

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Nikola Zagorec**

**Rana proteinurija kao prediktor kronične  
nefropatije presatka**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2016.**

Ovaj rad izrađen je na Zavodu za nefrologiju Kliničke bolnice „Merkur“, Zagreb, pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Mladena Knoteka i predan je na natječaj za dodjelu Rektorove nagrade u akademskoj godini 2014./2015. Rad je nagrađen Dekanovom nagradom za istu akademsku godinu. Rad je predan kao ekvivalent diplomskom radu na ocjenu u akademskoj godini 2015./2016.

## POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA

Tx	transplantacija bubrega
SPKT	simultana transplantacija bubrega i gušterače
KNP	kronična nefropatija presatka
IF/TA	intersticijska fibroza i tubularna atrofija
HLA	human leukocyte antigen
CNI	kalcijneurinski inhibitor
TAC	takrolimus
MMF	mikofenolat mofetil
IL2	interleukin 2

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. HIPOTEZA.....	2
3. OPĆI I SPECIFIČNI CILJ RADA.....	2
4. ISPITANICI I METODE.....	3
4.1. Dizajn studije i ispitanici.....	3
4.2. Metode.....	3
4.3. Statistička analiza.....	4
5. REZULTATI.....	4
5.1. Demografski podaci.....	4
5.2. Histološke i biokemijske promjene tokom prve godine nakon transplantacije... 5	
5.3. Patohistološke promjene presatka- korelacija s klirensom kreatinina i ranom proteinurijom.....	6
6. RASPRAVA.....	14
7. ZAKLJUČCI.....	16
8. ZAHVALE.....	17
9. POPIS LITERATURE.....	18
10. SAŽETAK.....	20
11. SUMMARY.....	21
12. ŽIVOTOPIS.....	22

## 1.UVOD

Transplantacija bubrega je danas terapija izbora za liječenje završnog stadija kronične bubrežne bolesti s boljim ishodima u dugoročnom preživljenju i kvaliteti života u odnosu na hemodijalizu i peritonejsku dijalizu.<sup>[1]</sup> U Republici Hrvatskoj je 2012. godine bilo 4406 bolesnik s nadomještajem bubrežne funkcije od kojih je 1641 bolesnik imao presadak u funkciji.<sup>[2]</sup> Glavni uzroci dugoročnog gubitka presatka su smrt s presatkom u funkciji, kronična nefropatija presatka (KNP), bolesti glomerula, BK virus nefropatija.<sup>[3]</sup>

KNP je karakterizirana progresivnim gubitkom bubrežne funkcije te patohistološkim promjena, intersticijskom fibrozom, tubularnom atrofijom (IT/FA), okluzivnim promjenama u krvnim žilama i glomerulosklerozom.<sup>[4]</sup> Naesens i sur. dokazali su da je postojanje IT/FA-e na zadnjoj biopsiji neovisni prediktor lošijeg preživljenja presatka pet i deset godina nakon Tx bubrega.<sup>[5]</sup>

Rano otkrivanje subkliničkih patohistoloških promjena (subkliničko akutno odbacivanje, granična odbacivanja) te adekvatno imunosupresivno liječenje uz modifikaciju imunosupresije ključno za produženje preživljenja presatka.<sup>[6]</sup> Za otkrivanje tih promjena koriste se indikacijske ili protokolarne biospije. Biopsija bubrega je nezamjenjiva dijagnostička metoda, danas "zlatni standard" prilikom praćenja patohistoloških promjena presatka kod bolesnika s transplantiranim bubregom.<sup>[5]</sup> Biospija bubrega je invazivan zahvat prilikom koje se mogu dogoditi komplikacije poput krvarenja, arteriovenske fistule, hematomi, infekcije.<sup>[5,7]</sup> Srećom, te su komplikacije rijetke te je njihova učestalost od 0.7-1% ovisno o debljini igle kojom se izvodi.<sup>[8]</sup>

Na 1 godinu od Tx bubrega oko 40 % bolesnika ima proteinuriju veću od 150 mg. Bolesnici s prisutnom proteinurijom imaju dva do pet puta veći rizik gubitka presađenog bubrega. Amer i Cosio u svome radu navode povezanost proteinurije <500mg/ dan 12 mjeseci poslije Tx sa smanjenim preživljenjem presatka 5 godina nakon Tx. Halimi i sur. su dokazali da proteinurija niskog stupnja (<200 mg/dan) u prva 3 mjeseca poslije transplantacije povezana sa statistički značajno lošijim preživljenjem presatka nakon 15 godina ( 51.0% vs. 80.5%, p < 0.0001).<sup>[9]</sup> Smanjenje rane poslijetransplantacijske proteinurije utječe na bolje dugoročno preživljenje presatka.<sup>[9]</sup> Ne postoje radovi koji bi objasnili povezanost rane proteinurije (1-3 mj.

poslije transplantacije) i kroničnih patohistoloških promjena 1 god. nakon Tx bubrega.

## 2. HIPOTEZA

Rana poslijetransplantacijska proteinurija povezana je s progresijom kronične intersticijske fibroze te može služiti kao rani prediktor intersticijske fibroze presatka.

## 3. OPĆI I SPECIFIČNI CILJ RADA

Opći cilj rada je odrediti utjecaj rane proteinurije na progresiju intersticijske fibroze i tubularne atrofije presatka.

Specifični ciljevi rada:

1. odrediti brzinu progresije kroničnih patohistoloških skorova tijekom prve godine od transplantacije bubrega.

2. istražiti prediktivnu vrijednost rane proteinurije za otkrivanje progresije intersticijske fibroze tijekom prve godine od transplantacije bubrega.

## 4. ISPITANICI I METODE

### 4.1. Dizajn studije i ispitanici

Ovo je retrospektivna studija u kojoj je analizirana korelacija između vrijednosti proteinurije i kroničnih patohistoloških skorova u transplantiranom bubregu. U studiju su uključeni pacijenti kojima je transplantacija bubrega obavljena u KB Merkur, Zagreb, u razdoblju od 2008.-2013. godine. Ovaj rad predstavlja dio projekta "Imunološki nadzor u bolesnika s transplantiranim solidnim organom" (044-0000000-3356), voditelj prof.dr.sc. Mladen Knotek, koji je odobren od strane Etičkog povjerenstva KB Merkur. Uključeno je 75 bolesnika s transplantiranim bubregom ili bubregom i gušteračom koji su imali biopsije bubrega na dan transplantacije (Tx) i 12 mjeseci poslije te im je određivana proteinurija u periodu 1-3 mj. i 12 mj. poslije Tx. Bolesnicima su rađene protokolarne biopsije prilikom implantacije bubrega i u fiksnim vremenskim intervalima, odnosno 1, 3, 6 i 12 mj. poslije Tx. Bolesnicima su određene proteinurije u periodu između kraja prvog i trećeg mjeseca poslije Tx te vrijednost proteinurije 12 mj. od Tx. Isključni kriteriji u studiji su bili: simultana transplantacija bubrega i jetre, transplantacija dvaju bubrega istovremeno, antilimfocitna protutijela u indukciji imunosupresije, povrat glomerulske bolesti, BK nefropatija, ciklosporin u imunosupresivnoj terapiji.

### 4.2. Metode

Vrijednosti proteinurija na 1-3 mj. i 12 mj. poslije Tx računane su kao omjer proteina i kreatinina u jednokratnom urinu (PCR). Određivanje proteinurije metodom PCR ekvivalentno je metodi 24 satnog skupljanja urina.<sup>[10,11]</sup>

Za analizu kroničnih patohistoloških promjena presatka korištena je Banff 97 klasifikacija i njezine nadopune. Histološke promjene koje su analizirane u sklopu kroničnih promjena presatka su: intersticijska fibroza (ci), tubularna atrofija (ct), glomeruloskleroza (cg), vaskulopatija (cv), hijalinoza arteriola (ah) i količina mezangijskog matriksa (mm). Progresija kroničnih promjena dobivena je oduzimanjem vrijednosti promjena na dan implantacije od vrijednosti kroničnih skorova na 12 mj. Tako su dobivene progresije označene kao  $\Delta ci$ ,  $\Delta ct$ ,  $\Delta cg$ ,  $\Delta mm$ ,  $\Delta cv$  i  $\Delta ah$ . Za procjenu funkcije bubrega korišten je klirens kreatinina izračunat prema Cockcroft-Gault formuli.

### 4.3. Statistička analiza

Analiza je napravljena pomoću programa Statistica 11.0. Brojčane vrijednosti prikazane su kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija za kontinuirane varijable s normalnom raspodjelom ili kao medijan s interkvartilnim rasponom za kontinuirane varijable s nenormalnom raspodjelom. U univarijatnoj analizi korišteni su Mann Whitneyjev U test za varijable s nenormalnom raspodjelom, t test za neovisne uzorke u slučaju normalno raspodijeljenih varijabli i Pearsonov  $\chi^2$  test za kategorijske varijable. Za izračun korelacija korišten je Spearman test. U multivarijantnu Coxovu regresiju uvrštene su varijable koje su bile povezane s klirensom kreatinina ili progresijom kroničnih skorova uz  $p \leq 0.1$ . Statistička značajnost je uzeta ako je  $p < 0.05$ .

## 5. REZULTATI

### 5.1. Demografski podaci

Karakteristike primatelja, donora i transplantacije prikazane su u *Tablici 1*. Ukupno je transplantirano 75 bolesnika. Od toga je 14 (19%) imalo SPKT. Medijan dobi primatelja bio je 46 (22-73) godina. 54 (72%) primatelja bila su muškog, a 21 (28%) ženskog spola. Najčešći uzroci bubrežne bolesti u primatelja bili su: glomerulonefritisi (28%), dijabetička nefropatija (26,67%), ADPKD (14,67%), a na ostale poznate (arterijska hipertenzija, VUR, Alportov sindrom, Fabryjeva bolest) i nepoznati uzrok 30,66%. Medijan dobi donora bio je 48 (8-68) godina. 40 (53,33%) donora bila su muškog, a 25 (46,67%) ženskog spola. Transplantacija sa živog donora bilo je 14 (18,67%), a preostale su bile s preminulog donora.



Tablica 1. Karakteristike primatelja i transplantacija.

KARAKTERISTIKE PRIMATELJA	
Dob	46 (22-73)
Spol (m/ž)	54/21
Primarna bolest bubrega (DN, glomerulonefritisi, ADPKD, ostalo/nepoznato)	20/21/11/23
KARAKTERISTIKE DONORA	
Dob	48 (8-68)
Spol (m/ž)	40/35
Tip donora (živi/preminuli)	14/61
KARAKTERISTIKE TRANSPLANTACIJE	
Vrsta transplantacije (bubreg/SPKT)	61/14
Tip induksijske imunosupresije (anti-IL2/TAC/MMF)	75

## 5.2. Histološke i biokemijske promjene tokom prve godine nakon transplantacije

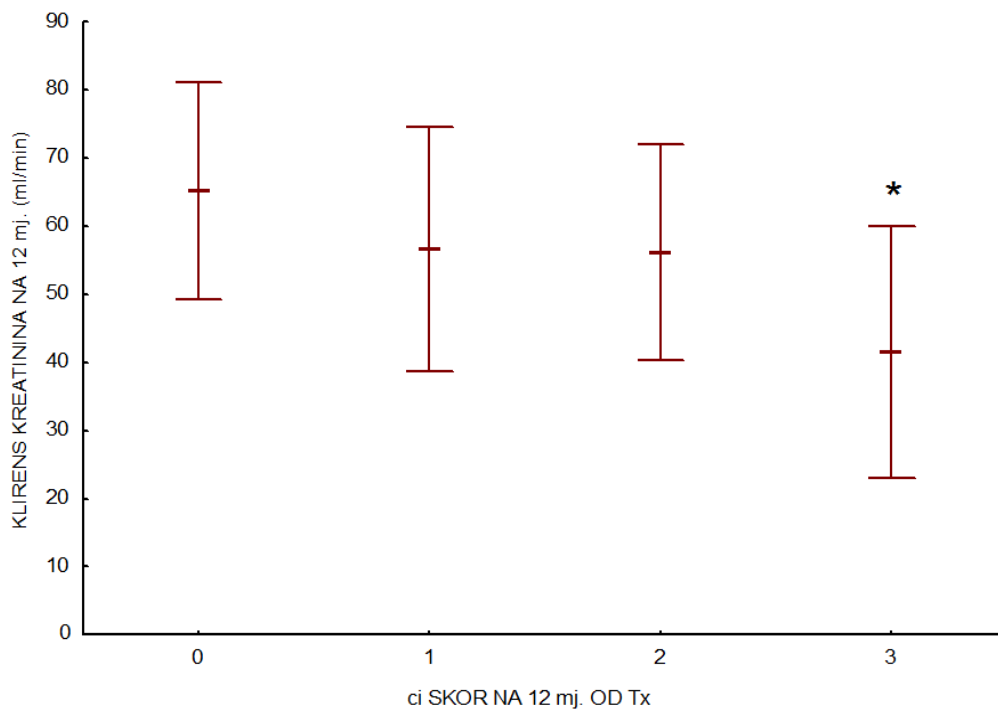
Vrijednosti kroničnih histoloških skorova prikazane su u *Tablici 2*. Prosječni ci skor na dan implantacije bio je  $0.22 \pm 0.5$ , a ct skor  $0.27 \pm 0.5$ . Tijekom prve godine od implantacije bubrega došlo je do statistički značajne progresije samo ci i ct ( $p < 0.001$ ). ci skor na 12 mjeseci od implantacije je bio  $0.8 \pm 0.81$ , a ct skor  $0.95 \pm 0.73$ . Prosječna progresija ci skora bila je  $0.62 \pm 0.78$ , a ct skora  $0.72 \pm 0.78$ . Prosječne vrijednosti proteinurija mjerene u razdoblju od kraja prvog do kraja trećeg mjeseca od implantacije su  $0.26 \pm 0.21$ , a nakon godine dana  $0.19 \pm 0.18$  g/24h ( $p = 0.03$ ). Prosječni klirens kreatinina godinu dana od implantacije je iznosio  $59.5 \pm 17.6$  ml/min.

Tablica 2. Iznos patohistoloških skorova prema Banff klasifikaciji.

<b>BANFF SKOR</b>	<b>N</b>	<b>NA DAN Tx</b>	<b>N</b>	<b>12 mj. NAKON Tx</b>	<b>p</b>
Intersticijska fibroza (ci)	74	0.22±0.5	75	0.8±0.81	<0.01
Tubularna atrofija (ct)	74	0.27±0.5	75	0.95±0.73	<0.01
Kronična glomerulopatija (cg)	74	0	75	0.01±0.11	0.32
Mezangijalni matriks (mm)	74	0.01±0.12	75	0.03±0.16	0.57
Fibrointimalno zadebljanje (cv)	72	0.39±0.81	74	0.38±0.79	0.66
Arteriolarna hijalinoza (ah)	74	0.93±1.09	75	1.01±1.12	0.56

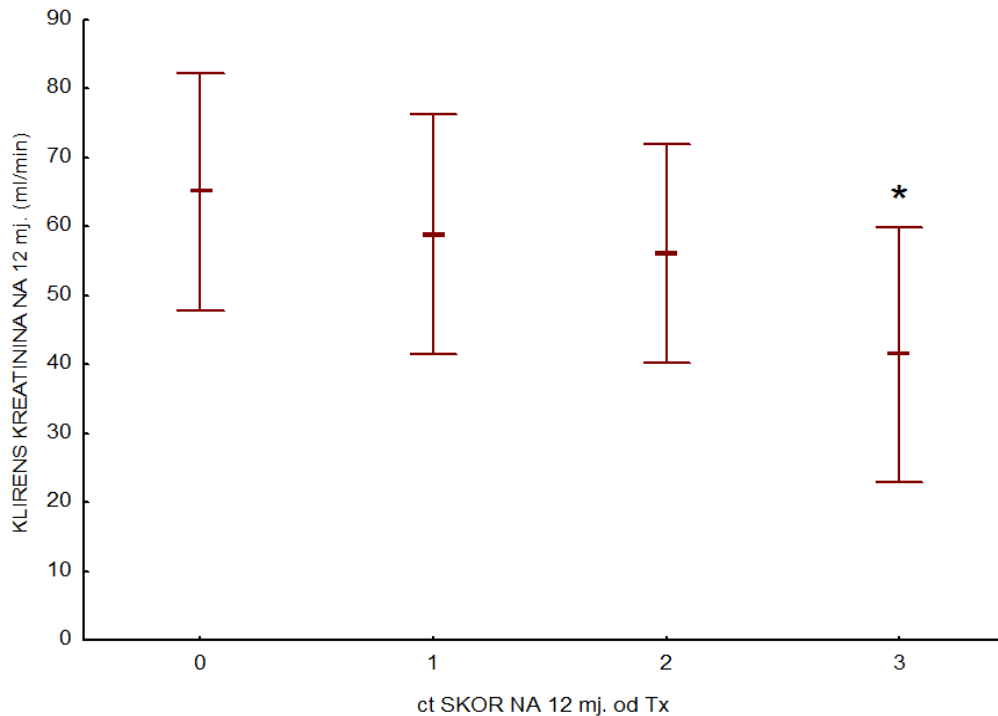
### 5.3. Patohistološke promjene presatka- korelacija s klirensom kreatinina i ranom proteinurijom

12 mjeseci poslije Tx bolesnici bez intersticijske fibroze (ci=0) imaju statistički značajno bolju bubrežnu funkciju od bolesnika s ci=3 (65.2±16 ml/min vs. 41.4±18.5 ml/min, p<0.05) (*Slika 1a*). Bolja je bubrežna funkcija 12 mj. poslije Tx kod bolesnika bez tubularne atrofije (ct=0) u odnosu na bolesnike s ct=3 (65 ± 17.2 ml/min vs. 41.4 ± 18.5 ml/min) (*Slika 1b*).



\* $p < 0.05$ ; skor 0 vs. skor 3 (*post hoc* Newman-Keuls test)

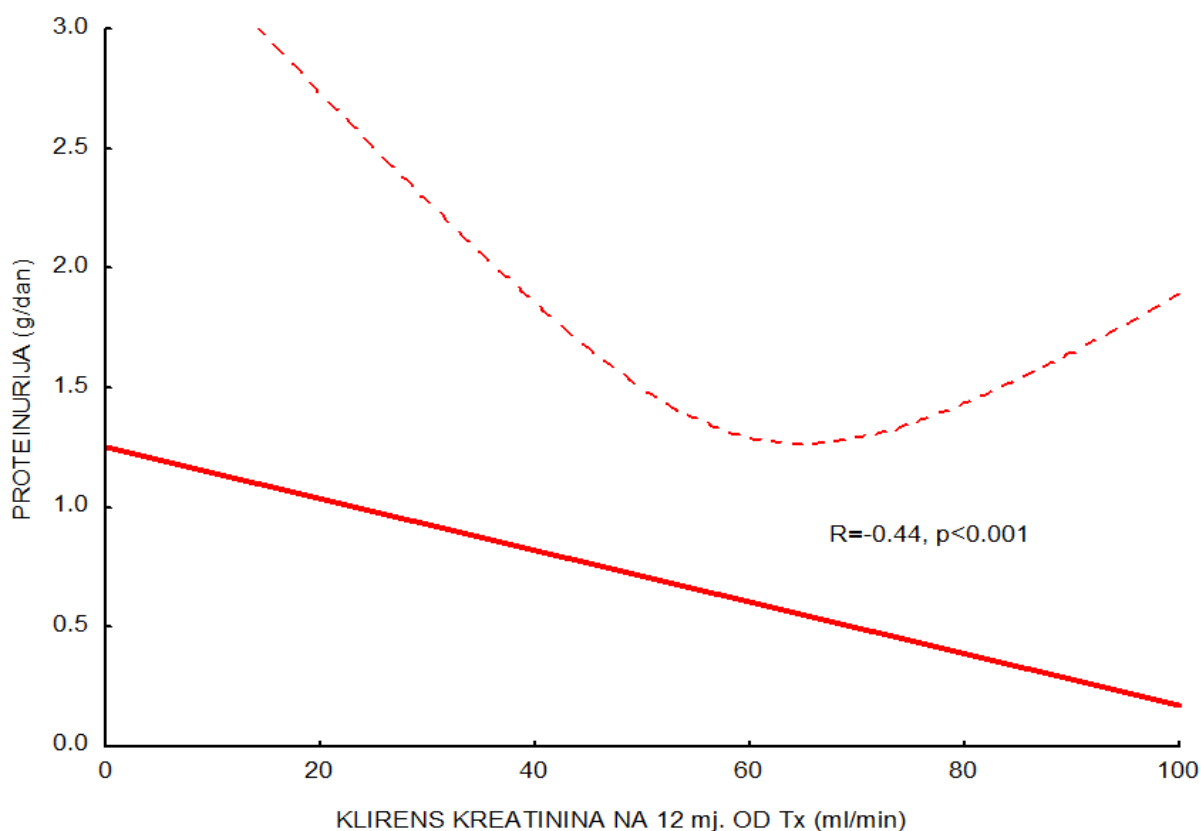
Slika 1a. Ovisnost klirensa kreatinina na 12 mjeseci o ci skor.



\* $p < 0.05$ ; skor 0 vs. skor 3 (*post hoc* Newman-Keuls test)

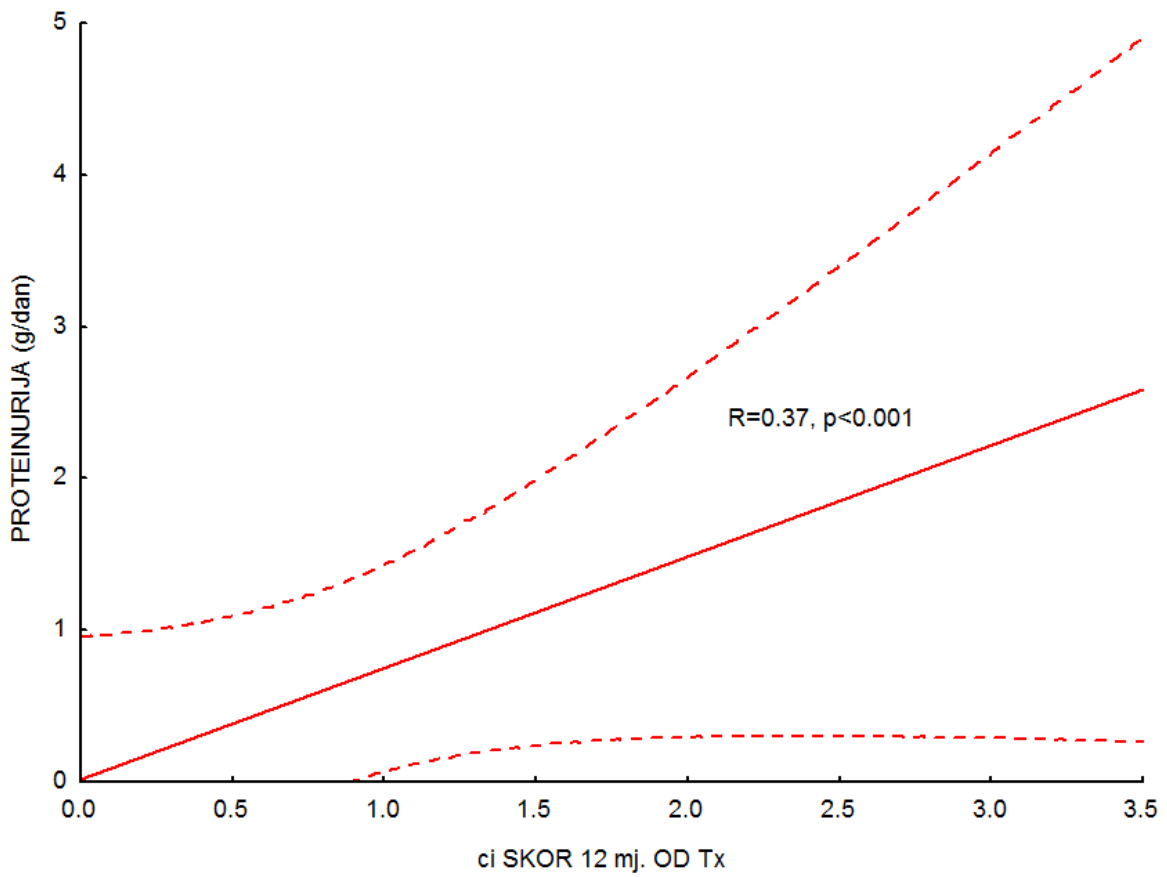
Slika 1b. Ovisnost klirensa kreatinina na 12 mjeseci o ct skor.

Vrijednost rane proteinurije u transplantiranih bolesnika negativno korelira ( $R=-0.44$ ,  $p<0.001$ ) s vrijednošću klirensa kreatinina na 12 mjeseci od transplantacije. (Slika 2).

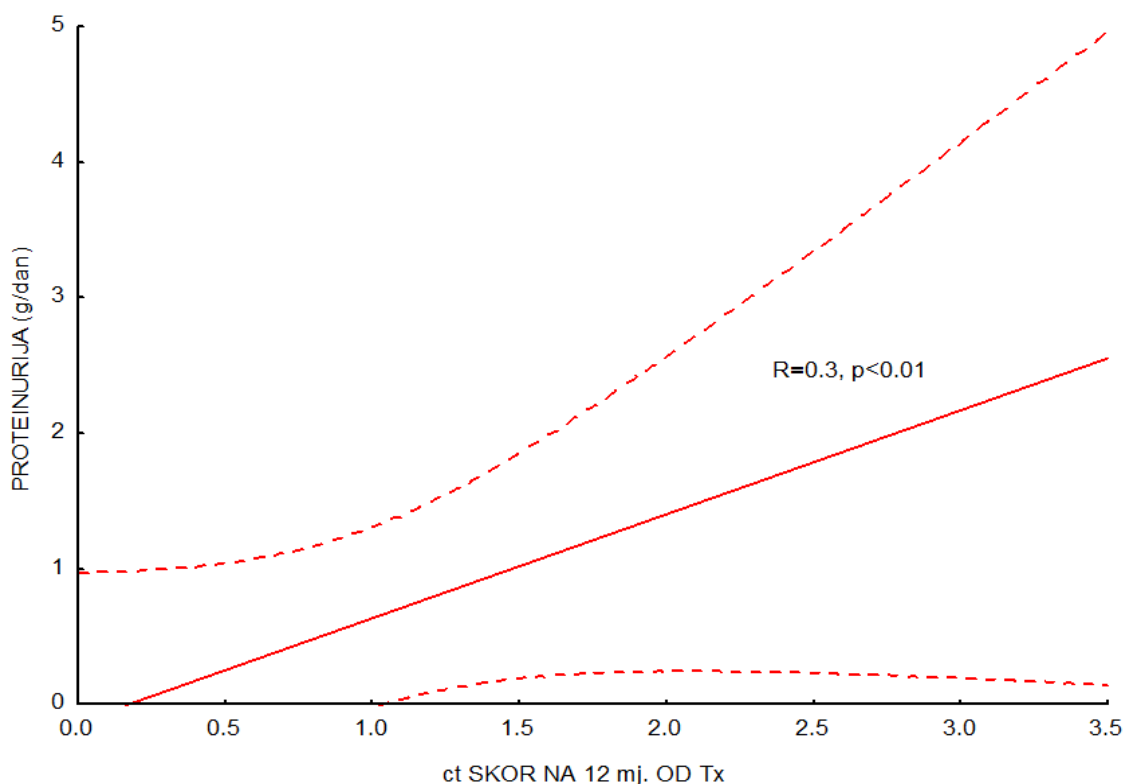


*Slika 2. Korelacija rane proteinurije i klirensa kreatinina na 12 mj. od Tx*

Korelaciju između vrijednosti rane proteinurije i vrijednosti kroničnog skora ci pokazuje Slika 3a. U univarijantnoj analizi rana proteinurija pozitivno korelira ( $R=0.37$ ,  $p<0.001$ ) s iznosom skora ci godinu dana po implantaciji. Isto tako pozitivna je korelacija rane proteinurije i ct skora na 12 mj. od Tx ( $R=0.3$ ,  $p<0.01$ ) (Slika 3 b).

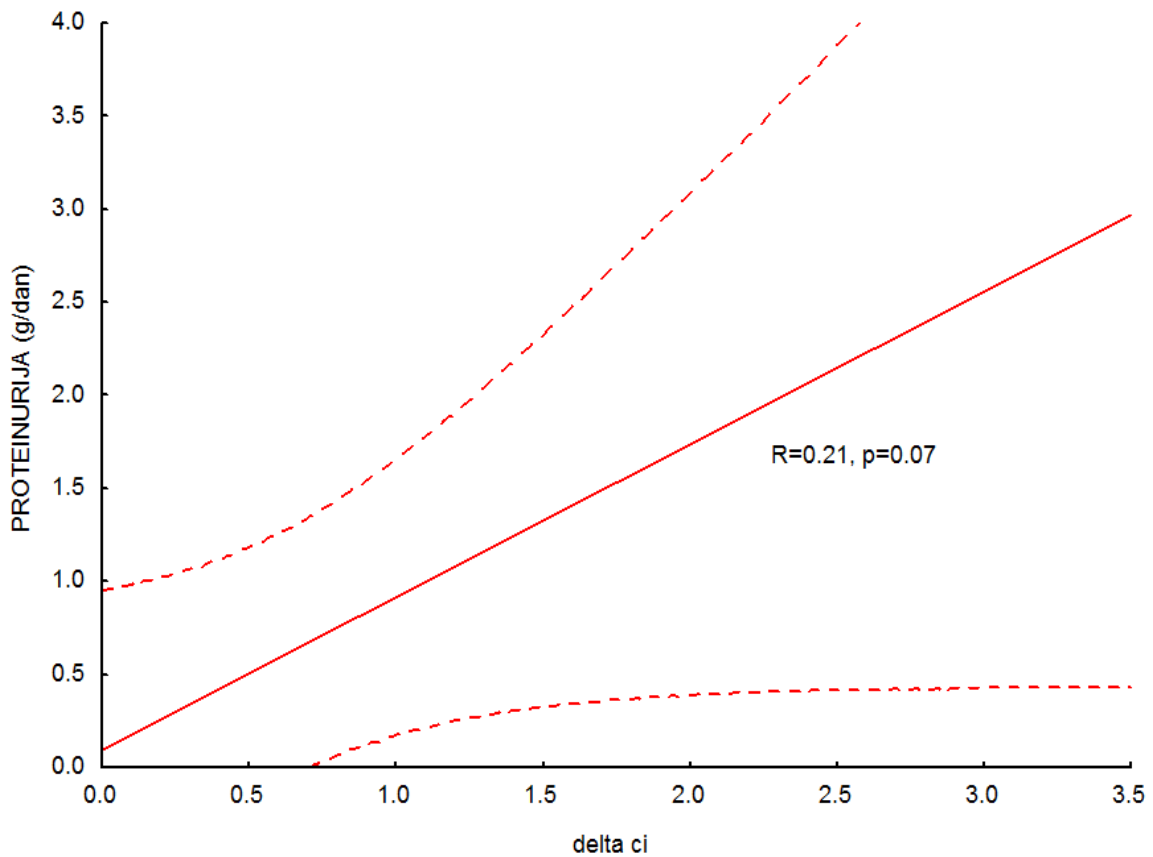


Slika 3a. Korelacija rane proteinurije i iznosa kroničnog skora ci na 12 mjeseci od Tx.



*Slika 3b. Korelacija rane proteinurije i iznosa kroničnog skora ct na 12 mjeseci od Tx.*

Nadalje, prisutna je tendencija pozitivne korelacije ( $R=0.21$ ,  $p=0.07$ ) rane proteinurije s progresijom ci tijekom prve godine nakon Tx. (*Slika 4*). Univarijatnom analizom čimbenika koji su povezani s progresijom ci skora tijekom prve godine nakon Tx bubrega nađena su još tri pozitivna čimbenika: dob donora ( $p<0.01$ ), dob primatelja ( $p<0.01$ ) te Tx bubrega u usporedbi sa SPKT ( $p<0.01$ ) te ci na dan Tx kao jedini negativni čimebnik ( $p<0.01$ ). U multivarijatnoj analizi rana proteinurija ostaje neovisni prediktor progresije ci skora. (*Tablica 3*).

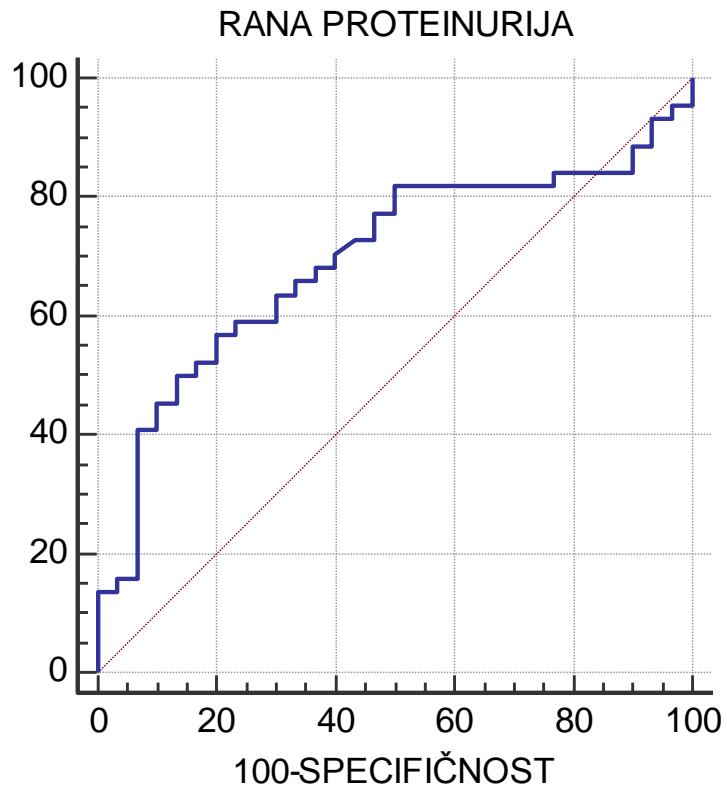


*Slika 4. Utjecaj rane proteinurije na progresiju kroničnog skora ci.*

*Tablica 3. Utjecaj čimbenika na progresiju kroničnog skora ci.*

	Beta ( $\beta$ )	SE ( $\beta$ )	p
Tx (bubreg)	0.08	0.12	0.56
Dob primatelja	-0.1	0.12	0.38
Dob donora	0.26	0.15	0.09
ci na dan Tx	-0.44	0.12	<0.01
Rana proteinurija	0.28	0.12	0.02

Osjetljivost i specifičnost rane proteinurije kao prediktivnog faktora za iznos kroničnog skora ci 12 mj. poslije Tx prikazana je na *Slici 5*.

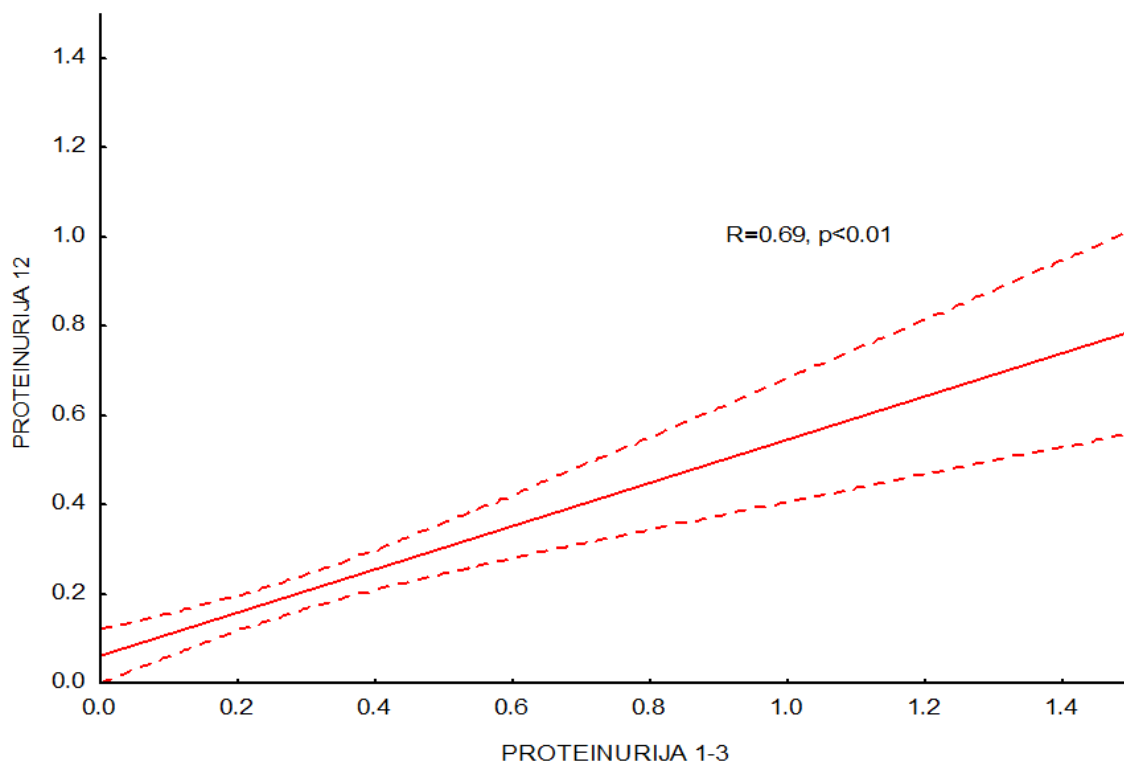


AUC=0.7,  $p < 0.01$

*Slika 5. Osjetljivost i specifičnost rane proteinurije kao prediktivnog faktora za ci na 12 mj. poslije Tx.*



Postoji jasna pozitivna korelacija vrijednost rane proteinurije s proteinurijom na 12 mjeseci od Tx ( $R=0.69$ ,  $p<0.01$ ). (Slika 6)



Slika 6. Korelacija rane proteinurije i proteinurije mjerene na 12 mj. poslije Tx.

## 6. RASPRAVA

Potvrdili smo progresiju kroničnih skorova presatka tijekom prve godine nakon Tx, statistički značajno su progredirali ci i ct skor ( $p < 0.01$ ). Rana proteinurija poslije Tx je neovisni čimbenik progresije intersticijske fibroze tijekom prve godine od Tx bubrega ( $p = 0.02$ ). Pokazali smo da rana proteinurija može biti korisna, jednostavna, neinvazivna metoda za detektiranje (procjenu) kroničnih patohistoloških promjena 1 god. od Tx. Intersticijska fibroza i tubularna atrofija uz gubitak bubrežne funkcije glavna su obilježja kronične nefropatije presatka. Stupanj IF/TA-e negativno utječe na dugoročno preživljenje presatka<sup>[12]</sup>. Klinički faktori koji utječu na razvoj IF/TA-e su: dob donora, HLA nepodudarnost, broj epizoda i stupanj akutnog odbacivanja, kronično odbacivanje (kronično humoralno odbacivanje), upotreba kalcijneurinskih inhibitora (CNI) u imunosupresiji, te BK nefropatija.<sup>[4,12]</sup>

Studija Halima i sur. pokazala je da rana proteinurija 1 i 3 mj. poslije Tx snažan, neovisni negativni prediktor dugoročnog preživljenja presatka ( $p < 0.001$ ).<sup>[9]</sup> Smanjenjem i male proteinurije (0.22g/24h) pozitivno djeluje na preživljenje presatka, smanjujući oštećenje bubrežne funkcije uzorkovane proteinurijom.<sup>[9]</sup> Nedostatak te studije je što nisu promatrani patohistološki skorovi te njihova progresija nakon transplantacije uz korištenje različitih imunosupresivnih protokola (ciklosporin korišten u 90 % slučajeva kao CNI). Ostale do sada publicirane studije istraživale su utjecaj proteinurije na 12 mj. i preživljenja presatka. U Amer i sur. u bolesnika sa IF/TA-om na 12 mj. od Tx povećane su vrijednosti IgG, IgM, alfa 1 mikroglobulin i retinol vezujućeg proteina u odnosu na bolesnike sa normalnim patohistološkim nalazom ( $p < 0.01$ ).<sup>[7]</sup>

Rano prepoznavanje kroničnih promjena presatka važno je za adekvatnu individualizaciju imunosupresivnog liječenja.<sup>[13]</sup> Biopsija bubrega je trenutno zlatni standard u procjeni stanja presatka.<sup>[13,14]</sup> To opravdava izvođenje protokolarnih biopsija kako bi se na vrijeme uočile patohistološke promjene kao i njihova progresija. Studija Kurtkoti i sur. pokazala je korist protokolarnih biopsija u detektiranju subkliničkih patohistoloških promjena.<sup>[15]</sup> Budući da je biopsija bubrega invazivna, skupa, relativno nedostupna i za bolesnika neugodna metoda s određenim komplikacijama<sup>[13,7]</sup> postoji potreba za istraživanjem novih markera za detektiranje

progresije IF/TA-e. U našoj studiji AUC za ranu proteinuriju i predikciju progresiju intersticijske fibroze je 0.7. U studiji Talreja i sur. AUC za proteinuriju i dugoročno preživljenje grafta (više od 6 god.) je 0.8. Nedostatak te studije je što proteinurija nije uzimana na fiksne vremenske intervale poslije transplantacije te ne izvođenje protokolarnih biopsija.<sup>[16]</sup>

Nedostaci studije su retrospektivni karakter studije i relativno kratak period praćenja funkcije presatka. Unatoč tome, dokazali smo jasnu pozitivnu korelaciju rane proteinurije i progresije IF/TA-e, koja je etablirani predskazatelj dugoročnog preživljenja presatka što predstavlja potencijalno značajno saznanje. Ovo je prva studija koja je pokazala utjecaj rane proteinurije na progresiju kroničnih patohistoloških skorova, te bi rezultate ove studije trebalo potvrditi na većem uzorku s prospektivnim praćenjem bolesnika.

## 7. ZAKLJUČCI

Rana proteinurija nakon transplantacije bubrega je neovisni negativni prediktor progresije intersticijske fibroze i tubularne atrofije. Rana proteinurija može biti korisna, jednostavna i neinvazivna metoda za procjenu kroničnih patohistoloških promjena 1 godinu od transplantacije.

## 8. ZAHVALE

Prigodom prijave ovog rada kao ekvivalenta Diplomskom radu veliku zahvalu upućujem dr. Karlu Mihoviloviću i mentoru prof. Mladenu Knoteku koji su svesrdno pomagali i usmjeravali tokom izrade ovog rada. Njihov je pristup istodobno bio profesionalan, ali i prijateljski i učiteljski, te je kao takav ostavio velik trag na mene kao osobu na samom početku buduće profesionalne karijere.

Zahvaljujem se poštovanom kolegi i prijatelju Marku Pražetini s kojim sam ravnopravno dijelio sve zadatke tokom izrade ovog rada. U budućnosti se nadam nastavku suradnje na profesionalnom planu.

Zahvale upućujem članovima komisije za dodjelu Rektorovih i Dekanovih nagrada Medicinskog fakulteta u Zagrebu koji su odlučili ovaj rad predložiti članovima komisije na razini Sveučilišta u Zagrebu. Također, zahvala dekanu Medicinskog fakulteta prof. Marijanu Klaricu na nagrađivanju ovog rada Dekanovom nagradom.

Tokom ovog, prema mnogima, najljepšeg perioda u životu, šestogodišnjeg školovanja i obrazovanja na Medicinskom fakultetu, ali isto tako i u vremenu što je tome prethodilo, ni u kojem trenutku nije izostala svesrdna podrška i neupitna ljubav mojih roditelja, sestre i braće i njihovih obitelji. Bez njih ove životne misije ne bi bilo, a bez njihove nesebičnosti i razumijevanja sada ne bih stajao pred vratima liječničke profesije. Stoga, od srca najveća hvala!

Uvjerenja sam da ljubav dragih osoba ne prestaje unatoč tome što nisu fizički s nama. Velika hvala dragoj baki Ljubici na pitomoj i iskrenoj ljubavi koju je pružila.

Velika hvala dragim krsnim kumovima, obitelji svog strica, baki i ujaku na velikoj angažiranosti i pomoći tokom cijelog školovanja. Uz takve ljude oko sebe život je umnogome bio jednostavniji.

U odabiru budućeg zanimanja, još tokom gimnazije, s najboljom namjerom usmjeravali su me, a kasnije i podržavali, cijenjena profesorica Biserka Bogadi sa svojim suprugom. Hvala na iskrenim namjerama i divnim uspomenama.

„Prijatelj je onaj koji te poznaje kakav stvarno jesi, shvaća što si prošao, cijeni što si postao i još uvijek ti dopušta da rasteš.“ Ovaj Shakespearov citat najbolje oslikava bliske ljude kojima sam okružen na kraju ovog studija. Oni svaki zajednički trenutak učine vrijednim. Oni ne poznaju zavist ni loše namjere, oni su jednostavno uvijek tu i spremni podijeliti svoju ljudskost. Najiskrenija hvala mojim dragim prijateljima na neprocjenjivim trenucima koje smo proveli zajedno, predivnim uspomenama koje nas zauvijek povezuju i iskrenom prijateljstvu koje su iskazali. Vjerujem da je naše prijateljstvo izuzeto iz kategorije vremena. Iskrena hvala!

## 9. POPIS LITERATURE

1. Wyld M, Morton RL, Hayen A, Howard K, Webster AC. A Systematic Review and Meta- Analysis of Utility-Based Quality of Life in Chronic Kidney Disease Treatments PLoS Med. 2012;9(9):e1001307
2. Izvještaj Hrvatskog registra za nadomještanje bubrežne funkcije za 2012. godinu. <http://www.hdndt.org/registar/hrn12.html>
3. El-Zoghby ZM, Stegall MD, Lager DJ, Kremers WK, Amer H, Gloor JM, Cosio FG Identifying specific causes of kidney allograft loss. Am J Transplant. 2009 Mar;9(3):527-35
4. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. The Natural History of Chronic Allograft Nephropathy, N Engl J Med. 2003 Dec 11;349(24):2326-33.
5. Naesens M1, Kuypers DR, De Vusser K, Evenepoel P, Claes K, Bammens B, Meijers B, Sprangers B, Pirenne J, Monbaliu D, Jochmans I, Lerut E. The histology of kidney transplant failure: a long-term follow-up study. Transplantation. 2014 Aug 27;98(4):427-435
6. Henderson LK, Nankivell BJ, Chapman JR. Surveillance protocol kidney transplant biopsies: their evolving role in clinical practice. Am J Transplant. 2011 Aug;11(8):1570-5
7. Cosio FG, Grande JP, Wadei H et al. Predicting subsequent decline in kidney allograft function from early surveillance biopsies. Am J Transplant 2005; 5: 2464–2472
8. Wilkinson A. Protocol transplant biopsies: are they really needed? Clin J Am Soc Nephrol. 2006 Jan;1(1):130-7
9. Halimi JM, Laouad I, Buchler M, Al-Najjar A, Chatelet V, Houssaini TS, Nivet H, Lebranchu Y. Early Low-Grade Proteinuria: Causes, Short-Term, Evolution and Long-Term Consequences in Renal Transplantation Am J Transplant. 2005 Sep;5(9):2281-8

10. M. Khaled Shamseddin and Greg A. Knoll. Posttransplantation proteinuria: An approach to diagnosis and management. *Clin J Am Soc Nephrol* 6: 1786-1793, 2011.
11. Wahbeh AM, Ewais MH, Elsharif ME. Comparison of 24-hour urinary protein and protein-to-creatinine ratio in the assessment of proteinuria. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2009 May;20(3):443-7.
12. Maarten Naesens, Dirk R. J. Kuypers, Minnie Sarwal. Calcineurin inhibitors nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol* 4 2029-2034, 2009.
13. Brachemi S, Bollée. Renal biopsy practice: What is the gold standard? *World J Nephrol.* 2014 Nov 6;3(4):287-94.
14. Williams WW, Taheri D, Tolhoff-Rubin N, Colvin RB. Clinical role of the renal transplant biopsy. *Nat Rev Nephrol.* ; 8(2): 110–121
15. Kurtkoti J1, Sakhuja V, Sud K, Minz M, Nada R, Kohli HS, Gupta KL, Joshi K, Jha V. The utility of 1- and 3-month protocol biopsies on renal allograft function: a randomized controlled study. *Am J Transplant.* 2008 Feb;8(2):317-23. Epub 2007 Dec 18.
16. Talreja H1, Akbari A2, White CA3, Ramsay TO4, Hiremath S2, Knoll G5. Predicting kidney transplantation outcomes using proteinuria ascertained from spot urine samples versus timed urine collections. *Am J Kidney Dis.* 2014 Dec;64(6):962-8. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.07.027. Epub 2014 Oct 8.

## 10. SAŽETAK

Jedan od vodećih uzroka zatajenja bubrežnog presatka su kronična nefropatija presatka koja se patohistološki manifestira intersticijskom fibrozom i tubularnom atrofijom (IF/TA). Cilj rada je bio odrediti utjecaj rane proteinurije na progresiju IF/TA-e. U studiju je uključeno 75 bolesnika s transplantiranim bubregom ili bubregom i gušteračom koji su imali biopsije bubrega na dan transplantacije (Tx) i na 12 mj. te im je određivana proteinurija u periodu 1-3 mj. i 12 mj. poslije Tx. Prosječna progresija ci skora bila je  $0.62 \pm 0.78$ , a ct skora  $0.72 \pm 0.78$ , a prosječne vrijednosti proteinurija mjerene u razdoblju od kraja prvog do kraja trećeg mjeseca od implantacije su  $0.26 \pm 0.21 \text{g}/24\text{h}$ . U univariјantnoj analizi iznos rane proteinurije pozitivno korelira ( $R=0.37$ ,  $p<0.001$ ) s iznosom skora ci godinu dana po implantaciji kao i sa iznosom ct skora godinu dana po implantaciji ( $R=0.3$ ,  $p<0.01$ ). U multivariјatnoj analizi rana proteinurija ostaje neovisni prediktor progresije ci skora tijekom prve godine od Tx ( $p=0.02$ ). AUC rane proteinurije za predikciju progresije intersticijske fibroze tijekom 1 god. od Tx je 0.7,  $p<0.01$ . Rana proteinurija je neovisan negativan prediktor progresije IF/TA-e.

Ključne riječi: proteinurija, transplantacija bubrega, kronična nefropatija presatka, biopsija



Nikola Zagorec

## EARLY PROTEINURIA AS A PREDICTOR OF CHRONIC ALLOGRAFT NEPHROPATHY

### 11.SUMMARY

One of major causes of kidney allograft failure is chronic allograft nephropathy which is manifest by interstitial fibrosis and tubular atrophy (IT/FA). Aim of study was to determine influence of early proteinuria on IT/FA progression. 75 patients with kidney and simultaneous kidney/pancreas transplantation who had kidney biopsies performed on the day of transplantation (Tx) and 12 months after and whose proteinuria was measured in period 1-3 months and 12 months after Tx were included in the study. Average ci score progression was  $0.62\pm 0.78$  and ct score progression was  $0.72\pm 0.78$  and average proteinuria values measured between 1 and 3 months after implantation were  $0.26\pm 0.21\text{g}/24\text{h}$ . Univariate analysis showed that early proteinuria positively correlates ( $R=0.37$ ,  $p<0.001$ ) with ci score 1 year after implantation and also with ct score 1 year after implantation ( $R=0.3$ ,  $p<0.01$ ). Multivariate analysis showed that early proteinuria remains independent predictor of ci score progression during first year after Tx ( $p=0.02$ ). AUC of early proteinuria for prediction of interstitial fibrosis progression during 1 year after Tx is 0.7,  $p<0.01$ . Early proteinuria is independent negative predictor of IT/FA progression.

Key words: proteinuria, kidney transplantation, chronic allograft nephropathy, biopsy

## 12. ŽIVOTOPIS

Zovem se Nikola Zagorec. Rođen sam 08.12.1991. u Varaždinu. Osnovnu sam školu pohađao u Vidovcu. Svih sam osam razreda OŠ završio s odličnim (5,00) uspjehom te sam bio posebno nagrađivan i pohvaljivan od strane ravnatelja, a u generaciji 2005./2006. sam proglašen „učenikom generacije“. Od četvrtog sam razreda pa do kraja OŠ redovno sudjelovao na školskim, općinskim i županijskim natjecanjima iz matematike, geografije, kemije i biologije od čega ističem osvojeno prvo mjesto na županijskom i četvrto mjesto na državnom natjecanju iz biologije 2006.god.

Nakon OŠ upisao sam Prvu gimnaziju Varaždin, prirodoslovno-matematičko usmjerenje, kao prvi kandidat na rang listi. Prva dva razreda završio sam s odličnim (4.94), a treći i četvrti s odličnim (5,00) uspjehom. Kao maturant u generaciji 2009./2010. odlukom Vijeća nastavnika i ravnatelja proglašen sam najboljim maturantom razreda i generacije. Sve sam četiri godine pohađao brojna školska, županijska i državna natjecanja u znanju iz geografije, fizike, hrvatskog jezika i biologije gdje sam ostvarivao zavidne rezultate. Od rezultata bih istaknuo prvo (1.) mjesto na školskom i županijskom natjecanju iz biologije sve četiri godine uzastopce te prvo (1.) mjesto na državnom natjecanju 2008. i 2009. godine, dok sam 2007. osvojio treće (3.), a 2010. deveto (9.) mjesto. Kroz sve sam četiri godine bio aktivni sudionik i koordinator projekta „MEMO AIDS“. Pohađao sam dodatno nastavu francuskog i engleskog jezika te DSD (Deutsche Sprach Diplom) nastavu. Više sam puta sudjelovao kao zamjenski profesor u istoimenom projektu na školi.

S odličnim sam uspjehom položio Državnu maturu 2010.god sa sljedećim ocjenama: hrvatski jezik (viša razina, 5), matematika (viša razina, 5), engleski jezik (niža razina, 5), biologija (5), fizika (5) i kemija (5). Istaknuo bih stopostotni uspjeh na ispitima iz fizike i matematike.

Temeljem gore navedenih rezultata mature upisao sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu na kojem sam sada student šeste godine. Svih sam pet dosadašnjih godina položio s odličnim (5,00) uspjehom u najkraćem roku i svake godine ostvario maksimalnih 60 ECTS bodova. 2011. sam dobio Dekanovu nagradu za najboljeg studenta prve godine studija Medicine. Od druge sam godine demonstrator na Katedri za anatomiju i kliničku anatomiju, od četvrte na Katedri za patofiziologiju, a od prošle akademske godine na Katedri za kliničku propedeutiku. Sudjelujem u znanstvenoistraživačkom projektu „Imunološki nadzor nad transplantiranim solidnim organima“ na Odjelu za nefrologiju i transplantaciju bubrega KB Merkur. U sklopu istoimenog projekta izradio sam i znanstveni rad na temu „Rana proteinurija kao prediktor kronične nefropatije presatka“ koji je prijavljen na natječaj za Rektorovu nagradu 2014./2015. i ostvario zavidno peto mjesto na rang listi Medicinskog fakulteta, a 2015. nagrađen je Dekanovom nagradom u kategoriji znanstveni rad. Također, sudjelujem u znanstvenoistraživačkim projektima Odjela za hematologiju i transplantaciju matičnih stanica KB Merkur gdje sam drugi autor rada na temu „Primarni GI limfomi“ čiji je sažetak prihvaćen na kongres „Lymphoma and Myeloma 2015“ u New Yorku. Također sam koautor rada na temu „Liječenje refraktornih HL“.

Unatrag tri godine aktivan sam član udruge CroMSIC u sklopu koje sam postao mRAK edukator u srednjim školama, kontakt osoba i voditelj društvenog programa za strane studente medicine na profesionalnim razmjenama u Hrvatskoj. Također, 2015. godine sam sudjelovao na profesionalnoj razmjeni u trajanju od 5 tjedana u Indoneziji, Tangerang, Siloam Hospital na Odjelu za neurokirurgiju, dok sam se ove godine prijavio na profesionalnu razmjenu u Brazilu u trajanju 5 tjedana. Govorim engleski i njemački jezik, a vladam i osnovama španjolskog i francuskog jezika.

*Natjecanja/ nagrade/ izvannastavne i nastavne aktivnosti:*

- Sudjelovanje na školskim, općinskim i županijskim natjecanjima iz matematike, kemije, biologije i geografije tokom osnovnoškolskog obrazovanja
- Osvojeno prvo mjesto na županijskom i četvrto na državnom natjecanju iz biologije 2006.god
- Sudjelovao na školskim i županijskim natjecanjima iz hrvatskog jezika, fizike, geografije u gimnaziji
- Osvojio prvo mjesto na županijskom natjecanju iz biologije od 2007.-2010
- Osvojio 3.mjesto 2007., prvo mjesto 2008., prvo mjesto 2009. i deveto mjesto 2010. na državnim smotrama u znanju iz biologije
- Pohađao tečaj francuskog jezika
- Pohađao dodatne tečajeve engleskog jezika i položio B1 razinu
- Pohađao tečaj španjolskog jezika
- Pohađao DSD (Deutsche Sprach Diplom) nastavu u gimnaziji
- Četiri godine bio sudionik i koordinator projekta „MEMO“ AIDS u gimnaziji
- Dobitnik Ravnateljve nagrade za najboljeg maturanta razreda i cijele generacije 2009./2010.
- Dobitnik Dekanove nagrade za akademsku godinu 2010./2011.
- Dobitnik Dekanove nagrade u akademskoj godini 2014./2015. za rad na temu „Rana proteinurija kao prediktor kronične nefropatije presatka“
- Tri godine demonstrator na Katedri za anatomiju i klinički anatomiju
- Demonstrator na Katedri za patofiziologiju i Katedri za kliničku propedeutiku
- Aktivan član studentske udruge CroMSIC i mRAK edukator
- Sudionik projekta „Imunološki nadzor nad transplantiranim solidnim organima“ na Odjelu za nefrologiju i transplantaciju bubrega KB Merkur
- Sudionik znanstvenoistraživačkih projekata na Odjelu za hematologiju KB Merkur
- Certifikat o sudjelovanju na profesionalnoj razmjeni na Odjelu neurokirurgije u Indoneziji
- Dosadašnje akademske godine položio s odličnim (5,00) uspjehom i s ostvarenih maksimalnih 60 ECTS bodova

