient) odnosno oznake NCT05697458.

Troškovi izrade doktorske disertacije pokriveni su sredstvima namijenjenim sufinanciranju znanstveno-istraživačkih djelatnosti studenata poslijediplomskih sveučilišnih studija Sveučilišta u Rijeci – Prometej.

Statistička obrada podataka

Za statističku obradu podataka koristili smo program Medcalc 20.021 (Mariakerke, Belgija). Normalnost raspodjele varijabli testirana je Kolmogorov-Smirnovljevim testom.

Kvalitativne varijable (primjerice: osnovna bolest, spol, dijabetes, hipertenzija) prikazane su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Kvantitativne varijable koje su zadovoljavale parametrijske uvjete, preživljenje presatka i preživljenje bolesnika prikazane su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom dok su ostale kvantitativne varijable (primjerice: dob, ITM, preživljenje presatka, vrijeme hospitalizacije, duljina trajanja dijalize prije transplantacije) prikazane medijanom i 5-tom i 95-tom percentilom ili interkvartilnim raspršenjem (IKR). Dob je prikazana i medijanom i rasponom dobi. Učestalosti ispitivanih obilježja analizirane su hi-kvadrat testom te kada je bilo potrebno post hoc testom usporedbe proporcija.

Razlike u PKZ-u računate su Mann-Whitney U testom za dvije skupine i Kruskal-Wallisovim testom za tri ili više skupina. Zahvaćenost ilijačnih arterija kalcifikacijama ovisno o morfologiji, opsegu i duljini zahvaćenosti pojedinačnog arterijskog segmenta izračunata je hi-kvadrat testom. Razlika u medijanima kalcificiranosti pojedinih arterijskih segmenata korištenih za transplantaciju računata je Friedmanovim testom. Spearmanovim koeficijentom rang korelacije izračunate su povezanosti između PKZ-a i dobi, trajanja operacije, vremena hospitalizacije te preživljenja presatka i bolesnika.

Kruskal-Wallisovim testom izračunate su i razlike u vrijednostima GLA, RANKL i OPG-a ovisno o vrsti dijalize kojoj su bolesnici podvrgnuti.

Preživljenje presatka i preživljenje bolesnika odredili smo uz pomoć Kaplan-Meierove analize preživljenja za razdoblje od 12 i 24 mjeseci nakon transplantacije. Krivulje preživljenja izračunate su i analizirane skupno za sve bolesnike i prema skupinama PKZ-a određenim temeljem percentilnog raspršenja. Log rank test smo koristili za određivanje statističke značajnosti između različitih Kaplan-Meier-ovih krivulja. Omjer ugroženosti/opasnosti (engl. *Hazard Ratio*, HR) smo računali da odredimo vjerovatnost preživljenja bolesnika odnosno presatka s obzirom na pripadnost određenoj skupini.

Analizom ROC krivulje osjetljivosti i specifičnosti (engl. *Receiver Operating Characteristic curve*,) tj. površinom ispod te krivulje (engl. *Area under ROC curve*, AUROC) i Youdenovim indeksom utvrdili smo valjanost PKZ-a u predikciji ishoda bolesti te izračunali optimalnu graničnu/prijelomnu vrijednost PKZ-a (engl. *cut-off*) s pripadnom osjetljivošću i specifičnošću za preživljenje bolesnika i presatka unutar 12 mjeseci od transplantacije. Detekcijsku vrijednost možemo svrstati u više kategorija u ovisnosti o površini ispod ROC krivulje: 90-100% = izvrsna, 80-90% = vrlo dobra, 70-80% = dobra, 60-70% = slaba i < 60% = nezadovoljavajuća. Sve statističke vrijednosti uzete su kao značajne uz P vrijednost <0,05.

4. REZULTATI

U istraživanje je uključeno 79 bolesnika u kojih je na Klinici za urologiju, Kliničkog bolničkog centra u Rijeci učinjena transplantacija bubrega u razdoblju od - do

Demografska i klinička obilježja ispitanika i vrijednosti PKZ

U tablici 5A i 5B. prikazane su obilježja ispitanika i vrijednosti PKZ-a za pojedine demografske i kliničke osobine ispitanika.

Medijan dobi ispitanika bio je 59 godina, najmlađi je ispitanik imao 16, a najstariji 76 godina. Većina ispitanika bili su muškarci (63,3%). Medijan ITM -e je bio 26 kg/m², dijalize 24 mjeseca, hladne ishemije 910 minuta, a trajanja operacije 180 minuta.

Najčešći uzroci završnog stadija bubrežnog zatajenja bili su kronični glomerulonefritis, nefroangioskleroza, policistična bolest bubrega i šećerna bolest. Manje zastupljene ostale bolesti uključivale su kongenitalnu hipoplaziju oba bubrega, koraliformnu nefrolitijazu obostrano, Wegenerovu granulomatozu, hemolitičko-uremijski sindrom, neurogeni mokraćni mjehur, Tetralogiju Fallot, endemsku nefropatiju, opstruktivnu uropatiju, trombotičku trombocitopeničnu purpuru i refluksnu nefropatiju. Kod osam bolesnika se radilo o retransplantaciji.

U jedanaest bolesnika je učinjena ipsilateralna transplantacija. Uzroci ipsilateralne transplantacije bili su: izrazite kalcifikacije ilijačnih arterija na kontralateralnoj strani dokazane CT-om (3 bolesnika), policistična bolest bubrega (2 bolesnika), retransplantacija (2 bolesnika), krvne žile šireg promjera (2 bolesnika), operacija na kontralateralnoj vanjskoj ilijačnoj arteriji zbog jatrogene ozljede prilikom bubrežne denervacije (1 bolesnik) te stanje po kolocistoplastici (1 bolesnik).

Bez ranih komplikacija bilo je 46,2 % bolesnika, a njih 25,7 % je imalo neku od uroloških, vaskularnih ili infektivnih komplikacija. Ostale rane komplikacije (28,1 %) uključivale su odgođenu funkcija presatka (4 bolesnika), anemiju s nadoknadom krvi (13 bolesnika), limfocelu (3 bolesnika), laparocelu (1 bolesnik) i krvarenje iz potkožja (1 bolesnik).

Kasne komplikacije su se javile u samo četiri (5,1 %) bolesnika, a uključivale su retroperitonealni apsces (nakon 12 mjeseci), hidronefrozu (nakon 12 mjeseci), bakterijski endokarditis s vegetacijama na valvulama te septičkim embolusima (nakon 6 mjeseci) i stenozu vezikoureteralne anastomoze (nakon 6 mjeseci). Osim bakterijskog endokarditisa koji je liječen antibioticima sve ostale kasne komplikacije su uspješno liječene kirurški.

MACE je u prvoj godini po transplantaciji dijagnosticiran u 15 bolesnika. Najčešća je bila angina pectoris (5 bolesnika), periferna arterijska bolest (4 bolesnika), akutizacija kroničnog srčanog zatajenja koja je

zahtijevala hospitalizaciju (2 bolesnika), duboka venska tromboza (2 bolesnika) te u po jednog bolesnika moždani udar i srčani infarkt.

Unutar prve godine došlo je do gubitka funkcije transplantata u 6 bolesnika, a uzroci su bili: pseudoaneurizma vanjske ilijačne arterije (1 bolesnik), urinarna fistula s jatrogenom ozljedom renalne arterije prilikom operacije (1 bolesnik), a četiri bolesnika su umrli s funkcionirajućim prestakom. Uzrok smrti je bila sepsa u jednog bolesnika, a troje bolesnika je iznenada umrlo kod kuće. Svi umrli bolesnici su imali funkcionirajući presadak.

Medijan vrijednosti PKZ-a iznosio je 12, s rasponom od 0 do 44. PKZ se statistički značajno razlikovao ovisno o dobi, postojanju hipertenzije, šećerne bolesti, hiperlipidemije i vrsti osnovne bolesti koja je bila uzrokom bubrežnog zatajenja. Značajno više vrijednosti PKZ-a imali su bolesnici stariji od 55 godina, bolesnici s hipertenzijom, šećernom bolesti i hiperlipidemijom. Vrijednosti PKZ-a bile su statistički značajno veće u bolesnika kod kojih su uzrok zatajenja bubrega bile šećerna bolest i nefroangioskleroza ($P<0,05$). Nadalje, utvrđeno je da nije bilo statistički značajne razlike u vrijednostima PKZ-a obzirom na spol, postojanje hiperparatireoidizma, vrstu dijalize, stranu na kojoj je učinjena transplantacija te prisustvo ranih komplikacija (svi $P>0,05$). U troje bolesnika u kojih je učinjena ipsilateralna transplantacija zbog izrazite kalcifiranosti ilijačnih arterija na kontralateralnoj strani PKZ je bio 25, 38 i 44.

Tablica 5A. Demografske i kliničke osobine bolesnika prikazane uz pripadajući pelvični kalcifikacijski zbroj

Demografske i kliničke osobine pacijenata				Pelvični kalcifikacijski zbroj	
	N	%	<i>P</i>	Medijan (5-95 percentila)	<i>P</i>
Dob					
≤55	36	45,5	0,428	3 (0-21,8)	<0,001
>55	43	54,5		19 (0-36,7)	
Spol					
Žensko	29	36,7	0,018	12,5 (0-33,1)	0,354
Muško	50	63,3		10 (0-36)	
Hipertenzija					
Da	68	86,1	<0,001	13,5 (0-35)	0,017

Ne	11	13,9		4 (0-18,9)	
Šećerna bolest					
Da	25	31,6	0,001	24 (0-39,5)	<0,001
Ne	54	68,4		6 (0-25,8)	
Hiperlipidemija					
Da	27	34,2	0,005	19 (3,85-37,2)	<0,001
Ne	52	65,8		6 (0-32,9)	
Hiperparatireoidizam					
Da	76	96,2	<0,001	11,5 (0-35)	0,747
Ne	3	3,8		18 (0-33)	
Osnovna bolest					
Šećerna bolest	9	11.4%	0,017	24 (0-33)	0,001*
Glomerulonefritis	26	32.9%		10 (0-35,6)	
Nefroangioskleroza	16	20.3%		25 (1,8-41,3)	
Policistična bolest bubrega	10	12.7%		5,5 (0,36)	
Ostalo	18	22.8%		3,5 (0-29,2)	
Vrsta dijalize					
Hemodijaliza	52	65,8	<0,001	10,5 (0-36)	0,163
Peritonejska dijaliza	19	24,1		13 (0-36,6)	
Bez dijalize	8	10,1		19,5 (5-32)	
Donorska država					
Hrvatska	44	55,7	0,311	13,5 (0-36,6)	0,592
Druge zemlje Eurotransplanta	35	44,3		11 (0-34,5)	
Vrsta donora					
Kadaverični	76	96,2	<0,001	12,5 (0-35)	0,450
Živi	3	3,9		12	
Transplantacija					
Prva	71	89,8	<0,001	13 (0-35)	0,051
Druga	8	10,2		1,5 (0-22)	

Strana implantacije					
Desni bubreg na lijevu stranu	30	38	<0,001	13 (0-35)	0,170
Lijevi bubreg na desnu stranu	38	48,3		14 (0-30,2)	
Desni bubreg na desnu stranu	8	10,2		3 (0-38)	
Lijevi bubreg na lijevu stranu	3	3,8		6 (0-44)	
Rane komplikacije					
Bez	36	46,2	<0,001	11,5 (0-34,1)	0,888
Vaskularne	10	12,8		4,5 (0-35)	
Urološke	2	2,6		17,5 (11-24)	
Infektivne	8	10,2		16,5 (0-26)	
Ostale	22	28,1		12 (0-39,2)	
MACE					
Da	15	19	<0,001	19 (0-35)	0,128
Ne	64	81		10 (0-35,3)	

MACE - veliki neželjeni kardiovaskularni događaj

*Dunn post hoc analiza pacijenti s dijabetesom melitusom imali su statistički značajno veći PKZ u odnosu na pacijente s ostalim bolestima ($P<0,05$); pacijenti sa nefroangiosklerozom imali su statistički značajno veći PKZ u odnosu na pacijente s ostalim bolestima ($P<0,05$).

Tablica 5B. Demografske i kliničke osobine bolesnika

	N	Medijan	5-95 percentila
Indeks tjelesne mase	79	26	19-33
Trajanje dijalize u mjesecima	79	24	0-88
Hladna ishemija u minutama	79	910	222-1490
Trajanje operacije u minutama	79	180	115-235
Duljina hospitalizacije	79	14	9-40,55

Medijan standardnih biljega koštane pregradnje prije operacije je bio unutar referentnih vrijednosti osim PTH (tablica 6).

Tablica 6. Vrijednosti standardnih biljega koštane pregradnje prije transplantacije

Standardni biljezi koštane pregradnje (mjerne jedinice)	N	Medijan	5-95 percentila	Referentne vrijednosti
Kalcij (mmol/l)	79	2,3	2–2,7	2,14 – 2,53
Fosfati (mmol/l)	79	0,87	0,43-2,35	0,79 -1,42
Alkalna fosfataza (IU/l)	79	78	38-165	60-142
PTH (pmol/l)	79	16,79	6,26-54	1,6-6,9
MGBP (ng/ml)	69	1647	333-6350	/
OPG (ng/ml)	76	3,49	0,73-14,77	/
RANKL (pg/ml)	76	156	56-604	/

PTH – paratireoidni hormon, MGBP- matriks Gla- bogati protein, OPG- osteoprotegerin, RANKL- aktivator receptora NF-κB liganda

Pokazatelji bubrežne funkcije nakon godinu dana od transplantacije su nam pokazali da je ista bila veoma dobra (tablica 7).

Tablica 7. Pokazatelji bubrežne funkcije godinu dana po transplantaciji

Laboratorijski pokazatelji (mjerne jedinice)	N	Medijan	5-95 percentila	Referentne vrijednosti
Urea (mmol/l)	79	8,25	4,58 – 14,7	2,8-8,3
Kreatinin (μmol/l)	79	114,5	75-183	64-104
Klirens MAG 3 (ml/min/1,73 m ²)	39	158	67-276	>200

Također smo ispitali indeks tjelesne mase čiji je medijan iznosio 26 (5-ta - 95-ta percentila: 19,4-33,3). Obzirom da su referentne vrijednosti 18,5 do 24,9, indeks tjelesne mase bio je iznad granica referentnih vrijednosti.

Procjena kalcifikacija na ilijačnim arterijama je kod većine bolesnika učinjena na nativnom CT pregledu abdomena i zdjelice (CT bez primjene kontrasta) dok je kod manjeg broja analiza učinjena na postkontrastnom CT pregledu (57 vs 22), što je prikazano u tablici 8.

Tablica 8. Vrsta CT pregleda koja je korištena za određivanje kalcificiranosti ilijačnih arterija

Vrsta CT pregleda	N	%
Nativni CT abdomena i zdjelice	57	72,2
Postkontrastni CT abdomena i zdjelice	22	27,8
P	<0,001	

Ovisno o vrsti dijalize kojoj su bolesnici bili podvrgnuti nije utvrđena značajna razlika u razinama MGBP i RANKL (svi $P > 0,050$) dok je značajna razlika utvrđena u razinama OPG-a (tablica 9). Post hoc analizom je utvrđeno da su bolesnici na HD imali značajno veće vrijednosti OPG-a u odnosu na bolesnike koji su bili na PD (4,09 vs 1,86, $P < 0,050$).

Tablica 9. Vrijednosti MGBP, RANKL i OPG u ovisnosti o vrsti dijalize

	N	MGBP N=69		N	RANKL N=76		n	OPG N=76	
Vrsta dijalize		Median (IKR*)	P		Median (IKR*)	P		Median (IKR*)	P
Hemodijaliza	45	1831 (979-3377)	0,104	50	167 (123-314)	0,059	50	4,09 (2,43-8,4)	0,021**
Peritonejska dijaliza	16	1275 (631-1966)		18	109 (92-168)		18	1,86 (1,27-3,57)	

Bez dijalize	8	2071 (780-3792)		8	128 (105-266)		8	3,87 (2,5-7,66)	
--------------	---	--------------------	--	---	------------------	--	---	--------------------	--

*IKR = Interkvartilno raspršenje, MGBP- Matriks Gla- bogati protein, OPG- osteoprotegerin, RANKL- aktivator receptora NF- κ B liganda

**Post-hoc Dunn test, pacijenti podvrgnuti HD dijalizi imali značajno veće vrijednosti OPG u odnosu na pacijente koji su bili podvrgnuti PD dijalizi ($P < 0,05$).

Kalcificiranost pojedinačnih arterijskih segmenata

Ukupno gledano kalcifikacije su bile prisutne u barem jednom arterijskom segmentu u 61/79 bolesnika (77,2 %). Osobine arterijskih segmenata korištenih u istraživanju, zavisno o prisustvu kalcifikata, njihovoj morfologiji, opsegu i dužini zahvaćenosti pojedinačnog arterijskog segmenta prikazane su u tablicama 10 i 11. Vidljivo je da su zajedničke ilijačne arterije kalcificirane više od vanjskih te da je kalcificiranost veća na desnoj strani.

Tablica 10. Zahvaćenost ilijačnih arterija s kalcifikacijama ovisno o morfologiji, opsegu i dužini zahvaćenosti pojedinačnog arterijskog segmenta.

	ARTERIJSKI SEGMENT			
	Desna zajednička ilijačna arterija	Lijeva zajednička ilijačna arterija	Desna vanjska ilijačna arterija	Lijeva vanjska ilijačna arterija
	N (%)			
Morfologija				
0	20 (25,3)	27 (34,2)	54 (68,4)	59 (74,7)
1	12 (15,2)	10 (12,7)	8 (10,1)	9 (11,4)
2	6 (7,6)	10 (12,7)	4 (5,1)	1 (1,3)
3	41 (51,9)	32 (40,5)	13 (16,5)	10 (12,7)
P	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Opseg				
0	20 (25,3)	27 (34,2)	54 (68,4)	58 (73,4)
1	25 (31,6)	19 (24,1)	13 (16,5)	12 (15,2)
2	11 (13,9)	12 (15,2)	7 (8,9)	5 (6,3)

3	13 (16,5)	12 (15,2)	3 (3,8)	3 (3,8)
4	10 (12,7)	9 (11,4)	2 (2,5)	1 (1,3)
<i>P</i>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Dužina				
0	20 (25,3)	27 (34,2)	54 (68,4)	58 (73,4)
1	19 (24,1)	17 (21,5)	15 (19,0)	14 (17,7)
2	5 (6,3)	5 (6,3)	5 (6,3)	2 (2,5)
3	4 (5,1)	5 (6,3)	3 (3,8)	1 (1,3)
4	31 (39,2)	25 (31,6)	2 (2,5)	4 (5,1)
<i>P</i>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
<i>Ukupno kalcifikaci ja</i>	59 (75)	52 (65,8)	25 (31,6)	21 (26,6)

Morfologija: (0 – nema kalcifikata, 1-tanki linearni kalcifikati, debljine <1 mm, 2- linearni kalcifikati debljine do 2 mm, 3- kalcifikati deblji od 2 mm koji se konveksno izbočuju u lumen arterije), Opseg: 0-nema kalcifikata, 1- do 25 %, 2- 26-50 %, 3-51-75 %, 4- >75 %, Dužina: 0-nema kalcifikata, 1- do 25 %, 2- 26-50 %, 3- 51-75 %, 4- >75 %

Tablica 11. Kalcificiranost ilijačnih arterija ovisno o morfologiji, opsegu i dužini zahvaćenosti pojedinačnog arterijskog segmenta

Arterijski segment N=79	Učestalost kalcifikacija N (%)	Zahvaćenosti pojedinog arterijskog segmenta kalcifikacijama		
		Morfologija	Opseg	Duljina
		Medijan (5-95 percentila)		
Desna zajednička ilijačna arterija	59 (74,7)	3 (0-3)	0 (0-3)	2 (0-4)
Lijeva zajednička ilijačna arterija	52 (65,8)	2 (0-3)	1 (0-4)	1 (0-4)
Desna vanjska ilijačna arterija	25 (31,6)	0 (0-3)	1 (0-4)	0 (0-3)

Lijeva vanjska ilijačna arterija	21 (26,6)	0 (0-3)	0 (0-2,6)	0 (0-3,6)
----------------------------------	-----------	---------	-----------	-----------

Nadalje, izračunati su podaci za kalcifikacije na arterijskom segmentu koji je korišten za transplantaciju (tablica 12). Za transplantaciju su statistički značajno više korištene desna i lijeva vanjska ilijačna arterija u odnosu na desnu i lijevu zajedničku ilijačnu arteriju ($P < 0,001$). Također je utvrđeno da su se svi arterijski segmenti međusobno statistički značajno razlikovali po učestalosti kalcifikata (svi $P < 0,001$), osim desne vanjska ilijačne arterije i lijeve vanjske ilijačne arterije koje su imale podjednake učestalosti kalcifikata.

Tablica 12. Arterijski segment korišten za transplantaciju i kalcifikacijski zbroj u transplantiranih bolesnika

Arterijski segment korišten za transplantaciju N=79				Kalcifikacijski zbroj pojedinačnog arterijskog segmenta korištenog za transplantaciju	
Arterijski segment	N	%	P	Medijan (5-95 percentila)	P
Desna zajednička ilijačna arterija	1	1,3	<0,001	5 (0-11)	<0,001*
Lijeva zajednička ilijačna arterija	1	1,3		4 (0-11)	
Desna vanjska ilijačna arterija	46	58,2		0 (0-8,1)	
Lijeva vanjska ilijačna arterija	31	39,2		0 (0-7,55)	

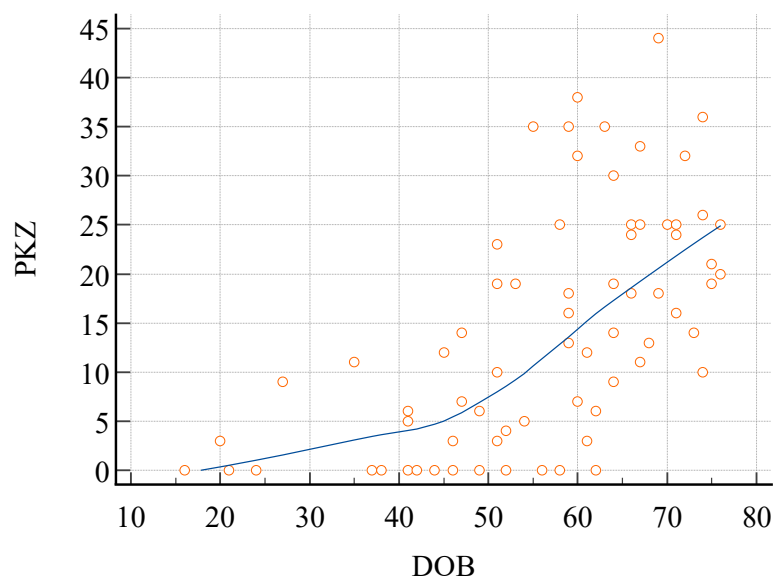
*Friedmanovim testom utvrđeno da su se svi arterijski segmenti međusobno statistički značajno razlikovali po učestalosti kalcifikacija, osim desne vanjska ilijačne arterije i lijeve vanjske ilijačne arterije koje su imale podjednake učestalosti kalcifikacija

Povezanost PKZ-a i kliničkih parametara

Spearmanovim koeficijentom rang korelacije izračunate su povezanosti PKZ-a s dobi, trajanjem dijalize, trajanjem operacije, duljinom hospitalizacije, preživljenjem presatka, preživljenjem bolesnika te MACE (tablica 13). Ispitivanje povezanosti PKZ s određenim kliničkim parametrima pokazala je kako ne postoji njihova povezanost osim s dobi (tablica 13 i slika 10). Vidljivo je da PKZ raste s dobi ($r_s = 0,69$, $P < 0,001$).

Tablica 13. Povezanosti između pelvičnog kalcifikacijskog zbroja i kliničkih obilježja

Klinički parametri	Pelvični kalcifikacijski zbroj – Spearmanova rang korelacija	
	r_s	P
Dob	0,69	<0,001
Trajanje dijalize	0,17	0,123
Trajanje operacije	0,20	0,079
Dani hospitalizacije	-0,09	0,445
Preživljenje presatka	-0,18	0,116
Preživljenje bolesnika	-0,16	0,147
MACE	0,17	0,129



Slika 10. Dijagram raspršenosti prikazuje povezanost dobi i pelvičnog kalcifikacijskog zbroja
Ispitivanje povezanosti PKZ-a s blijezima koštane pregradnje pokazala je kako ne postoji njihova povezanost (tablica 14).

Tablica 14. Povezanost između pelvičnog kalcifikacijskog zbroja i biljega koštane pregradnje

Biljezi koštane pregradnje (mjerne jedinice)	Pelvični kalcifikacijski zbroj – Spearmanova rang korelacija	
	r_s	P
PTH (pmol/L)	-0,005	0,963
Kalcij (mmol/L)	-0,15	0,200
Fosfati (mmol/L)	0,04	0,706
Alkalna fosfataza	0,08	0,485
MGBP (ng/ml)	-0,03	0,785
RANKL (pg/ml)	-0,006	0,956
OPG (ng/ml)	0,028	0,809

PTH – paratireoidni hormon, MGBP- matriks Gla- bogati protein, OPG- osteoprotegerin, RANKL- aktivator receptora NF- κ B liganda

Ispitivanje povezanosti PKZ-a s funkcijom presatka godinu dana nakon transplantacije pokazala je kako ne postoji njihova povezanost (tablica 15).

Tablica 15. Povezanost između pelvičnog kalcifikacijskog zbroja i funkcije presatka godinu dana po transplantaciji

Parametri bubrežne funkcije	Pelvični kalcifikacijski zbroj – Spearmanova rang korelacija	
	r_s	P
Klirens MAG 3 (ml/min/1,73 m ²)	0,043	0,795
Urea (mmol/l)	0,187	0,111
Kreatinin (μ mol/l)	-0,039	0,740

U tablici 16. prikazana je povezanost biljega koštane pregradnje s funkcijom presatka godinu dana po transplantaciji, jednogodišnjim preživljenjem presatka i bolesnika te pojavnošću velikih kardiovaskularnih događaja (MACE). Utvrđene su statistički značajne lagane povezanosti između razina kalcija i kreatinina ($r=0,24$; $P=0,039$), razine kalcija i preživljenja presatka ($r=-0,22$; $P=0,049$) i razine kalcija i preživljenja bolesnika ($r=-0,24$, $P=0,037$). Veća razina kalcija je povezana sa višim vrijednostima kreatinina te manjom

vjerojatnošću jednogodišnjeg preživljenja presatka i bolesnika. Nadalje, utvrđene su statistički značajne povezanosti između razina fosfata i MAG 3 klirensa ($r=-0,41$; $P=0,009$), te lagane povezanosti razine fosfata i preživljenja presatka ($r=0,34$, $P=0,002$) i razine fosfata i preživljenja bolesnika ($r=0,38$, $P<0,001$). Što su razine fosfata veće, manja je razina MAG 3 klirensa. Kod većih razina fosfata povećava se vjerojatnost preživljenja presadaka i bolesnika. Ostale istražene povezanosti nisu bile statistički značajne (svi $P>0,05$).

Tablica 16. Povezanost biljega koštane pregradnje s funkcijom presatka nakon godine dana, jednogodišnjim preživljenjem presatka i bolesnika te pojavnnošću velikih kardiovaskularnih događaja (MACE).

Biljezi koštane pregradnje	N=79	Kreatinin	MAG 3 klirens	MACE	Preživljenje presatka	Preživljenje bolesnika
PTH (pmol/L)	r	0,010	-0,218	-0,173	0,160	0,146
	P	0,931	0,183	0,128	0,159	0,198
Kalcij (mmol/L)	r	0,241	-0,025	0,168	-0,222	-0,235
	P	0,039	0,877	0,139	0,049	0,037
Fosfati (mmol/l)	r	-0,036	-0,415	-0,045	0,341	0,376
	P	0,762	0,009	0,692	0,002	<0,001
Alkalna fosfataza (IU/l)	r	-0,002	0,059	0,074	-0,130	-0,174
	P	0,984	0,719	0,515	0,254	0,124
	N=69					
MGBP (ng/ml)	r	0,096	-0,148	0,069	0,115	0,137
	P	0,450	0,404	0,574	0,347	0,261
	N=76					
RANKL (pg/ml)	r	0,187	-0,130	0,003	0,085	0,100
	P	0,119	0,444	0,979	0,463	0,389
OPG (ng/ml)	r	0,213	-0,074	0,029	-0,006	0,017
	P	0,074	0,659	0,801	0,959	0,886

PTH – paratireoidni hormon, MGBP- matriks Gla- bogati protein, OPG- osteoprotegerin, RANKL- aktivator receptora NF- κ B liganda

Demografske i kliničke osobine ispitanika grupirane u tri skupine određene prema vrijednostima PKZ-a

Nakon što su bolesnici podijeljeni u tri različite PKZ skupine pronađene su značajne razlike po određenim osobinama (tablica 17). Pronađena je značajna razlika obzirom na dob, točnije u prvoj su PKZ skupini bili značajno mlađi bolesnici nego u 2. i 3. skupini, dok su u 3. skupini bolesnici bili značajno stariji nego u 1. i 2. skupini (svi $P < 0,05$). Uzimajući u obzir popratne bolesti značajno je više bilo bolesnika s hipertenzijom ($P = 0,031$), dok je značajno manje bilo onih sa šećernom bolesti i hiperlipidemijom (sve $P < 0,05$). Većina bolesnika sa šećernom bolešću je spadala u skupinu 3 PKZ. Kada smo uzeli u obzir ostale ispitane osobine bolesnika nismo pronašli značajnu razliku među PKZ skupinama (svi $P > 0,05$).

Tablica 17. Demografske i kliničke osobine bolesnika na osnovu podjelu pelvičnog kalcifikacijskog zbroja (PKZ) na tercile.

Demografske i kliničke osobine pacijenata	PKZ skupine (tercile)			<i>P</i>
	1	2	3	
N	27	29	23	
	Medijan (5-95 percentila)			
Dob	46* (19,4–61,1)	60* (34,6–74,1)	67* (53,6–76)	<0,001*
ITM	24,7 (18,2–37,3)	25,5 (20,8–33,4)	28,6 (21,5–32,2)	0,067
Trajanje dijalize	24 (3,4–90)	24 (0–120,6)	24 (0–83,2)	0,893
Hladna ishemija u minutama	940 (121–1575)	950 (347–1438)	870 (381–1326)	0,634
Kalcij	2,35 (2–2,71)	2,29 (1,96–2,59)	2,27 (1,92–2,71)	0,240
Fosfati	0,82 (0,40–2,44)	0,87 (0,51–2,35)	0,89 (0,42–1,89)	0,740

Urea	7,5 (4,4-15)	7,6 (4,3-15)	9,4 (6-16)	0,150
Alkalna fosfataza	73 (37-139)	85 (54-166)	81 (43-170)	0,100
Paratireoidni hormon	16,34 (8-57)	19,6 (6-51)	15 (5-68)	0,468
Trajanje operacije u minutama	150 (109-213)	180 (115-232)	180 (127-251)	0,088
Kreatinin	118 (74 – 160)	111 (77 – 191)	109 (73 – 191)	0,690
n**	17	12	10	
Klirens MAG 3 **	142 (94-245)	162 (57-218)	167 (30-290)	0,224
N	27	29	23	
Preživljenje bolesnika u mjesecima	27 (12-59,3)	30 (12-61)	22 (1-53,2)	0,218
	N (%)			
Spol				
muški	18 (22,78)	16 (20,25)	16 (20,25)	0,510
ženski	9 (11,39)	13 (16,45)	7 (8,86)	
Hipertenzija				
da	20 (25,3)	25 (31,6)	23 (29,1)	0,031
ne	7 (8,86)	4 (5)	0	
Šećerna bolest				
da	2 (2,6)	9 (11,39)	14 (17,7)	<0,001
ne	25 (31,6)	20 (25,3)	9 (11,39)	
Hiperlipidemija				
da	2 (2,6)	14 (17,7)	11 (13,9)	0,002
ne	25 (31,6)	15 (18,9)	12 (15,2)	
Hiperparatireoidizam				

da	26 (32,9)	28 (35,4)	22 (27,8)	0,985
ne	1 (1,3)	1 (1,3)	1 (1,3)	
Osnovna bolest				
Šećerna bolest	1 (1,3)	2 (2,6)	6 (7,6)	0,002
Glomerulonefritis	9 (11,4)	13 (16,5)	4 (5)	
Nefroangioskleroza	1 (1,3)	6 (7,6)	9 (11,4)	
Policistična bolest bubrega	5 (6,3)	4 (5)	1 (1,3)	
Ostalo	11 (13,9)	4 (5)	3 (3,8)	
Vrsta dijalize				
Hemodijaliza	21 (26,5)	20 (25,3)	11 (13,9)	0,243
Peritonejska dijaliza	5 (6,3)	6 (7,6)	8 (10,1)	
Bez dijalize	1 (1,3)	3 (3,8)	4 (5)	
Donorska država				
Hrvatska	15 (18,9)	15 (18,9)	14 (17,7)	0,726
Druge zemlje Eurotransplanta	12 (15,2)	14 (17,7)	9 (11,4)	
Vrsta transplantata				
Kadaverični)	25 (31,6)	28 (35,4)	23 (29,1)	0,464
Živi	2 (2,6)	1 (1,3)	0	
Strana implantacije				
Desni bubreg na lijevu stranu	9 (11,4)	10 (12,6)	11 (13,9)	0,350
Lijevi bubreg na desnu stranu	12 (15,2)	17 (21,52)	9 (11,4)	
Desni bubreg na desnu stranu	5 (6,3)	1 (1,3)	2 (2,6)	
Lijevi bubreg na lijevu stranu	1 (1,3)	1 (1,3)	1 (1,3)	
Rane komplikacije				
Bez	12 (15,2)	16 (20,25)	7 (8,86)	0,551
Vaskularne	4 (5)	1 (1,3)	2 (2,6)	
Urološke	0	1 (1,3)	0	
Infektivne	1 (1,3)	0	0	

Ostale	3 (3,8)	2 (2,6)	3 (3,8)	
MACE				
Da	4 (5)	4 (5)	7 (8,86)	0,250
Ne	23 (29,1)	25 (31,6)	16 (20,25)	

MACE - veliki neželjeni kardiovaskularni događaj

* Dunn post hoc analiza pacijenti 1. skupine značajno su mlađi od pacijenata 2. i 3. skupine; pacijenti 3. skupine značajno su stariji od pacijenata 1. i 2. skupine

** broj ispitanika za klirens MAG 3 se razlikuje od ostalih skupina

Izračunati su i stupnjevi zahvaćenosti pojedinog arterijskog segmenta kalcifikatima za sve tri PKZ skupine. Za desnu i lijevu vanjsku ilijačnu arteriju je statistički značajno najviše kalcifikacija bilo u 3. skupini (svi $P < 0,001$), također i za desnu zajedničku ilijačnu arteriju statistički značajno najviše kalcifikacija bilo u 3. PKZ skupini ($P < 0,001$). Kod lijeve zajedničke ilijačne arterije statistički značajno više kalcifikacija je bilo prisutno u 2. i 3. skupini u odnosu na 1. PKZ skupinu ($P < 0,001$) (tablica 18).

Tablica 18. Učestalost kalcifikacija na pojedinačnim arterijskim segmentima prema pripadnosti skupinama pelvičnog kalcifikacijskog zbroja (PKZ).

Pojedinačni arterijski segment	PKZ skupine			<i>P</i>
	1	2	3	
N=79	27	29	23	
Prisutnost kalcifikacija na arterijama	N (%)			
Desna zajednička ilijačna arterija	8 (30)	28 (97)	23 (100)	$<0,001$
Lijeva zajednička ilijačna arterija	1 (3,7)	28 (97)	23 (100)	$<0,001$
Desna vanjska ilijačna arterija	0	5 (17)	20 (87)	$<0,001$
Lijeva vanjska ilijačna arterija	0	3 (10)	18 (78)	$<0,001$

S obzirom na to koji je arterijski segment za transplantaciju korišten, nije bilo razlike među bolesnicima podijeljenima u 3 PKZ skupine ($P=0,598$) (tablica 19). U svim skupinama je za transplantaciju najčešće korištena desna vanjska ilijačna arterija, dok je desna zajednička ilijačna arterija korištena u samo jednog bolesnika, i to skupini 2, a lijeva zajednička ilijačna arterija samo jednom u skupini 1.

Tablica 19. Arterijski segment korišten za transplantaciju i kalcifikacijski zbroj podijeljen po tercilama u transplantiranih bolesnika.

Arterijski segment korišten za transplantaciju	PKZ skupine			<i>P</i>
	1	2	3	
N	27	29	23	
	Medijan (5-ta - 95-ta percentila)			
Desna zajednička ilijačna arterija	0 (0-5)	6 (2,85-10)	10 (6,9-11)	<0,001
Lijeva zajednička ilijačna arterija	0 (0-0,45)	5 (2,85-9,05)	10 (4-11)	<0,001
Desna vanjska ilijačna arterija	0 (0-0)	0 (0-5)	5 (0-10,4)	<0,001
Lijeva vanjska ilijačna arterija	0 (0-0)	0 (0-5)	3 (0-9,7)	<0,001

Procjena kalcifikacija na ilijačnim arterijama je u većine bolesnika učinjena na nativnom CT pregledu abdomena i zdjelice u sve 3 skupine bolesnika ($P=0,074$) (tablica 20).

Tablica 20. Vrsta CT pregleda koja je korištena za određivanje kalcificiranosti ilijačnih arterija u 3 skupine bolesnika s obzirom na pelvični kalcifikacijski zbroj (PKZ).

Vrsta CT pregleda	PKZ Skupine			Ukupno
	1	2	3	N (%)
N	27	29	23	79
	N (%)			
Nativni CT abdomena i zdjelice	20 (25)	17 (21,5)	20 (25)	57 (72,2)
Postkontrastni CT abdomena i zdjelice	7 (8,9)	12 (15,2)	3 (4)	22 (27,8)
<i>P</i>	0,074			

Vrijednosti biljega koštane pregradnje se nisu razlikovale između 3 skupine bolesnika ($P=0,074$) (tablica 21).

Tablica 21. Prikaz vrijednosti biljega koštane pregradnje u 3 skupine bolesnika u ovisnosti na pelvični kalcifikacijski zbroj (PKZ).

N=79	PKZ skupine			
	1	2	3	P
n	27	29	23	
	Medijan (5-ta - 95-ta percentila)			
Kalcij (mmol/l)	2,35 (2,08-2,71)	2,29 (1,96-2,60)	2,27 (1,9-2,71)	0,240
Fosfati mmol/L	0,82 (0,40-2,44)	0,87 (0,51-2,35)	0,89 (0,42-1,89)	0,740
Alkalna fosfataza IU/l	73 (37-139)	85 (54-166)	81 (43-170)	0,099
PTH pmol/L	16,34 (8-57)	19,6 (6,09-50,7)	15,14 (5,4-68)	0,468
n	21	27	21	
MGBP (ng/ml)	1558 (346-6413)	1647 (323-7004)	1952 (306-6039)	0,958
n	25	29	22	
RANKL (pg/ml)	163 (53-630)	154 (59-533)	138 (46-591)	0,876
OPG (ng/ml)	3,4 (0,37-14,63)	4,1 (1,33-16,26)	3,52 (0,57-14,72)	0,944

PTH–paratireoidni hormon, MGBP-matriks Gla- bogati protein, OPG-osteoprotegerin, RANKL- aktivator receptora NF-κB liganda

Pokazatelji bubrežne funkcije godinu dana po transplantaciji se nisu razlikovali između tri skupine bolesnika (tablica 22.).

Tablica 22. Pokazatelji bubrežne funkcije godinu dana po transplantaciji za sve tri skupine bolesnika s obzirom na pelvični kalcifikacijski zbroj (PKZ).

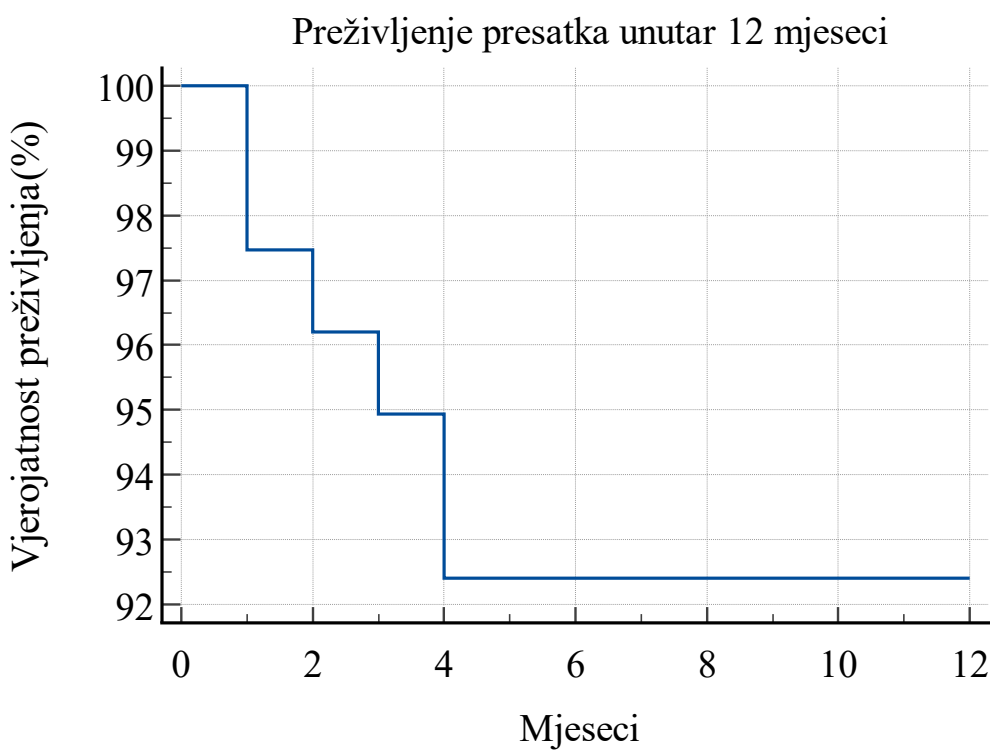
N=79	PKZ skupine			
	1	2	3	<i>P</i>
N	27	29	23	
Pokazatelji bubrežne funkcije (mjerne jedinice)	Medijani (5-ta – 95-ta percentila)			
Urea (mmol/l)	7,5 (4,4-15)	7,65 (4,3-15)	9,4 (6,05-16,29)	0,150
Kreatinin (μmol/l)	118 (74-160)	111 (77-191)	109 (73-191)	0,690
MAG 3 klirens (ml/min/1,73 m ²)	142 (94-245)	162 (57-218)	167 (30-290)	0,896

Također smo ispitali indeks tjelesne mase čiji je medijan iznosio za 1. PKZ skupinu 24,7 (5-ta - 95-ta percentila: 18,2-37,3), za 2. PKZ skupinu 25,5 (5-ta - 95-ta percentila: 20,8-33,3) i za 3. PKZ skupinu 28,6 (5-ta - 95-ta percentila: 21,5-32,2). Kruskal-Wallis testom nije utvrđena statistički značajna razlika između PKZ skupina prema indeksu tjelesne mase (ITM) ($P=0,067$).

Preživljenje presatka i bolesnika u prvih 12 mjeseci nakon transplantacije

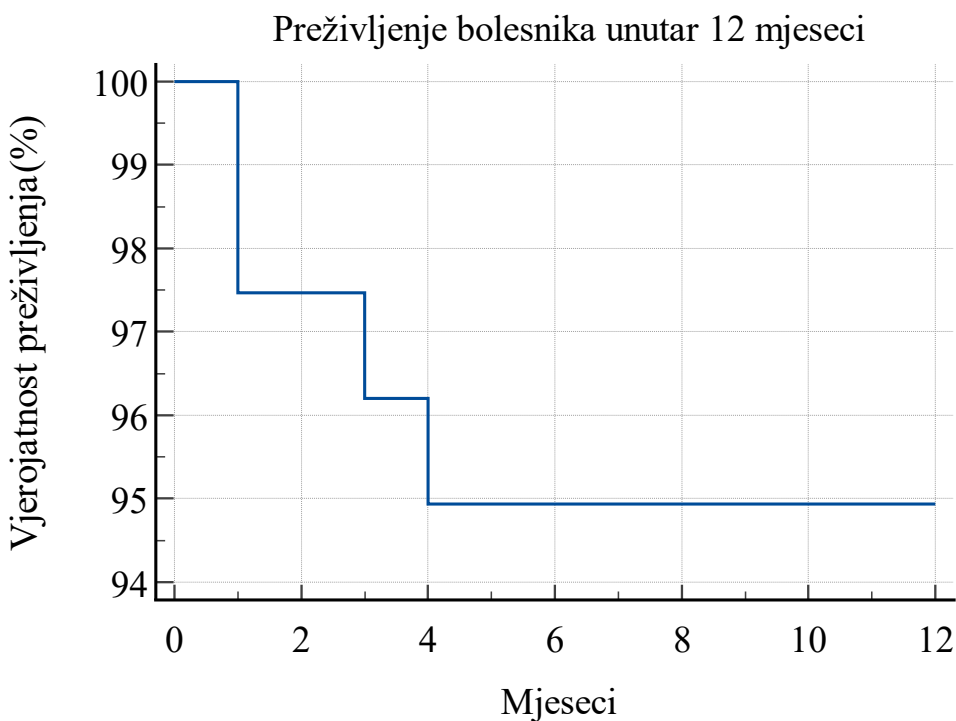
Preživljenje presatka i bolesnika nakon transplantacije praćeno je minimalno godinu dana za sve bolesnike, dok su neki bolesnici praćeni i kroz duže razdoblje (najdulje 61 mjesec).

Unutar godine dana od transplantacije u šestoro (7,6%) bolesnika je došlo do gubitka funkcije presatka dok je kod ostalih 73 (92,4%) sačuvana uredna funkcija presatka. Ukupno prosječno preživljenje presatka iznosilo je $29,13 \pm 16,4$ mjeseci (raspon 0 - 61 mjeseci). Jednogodišnje preživljenje presatka (Kaplan-Meier) iznosilo je 92,4 % (slika 11).



Slika 11. Kaplan-Meierova krivulja jednogodišnjeg preživljenja presatka nakon transplantacije bubrega (N=79)

Unutar godine dana od transplantacije bubrega umrlo je četiri (5%) bolesnika, dok ih je 75 (95%) preživjelo. Ukupno prosječno vrijeme preživljenja bolesnika iznosilo je $29,73 \pm 15,9$ mjeseci (raspon 1 - 61 mjesec). Jednogodišnje preživljenje bolesnika (Kaplan-Meier) iznosilo je 95 % (slika 12).



Slika 12. Kaplan-Meierova krivulja jednogodišnjeg preživljenja bolesnika nakon transplantacije bubrega (N = 79)

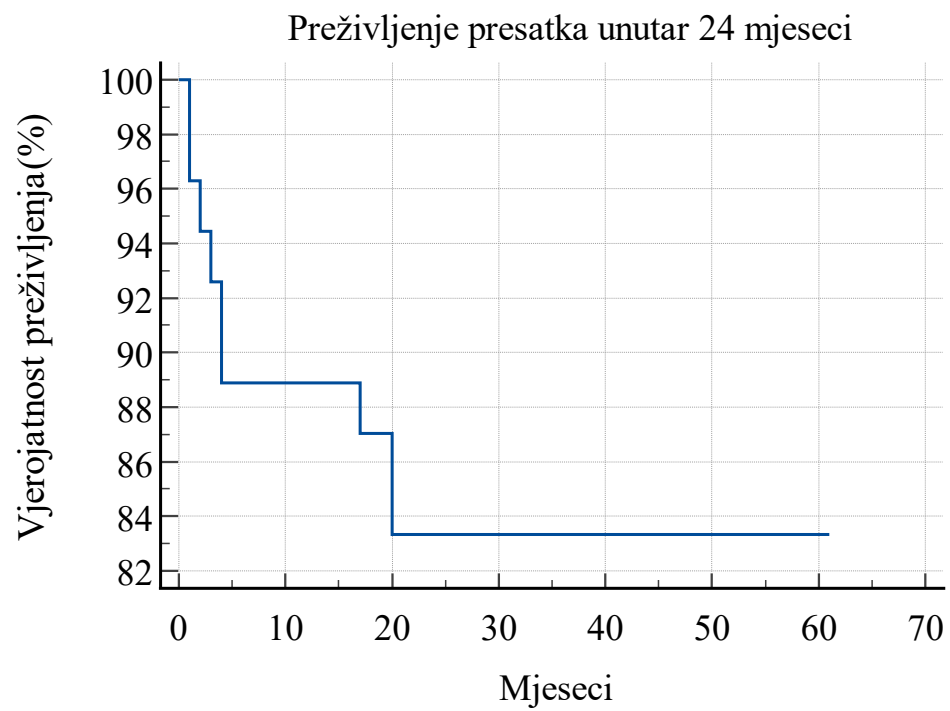
Preživljenje presatka i bolesnika 24 mjeseca nakon transplantacije

Dvogodišnje praćenje bolesnika je imalo 53 bolesnika.

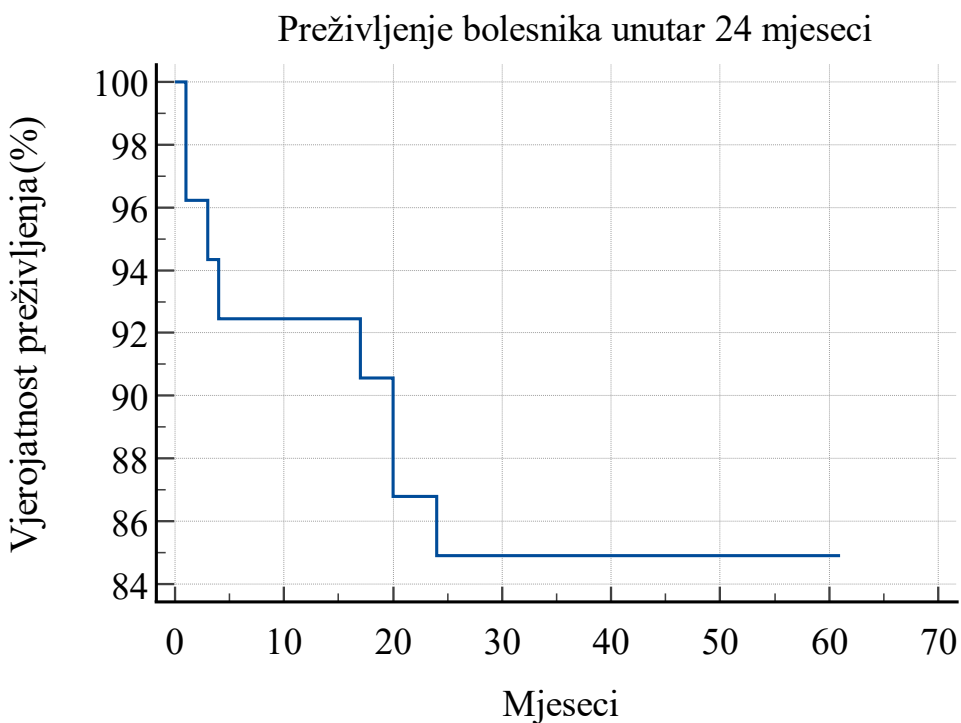
Unutar 24 mjeseci od dana transplantacije prestalo je funkcionirati devet (17 %) presadaka, dok ih je 44 (83 %) nastavilo funkcionirati. Dvogodišnje preživljenje presatka (Kaplan-Meier) iznosilo je 83 % (slika 13).

Unutar 24 mjeseci od dana transplantacije, umrlo je 8 (15 %) bolesnika, dok ih je 45 (85 %) preživjelo.

Dvogodišnje preživljenje bolesnika (Kaplan-Meier) iznosilo je 85 % (slika 14).



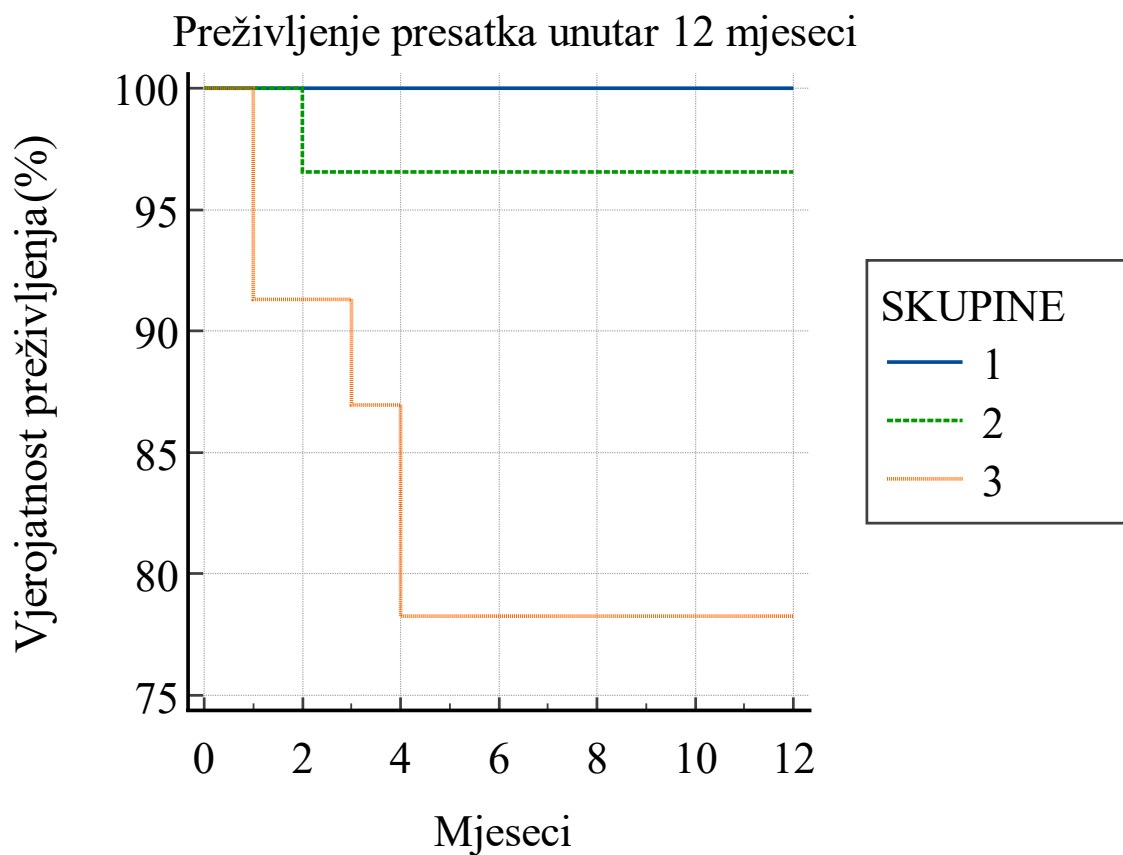
Slika 13. Kaplan-Meierova krivulja dvogodišnjeg preživljenja presatka nakon transplantacije bubrega (n = 53).



Slika 14. Kaplan-Meierova krivulja dvogodišnjeg preživljenja bolesnika nakon transplantacije bubrega (n = 53).

Preživljenje presatka i bolesnika 12 mjeseci nakon transplantacije prema PKZ skupinama

Unutar godine dana od transplantacije šest presađaka je prestalo funkcionirati, od čega njih pet iz PKZ skupine 3 i 1 iz PKZ skupine 2. Kumulativno jednogodišnje preživljenja presatka za PKZ skupinu 1 iznosila je 100 %, za skupinu 2 97 %, dok je za treću skupinu iznosila 78 % ($P=0,008$; log rank test) (slika 15 i tablica 23).

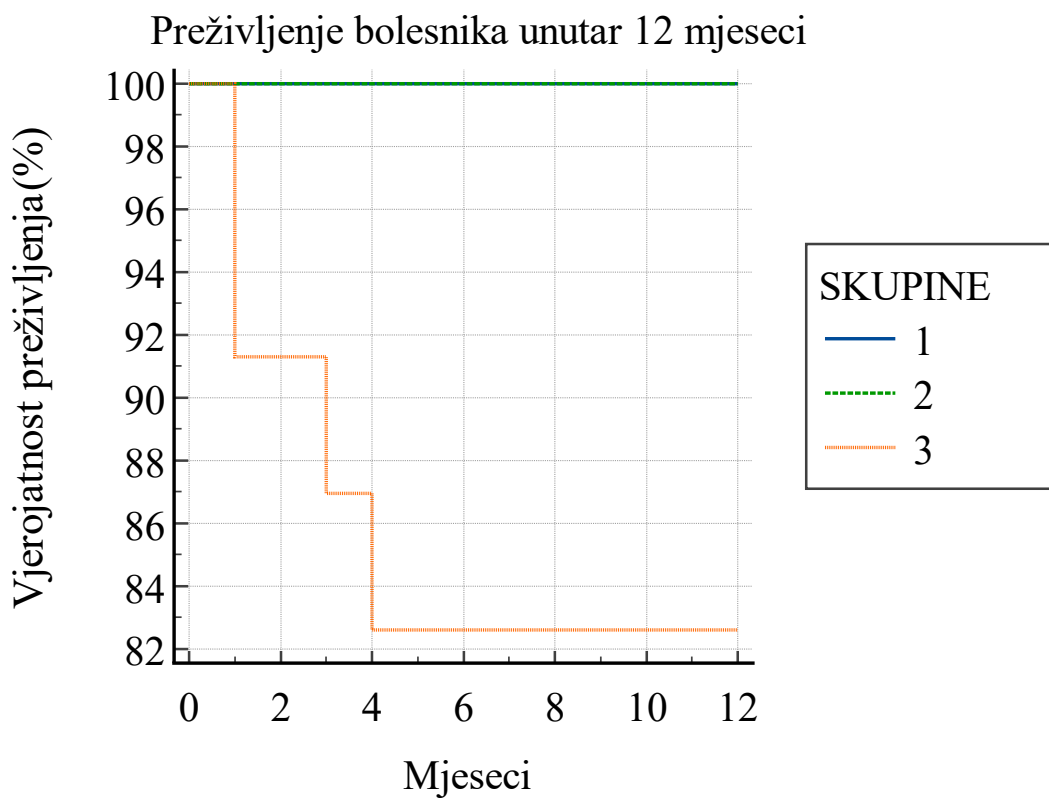


Slika 15. Kaplan-Meierove krivulje jednogodišnjeg preživljenja presatka ovisno o pripadnosti skupini pelvičnog kalcifikacijskog zbroja (N = 79)

Tablica 23. Prikaz omjera opasnosti i 95 % granica pouzdanosti za jednogodišnje preživljenje presatka ovisno o pripadnosti skupini pelvičnog kalcifikacijskog zbroja (PKZ).

PKZ Skupine	1	2	3
N	27	29	23
Omjer opasnosti (95 % granice pouzdanosti)			
1	-	-	-
2	-	-	6,69 (0,90 - 49,82)
3	-	0,15 (0,02 - 1,11)	-

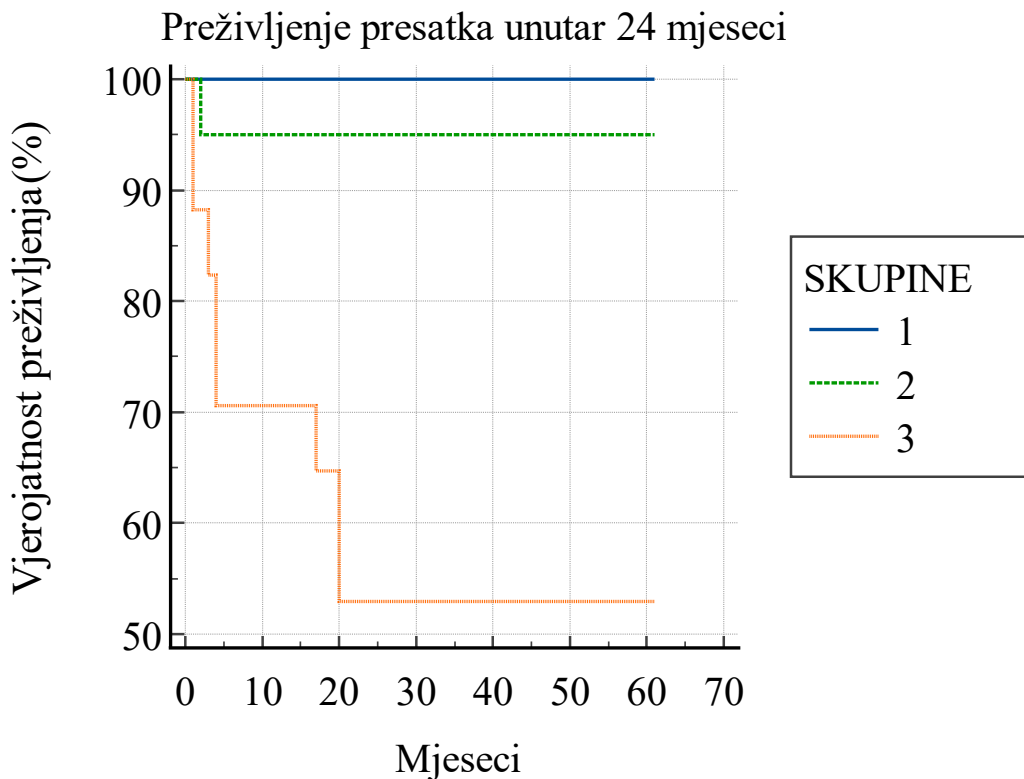
Unutar godine dana od transplantacije umrlo je 4 bolesnika, a svi su pripadali skupini 3 PKZ. Medijan vrijednosti PKZ-a za četvoricu preminulih ispitanika iznosio je 25,5 s rasponom od 21 do 35, dok je medijan preživjelih (N = 75) iznosio 11 (0 - 35) s rasponom od 0 do 44 PKZ. PKZ preživjelih ispitanika bio je statistički značajno manji u odnosu na PKZ preminulih (P = 0,016). Jednogodišnje preživljenje bolesnika skupine PKZ skupine 1 i 2 iznosilo je 100 %, dok je za treću skupinu iznosilo 83 % (P=0,006 ; log rank test) (slika 16). S obzirom na to da su svi preminuli bolesnici iz 3. skupine nije bilo moguće izračunati omjer ugroženosti/opasnosti.



Slika 16. Kaplan-Meierove krivulje jednogodišnjeg preživljenja bolesnika ovisno o pripadnosti skupini pelvičnog kalcifikacijskog zbroja (N = 79)

Preživljenje presatka i bolesnika 24 mjeseci nakon transplantacije prema skupinama određenim PKZ-om

Unutar 2 godine od transplantacije praćeno je 53 bolesnika kod kojih je ukupno 9 presađaka prestalo s funkcijom, od čega ih je 8 bilo iz PKZ skupine 3, a 1 iz PKZ skupine 2. Kumulativno dvogodišnje preživljenje presatka za PKZ skupinu 1 iznosila je 100 %, za skupinu 2 95 %, dok je za treću skupinu iznosilo 53%) ($P < 0,001$; log rank test) (slika 17 i tablica 24).



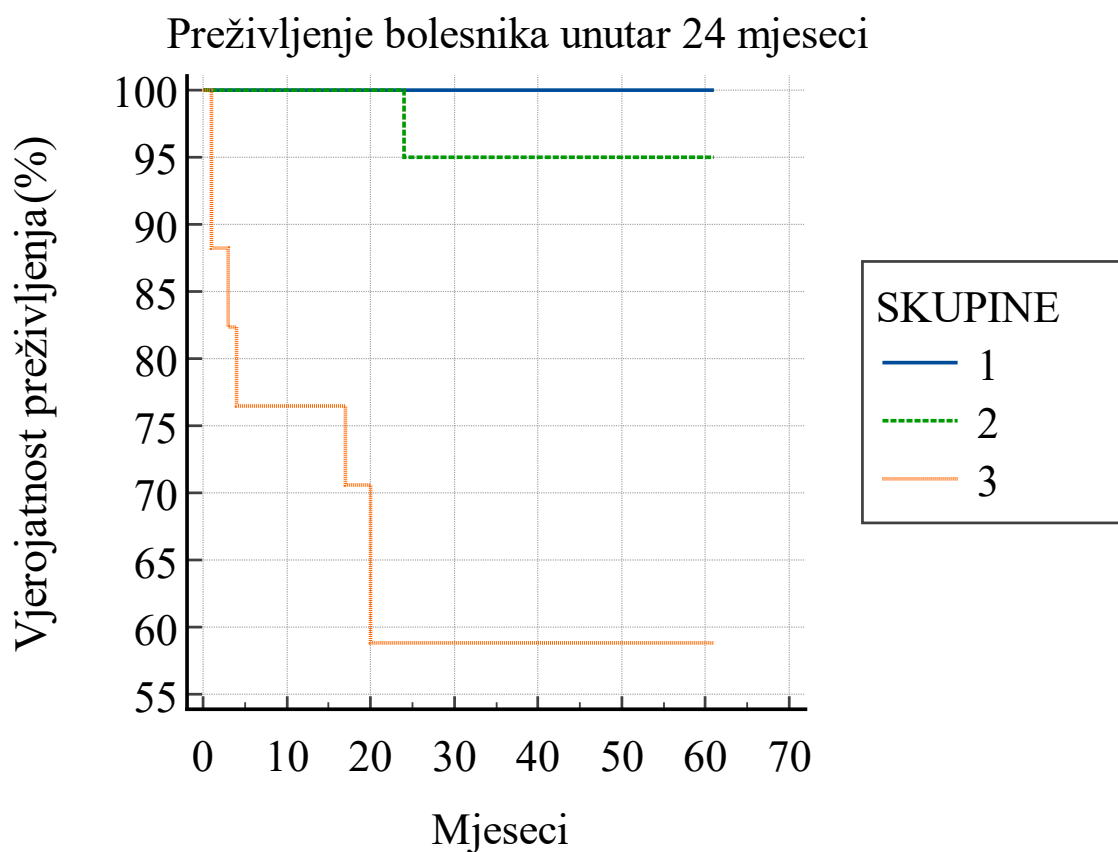
Slika 17. Kaplan-Meierove krivulje dvogodišnjeg preživljenja presatka ovisno o pripadnosti skupini pelvičnog kalcifikacijskog zbroja ($n = 53$)

Tablica 24. Prikaz omjera opasnosti i 95 % granica pouzdanosti za dvogodišnje preživljenje presatka za tri skupine pelvičnog kalcifikacijskog zbroja (PKZ)

PKZ skupine	1	2	3
N	16	20	17
Omjer opasnosti (95% granice pouzdanosti)			

1	-	-	-
2	-	-	11,12 (2,2 - 56)
3	-	0,09 (0,02 - 0,45)	-

Unutar 24 mjeseca umrlo je 8 bolesnika. Kumulativno dvogodišnje preživljenje bolesnika za PKZ skupinu 1 iznosila je 100 %, za skupinu 2 95 %, dok je za treću skupinu iznosila 59 % ($P < 0,001$; log rank test) (slika 18 i tablica 25).



Slika 18. Kaplan-Meierove krivulje dvogodišnjeg preživljenja bolesnika ovisno o pripadnosti skupini pelvičnog kalcifikacijskog zbroja ($n = 53$).

Tablica 25. Prikaz omjera opasnosti i 95 % granica pouzdanosti za dvogodišnje preživljenje bolesnika ovisno o pripadnosti skupini pelvičnog kalcifikacijskog zbroja (PKZ) (n = 53)

PKZ skupine	1	2	3
N	16	20	17
	Omjer opasnosti (95 % granice pouzdanosti; HR)		
1	-	-	-
2	-	-	10,26 (1,8 - 57)
3	-	0,10 (0,02 - 0,54)	-

Određivanje osjetljivosti, specifičnosti i kriterijske vrijednosti PKZ za preživljenje presađaka i bolesnika uz pomoć ROC krivulje

Određivanje kriterijske vrijednosti PKZ za preživljenje presađaka

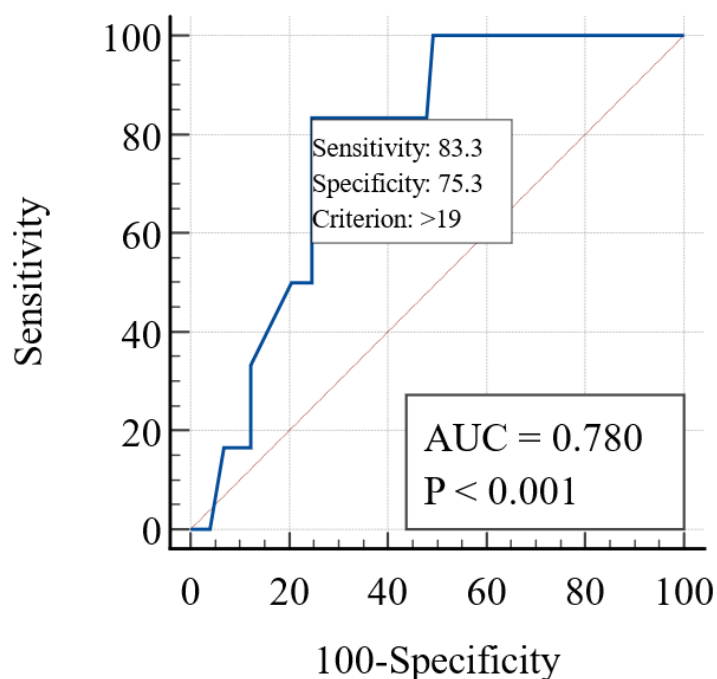
Testiranjem različitih vrijednosti PKZ utvrđeno je kako je njegova vrijednost veća od 19 pokazala visoku i specifičnost i osjetljivost u predviđanju vjerojatnosti preživljenja presađaka (tablica 26). Detekcijska vrijednost AUROC krivulje za PKZ >19 je dobra (AUROC=0,78, $P<0,001$) (slika 19).

Tablica 26. Kriterijske vrijednosti i koordinate za određivanje optimalne vrijednosti pelvičnog kalcifikacijskog zbroja (PKZ) u predviđanju vjerojatnosti preživljenja presađaka (N=79).

Granična vrijednost PKZ	Osjetljivost	95% CI	Specifičnost	95% CI	+LR*	-LR**
≥0	100,00	54,1 – 100,0	0,00	0,0 – 4,9	1,00	
>10	100,00	54,1 – 100,0	50,68	38,7 – 62,6	2,03	0,00
>11	83,33	35,9 – 99,6	52,05	40,0 – 63,9	1,74	0,32
>19	83,33	35,9 – 99,6	75,34	63,9 – 84,7	3,38	0,22
>21	50,00	11,8 – 88,2	75,34	63,9 – 84,7	2,03	0,66
>24	50,00	11,8 – 88,2	79,45	68,4 – 88,0	2,43	0,63
>25	33,33	4,3 – 77,7	87,67	77,9 – 94,2	2,70	0,76
>26	16,67	0,4 – 64,1	87,67	77,9 – 94,2	1,35	0,95

>33	16,67	0,4 – 64,1	93,15	84,7 – 97,7	2,43	0,89
>35	0,00	0,0 – 45,9	95,89	88,5 – 99,1	0,00	1,04
>44	0,00	0,0 – 45,9	100,00	95,1 – 100,0		1,00

* +LR Pozitivan omjer vjerojatnosti; ** -LR Negativan omjer vjerojatnosti



Slika 19. Prikaz AUROC krivulje kod pelvičnog kalcifikacijskog zbroja većeg od 19 za preživljenje presatka (N=79).

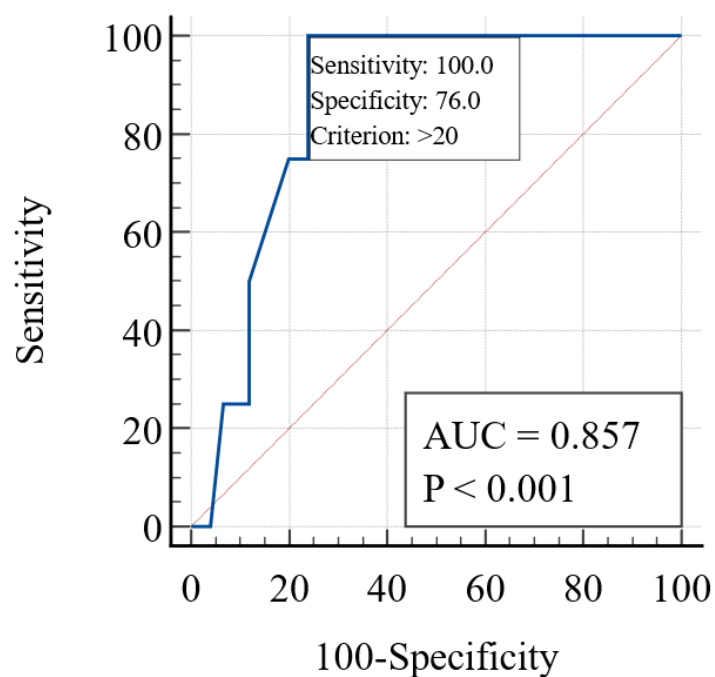
Određivanje kriterijske vrijednosti PKZ za preživljenje bolesnika

Testiranjem različitih vrijednosti PKZ utvrđeno je kako je njegova vrijednost veća od 20 pokazala visoku i specifičnost i osjetljivost u predviđanju vjerojatnosti jednogodišnjeg preživljenja bolesnika (tablica 27). Detekcijska vrijednost AUROC krivulje za PKZ >20 je dobra (AUROC=0,86, P<0,001) (slika 20).

Tablica 27. Kriterijske vrijednosti i koordinate za određivanje optimalne vrijednosti pelvičnog kalcifikacijskog zbroja (PKZ) za procjenu očekivanog jednogodišnjeg preživljenja bolesnika (N=79).

Granična vrijednost PKZ	Osjetljivost	95% CI	Specifičnost	95% CI	+LR*	-LR**
≥ 0	100,00	39,8 – 100,0	0,00	0,0 – 4,8	1,00	
>20	100,00	39,8 – 100,0	76,00	64,7 – 85,1	4,17	0,00
>21	75,00	19,4 – 99,4	76,00	64,7 – 85,1	3,12	0,33
>24	75,00	19,4 – 99,4	80,00	69,2 – 88,4	3,75	0,31
>25	50,00	6,8 - 93,2	88,00	78,4 – 94,4	4,17	0,57
>26	25,00	0,6 – 80,6	88,00	78,4 – 94,4	2,08	0,85
>33	25,00	0,6 – 80,6	93,33	85,1 – 97,8	3,75	0,80
>35	0,00	0,0 – 60,2	96,00	88,8 – 99,2	0,00	1,04
>44	0,00	0,0 – 60,2	100,00	95,2 – 100,0		1,00

* +LR Pozitivan omjer vjerojatnosti ** -LR Negativan omjer vjerojatnosti



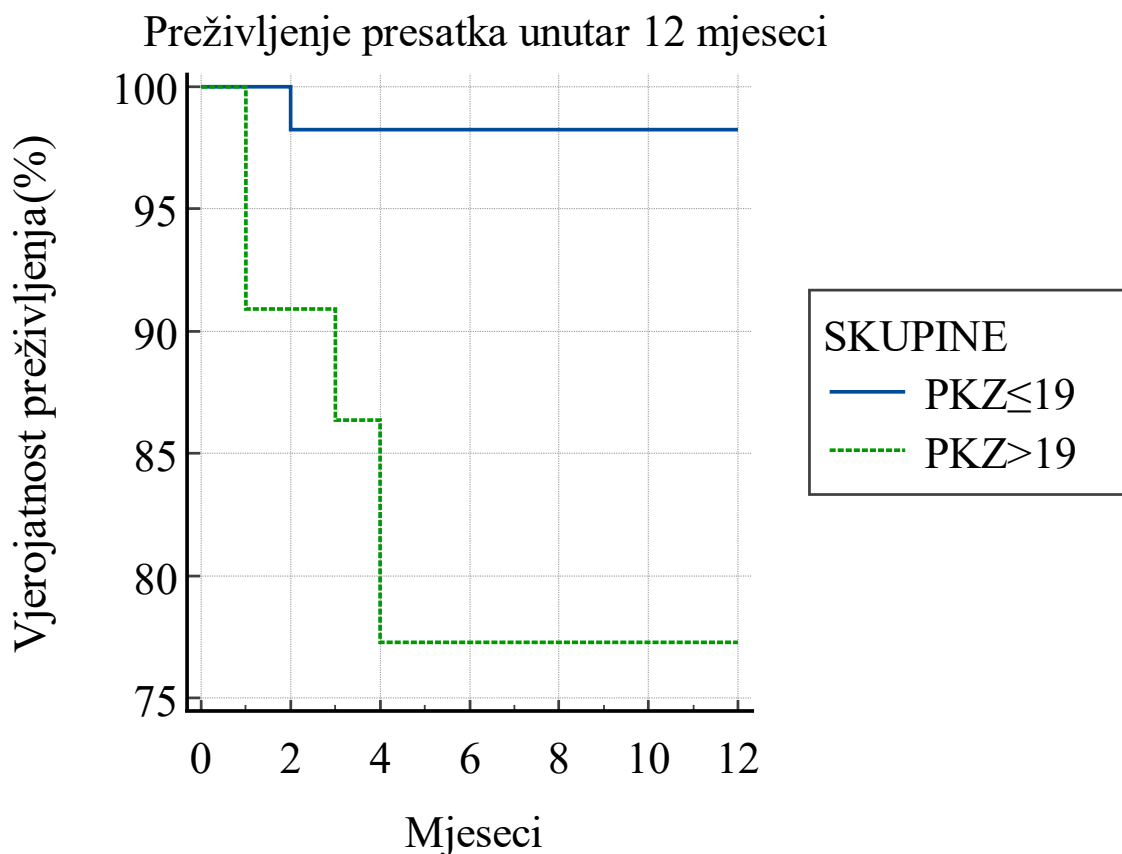
Slika 20. Prikaz AUROC krivulje kod pelvičnog kalcifikacijskog zbroja većeg od 20 za preživljenje bolesnika (N=79)

Preživljenje presatka i bolesnika u prvih 12 mjeseci nakon transplantacije prema skupinama određenim kriterijskom vrijednošću PKZ-a dobivenu ROC-AUC analizom

Analizom ROC krivulje osjetljivosti i specifičnosti optimalna granična vrijednost za jednogodišnje preživljenje presatka iznosila je 19, stoga su bolesnici podijeljeni u 2 skupine:

1. skupina = $PKZ \leq 19$ (n=57)
2. skupina = $PKZ > 19$ (n=22)

Kumulativno jednogodišnje preživljenja presatka za skupinu 1 iznosila je 98,25%, a za skupinu 2 77,25% ($P=0,001$; log rank test) (slika 21 i tablica 28).



Slika 21. Kaplan-Meierove krivulje jednogodišnjeg preživljenja presatka ovisno o pripadnosti skupini pelvičnog kalcifikacijskog zbroja ($N = 79$).

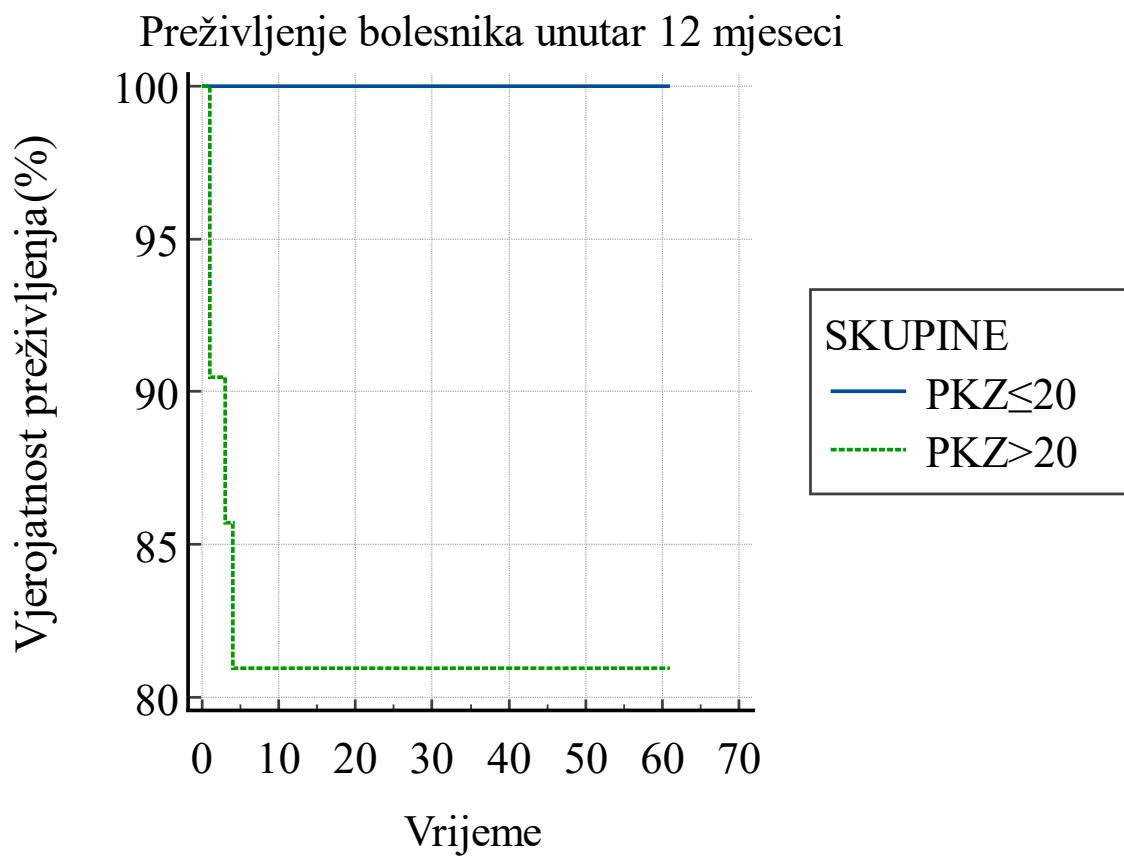
Tablica 28. Prikaz omjera opasnosti i 95 % granica pouzdanosti za jednogodišnje preživljenje presatka ovisno o pelvičnom kalcifikacijskom zbroju (skupina 1 $PKZ \leq 19$, skupina 2 $PKZ > 19$).

Skupine	1	2
N	57	22
	Omjer opasnosti (95 % granice pouzdanosti; HR)	
1	-	19,16 (3,09 – 119)
2	0.05 (0.01 - 0.32)	

Analizom ROC krivulje osjetljivosti i specifičnosti optimalna granična vrijednost za jednogodišnje preživljenje bolesnika iznosila je 20, stoga su ispitanici podijeljeni u 2 skupine:

1. skupina = $PKZ \leq 20$ (n=58)
2. skupina = $PKZ > 20$ (n=21)

Kumulativno jednogodišnje preživljenja bolesnika za skupinu 1 iznosila je 100 %, a za skupinu 2 81 % ($P < 0,001$; log rank test) (slika 22). S obzirom na to da su svi preminuli bolesnici bili iz 2. skupine nije bilo moguće izračunati omjer ugroženosti/opasnosti (engl. Hazard Ratio, HR).



Slika 22. Kaplan-Meierove krivulje jednogodišnjeg preživljenja bolesnika ovisno o pripadnosti skupini pelvičnog kalcifikacijskog zbroja (PKZ) (N = 79).

5. RASPRAVA

Nakon transplantacije bubrega, bolesnici postižu značajno dulje preživljenje i bolju kvalitetu života u usporedbi s dijalitičkim postupcima. Zbog toga se transplantacija bubrega smatra postupkom izbora u liječenju bolesnika sa završnim stadijem KBB. Međutim, životna dob primatelja presatka postaje sve veća, a to dovodi do povećanog broja komorbiditeta što ne samo da može otežati transplantaciju s kirurškog gledišta, već utječe i na kliničke ishode nakon transplantacije. U našem je istraživanju medijan dobi bolesnika bio 59 godina, najmlađi je bolesnik imao 16, a najstariji 76 godina, velika većina bolesnika (86,1 %) je imala hipertenziju, a njih 31,6 % šećernu bolest. Uzevši u obzir dob i navedene komorbiditete za očekivati je i veliki broj bolesnika sa aterosklerotskim promjenama perifernih arterija. Naime, periferna žilna bolest javlja se u 17 do 48 % bolesnika sa završnim stadijem KBB, a u oko četvrtine su zahvaćene aorta i ilijačne arterije [96, 100].

Prvi cilj istraživanja je bio prikazati učestalost, distribuciju i opsežnost kalcificiranosti ilijačnih arterija u bolesnika u kojih će biti učinjena transplantacija bubrega. Budući da se ilijačne krvne žile koriste za anastomozu krvnih žila presatka, opsežna kalcificiranost arterija može bitno utjecati na kirurško planiranje transplantacije ili je čak onemogućiti. U 77,2 % naših bolesnika kalcifikati su bili prisutni na barem jednom segmentu ilijačnih arterija u usporedbi sa 69 % u istraživanju Davisa i suradnika [97]. Slično istraživanjima Davisa [97] i Werlina [101] pronašli smo znatno veću pojavnost kalcifikata na zajedničkim ilijačnim arterijama u odnosu na vanjske ilijačne arterije, podjednako na obje strane u zdjelici. Za transplantaciju su značajno više korištene desna i lijeva vanjska ilijačna arterija u odnosu na desnu i lijevu zajedničku ilijačnu arteriju ($P < 0,001$) što i odgovara dugogodišnjoj kirurškoj praksi gdje se vanjske ilijačne arterije dominantno koriste za anastomoziranje. Gledavši po skupinama, u svim PKZ skupinama je za transplantaciju najčešće korištena desna vanjska ilijačna arterija, statistički značajno je ona najviše bila kalcificirana u bolesnika u 3. PKZ skupini, no obzirom na korišteni arterijski segment za transplantaciju nije bilo razlike među skupinama ($P = 0,598$).

Niz istraživanja nam govori o važnosti prijeoperacijske procjene kalcificiranosti ilijačnih arterija. Škotska studija je pokazala kako je od 187 bolesnika u kojih je učinjena standardna prijetransplantacijska obrada (u to vrijeme radiogram abdomena i zdjelice) njih 39,5 % imalo umjerene ili opsežne kalcifikacije te su shodno tadašnjem postupniku upućeni na CT angiografiju [100]. Njih 21,9 % je nakon toga pregleda isključeno s liste čekanja zbog opsežnih kalcifikacija ilijačnih arterija. U 24,3 % bolesnika prijeoperacijski CT je odredio

stranu na koju će se učiniti transplantacija. Od ukupno 22 bolesnika kod kojih je došlo do razvoja žilnih komplikacija, u njih 19 (86,4 %) su bile prisutne umjerene do ekstenzivne žilne kalcifikacije. Autori zaključuju kako je radiogram abdomena i zdjelice korisna pretraga kao metoda probira onih bolesnika koji zahtijevaju detaljniju obradu krvnih žila prije transplantacije. Aalten i suradnici su prospektivno analizirali mogućnosti dokazivanja kalcificiranosti ilijačnih arterija na radiogramu zdjelice i povezanost sa razvojem arterijskih komplikacija nakon transplantacije bubrega [96]. Žilne kalcifikacije su prijeoperacijski pronađene u 30,2 % bolesnika, a intraoperativno u 35 % bolesnika. Senzitivnost radiograma zdjelice je bila 48 %, a specifičnost 82 %. Tehnički problemi anastomoziranja arterija zbog prisustva kalcifikacija bili su prisutni u oko 5 % bolesnika. Negativna prediktivna vrijednost radiograma za nastanak komplikacija arterijske anastomoze je bila 99 %, a pozitivna prediktivna vrijednost je bila 14 %. Autori su zaključili kako radiogram zdjelice nije pouzdana metoda u otkrivanju kalcifikacija zdjelčnih arterija, a problemi anastomoziranja zbog kalcificiranosti arterija su rijetki ako na radiogramu nema vidljivih kalcifikacija. U oba istraživanja je za ocjenu kalcificiranosti zdjelčnih arterija korišten standardni radiogram. Također je i bodovni sustav bio subjektivan i relativno jednostavan gdje su se kalcifikacije najčešće određivale opisno kao primjerice: bez kalcifikacija, minimalne, umjerene i opsežne.

Korištenje CT-a je daleko bolja metoda za analizu krvnih žila. Davis i suradnici su ispitivali povezanost stupnja kalcificiranosti ilijačnih arterija utvrđenih CT pregledom i ishoda transplantacije [97]. Kalcificiranost arterija je određivana u tri kategorije (morfologija, duljina i opseg kalcifikacija) od kojih je svaka zasebno bodovana. Stariji bolesnici i dijabetičari su imali značajno veću kalcificiranost arterija. Multivarijantna analiza je pokazala kako je samo određivanje morfologije kalcifikacija arterijskog segmenta korištenog za arterijsku anastomozu bio neovisni prognostički čimbenik većeg stupnja kirurške zahtjevnosti operacije i veće učestalosti odgođene funkcije presatka. Bolesnici s CT dokazanim kalcifikacijama imali su niže jednogodišnje preživljenje u usporedbi s onima bez kalcifikacija, dok nije utvrđen utjecaj na preživljenje presatka. Autori zaključuju da je korištenje CT-a za određivanje kalcificiranosti arterija posebno korisno kod starijih bolesnika i onih sa šećernom bolešću, omogućuje odabir optimalnog mjesta za arterijsku anastomozu i na taj način poboljšava ishode transplantacije. U drugom istraživanju je prikazano kako je na temelju CT nalaza ilijačnih arterija 29 % bolesnika bilo isključeno s liste čekanja zbog opsežnih kalcifikacija ilijačnih arterija [94]. U retrospektivnom istraživanju koje je uključivalo 204 bolesnika prikazano je kako su bolesnici s opsežnim kalcifikatima (prikazani CT-om) na vanjskoj ilijačnoj arteriji imali veći broj intraoperativnih tehničkih komplikacija i postoperativnih amputacija donjih ekstremiteta [101]. Autori su sugerirali da bolesnike s opsežnim kalcifikatima pronađenima na preoperativnim CT

pregledima treba uputiti vaskularnom kirurgu na dodatnu procjenu. Navedena istraživanja pokazuju kako je CT pouzdana metoda za procjenu kalcificiranosti ilijačnih arterija u bolesnika koji se pripremaju za transplantaciju bubrega [94, 97, 101].

U našem centru, kao i u mnogim drugim transplantacijskim centrima se dugi niz godina za ocjenu kalcificiranosti ilijačnih arterija koristio standardni radiogram abdomena i zdjelice, često uz dodatak Dopplerskog ultrazvučnog pregleda. U posljednjih nekoliko godina je za ovu procjenu CT postao najčešće korištena metoda. Praksa u našem centru je da se u bolesnika koji su već započeli s dijalitičkim liječenjem radi nativni CT, CT s kontrastom ili CT angiografija, a kod bolesnika koji još uvijek nisu započeli s dijalitičkim liječenjem, a radi izbjegavanja dodatnog narušavanja bubrežne funkcije, radi se nativni CT (CT bez kontrasta). Nativni CT je daleko senzitivnija metoda od radiograma abdomena i zdjelice. Naši rezultati jasno pokazuju korisnost njegove primjene u ocjeni kalcifikacija ilijačnih arterija. Utvrdili smo da 74,7 % naših bolesnika ima arterijske kalcifikacije u ovom području. Prema našem iskustvu, koje je podržano i literaturnim podacima, najveća prednost CT prikaza ilijačnih arterija leži u mogućnosti određivanja strane transplantacije i izbora arterijskog segmenta pogodnog za arterijsku anastomozu. Upravo je CT bio presudna dijagnostička metoda koja nam je omogućila da u pet (6,3 %) naših bolesnika transplantaciju obavimo ipsilateralno. Kod troje bolesnika to smo učinili zbog izražene kalcificiranosti kontralateralnih ilijačnih arterija, a kod dvoje zbog relativne gracilnosti kontralateralne ilijačne arterije. Stoga, iako neki centri preferiraju transplantaciju bubrega na desnu stranu (zbog površnijeg položaja krvnih žila), smatramo da je konačnu odluku bolje donijeti nakon slikovne obrade.

Arterijske kalcifikacije imaju veliku kliničku važnost jer njihova prisutnost može otežati anastomoziranje krvnih žila. U slučaju izrazito opsežnih kalcifikacija, anastomoza nije izvediva te je potrebno pronaći drugo mjesto za anastomoziranje. Ako se to ne procijeni ispravno, može se dogoditi da se bolesniku moraju učiniti dvije incizije kako bi se pronašla pogodna arterija. Alternativno, kod takvih bolesnika se može izvesti medijana laparotomija, pa se transplantacija, koristeći isti rez, može učiniti na drugoj strani ako se na prvoj strani ne pronađe adekvatno mjesto za arterijsku anastomozu. Uporabom CT-a u prijetransplantacijskoj obradi primatelja, nemogućnost pronalaska mjesta za arterijsku anastomozu svodi se na najmanju moguću mjeru [102].

S obzirom na sve prethodno navedene rezultate, CT je postao osnovna metoda u našem transplantacijskom centru za procjenu kalcificiranosti ilijačnih arterija kod bolesnika koji se pripremaju za transplantaciju bubrega.

Kvantifikacija kalcifikacija ilijačnih arterija na CT pregledu je do sada korištena u svega nekoliko istraživanja [94, 97, 101]. Posebnost našeg istraživanja je kvantifikacija arterijskih kalcifikacija na osnovu CT pregleda abdomena i zdjelice te izračunatog pelvičnog kalcifikacijskog zbroja (PKZ). Izvrsna povezanost među istraživačima ($r=0,989$, 95% CI 0,984 do 0,993) potvrđuje pouzdanost i reproducibilnost predložene metode. Kako bismo kvantificirali arterijske kalcifikacije vidljive na CT-u, uveli smo PKZ kao semikvantitativni pokazatelj kalcificiranosti ilijačnih arterija [102]. Raspon PKZ-a kreće se od 0 (bez ikakvih kalcifikacija) do 44 (izrazito opsežne kalcifikacije na sva četiri ilijačna arterijska segmenta), čime smo postigli značajan napredak u odnosu na dosadašnje opisne metode. Da bismo potvrdili klinički značaj korelirali smo PKZ sa kliničkim osobinama te kliničkim ishodima bolesnika (funkcijom presatka, preživljenjem presatka i bolesnika i pojavom neželjenih kardiovaskularnih zbivanja) što je ujedno bio drugi cilj istraživanja.

Tradicionalni faktori rizika za nastanak žilnih kalcifikacija općenito uključuju dob, muški spol, pušenje, šećernu bolest, hipertenziju, dislipidemiju i druge aterosklerotske čimbenike rizika. Medijan dobi naše kohorte (59 godina) poklapa se sa prosječnom dobi bolesnika prije navedenih istraživanja, uz iznimku nešto mlađih bolesnika u istraživanju Davisa i suradnika (52 godine). U našem prethodnom istraživanju prikazali smo kako kalcificiranost ilijačnih arterija raste s dobi, a veća je u muškaraca i raste s trajanjem dijalize [102]. U doktorskom istraživanju uspjeli smo dokazati samo da je kalcificiranost veća u osoba starijih od 55 godina, dok razlike po spolu i trajanju dijalize nije bilo. Iako u našem istraživanju to nismo dokazali neka su istraživanja pokazala kako je kalcificiranost arterija veća u bolesnika na HD nego na PD [102]. Teoretski, PD može biti povezan s manjom kalcificiranošću arterija jer ti bolesnici imaju niže vrijednosti serumskog fosfata, a kao posljedica njegova kontinuiranog odstranjenja u odnosu na bolesnike koji su na HD [103]. Adragao je prikazao kako stariji i muški bolesnici na HD imaju viši kalcifikacijski zbroj (zbroj ≥ 3 na ljestvici 0 - 8 procijenjenoj na osnovu radiogramazdjelice i ruku) i zamjetio kako trajanje dijalize utječe na stupanj kalcifikacija [104]. Ostala istraživanja koja su uspoređivala učestalost žilnih kalcifikacija između bolesnika na HD i PD su imala oprečne rezultate, ali njihovi rezultati su se temeljili na analizi koronarnih arterija [105-108]. Potencijalno bi se u budućnosti mogla učiniti usporedba kalcifikacijskih zbrojeva ilijačnih i koronarnih arterija kako bi se utvrdila njihova moguća povezanost.

Sukladno dosadašnjim istraživanjima [89, 93, 100] pokazali smo da kalcificiranost ilijačnih arterija raste s dobi bolesnika ($r_s=0,69$, $P<0,001$). Značajno više vrijednosti PKZ-a imali su bolesnici stariji od 55 godina, ali i bolesnici s hipertenzijom, šećernom bolesti i hiperlipidemijom te bolesnici kod kojih su uzrok zatajenja

bubrega bile šećerna bolest i nefroangioskleroza (svi $P < 0,05$). Ovi su rezultati potvrđeni i kada smo bolesnike podijelili u tri različite PKZ skupine. Naime, značajno mlađi bolesnici bili su u 1. PKZ skupini u odnosu na 2. i 3. skupinu, a značajno stariji u 3. skupini (svi $P < 0,05$). Arterijska hipertenzija je statistički značajno bila prisutna u bolesnika sve tri skupine. ($P = 0,031$). U ovoj kohorti nije bilo statistički značajne razlike vrijednosti PKZ-a s obzirom na spol, vrstu dijalize, hiperparatireoidizam ili stranu na kojoj je učinjena transplantacija (svi $P > 0,05$). Također nije pronađena povezanost PKZ-a s vremenom provedenim na dijalizi ili trajanjem same transplantacije. Uz to, kada smo uzeli u obzir ostale ispitane osobine bolesnika, nismo pronašli značajnu razliku među PKZ skupinama (svi $P > 0,05$). Ovakvi se rezultati potencijalno mogu objasniti manjim brojem bolesnika uključenih u istraživanje te unicentričnim istraživanjem.

Brojni su čimbenici povezani sa ishodima nakon transplantacije. Ipak, vodeći uzrok smrtnosti kod bolesnika nakon transplantacije bubrega su srčanožilne bolesti, a njihova je pojavnost najčešća u prvoj godini nakon transplantacije što je bio slučaj i u našem istraživanju. Nadalje, dob bolesnika se u dosadašnjim istraživanjima pokazala važnim rizičnim čimbenikom preživljenja bolesnika nakon transplantacije [109]. Iako je više puta pokazano da kalcificiranost arterija raste s dobi bolesnika, povezanost opsežnosti kalcifikata ilijačnih arterija s preživljenjem presatka i bolesnika je bila različita. Prospektivno istraživanje na 109 bolesnika u kojem su kalcifikati analizirani na radiogramima zdjelice i uspoređeni sa intraoperativnim palpatornim nalazom kirurga nije pokazalo razlike u jednogodišnjem preživljenju bolesnika ili transplantata između bolesnika sa ili bez kalcifikata, ali je prikazalo povezanost opsežnosti kalcifikata sa komplikacijama na vaskularnim anastomozama [96]. Drugo prospektivno istraživanje koje je uključilo 419 bolesnika, s razdobljem praćenja od 5 godina je pokazalo kako je kalcificiranost zdjelčnih arterija procijenjena na radiogramu abdomena i zdjelice neovisan prognostički čimbenik mortaliteta u transplantiranih bolesnika, bolesnika na hemodijalizi i onih koji još nisu započeli liječenje dijalizom [99].

Rezultati dva različita istraživanja u kojima je analiza kalcifikata na arterijama učinjena CT-om su pokazali kako je veća kalcificiranost aorte i ilijačnih arterija povezana s većim rizikom nastanka srčanožilnih događaja. U retrospektivnom istraživanju koje je obuhvatilo 131 bolesnika s transplantiranim bubregom bolesnici s kalcifikatima na ilijačnim arterijama su imali lošije trogodišnje preživljenje u odnosu na one bez kalcifikata (87% vs 94%, $p = 0.045$). Kalcificiranost arterijskog segmenta korištenog za anastomozu sa transplantatom nije imala utjecaj na preživljenje bolesnika niti transplantata, ali se pokazala neovisnim prognostičkim čimbenikom većeg stupnja zahtjevnosti operacije. Kalcificiranost arterija nije imala utjecaj na preživljenje presatka [97]. Werlin i suradnici koji su koristili pojednostavljenu Davisovu klasifikaciju te

za procjenu rizika koristili samo opseg kalcificiranosti s desne strane nisu pronašli povezanost s preživljenjem niti presatka niti bolesnika [101]. Prema rezultatima retrospektivnog istraživanja u kojem su kalcifikati također analizirani na CT- u i koje je obuhvatilo 100 bolesnika s transplantiranim bubregom, s medijanom praćenja od 4,1 godine kalcifikati aorte i ilijačnih arterija nisu povezani s preživljenjem bolesnika i transplantata [94]. U našem prethodnom istraživanju koje je uključivalo 108 transplantiranih bolesnika pokazali smo kako je PKZ veći od 3 povezan s većom smrtnošću i bolesnika i presatka [98]. Benjamens i suradnici su retrospektivno na 547 bolesnika u kojih je učinjena transplantacija bubrega ispitivali kalcifikacije koristeći aortoilijačni kalcijski zbroj (na osnovu CT nalaza) i podijelivši bolesnike na one s niskim, umjerenim i visokim zbrojem [110]. Bolesnici s višim zbrojem imali su slabije preživljenje kao i veći broj neželjenih srčanožilnih događaja.

Ovim smo istraživanjem dokazali povezanost između kalcificiranosti ilijačnih arterija i preživljenja presatka i bolesnika, točnije što je bila veća kalcificiranost preživljenje je bilo slabije. Jednogodišnje preživljenje bolesnika iznosilo je 95%, a dvogodišnje 85%. PKZ vrijednosti preživjelih bolesnika bile su statistički značajno manje u odnosu na PKZ vrijednosti preminulih ($P=0,016$), a statistički značajnu razliku je bila i u preživljenju bolesnika između triju skupina, što se poklapa sa rezultatima istraživanja Benjamens i suradnika [110]. Naime, svi su naši preminuli bolesnici bili iz PKZ skupine 3, s medijanom vrijednosti PKZ-a 25,5 dok je medijan vrijednosti PKZ-a preživjelih bolesnika iznosio 11. Nakon što smo temeljem prijelomne vrijednosti dobivene ROC analizom kohortu podijelili u dvije skupine, PKZ veći od 20 pokazao je visoku specifičnost (76 %) i osjetljivost (100 %) u predviđanju vjerojatnosti jednogodišnjeg preživljenja bolesnika ($AUROC=0,86$, $P<0,001$). Bolesnici sa vrijednostima PKZ-a manjim od 20 imali su značajno bolje preživljenje u odnosu na one kod kojih je PKZ bio veći.

Jednogodišnje preživljenje presatka iznosilo je 92%, a dvogodišnje 83 %. Statistički značajna je bila razlika u preživljenju presatka između triju PKZ skupina ($P=0,008$). Značajan rizik za gubitak presatka unutar godine imali su bolesnici iz 3. skupine u odnosu na one iz 2. skupine. Jednako tako, dvije godine nakon transplantacije su značajno viši rizik imali bolesnici iz 3. skupine. Temeljem prijelomne vrijednosti dobivene ROC analizom vrijednost PKZ-a veća od 19 je pokazala visoku i specifičnost (75,3%) i osjetljivost (83,3%) u predviđanju vjerojatnosti preživljenja presatka ($AUROC=0,78$, $P<0,001$). Značajno veće preživljenje presatka je zabilježeno u bolesnika sa PKZ vrijednostima manjim od 19 u odnosu na bolesnike sa većim PKZ vrijednostima.

Vezujući PKZ uz ishode transplantacije, naše prethodno istraživanje nam je pokazalo da je PKZ 3 moguća granična vrijednost. Bolesnici s PKZ većim od 3 imali su slabije preživljenje i presatka i bolesnika. Uzevši

u obzir da je kalcificiranost arterija u bolesnika s PKZ-om 3 minimalna, smatrali smo da je PKZ sustav, iako vrijedan, potrebno unaprijediti. Slijedom toga, vrijednosti PKZ-a smo podijelili u tri skupine prema tercilama. Statistički gledano, takva podjela ravnopravnije obuhvaća široki raspon kalcifikacija. Na taj način, bolesnici s minimalnim kalcifikacijama (npr. PKZ 3 ili 4) nisu u istoj skupini kao bolesnici s PKZ 15 ili 20. Podjela na tercile dodatno nam je pokazala da bolesnici iz treće skupine PKZ, odnosno oni s PKZ iznad 20 (najizraženije kalcifikacije arterija), imaju značajno slabije preživljenje i presatka i bolesnika. Zaključujemo stoga da je kalcificiranost ilijačnih arterija, prema našim rezultatima, povezana s preživljenjem presatka i bolesnika, a PKZ se može koristiti kao važan prognostički čimbenik.

Bubrežnu funkciju godinu dana nakon transplantacije vrednovali smo na temelju laboratorijskih vrijednosti uree i kreatinina te scintigrafije bubrega. U našem istraživanju, vrijednosti laboratorijskih i scintigrafskih pokazatelja bubrežne funkcije nisu se statistički značajno razlikovale između PKZ skupina (svi $P > 0,05$). U narednom razdoblju planiramo pratiti te bolesnike kako bi utvrdili hoće li tijekom godina doći do razlika u bubrežnoj funkciji između različitih PKZ skupina.

Korisnost prijeoperacijskog određivanja kalcificiranosti ilijačnih arterija može biti trostruka: prijeoperacijsko planiranje, intraoperacijsko i postoperacijsko postupanje te procjena rizika razvoja komplikacija nakon uspješne transplantacije bubrega, a sve s ciljem smanjenja neželjenih srčanožilnih događaja (MACE). Werlin i suradnici su u retrospektivnom istraživanju koje je uključilo 204 bolesnika s transplantiranim bubregom pokazali kako je u njih 21 (10,1%) došlo do razvoja MACE unutar 3 godine po transplantaciji [101]. Pronašli su povezanost između pojave MACE i kalcificiranosti zajedničke ilijačne arterije. Na osnovu svojih rezultata autori smatraju kako kalcificiranost zajedničkih ilijačnih arterija govori o stupnju sistemske ateroskleroze i time mogućnosti razvoja MACE-a. U našem je istraživanju ukupno 15 bolesnika (19 %) imalo jedan od velikih srčanožilnih događaja no nismo dokazali njihovu povezanost sa vrijednostima PKZ-a ($r=0,17$, $P=0,129$). Jedan od mogućih uzroka je i relativno maleni uzorak. Također u prvoj godini po transplantaciji troje bolesnika je iznenada umrlo kod kuće. Njih nismo ubrojili u MACE jer nismo znali točan uzrok smrti, ali moguće je da se radilo o iznenadnoj srčanoj smrti.

Treći cilj istraživanja je bio odrediti koncentraciju serumskih biljega koštane pregradnje u bolesnika u kojih je učinjena transplantacija bubrega te odrediti njihovu povezanost s kalcificiranošću ilijačnih arterija i kliničkim ishodima. Iako bolesnici sa završnim stadijem KBB imaju visoku pojavnost uobičajenih srčanožilnih čimbenika rizika, opsežnost žilnih kalcifikacija u ovoj populaciji je veća zbog dodatnih čimbenika koji su povezanim sa slabljenjem bubrežne funkcije te poremećajima mineralo-koštanog

metabolizma. Iz toga razloga smo odredili standardne (PTH, Ca, fosfati) i novije (OPG, RANKL, MGBP) biljege koštane pregradnje te ih korelirali s kalcificiranošću ilijačnih arterija i kliničkim ishodima. Zabilježili smo vrlo visoku učestalost hiperparatireoidizma (96,2 % bolesnika) što je u skladu s razvojem hiperparatireoidizma u završnom stadiju KBB. Vrijednosti preostalih standardnih biljega koštane pregradnje prije transplantacije su bile u granicama normale što je u prvom redu posljedica medikamentozne korekcije. Vrijednosti svih biljega koštane pregradnje se nisu razlikovale između PKZ skupina. Hiperkalcijemija i hiperfosfatemija su bile značajno povezane s lošijom bubrežnom funkcijom i lošijim ukupnim preživljenja presatka i bolesnika. Iako nismo pokazali povezanost standardnih biljega koštane pregradnje sa vrijednostima PKZ-a ovakav je rezultat (povezanost hiperkalcijemije i hiperfosfatemije s bubrežnom funkcijom i preživljenjem) u skladu sa istraživanjima koja pokazuju da je upravo hiperfosfatemija važan čimbenik patofiziološkog mehanizma nastanka žilnih kalcifikacija. Vrijednosti OPG-a su bile značajno više u bolesnika na HD u odnosu na bolesnike koji su bili na PD (4,09 prema 1,86, $P < 0,050$) što je u skladu s rezultatima Grškovića i sur. koji su pokazali da vrijednosti OPG-a progresivno rastu s padom bubrežne funkcije i najveće su u bolesnika na hemodijalizi [88]. Preostali biljezi koštane pregradnje nisu pokazali povezanost s funkcijom presatka, preživljenjem presatka ili bolesnika. Dosadašnja istraživanja pokazuju da su razine RANKL-a u kroničnoj bubrežnoj bolesti povišene ili unutar normalnih vrijednosti te da se snižavaju nakon HD. Jednako tako pokazano je da MGBP progresivno prati pad bubrežne funkcije kod bolesnika s kroničnom bolesti bubrega te se smatra važnim pokazateljem ranog otkrivanja i praćenja progresije kronične bubrežne bolesti [92]. U našem istraživanju nismo dokazali povezanost između OPG, RANKL i MGBP s PKZ odnosno pripadnosti PKZ skupini niti s kliničkim ishodima. Kako bi se bolje istražila njihova uloga kao ranih pokazatelja nastanka žilnih kalcifikacija i povezanost s pojavom srčanožilnih komplikacija bit će potrebna daljnja istraživanja koja trebaju uključiti veći broj bolesnika, ali i kontinuirano praćenje njihove serumske razine kroz dulje razdoblje nakon transplantacije.

Nedostatak našeg istraživanja je što uključuje jedan transplantacijski centar i relativno malen broj bolesnika. Uključivanjem više centara iz različitih zemalja, sigurno bi se dobio bolji uvid u učestalost i distribuciju kalcificiranosti ilijačnih arterija kod bolesnika s transplantiranim bubregom, kao i povezanost PKZ-a s ishodima transplantacije. Također, iako je svim bolesnicima CT učinjen unutar godine dana prije transplantacije, različiti vremenski razmaci mogli su dovesti do promjene kalcificiranosti ispitivanih arterija. Vrijednost našeg istraživanja leži u tome što je riječ o prospektivnom istraživanju u kojem niti jedan bolesnik nije izgubljen u praćenju. Također, po prvi puta je napravljena podjela PKZ-a na skupine te je provedena usporedba s ishodima transplantacije, uključujući povezanost s biljezima koštane pregradnje.

Kvantificiranje kalcifikacija korištenjem PKZ-a pokazalo se pouzdanom i ponovljivom metodom s visokim stupnjem podudaranja (ICC, $r=0,989$ uz 95% CI 0,984 do 0,993).

6. ZAKLJUČCI

1. Većina bolesnika (77,2 %) koji su bili kandidati za transplantaciju bubrega imali su prisutne kalcifikacije na barem jednom segmentu ilijačnih arterija.
2. U bolesnika sa završnim stadijem kronične bolesti bubrega kalcificiranost zajedničkih ilijačnih arterija je bila značajno veća od kalcificiranosti vanjskih ilijačnih arterija.
3. U bolesnika sa završnim stadijem kronične bubrežne bolesti vanjske ilijačne arterije, koje predstavljaju najčešće mjesto arterijske anastomoze kod transplantacije bubrega, su bile obostrano podjednako kalcificirane.
4. Bolesnici koji su bili kandidati za transplantaciju bubrega imali su medijan PKZ 12.
5. Nismo ustanovili značajne razlike PKZ-a između pojedinih arterijskih segmenata koji se koriste za transplantaciju.
6. Opsežnije kalcifikacije na ilijačnim arterijama imali su bolesnici stariji od 55 godina, bolesnici s hipertenzijom, šećernom bolesti i hiperlipidemijom te bolesnici kod kojih su uzrok KBB šećerna bolest i nefroangioskleroza.
7. PKZ, vrednovan kao granična vrijednost ili prema PKZ skupinama, korelirao je s preživljenjem i presatka i bolesnika. Viši PKZ je bio povezan sa slabijem jednogodišnjim i dvogodišnjim preživljenjem i presatka i bolesnika.
8. Nismo dokazali povezanost kalcificiranosti ilijačnih arterija sa serumskom razinom biljega koštane pregradnje.
9. Hiperkalcijemija i hiperfosfatemija su bile povezane s lošijom bubrežnom funkcijom i lošijim ukupnim preživljenjem presatka i bolesnika nakon uspješne transplantacije bubrega.
10. Vrijednosti OPG-a su u našem istraživanju bile više u bolesnika na HD u odnosu na bolesnike na PD, a razlike između ostalih ispitivanih markera koštane pregradnje nije bilo.

11. Nismo našli povezanost između laboratorijskih i scintigrafskih pokazatelja bubrežne funkcije godinu dana po transplantaciji bubrega s kalcificiranošću ilijačnih arterija izraženoj s PKZ-om.

Istraživanjem smo pokazali da opsežnost kalcifikacija na ilijačnim arterijama kod primatelja bubrežnog transplantata procijenjena na prijetransplantacijskom CT-u abdomena i zdjelice, koristeći PKZ korelira s dobi bolesnika te preživljenjem presatka i bolesnika čime smo i potvrdili glavnu hipotezu ovog istraživanja. Zaključujemo stoga da je PKZ određen CT-om vrijedna metoda koja pomaže u planiranju transplantacije, usmjerava postupanje s bolesnikom za vrijeme i nakon transplantacije te ima važnu ulogu u predviđanju kliničkih ishoda uključujući preživljenje i bolesnika i presatka.

7. LITERATURA

- [1] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1–150.
- [2] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2022;102(5S):S1-S127.
- [3] Levey AS, Becker C, Inker LA. Glomerular filtration rate and albuminuria for detection and staging of acute and chronic kidney disease in adults: a systematic review. *JAMA*. 2015 Feb 24;313(8):837–46.
- [4] Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet Lond Engl*. 2013 Jul 20;382(9888):260–72.
- [5] Evans M, Lewis RD, Morgan AR, et al. A Narrative Review of Chronic Kidney Disease in Clinical Practice: Current Challenges and Future Perspectives. *Adv Ther* [Internet]. 2022 Jan [cited 2024 Jan 12];39(1):33–43. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s12325-021-01927-z>
- [6] Thurlow JS, Joshi M, Yan G, et al. Global Epidemiology of End-Stage Kidney Disease and Disparities in Kidney Replacement Therapy. *Am J Nephrol* [Internet]. 2021 [cited 2024 Jan 12];52(2):98–107. Available from: <https://karger.com/doi/10.1159/000514550>
- [7] Robinson BM, Akizawa T, Jager KJ, Kerr PG, Saran R, Pisoni RL. Factors affecting outcomes in patients reaching end-stage kidney disease worldwide: differences in access to renal replacement therapy, modality use, and haemodialysis practices. *Lancet Lond Engl*. 2016 Jul 16;388(10041):294–306.
- [8] ISN-Global Kidney Health Atlas [Internet]. Available from: <https://www.theisn.org/initiatives/global-kidney-health-atlas/>
- [9] Bello AK, Okpechi IG, Levin A, et al. An update on the global disparities in kidney disease burden and care across world countries and regions. *Lancet Glob Health*. 2024;12(3):e382-e395.
- [10] Hrvatski registar nadomještanja bubrežne funkcije, Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju Hrvatskog liječničkog zbora. Dostupno na <https://www.hdndt.org/registar/hrvatski-registar-nadomjestanja-bubrezne-funkcije.html>

- [11] Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. *JAMA* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2024 Jan 23];322(13):1294. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2752067>
- [12] Vallianou NG, Mitesh S, Gkogkou A, Geladari E. Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease: Is there Any Relationship? *Curr Cardiol Rev* [Internet]. 2018 Dec 11 [cited 2024 Jan 12];15(1):55–63. Available from: <http://www.eurekaselect.com/163687/article>
- [13] Briasoulis A, Bakris GL. Chronic kidney disease as a coronary artery disease risk equivalent. *Curr Cardiol Rep*. 2013 Mar;15(3):340.
- [14] Husain-Syed F, McCullough PA, Birk HW, et al. Cardio-Pulmonary-Renal Interactions: A Multidisciplinary Approach. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(22):2433-2448.
- [15] Thompson S, James M, Wiebe N, et al. Cause of Death in Patients with Reduced Kidney Function. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2015 Oct;26(10):2504–11.
- [16] Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet Lond Engl*. 2017 Mar 25;389(10075):1238–52.
- [17] Zoccali C, Mallamaci F, Adamczak M, et al. Cardiovascular complications in chronic kidney disease: a review from the European Renal and Cardiovascular Medicine Working Group of the European Renal Association. *Cardiovasc Res* [Internet]. 2023 Sep 5 [cited 2024 Jan 25];119(11):2017–32. Available from: <https://academic.oup.com/cardiovascres/article/119/11/2017/7186109>
- [18] Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, et al. 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):2073-2081.
- [19] Berlowitz DR, Foy CG, Kazis LE, et al. Effect of Intensive Blood-Pressure Treatment on Patient-Reported Outcomes. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Aug 24 [cited 2024 Feb 1];377(8):733–44. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1611179>
- [20] SPRINT Research Group, Wright JT, Williamson JD, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2103–16.
- [21] Vaziri ND. Dyslipidemia of chronic renal failure: the nature, mechanisms, and potential consequences. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006 Feb;290(2):F262-272.

- [22] Levin A, Thompson CR, Ethier J, et al. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 1999 Jul;34(1):125–34.
- [23] Rački S, Bašić Jukić N, Kes P i sur. Liječenje anemije u kroničnoj bubrežnoj bolesti- stav Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju i osvrt na preporuke KDIGO i ERBP. *Acta Med Croatica* 2014;68(2):215-220.
- [24] Siddiqui JA, Partridge NC. Physiological Bone Remodeling: Systemic Regulation and Growth Factor Involvement. *Physiology* [Internet]. 2016 May [cited 2024 Jan 12];31(3):233–45. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/physiol.00061.2014>
- [25] Orlić L. Mineralno-koštani poremećaji u kroničnoj bubrežnoj bolesti. *Medicina Fluminensis* 2010;46;463-470.
- [26] 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* [Internet]. 2017 Jul [cited 2024 Feb 13];7(1):1–59. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2157171617300011>
- [27] Schwarz C, Sulzbacher I, Oberbauer R. Diagnosis of renal osteodystrophy. *Eur J Clin Invest.* 2006 Aug;36 Suppl 2:13–22.
- [28] Hutchison AJ, Whitehouse RW, Boulton HF, et al. Correlation of bone histology with parathyroid hormone, vitamin D3, and radiology in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 1993 Nov;44(5):1071–7.
- [29] Martin KJ, Olgaard K, Coburn JW, et al. Diagnosis, assessment, and treatment of bone turnover abnormalities in renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2004 Mar;43(3):558–65.
- [30] Ruff C, Artzner C, Nikoalou K, Grözinger G. Atherosclerotic plaque composition and specific endovascular considerations in the end stage renal disease patients: a narrative review. *Cardiovasc Diagn Ther* [Internet]. 2023 Feb [cited 2024 Jan 12];13(1):133–46. Available from: <https://cdt.amegroups.com/article/view/95298/html>
- [31] Izzo C, Secondulfo C, Bilancio G, et al. Chronic Kidney Disease with Mineral Bone Disorder and Vascular Calcification: An Overview. *Life* [Internet]. 2024 Mar 21 [cited 2024 Apr 7];14(3):418. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-1729/14/3/418>

- [32] Steitz SA, Speer MY, Curinga G, et al. Smooth muscle cell phenotypic transition associated with calcification: upregulation of Cbfa1 and downregulation of smooth muscle lineage markers. *Circ Res*. 2001 Dec 7;89(12):1147–54.
- [33] Villa-Bellosta R. Vascular Calcification: A Passive Process That Requires Active Inhibition. *Biology* [Internet]. 2024 Feb 9 [cited 2024 Apr 7];13(2):111. Available from: <https://www.mdpi.com/2079-7737/13/2/111>
- [34] Rutsch F, Nitschke Y, Terkeltaub R. Genetics in arterial calcification: pieces of a puzzle and cogs in a wheel. *Circ Res*. 2011 Aug 19;109(5):578–92.
- [35] Villa-Bellosta R, Sorribas V. Calcium phosphate deposition with normal phosphate concentration. Role of pyrophosphate. *Circ J Off J Jpn Circ Soc*. 2011;75(11):2705–10.
- [36] Lomashvili KA, Khawandi W, O'Neill WC. Reduced plasma pyrophosphate levels in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2005 Aug;16(8):2495–500.
- [37] Jankowski J, Floege J, Fliser D, Böhm M, Marx N. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Pathophysiological Insights and Therapeutic Options. *Circulation*. 2021 Mar 16;143(11):1157–72.
- [38] Jaar BG, Plantinga LC, Astor BC, et al. Novel and traditional cardiovascular risk factors for peripheral arterial disease in incident-dialysis patients. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2007 Jul;14(3):304–13.
- [39] Baber U, Mann D, Shimbo D, Woodward M, Olin JW, Muntner P. Combined role of reduced estimated glomerular filtration rate and microalbuminuria on the prevalence of peripheral arterial disease. *Am J Cardiol*. 2009 Nov 15;104(10):1446–51.
- [40] Arroyo D, Betriu A, Martinez-Alonso M, Vidal T, Valdivielso JM, Fernández E. Observational multicenter study to evaluate the prevalence and prognosis of subclinical atheromatosis in a Spanish chronic kidney disease cohort: baseline data from the NEFRONA study. *BMC Nephrol* [Internet]. 2014 Dec [cited 2024 Feb 4];15(1):168. Available from: <https://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2369-15-168>
- [41] Junyent M, Martínez M, Borràs M, et al. Predicting cardiovascular disease morbidity and mortality in chronic kidney disease in Spain. The rationale and design of NEFRONA: a prospective, multicenter, observational cohort study. *BMC Nephrol*. 2010 Jul 7;11:14.
- [42] Margolis DJ, Hofstad O, Feldman HI. Association between renal failure and foot ulcer or lower-extremity amputation in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2008 Jul;31(7):1331-6.

- [43] Garimella PS, Hirsch AT. Peripheral artery disease and chronic kidney disease: clinical synergy to improve outcomes. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2014;21(6):460-471.
- [44] Vincent DG, Salles-Cunha SX, Bernhard VM, Towne JB. Noninvasive assessment of toe systolic pressures with special reference to diabetes mellitus. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1983;24(1):22–8.
- [45] Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;33 Suppl 1:S1-75.
- [46] Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation*. 2006;113(11):e463-e654.
- [47] Meyer A, Fiessler C, Stavroulakis K, et al. Outcomes of dialysis patients with critical limb ischemia after revascularization compared with patients with normal renal function. *J Vasc Surg*. 2018;68(3):822-829.e1.
- [48] Kruse RR, Poelmann FB, Doornik D, et al. Five-Year Outcome of Self-Expanding Covered Stents for Superficial Femoral Artery Occlusive Disease and an Analysis of Factors Predicting Failure. *J Endovasc Ther*. 2015;22(6):855-861.
- [49] Mohr PJ, Oyama JK, Luu JT, Stinis CT. Clinical outcomes of endovascular treatment of TASC-II C and D femoropopliteal lesions with the Viabahn endoprosthesis. *Cardiovasc Revasc Med*. 2015;16(8):465-468.
- [50] Pecoits-Filho R, Okpechi IG, Donner JA, et al. Capturing and monitoring global differences in untreated and treated end-stage kidney disease, kidney replacement therapy modality, and outcomes. *Kidney Int Suppl*. 2020 Mar;10(1):e3–9.
- [51] Lok CE, Huber TS, Lee T, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Vascular Access: 2019 Update. *Am J Kidney Dis*. 2020 Apr;75(4 Suppl 2):S1–164.

- [52] Vascular Access 2006 Work Group. Clinical practice guidelines for vascular access. *Am J Kidney Dis.* 2006 Jul;48 Suppl 1:S176-247.
- [53] Stipaničev A, Čičak M, Mamić J, Filipović M, Novosel L, Sjekavica I. Endovaskularno stvaranje arteriovenske fistule za pristup hemodijalizi. *Radiološki vjesnik [Internet]*. 2023 [pristupljeno 21.08.2024.];47(1):28-32.
- [54] Arasu R, Jegatheesan D, Sivakumaran Y. Overview of hemodialysis access and assessment. *Can Fam Physician [Internet]*. 2022 Aug [cited 2024 Jan 12];68(8):577–82. Available from: <https://www.cfp.ca/lookup/doi/10.46747/cfp.6808577>
- [55] Živčić-Ćosić S, Colić M, Katalinić S, Devčić B. Peritonejska dijaliza. *Medicina Fluminensis [Internet]*. 2010 [pristupljeno 21.08.2024.];46(4):498-507. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/63073>
- [56] Andreoli MCC, Totoli C. Peritoneal Dialysis. *Rev Assoc Médica Bras [Internet]*. 2020 [cited 2024 Jan 12];66(suppl 1):s37–44. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302020001300037&tlng=en
- [57] Rački S, Bašić-Jukić N, Kes P i sur. Nacionalne smjernice za obradu i odabir primatelja i darivatelja bubrega usklađene sa smjericama 2013. ERBP Guideline on the management and evaluation of the kidney donor and recipient.
- [58] Jelić Pranjić I, Vrdoljak Margeta T, Orlić L, Sladoje Martinović B, Župan Ž, Rački S. Evaluation of kidney recipients and donors for transplantation. *Medicina Fluminensis [Internet]*. 2020 [pristupljeno 21.08.2024.];56(4):381-396.
- [59] Sladoje-Martinović B, Orlić L, Živčić-Ćosić S, Vuksanović-Mikuličić S. Priprema bolesnika za transplantaciju bubrega. *Medicina Fluminensis [Internet]*. 2010 [pristupljeno 21.08.2024.];46(4):508-512. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/63074>
- [60] Bašić Jukić N, Kaštelan Ž i suradnici. Transplantacija bubrega. Zagreb: Medicinska naklada; 2016.
- [61] Bušić M. Darivanje i presađivanje organa – „Hrvatski model“. *Medix* 2011;92/93:144-148.
- [62] Streeter EH, Little DM, Cranston DW, Morris PJ. The urological complications of renal transplantation: a series of 1535 patients. *BJU Int.* 2002 Nov;90(7):627–34.
- [63] Zimak Z, Hauptman D, Mokos I, Padovan M, Anđelić J, Kaštelan Ž. Kirurške komplikacije nakon transplantacije bubrega. *Medicus [Internet]*. 2023 [pristupljeno 21.08.2024.];32(2. Transplantacija):237-242. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/315864>.
- [64] Rodgers SK, Sereni CP, Horrow MM. Ultrasonographic evaluation of the renal transplant. *Radiol Clin North Am.* 2014 Nov;52(6):1307–24.

- [65] Muntean A, Lucan M. Immunosuppression in kidney transplantation. *Clujul Med.* 2013;86(3):177-180.
- [66] Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, et al. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney Int [Internet]*. 2010 Feb [cited 2024 Apr 4];77(4):299–311. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253815542439>
- [67] Fernández-Villabrille S, Martín-Carro B, Martín-Vírgala J, et al. Novel Biomarkers of Bone Metabolism. *Nutrients [Internet]*. 2024 Feb 22 [cited 2024 Apr 7];16(5):605. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/16/5/605>
- [68] Kohli S, Kohli V. Role of RANKL-RANK/osteoprotegerin molecular complex in bone remodeling and its immunopathologic implications. *Indian J Endocrinol Metab [Internet]*. 2011 [cited 2024 Apr 20];15(3):175. Available from: <https://journals.lww.com/10.4103/2230-8210.83401>
- [69] Suva LJ, Winslow GA, Wettenhall RE, et al. A parathyroid hormone-related protein implicated in malignant hypercalcemia: cloning and expression. *Science*. 1987 Aug 21;237(4817):893–6.
- [70] Bašić Jukić N, Pavlović D, Šmalcelj R i sur.. Smjernice za prevenciju, praćenje i liječenje poremećaja koštano-mineralnog metabolizma u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti . *Liječnički vjesnik [Internet]*. 05.2016. [pristupljeno 20.08.2024.];138(5-6):107-120. Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:930449>.
- [71] Lanske B, Karaplis AC, Lee K, et al. PTH/PTHrP receptor in early development and Indian hedgehog-regulated bone growth. *Science*. 1996 Aug 2;273(5275):663–6.
- [72] Mohan S, Kutilek S, Zhang C, et al. Comparison of bone formation responses to parathyroid hormone(1-34), (1-31), and (2-34) in mice. *Bone*. 2000;27(4):471-478.
- [73] Dempster DW, Cosman F, Parisien M, Shen V, Lindsay R. Anabolic actions of parathyroid hormone on bone. *Endocr Rev*. 1993 Dec;14(6):690–709.
- [74] Lee SK, Lorenzo JA. Parathyroid hormone stimulates TRANCE and inhibits osteoprotegerin messenger ribonucleic acid expression in murine bone marrow cultures: correlation with osteoclast-like cell formation. *Endocrinology*. 1999 Aug;140(8):3552–61.
- [75] Atkins GJ, Anderson PH, Findlay DM, et al. Metabolism of vitamin D3 in human osteoblasts: evidence for autocrine and paracrine activities of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3. *Bone*. 2007 Jun;40(6):1517–28.

- [76] Plotkin LI, Weinstein RS, Parfitt AM, Roberson PK, Manolagas SC, Bellido T. Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. *J Clin Invest*. 1999 Nov;104(10):1363–74.
- [77] Okubo Y, Bessho K, Fujimura K, Kusumoto K, Ogawa Y, Iizuka T. Effect of elcatonin on osteoinduction by recombinant human bone morphogenetic protein-2. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000 Mar 16;269(2):317–21.
- [78] Lum L, Wong BR, Josien R, et al. Evidence for a role of a tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha)-converting enzyme-like protease in shedding of TRANCE, a TNF family member involved in osteoclastogenesis and dendritic cell survival. *J Biol Chem*. 1999 May 7;274(19):13613–8.
- [79] Luo J, Yang Z, Ma Y, et al. LGR4 is a receptor for RANKL and negatively regulates osteoclast differentiation and bone resorption. *Nat Med*. 2016 May;22(5):539–46.
- [80] Darnay BG, Haridas V, Ni J, Moore PA, Aggarwal BB. Characterization of the intracellular domain of receptor activator of NF-kappaB (RANK). Interaction with tumor necrosis factor receptor-associated factors and activation of NF-kappab and c-Jun N-terminal kinase. *J Biol Chem*. 1998 Aug 7;273(32):20551–5.
- [81] Azizieh FY, Shehab D, Jarallah KA, Gupta R, Raghupathy R. Circulatory Levels of RANKL, OPG, and Oxidative Stress Markers in Postmenopausal Women With Normal or Low Bone Mineral Density. *Biomark Insights*. 2019;14:1177271919843825.
- [82] Xu S, Wang Y, Lu J, Xu J. Osteoprotegerin and RANKL in the pathogenesis of rheumatoid arthritis-induced osteoporosis. *Rheumatol Int*. 2012 Nov;32(11):3397–403.
- [83] Osorio A, Ortega E, Torres JM, Sanchez P, Ruiz-Requena E. Biochemical markers of vascular calcification in elderly hemodialysis patients. *Mol Cell Biochem*. 2013 Feb;374(1–2):21–7.
- [84] Gonnelli S, Montagnani A, Caffarelli C, et al. Osteoprotegerin (OPG) and receptor activator of NF-kB ligand (RANK-L) serum levels in patients on chronic hemodialysis. *J Endocrinol Invest*. 2005 Jun;28(6):534–9.
- [85] Nakashima A, Yorioka N, Doi S, Takasugi N, Shigemoto K, Kohno N. Osteoprotegerin and bone mineral density in hemodialysis patients. *Osteoporos Int J*. 2006;17(6):841–6.
- [86] Kazama JJ, Shigematsu T, Yano K, et al. Increased circulating levels of osteoclastogenesis inhibitory factor (osteoprotegerin) in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*. 2002 Mar;39(3):525–32.

- [87] Nitta K, Akiba T, Uchida K, et al. Serum osteoprotegerin levels and the extent of vascular calcification in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2004 Jul 1 [cited 2024 Apr 20];19(7):1886–9. Available from: <https://academic.oup.com/ndt/article-lookup/doi/10.1093/ndt/gfh263>
- [88] Gršković A, Čelić T, Španjol J i sur. Osteoprotegerin as an Early Sign of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder. *Acta Clinica Croatica* [Internet]. 2023 [pristupljeno 21.08.2024.];62.(Supplement 2):46-52. <https://doi.org/10.20471/acc.2023.62.s2.7>
- [89] Avbersek-Luznik I, Balon BP, Rus I, Marc J. Increased bone resorption in HD patients: is it caused by elevated RANKL synthesis? *Nephrol Dial Transplant*. 2005 Mar;20(3):566–70.
- [90] Doumouchtsis KK, Kostakis AI, Doumouchtsis SK, et al. sRANKL/osteoprotegerin complex and biochemical markers in a cohort of male and female hemodialysis patients. *J Endocrinol Invest*. 2007 Oct;30(9):762–6.
- [91] Mohammadpour AH, Shamsara J, Nazemi S, Ghadirzadeh S, Shahsavand S, Ramezani M. Evaluation of RANKL/OPG Serum Concentration Ratio as a New Biomarker for Coronary Artery Calcification: A Pilot Study. *Thrombosis* [Internet]. 2012 Mar 28 [cited 2024 Apr 20];2012:1–4. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/thrombosis/2012/306263/>
- [92] Silva AP, Viegas CS, Mendes F, et al. Gla-Rich Protein (GRP) as an Early and Novel Marker of Vascular Calcification and Kidney Dysfunction in Diabetic Patients with CKD: A Pilot Cross-Sectional Study. *J Clin Med*. 2020 Feb 27;9(3):635.
- [93] Aitken E, Ramjug S, Buist L, Kingsmore D. The Prognostic Significance of Iliac Vessel Calcification in Renal Transplantation. *Transplant Proc* [Internet]. 2012 Dec [cited 2024 May 17];44(10):2925–31. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0041134512006562>
- [94] Andres A, Revilla Y, Ramos A, et al. Helical computed tomography angiography is the most efficient test to assess vascular calcifications in the iliac arterial sector in renal transplant candidates. *Transplant Proc* [Internet]. 2003 Aug [cited 2024 May 17];35(5):1682–3. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0041134503006262>
- [95] Žuža I, Dodig D, Tokmadžić D i sur. Učestalost i raspodjela kalcificiranosti ilijačnih arterija u pacijenata u kojih je učinjena transplantacija bubrega. *Medicina Fluminensis* [Internet]. 2020 [pristupljeno 21.08.2024.];56(4):562-569. https://doi.org/10.21860/medflum2020_245232.

- [96] Aalten J, Dekker HM, Van Der Vliet JA, Hoitsma AJ. Does a plain X-ray of the pelvis predict arterial complications in renal transplantation? A prospective study. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2011 Jun 1 [cited 2024 May 17];26(6):2007–12. Available from: <https://academic.oup.com/ndt/article-lookup/doi/10.1093/ndt/gfq705>
- [97] Davis B, Marin D, Hurwitz LM, et al. Application of a Novel CT-Based Iliac Artery Calcification Scoring System for Predicting Renal Transplant Outcomes. *Am J Roentgenol* [Internet]. 2016 Feb [cited 2024 Apr 17];206(2):436–41. Available from: <https://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.15.14794>
- [98] Chavent B, Maillard N, Boutet C, Albertini JN, Duprey A, Favre JP. Prognostic Value of Aortoiliac Calcification Score in Kidney Transplantation Recipients. *Ann Vasc Surg* [Internet]. 2017 Oct [cited 2024 May 16];44:245–52. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0890509616306999>
- [99] Disthabanchong S, Vipattawat K, Phakdeekitcharoen B, Kitiyakara C, Sumethkul V. Abdominal aorta and pelvic artery calcifications on plain radiographs may predict mortality in chronic kidney disease, hemodialysis and renal transplantation. *Int Urol Nephrol*. 2018 Feb;50(2):355–64.
- [100] O'Hare A, Johansen K. Lower-extremity peripheral arterial disease among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2001 Dec;12(12):2838–47.
- [101] Werlin EC, Braun HJ, Walker JP, et al. Utility of a Simplified Iliac Artery Calcium Scoring System to Guide Perioperative Management for Renal Transplantation. *Front Med*. 2021;8:606835.
- [102] Žuža I, Dodig D, Brumini I, et al. A CT-based pelvic calcification score in kidney transplant patients is a possible predictor of graft and overall survival. *Br J Radiol*. 2022;95(1139):20220394.
- [103] Noordzij M, Korevaar JC, Bos WJ, et al. Mineral metabolism and cardiovascular morbidity and mortality risk: peritoneal dialysis patients compared with haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2006 Sep;21(9):2513–20.
- [104] Adragao T, Pires A, Lucas C, et al. A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2004 Jun 1 [cited 2024 May 17];19(6):1480–8. Available from: <https://academic.oup.com/ndt/article-lookup/doi/10.1093/ndt/gfh217>
- [105] Srivaths P, Krishnamurthy R, Brunner L, et al. Cardiac calcifications are more prevalent in children receiving hemodialysis than peritoneal dialysis. *Clin Nephrol*. 2014 Apr;81(4):231–7.

- [106] Rroji M, Seferi S, Cafka M, et al. Is residual renal function and better phosphate control in peritoneal dialysis an answer for the lower prevalence of valve calcification compared to hemodialysis patients? *Int Urol Nephrol*. 2014 Jan;46(1):175–82.
- [107] Kim CD, Cho JH, Choi HJ, Jang MH, Kwon HM, Kim JC, et al. Coronary-artery calcium scores using electron beam CT in patients with chronic renal failure. *J Korean Med Sci*. 2005 Dec;20(6):994–9.
- [108] Jansz TT, van Reekum FE, Özyilmaz A, et al. Coronary Artery Calcification in Hemodialysis and Peritoneal Dialysis. *Am J Nephrol*. 2018;48(5):369–77.
- [109] Frei U, Noeldeke J, Machold-Fabrizii V, et al. Prospective age-matching in elderly kidney transplant recipients--a 5-year analysis of the Eurotransplant Senior Program. *Am J Transplant*. 2008 Jan;8(1):50–7.
- [110] Benjamens S, Rijkse E, Te Velde-Keyzer CA, et al. Aorto-Iliac Artery Calcification Prior to Kidney Transplantation. *J Clin Med [Internet]*. 2020 Sep 7 [cited 2024 May 16];9(9):2893. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/9/2893>

Slike

1. Čimbenici koji utječu na poremećaj homeostaze fosfata.
2. Model nastanka žilnih kalcifikacija u aorti.
3. CT angiografija, koronalni presjek. Prikaz kalcifikata na stijenkama abdominalne aorte i ilijačnih arterija.
4. Volumno renderiranje kod CT angiografije u istog bolesnika pruža mogućnost 3D prikaza.
5. Prikaz bodovanja morfologije kalcifikata. CT abdomena i zdjelice, aksijalni presjek na razini obje zajedničke ilijačne arterije. Tanak linearan kalcifikat se boduje kao 1, a deblji kalcifikat kao 3.
6. Prikaz bodovanja morfologije kalcifikata. CT abdomena i zdjelice, aksijalni presjek na razini obje zajedničke ilijačne arterije. Linearan kalcifikat debljine <1 mm se boduje kao 2.
7. Prikaz bodovanja po zahvaćenosti arterijskog segmenta (opseg). CT abdomena i zdjelice, aksijalni presjek na razini obje zajedničke ilijačne arterije. Kalcifikat koji zahvaća <25 % opsega arterije se boduje kao 1, onaj koji zahvaća 51-75 % opsega arterije kao 3.
8. Prikaz bodovanja po zahvaćenosti arterijskog segmenta (opseg). CT abdomena i zdjelice, aksijalni presjek na razini obje zajedničke ilijačne arterije. Kalcifikat koji zahvaća 26-50 % arterije se boduje kao 2, onaj koji zahvaća >75 % opsega arterije kao 4.
9. Povezanost procjena istraživača 1 (I.Ž.) i istraživača 2 (I.B.) u određivanju kalcificiranosti ilijačnih arterija (dijagram raspršenosti).
10. Dijagram raspršenosti prikazuje povezanost dobi i pelvičnog kalcifikacijskog zbroja.
11. Kaplan-Meierova krivulja jednogodišnjeg preživljenja presatka nakon transplantacije bubrega (N = 79).
12. Kaplan-Meierova krivulja jednogodišnjeg preživljenja bolesnika nakon transplantacije bubrega (N = 79).
13. Kaplan-Meierova krivulja dvogodišnjeg preživljenja presatka nakon transplantacije bubrega (N = 53).
14. Kaplan-Meierova krivulja dvogodišnjeg preživljenja bolesnika nakon transplantacije bubrega (N = 53).

15. Kaplan-Meierove krivulje jednogodišnjeg preživljenja presatka ovisno o pripadnosti skupini pelvičnog kalcifikacijskog zbroja ($N = 79$).
16. Kaplan-Meierove krivulje jednogodišnjeg preživljenja bolesnika ovisno o pripadnosti skupini pelvičnog kalcifikacijskog zbroja ($N = 79$).
17. Kaplan-Meierove krivulje dvogodišnjeg preživljenja presatka ovisno o pripadnosti skupini pelvičnog kalcifikacijskog zbroja ($N = 53$).
18. Kaplan-Meierove krivulje dvogodišnjeg preživljenja bolesnika ovisno o pripadnosti skupini pelvičnog kalcifikacijskog zbroja ($N = 53$).
19. Prikaz AUROC krivulje kod pelvičnog kalcifikacijskog zbroja većeg od 19 za preživljenje presatka ($N = 79$).
20. Prikaz AUROC krivulje kod pelvičnog kalcifikacijskog zbroja većeg od 20 za preživljenje bolesnika ($N = 79$).
21. Kaplan-Meierove krivulje jednogodišnjeg preživljenja presatka ovisno o pripadnosti skupini pelvičnog kalcifikacijskog zbroja ($N = 79$).
22. Kaplan-Meierove krivulje jednogodišnjeg preživljenja bolesnika ovisno o pripadnosti skupini pelvičnog kalcifikacijskog zbroja (PKZ) ($N = 79$).

Tablice

1. Klasifikacija bubrežnog oštećenja prema KDIGO 2012.
2. Klasifikacija proteinurije u bubrežnom oštećenju prema KDIGO 2012.
3. Obrada bolesnika za stavljanje na Listu čekanja za presađivanje bubrega u Republici Hrvatskoj.
4. Podjela ispitanika na tri skupine na osnovu pelvičnog kalcifikacijskog zbroja ($N = 79$).
- 5A. Demografske i kliničke osobine bolesnika prikazane uz pripadajući pelvični kalcifikacijski zbroj.
- 5B. Demografske i kliničke osobine bolesnika.

6. Vrijednosti standardnih biljega koštane pregradnje prije transplantacije.
7. Pokazatelji bubrežne funkcije godinu dana po transplantaciji.
8. Vrsta CT pregleda koja je korištena za određivanje kalcificiranosti ilijačnih arterija.
9. Vrijednosti GLA, RANKL i OPG u ovisnosti o vrsti dijalize.
10. Zahvaćenost ilijačnih arterija s kalcifikacijama ovisno o morfologiji, opsegu i dužini zahvaćenosti pojedinačnog arterijskog segmenta.
11. Kalcificiranost ilijačnih arterija ovisno o morfologiji, opsegu i dužini zahvaćenosti pojedinačnog arterijskog segmenta.
12. Arterijski segment korišten za transplantaciju i kalcifikacijski zbroj u transplantiranih bolesnika.
13. Povezanosti između pelvičnog kalcifikacijskog zbroja i kliničkih obilježja.
14. Povezanost između pelvičnog kalcifikacijskog zbroja i biljega koštane pregradnje.
15. Povezanost između pelvičnog kalcifikacijskog zbroja i funkcije presatka godinu dana po transplantaciji.
16. Povezanost biljega koštane pregradnje s funkcijom presatka nakon godine dana, jednogodišnjim preživljenjem presatka i bolesnika te pojavnošću velikih kardiovaskularnih događaja (MACE).
17. Demografske i kliničke osobine bolesnika na osnovu podjelu pelvičnog kalcifikacijskog zbroja (PKZ) na tercile.
18. Učestalost kalcifikacija na pojedinačnim arterijskim segmentima prema pripadnosti skupinama pelvičnog kalcifikacijskog zbroja (PKZ).
19. Arterijski segment korišten za transplantaciju i kalcifikacijski zbroj podijeljen po tercilama u transplantiranih bolesnika.
20. Vrsta CT pregleda koja je korištena za određivanje kalcificiranosti ilijačnih arterija u 3 skupine bolesnika s obzirom na pelvični kalcifikacijski zbroj.
21. Prikaz vrijednosti biljega koštane pregradnje u 3 skupine bolesnika s obzirom na pelvični kalcifikacijski zbroj (PKZ).

22. Pokazatelji bubrežne funkcije godinu dana po transplantaciji za sve 3 skupine bolesnika s obzirom na pelvični kalcifikacijski zbroj (PKZ).
23. Prikaz omjera opasnosti i 95 % granica pouzdanosti za jednogodišnje preživljenje presatka ovisno o pripadnosti skupini pelvičnog kalcifikacijskog zbroja (PKZ).
24. Prikaz omjera opasnosti i 95 % granica pouzdanosti za dvogodišnje preživljenje presatka za tri skupine pelvičnog kalcifikacijskog zbroja (PKZ).
25. Prikaz omjera opasnosti i 95 % granica pouzdanosti za dvogodišnje preživljenje bolesnika ovisno o pripadnosti skupini pelvičnog kalcifikacijskog zbroja (PKZ) ($N = 53$).
26. Kriterijske vrijednosti i koordinate za određivanje optimalne vrijednosti pelvičnog kalcifikacijskog zbroja (PKZ) u predviđanju vjerojatnosti preživljenja presatka ($N = 79$).
27. Kriterijske vrijednosti i koordinate za određivanje optimalne vrijednosti pelvičnog kalcifikacijskog zbroja (PKZ) za procjenu očekivanog jednogodišnjeg preživljenja bolesnika ($N = 79$).
28. Prikaz omjera opasnosti i 95 % granica pouzdanosti za jednogodišnje preživljenje presatka ovisno o pelvičnom kalcifikacijskom zbroju (skupina 1 $PKZ \leq 19$, skupina 2 $PKZ > 19$).

POPIS POKRATA

ACE- Angiotensin-Converting Enzyme

ACR - Albumin-to-Creatinin ratio

ALG - Antilimfocitni globulini

AP - Alkalna fosfataza

ARB- Angiotensin-receptor blocker

AVF - Arterio-venska fistula

AVG - Arterio-venski graft

BMP- Bone morphogenetic protein

CD- Color doppler

CKD-MBD- Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder

CT- Komjutorizirana tomografija

CTA- CT angiografija

CVK - Centralni venski kateter

EGF - Epidermal growth factor

eGFR- Estimated glomerular filtration rate

FGF - Fibroblast growth factor

GFR- Glomerularna filtracija

GLP- RA - Glucagon-like peptide- receptor agonist

HbA1c - Glikolizirani hemoglobin

HD - Hemodijaliza

HFpEF- Heart failure with preserved ejection fraction

IGF-Insulin-like growth factor

KBB - Kronična bubrežna bolest

KDIGO - Kidney Disease: Improving Global Outcomes

MGBP - Matriks Gla-bogati protein

MACE- Major adverse cardiovascular event

MR - Magnetska rezonanca

MRA - Mineralocorticoid receptor antagonist

OPG- Osteoprotegerin

PD- Peritonejska dijaliza

PKZ - Pelvični kalcifikacijski zbroj

PTA- Perkutana transluminalna angioplastika

PTH- Paratireoidni hormon

PTHrP – Parathireoid related peptid

RANK - Receptor aktivatora nuklearnog faktora kapa-B

RANKL- Ligand za receptor aktivator nuklearnog faktora κB

SGLT2 - Sodium-glucose co-transporter 2

TGF - Transformal growth factor

TNF - Tumor-necrosis factor

ŽIVOTOPIS

Iva Žuža je rođena 27.6.1975. godine u Rijeci gdje završava osnovnoškolsko i srednjoškolsko obrazovanje. Stipendist je grada Rijeka za darovite učenike i studente od 1993.-2000. godine. Po završetku gimnazijskog obrazovanja u Prvoj sušačkoj hrvatskoj gimnaziji, 1994. godine upisuje Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci na kojem diplomira 2000 godine. Tijekom studija radi kao demonstrator na Zavodu za histologiju i embriologiju. U Kliničkom bolničkom centru Rijeka obavlja pripravnički staž doktora medicine u razdoblju od 2000.-2001. godine, a 2002. godine polaže državni ispit. U razdoblju od 2002.-2003. godine radi kao liječnik obiteljske medicine na zamjenama u ordinacijama obiteljske medicine u Korenici i Posedarju, a od 2003.-2010. godine kao prodajni predstavnik u kompaniji Merck Sharp & Dohme. Godine 2010. započinje specijalizaciju iz radiologije u Kliničkom bolničkom centru Rijeka, a specijalistički ispit polaže 2014. godine. Godine 2017. kao prva iz Hrvatske stječe Europsku diplomu iz kardiovaskularne radiologije pri Europskom društvu za kardiovaskularnu radiologiju (ESCR). U Kliničkom bolničkom centru Rijeka 2021. godine dovršava subspecijalističko obrazovanje iz područja ultrazvuka. Od 2017.-2022. godine radi kao naslovni asistent na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci, na Katedri za radiologiju.

Aktivno sudjeluje na brojnim nacionalnim i međunarodnim kongresima i znanstvenim skupovima od kojih su istaknuta usmena pozvana predavanja i moderatorstva na Europskom radiološkom kongresu (ECR) 2020-2023. godine, pozvano predavanje na godišnjem kongresu Europskog društva za kardiovaskularnu radiologiju (ESCR) 2019. godine i Kongresu Hrvatskog društva radiologa (HDR) 2019. i 2024. kao i usmeno izlaganje te nagrada za najbolji poster-znanstveni sažetak na kongresu Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju (HDNDT) 2023. godine. Od 2018.-2024. godine je pozvani predavač na simpoziju Body CT/MR koji se godišnje održava u organizaciji Hrvatskog društva radiologa, Kliničkog bolničkog centra u Rijeci i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci.

Od 2021.-2023. godine je član znanstvene skupine za kardiovaskularnu radiologiju pri Europskom kongresu radiologije (ECR) u sklopu kojeg aktivno sudjeluje u planiranju programa za kongres i ocjenjivanju znanstvenih sažetaka. Sudjeluje u ocjenjivanju znanstvenih sažetaka za kongres Europskog društva za kardiovaskularnu radiologiju (ESCR) 2024.

Član je nacionalnih i međunarodnih stručnih društava: Hrvatskog društva radiologa (HDR), Europskog društva radiologa (ESR), Europskog društva za kardiovaskularnu radiologiju (ESCR). Europskog društva za kardiovaskularnu i intervencijsku radiologiju (CIRSE), sekcije za Intervencijsku radiologiju HDR-a te tajnik Sekcije za kardiovaskularnu radiologiju HDR-a. Predsjednica je Udruge radiologa Rijeka.

Autor je i koautor sljedećih publikacija:

1. **Žuža I**, Nadarević T, Jakljević T, Bartolović N, Kovačić S. The Effect of Severe Coronary Calcification on Diagnostic Performance of Computed Tomography-Derived Fractional Flow Reserve Analyses in People with Coronary Artery Disease. *Diagnostics* 2024;14:1738.
2. Brumini I, Dodig D, **Žuža I**, Višković K, Mehmedović A, Bartolović N, Šušak H, Cekinović Grbeša Đ, Miletić D. Validation of Diagnostic Accuracy and Disease Severity Correlation of Chest Computed Tomography Severity Scores in Patients with COVID-19 Pneumonia. *Diagnostics* 2024;14:148.
3. **Žuža I**, Dodig D, Brumini I, Tokmadžić D, Orlić L, Zgrablić D, Vukelić I, Gršković A, Katalinić N, Jakšić A, Miletić D, Rački S, Markić D. A CT-based pelvic calcification score in kidney transplant patients is a possible predictor of graft and overall survival. *Br J Radiol*. 2022 Sep 18:20220394.
4. **Žuža I**. Persistent Left Superior Vena Cava (PLSVC) and possible co-existing Partial Anomalous Pulmonary Venous Return (PAPVR). *Eurorad*. DOI 10.35100/eurorad/case.18082
5. **Žuža I**. Atypical ductus diverticulum. *Eurorad*. DOI 10.35100/eurorad/case 17820
6. Zekić T, Benko K, **Žuža I**. Pulmonary embolism after mild COVID 19 infection *European Journal of case Reports in Internal medicine*. Abstract Book of 20th European Congress of Internal Medicine. DOI: 10.12890/2022_V9Sup1
7. **Žuža I**, Dodig D, Jurinović K. Pulmonary talcosis due to intravenous drug abuse. *Eurorad*. DOI: 10.35100/eurorad/case.17251
8. Dodig D, Kovačić S, Matana Kaštelan Z, **Žuža I**, Benić F, Jurković S, Miletić D, Rumboldt Z. Comparing image quality of single- and dual-energy computed tomography of the brain. *Neuroradiol J*. 2020;21:1971400920920785.
9. Dodig D, Solocki Matić T, **Žuža I**, Pavlović I, Miletić M, Markić D. Side-by-side evaluation of virtual non-contrast and post-contrast images improves detection of clinically significant urolithiasis on single-phase split bolus dual energy CT urography. *Br J Radiol* 2021; 94:202100013.
10. **Žuža I**, Dodig D, Tokmadžić D, Zgrablić D, Ferizović E, Vukelić I, Miletić D, Orlić L, Markić D. Učestalost i raspodjela kalcificiranosti ilijačnih arterija u pacijenata u kojih je učinjena transplantacija bubrega. *Medicina Fluminensis* 2020;56:562-9.

11. Markić D, Oguić R, Krpina K, Vukelić I, Đorđević G, **Žuža I**, Španjol J. The role of lymphadenectomy in prostate cancer patients. *Acta Clin Croat*. 2019 Nov;58(Suppl 2):24-35.
12. **Žuža I**, Dodig D, Kovačić S, Tkalčić L, Miletić D. Bosniak klasifikacija cista bubrega. *Medicina Fluminensis* 2017;53(3):365-370.
13. Dodig D, **Žuža I**, Veljković Vujaklija D, Miletić D. CT urography: principles and indications. *Medicina Fluminensis* [Internet]. 2017 [pristupljeno 21.08.2024.];53(3):292-299. https://doi.org/10.21860/medflum2017_182950

Koautor poglavlja u udžbeniku:

1. Kovačić S, **Žuža I**, Nadarević T. Radiologija srca. U: Miletić D, ur. *Osnove kliničke radiologije*. Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, 2022; str. 27-42.
2. **Žuža I**, Matana-Kaštelan Z, Grubešić T, Miletić D. Urogenitalni sustav. U: Miletić D, ur. *Osnove kliničke radiologije*. Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, 2022; str. 207-230.

Recenzent za znanstvene časopise: Liječnički Vjesnik, European Radiology, Insights Into Imaging, Springer Nature.