

Hiperuricemija u bolesnika nakon transplantacije bubrega

Vasilj, Ana

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:985928>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-23**



Repository / Repozitorij:

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



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

Ana Vasilj

HIPERURICEMIJA U BOLESNIKA
NAKON TRANSPLANTACIJE
BUBREGA

Diplomski rad

Osijek, 2021.

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

Ana Vasilj

HIPERURICEMIJA U BOLESNIKA
NAKON TRANSPLANTACIJE
BUBREGA

Diplomski rad

Osijek, 2021.

Rad je ostvaren u Zavodu za nefrologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Mentor rada: doc. dr. sc. Tihana Šimundić, dr. med., specijalist internist, nefrolog

Rad ima 30 listova i 12 tablica.

Zahvale

Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Tihani Šimundić na savjetima, podršci, izdvojenom vremenu, stručnom vodstvu i prenesenom znanju.

Veliko hvala mojoj obitelji i prijateljima koji su mi bili podrška i oslonac cijeli život.

SADRŽAJ

| | |
|---|----|
| POPIS KRATICA | II |
| 1. UVOD..... | 1 |
| 1.1 Urati..... | 1 |
| 1.2 Hiperuricemija | 2 |
| 1.3 Hiperuricemija i pridružene bolesti..... | 4 |
| 1.4 Transplantacija | 4 |
| 1.5 Hiperuricemija i transplantacija bubrega..... | 6 |
| 2. CILJEVI..... | 7 |
| 3. ISPITANICI I METODE | 8 |
| 3.1. Ustroj studije..... | 8 |
| 3.2. Ispitanici | 8 |
| 3.3. Metode..... | 8 |
| 3.4. Statističke metode | 8 |
| 4. REZULTATI | 10 |
| 5. RASPRAVA..... | 19 |
| 6. ZAKLJUČCI | 23 |
| 7. SAŽETAK..... | 24 |
| 8. SUMMARY | 25 |
| 9. LITERATURA | 26 |
| 10. ŽIVOTOPIS | 30 |

POPIS KRATICA

ACE inhibitori - inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima

AIM - akutni infarkt miokarda

BMI - indeks tjelesne mase (od engl. *bodymass index*)

CKD-EPI - Epidemiološko udruženje kroničnih bubrežnih bolesti (od engl. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*)

CRP - C reaktivni protein

CsA - ciklosporin A

CVI - cerebrovaskularni inzult

DGF - odgođena funkcija grafta (od engl. *delayed graft function*)

eGFR - procijenjena glomerularne filtracije (od engl. *estimated glomerular filtration rate*)

GFR - brzina glomerularne filtracije

GLUT9 - transporter glukoze 9

GUK - glukoza u krvi

HDL - lipoprotein visoke gustoće (od engl. *high-density lipoprotein*)

ITM - indeks tjelesne mase

KBZ - kronično bubrežno zatajenje

m-TOR - meta rapamicina (od engl. *mammalian target of rapamycin*)

MSU - mononatrijev urat (od engl. *engl. monosodium urat*)

NO - dušikov oksid

OAT - organski anionski transporter

RAAS - renin-angiotenzin-aldosteron sustav

SUA - serumske razine urata (od engl. *serum uric acid*)

TEC - tubularne epitelne stanice

URAT1 - urat-1 transporter

1. UVOD

1.1 Urati

Urati, još zvani i mokraćna kiselina, po kemijskom su sastavu organske tvari koje se sastoje od kisika vodika i ugljika, a kemijskom formulom su označeni kao $C_5H_4N_4O_3$. Pri normalnom pH krvi cirkuliraju u ioniziranom obliku (1). Urati nastaju kao završni produkt razgradnje purina. Purini su sastavni dio nukleotida koji grade nukleinske kiseline te još i sudjeluju u procesima prijenosa energije. Oni u organizam mogu biti unijeti prehranom bogatom purinima, ali mogu nastati i razgradnjom stanica. Dio purina koji je nastao iz tkiva, tj. razgradnjom stanica može se ponovno iskoristiti za izgradnju organizmu potrebnih tvari, a dio prolazi daljnje procese razgradnje. Tako u procesu razgradnje purina iz purinskih lužina nastaje hipoksantin koji se pretvara u ksantin, a ksantin se zatim pretvara u uričnu kiselinu. Pretvorba hipoksantina u ksantin, ali i ksantina u uričnu kiselinu katalizirana je enzimom ksantinoksidaza (2, 3). Kod sisavaca još postoji enzim zvan urikaza, tj. urat oksidaza koji katalizira pretvorbu urata u allantoin koji je puno bolje topljiv od urata, ali taj enzim je kod ljudi neaktivan. Urati se u ljudskom organizmu ne mogu dalje razgraditi nego se čak dvije trećine izluče preko bubrega, a ostatak preko gastrointestinalnog trakta (3). Upravo zbog odsutnosti urikaze razina mokraćne kiseline u ljudi (~ 6,0 mg/dL) mnogo je veća od one u ostalih sisavaca (< 2,0 mg/dL) (4). Gubitak gena za urikazu u ljudi mogao bi biti rezultat evolucije jer je mokraćna kiselina snažan antioksidans koji čini do 60% antioksidativnog kapaciteta ljudske plazme (5). Budući da su snažni antioksidansi, urati drže pod kontrolom oksidacijski stres, tj. vrše svoj antioksidativni učinak uklanjanjem slobodnih radikala. No ako dođe do povišenja razine urata u serumu oni gube svoju korisnu ulogu kao antioksidansi i postaju prooksidansi koji indiciraju oksidativni stres (6). Već je poznato da mokraćna kiselina ima zaštitni učinak protiv neurodegenerativnih bolesti poput Parkinsonove i Alzheimerove bolesti (7). Brzi metabolizam mozga čini ga ranjivim na oksidativni stres te mu je zbog toga potreban snažni endogeni antioksidans što je u ovom slučaju mokraćna kiselina. Ova pozitivna značajka mokraćne kiseline ograničena je činjenicom da urati djeluju kao antioksidans samo u hidrofilnom okruženju bioloških tekućina, posebno u prisutnosti askorbinske kiseline (8).

U suvremenom društvu povišena razina mokraćne kiseline čini se nepovoljnom. Otkako je Garrod otkrio da je hiperuricemija uzrok gihta u 19. stoljeću, štetni učinci mokraćne kiseline na kardiovaskularne i bubrežne bolesti sve se više dokazuju i dokumentiraju (9). Urati djeluju

kao signal opasnosti. Sposobni su izazvati imunološke i upalne reakcije pri određenim koncentracijama (10). Također je utvrđeno da hiperuricemija pokreće ili potencira upalne procese u zdravim, ali i bolesnim bubrezima životinja, a to bi moglo objasniti činjenicu zašto često dolazi do pogoršanja bubrežne funkcije u bubrežnih bolesnika s hiperuricemijom (9). Jednostavno bi mogli reći da koncentracija urata daje uvid u metabolizam purina, no isto tako koncentracija urata se često netočno tumači, te je uz taj podatak vezano dosta zbunjujućih činjenica. Zato je potrebno obratiti pozornost na moguća patološka stanja, nasljedne metaboličke bolesti te utjecaj prehrane koja može dovesti do promjene vrijednosti urata u serumu, kao i analitičkih laboratorijskih utjecaja (11).

1.2 Hiperuricemija

Povećana koncentracija urata u krvise naziva hiperuricemija (1). Hiperuricemija nastaje pri serumskoj razini urata iznad referentnih vrijednosti od 360 $\mu\text{mol/L}$ (2,3 – 6,1 mg/dL) za žene i 428 $\mu\text{mol/L}$ (3,6 – 7,2 mg/dL) za muškarce (12). Iako je povišena razina mokraćne kiseline ključni faktor za stvaranje kristala mononatrijeva urata (MSU), na topivost urata utječe još i temperatura, pH i različite koncentracije iona, kao i sadržaj seruma, sinovijalne tekućine i hrskavice (13). Ta velika raznolikost čimbenika koji sudjeluju u kristalizaciji mononatrijeva urata objašnjava zašto je samo manjina (~ 0,5 - 4,9 % godišnje) osoba s hiperuricemijom razvila giht (14). Vrijednosti serumske razine urata ovise o dobi i spolu. Naime mlade i zdrave žene imaju nižu razinu urata od mladih i zdravih muškaraca što se može pripisati učincima estrogena jer upravo one inhibiraju bubrežnu reapsorpciju urata te tako utječu na pojačano izlučivanje iz organizma (15, 16). Koncentracija urata u krvi kod žena ostaje snižena sve do postmenopauze kada se koncentracije u muškaraca i žena približno izjednačavaju. Zato najveću incidenciju hiperuricemije imaju muškarci starije i srednje životne dobi, ali i žene u postmenopauzom razdoblju (17). U djece se javlja vrlo rijetko i većinom su to nasljedne metaboličke bolesti vezane uz poremećaj metabolizma purina (11).

Hiperuricemija može nastati zbog smanjene eliminacije urata, ili pak nastaje zbog povećane produkcije, a može i kombinacijom navedenih stanja. Hiperprodukcija urata može biti egzogenog podrijetla ili endogenog podrijetla. Pod egzogene izvore spada prehrana bogata purinima, a to je prehrana bogata mesom i ribom, osim toga alkoholna pića, pogotovo pivo, dovode do porasta urata. Različiti mliječni proizvodi, ali i povrće poput gljiva, graška i graha također sadrže velike količine purina, ali ne povisuju rizik za razvoj hiperuricemije (6). Pod endogene izvore spada *de novo* sinteza urične kiseline i katabolizam u tkivima. Abnormalno visoke koncentracije urične kiseline stvaraju se kod mijeloproliferativnih poremećaja,

psorijaze, kod metaboličkih poremećaja koji većinom nastaju zbog defekta enzima metabolizma purinskih baza, te zbog pojačane razaranja stanica zbog radioterapije ili kemoterapije tumora. Također pretilost povećava rizik jer kod tih osoba hormon leptin povećava koncentraciju urata. Zbog toga gubitak tjelesne mase i povećanje tjelesne aktivnosti pozitivno djeluju na smanjenje razine urata (3, 6). Ravnoteža urata u serumu je određena ravnotežnom između endogene proizvodnje i egzogenog unosa te izlučivanja. 90 % uričnih artritisa nastaje zbog poremećaja izlučivanja dok 10 % nastaje zbog endogene proizvodnje (18). Čak 60 – 75 % mokraćne kiseline se izlučuje putem bubrega, a ostatak se izlučuje preko probavnog sustava, tj. u tankom crijevu gdje ga razgrađuju crijevne bakterije. Budući da najvažniju ulogu u izlučivanju urata ima bubreg, logično je da će bubrežne bolesti dovesti do nakupljanja urata u krvi, ali i da hiperuricemija negativno djeluje na rad bubrega. Osim što bubrežne bolesti mogu dovesti do nakupljanja urata u krvi neki lijekovi mogu blokirati izlučivanje mokraćne kiseline, a to su diuretici, acetilsalicilna kiselina, nikotinska kiselina i alkohol. Naime da bi se razumjelo zašto određene bolesti, ali i lijekovi, dovode do hiperuricemije važno je razumjeti kako se urati putem bubrega izlučuju iz organizma. Mokraćna kiselina se prvo potpuno filtrira u glomerulu bubrega, a potom se gotovo sva filtrirana mokraćna kiselina reapsorbira u S1 segmentu proksimalnog tubula. Tada se 45 – 50 % reapsorbirane mokraćne kiseline izlučuje iz S1 i S2 segmenta. Konačno, izlučena mokraćna kiselina ponovno se resorbira u S3 segmentu. Tako se od sve filtrirane mokraćne kiseline čak 90 % reapsorbira, a samo 10 % se izluči mokraćom (1, 9). S obzirom na to da urati nisu liposolubilni na apikalnoj membrani proksimalnih tubula nalaze se transporteri koji posreduju reapsorpciju mokraćne kiseline, a to su urat-1 transporter (URAT1) i organski anionski transporter (OAT) 4 i OAT 10. S druge strane transporter glukoze 9 (GLUT9) se nalazi na bazolateralnoj membrani tih stanica i uključen je u izljev mokraćne kiseline u intersticij (19). Dakle, inhibitori OAT, probenecid, povećavaju izlučivanje mokraćne kiseline mokraćom, dok hiperinzulinemija potiče reapsorpciju mokraćne kiseline povećavajući aktivnost URAT1 (20). Osim toga tiazidni diuretici, kao što su hidrokortijazid, klortalidon i indapamid, povećavaju aktivnost OAT 4 što u konačnici dovodi do povećane reapsorpcije urata (20, 21). Kada bi se prestali uzimati ti diuretici razina urata bi se za nekoliko mjeseci vratila na početnu vrijednost (22).

Postoje lijekovi koji povećavaju aktivnost URAT1 transportera i serumske koncentracije urata, a to su pirazinamid, laktat i nikotinat (20, 21). Acetilsalicilna kiselina ima dvojak

učinak koji ovisi o dozi tako da će niže doze smanjiti izlučivanje urata, a visoke doze povećati izlučivanje (21).

1.3 Hiperuricemija i pridružene bolesti

Hipertenzija je čimbenik rizika za razvoj hiperuricemije pa tako u osoba koje imaju povišen tlak dolazi do smanjenja minutne glomerularne filtracije te samim time do smanjenog izlučivanja urata. No ipak novija istraživanja pokazuju kako hiperuricemija aktivira renin-angiotenzin-aldosteron sustav i inhibira sintezu dušikova oksida (NO) te tako dovodi do porasta krvnog tlaka (21, 23). Asimptomatska hiperuricemija često se opaža u bolesnika s bubrežnom bolešću. Tijekom asimptomatske hiperuricemije pacijent ne pokazuje nikakve znakove bolesti no postupno dolazi do taloženja i akumulacije kristala u tkivima (24, 25).

Postoji začarani krug u kojemu mokraćna kiselina igra uzročnu ulogu u razvoju i napredovanju bubrežne bolesti. Je li hiperuricemija jednostavno rezultat smanjenog izlučivanja mokraćne kiseline u bubrežima ili je ona koja pridonosi bubrežnoj bolesti i dalje ostaje pitanje rasprave. Konkretno, mokraćna kiselina inducira aktivaciju imunološkog sustava i mijenja karakteristike pojedinih stanica bubrega, poput tubularnih epitelnih stanica, endotelnih stanica i vaskularnih glatkih mišića prema upalnom i profibrotičnom stanju. Bubrezi imaju nekoliko vrsta imunoloških stanica, a to su dendritične stanice, makrofagi i limfociti, iako te stanice čine manji broj stanica u normalnim bubrežima. Prilikom oštećenja funkcije bubrega, upalni odgovor usklađenom interakcijom ovih imunoloških stanica s endotelnim, mezangijalnim i tubularnim epitelnim stanicama (TEC) dovodi do regrutacije imunoloških stanica u cirkulaciji (22).

1.4 Transplantacija

Postoje različiti rizici za razvoj kroničnog bubrežnog zatajenja, a to su hipertenzija, šećerna bolest, proteinurija, povećana tjelesna masa, bolesti glomerula i tubula, metabolička acidoza, hiperuricemija, hiperfosfatemija, hiperkalcijemija itd. Kronično bubrežno zatajenje (KBZ), prije zvano kronična bubrežna bolest (KBB), zahtijeva neki oblik nadomještanja bubrežne funkcije. Postoje tri načina nadomještanja bubrežne funkcije, a to su hemodijaliza, peritonejska dijaliza i transplantacija. Bolesnici većinom započnu liječenje hemodijalizom kako bi se nadomjestila bubrežna funkcija, a zatim se radi probir kako bi se u što kraćem periodu hemodijaliza mogla zamijeniti najboljom metodom liječenja kroničnog bubrežnog zatajenja, a to je transplantacija. Transplantacija ne predstavlja potpuno izlječenje bubrežne bolesti nego najbolje zbrinjavanje KBZ. No bez obzira na to što je transplantacija najbolja

metoda liječenja kroničnog bubrežnog zatajenja, dugoročno preživljenje pacijenta sa presađenim organom znatno je niže u odnosu na opću populaciju. To je posljedica kardiovaskularnih bolesti jer su one i glavni uzrok povećanog mortaliteta u transplantiranih pacijenata (26).

Smatra se da imunosupresivni lijekovi utječu na metaboličke komplikacije i dovode do nastanka kardiovaskularnih bolesti. Neki od imunosupresivnih lijekova koji se koriste su kalcineurinski inhibitori poput ciklosporina i takrolimusa, glukokortikoidi kao što su metilprednizolon i prednizon, te m-TOR inhibitori poput sirolimusa i everolimusa. Arterijska hipertenzija smatra se najvažnijim prediktorom kardiovaskularnih bolesti. Rizik za nastanka arterijske hipertenzije predstavljaju imunosupresivni lijekovi posebno ciklosporini i glukokortikoidi. Inhibitori kalcineurina će dovesti do razvoja arterijske hipertenzije povećanjem sistemnog vaskularnog otpora, a to postižu aktivacijom renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS), direktnim utjecajem na jukstaglomerularne stanice i indirektno putem renalne vazokonstrikcije. Posljedično dolazi do smanjenja glomerularne filtracije što za sobom povlači zadržavanje pojedinih tvari u krvi, kao što su urati. Kao antihipertenzivi se često koriste inhibitori RAAS sustava posebno inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitori), ali se koriste i beta-blokatori i blokatori kalcijevih kanala (27).

Šećerna bolest vrlo je važan čimbenik koji pripomaže razvoju završnog stadija bubrežne bolesti. Osim što su oboljeli od šećerne bolesti ti bolesnici su postali skloniji razvoju ateroskleroze i drugih kardiovaskularnih bolesti. Novonastala šećerna bolest česta je komplikacija imunosupresivne terapije. Naime glukokortikoidi povećavaju inzulinsku rezistenciju, dok kalcineurinski inhibitori uzrokuju smanjenje lučenja inzulina svojim toksičnim djelovanjem na beta stanice gušterače. Taj učinak je jače izražen pri korištenju takrolimusa nego kod ciklosporina. Liječenje novonastale šećerne bolesti provodi se korigiranjem imunosupresivne terapije, ali i općim mjerama koje se preporučuju kod šećerne bolesti (26).

Šećerna bolest i proteinurija su najvažniji faktori rizika za razvoj KBZ. Osim toga proteinurija je faktor rizika za daljnju progresiju KBZ, ali i rani marker oštećenja bubrega pogotovo u glomerularnim bolestima bubrega (28). Transplantiranim bolesnicima, pogotovo kod onih kod kojih postoji rizik za povratak bolesti, potrebno je pratiti proteinuriju i funkciju transplantiranog bubrega. Proteinurija se treba pratiti od prvoga postoperativnog dana, jednom tjedno u prvom

mjesecu, a zatim jednom mjesečno tijekom prve posttransplantacijske godine (29). Postoji korelacija između proteinurije i smanjenja procijenjene glomerularne filtracije (eGFR) s gubitkom presatka. Ta korelacija postoji čak i kada se isključe drugi faktori koji smanjuju brzinu glomerularne filtracije (GFR), kao što je npr. arterijski tla. To znači da će pacijenti sa smanjenom eGFR i teškom albuminurijom biti pod povećanim rizikom od smrtnosti i gubitka transplantata. Dakle, eGFR i albuminurija mogu se koristiti zajedno za identificiranje, procjenu i praćenje transplantata koji su u većem riziku od nepovoljnih kliničkih ishoda (30).

1.5 Hiperuricemija i transplantacija bubrega

Hiperuricemija prilično je česta nakon transplantacije bubrega. Prevalencija hiperuricemije u primatelja bubrežnog presatka kreće od 19 % do 55 % u bolesnika koji kao imunosupresive nisu primali ciklosporin A (CsA) i od 30 % do 84 % u bolesnika liječenih CsA (31). Prema različitim studijama, faktori rizika za hiperuricemiju nakon transplantacije bubrega uključuju smanjenje brzine glomerularne filtracije (GFR), uporabu diuretika, postojeća povijest hiperuricemije, liječenje inhibitorima kalcineurina, posebno CsA, muški spol, šećerna bolest, hiperkalcijemija i povišena tjelesna masa (16, 32). S druge strane takrolimus je povezan sa smanjenim rizikom za razvoj hiperuricemije, u usporedbi s CsA (33). Febuksostat i alopurinol su inhibitori ksantinoksidaze i koriste se kao terapija za smanjenja urata. Učinkovitost i sigurnost febuksostata i alopurinola uglavnom su zabilježeni u bolesnika s hiperuricemijom, ali sa očuvanom bubrežnom funkcijom. No postoje neke studije koje su se pokušale usporediti na učinke tih dvaju lijekova kod transplantiranih pacijenata, posebno usmjerene na učinak tih lijekova na smanjenje urata i bubrežne funkcije presatka. Tako je studija u kojoj su Xiaoju Shen, retrospektivna kohortna studija, gledali koncentraciju urata u serumu i brzinu glomerularne filtracije (eGFR). Dokazano je da je febuksostat uzrokovao znatno brže snižavao razinu urata u serumu od alopurinola, ali febuksostat nije pokazao prednosti za dugotrajnu upotrebu nad alopurinolom. Lijekovi nisu imali značajne razlike u utjecaju na oporavak funkcije bubrežnog presatka (34). Također mnoge studije ukazuju na to da ne postoji značajna razlika između muškaraca i žena s obzirom na razinu urata nakon transplantacije. Zašto nema značajne razlike moglo bi se pripisati upravo korištenju imunosupresiva i kortikosteorida nakon transplantacije (16).

2. CILJEVI

Cilj istraživanja su:

1. ispitati postoji li povezanost serumskih koncentracija urata s bubrežnom funkcijom presatka
2. ispitati postoji li razlika serumske koncentracije urata s obzirom na spol, indeks tjelesne mase (BMI) i terapiju
3. ispitati postoji li povezanost serumske koncentracije urata sa vrijednostima arterijskog tlaka

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ustroj studije

Rad je izrađen kao presječna studija (35).

3.2. Ispitanici

U istraživanje su uključeni svi punoljetni i transplantirani pacijenti koji se kontroliraju na Zavod za nefrologiju Kliničkog bolničkog centra u Osijeku.

3.3. Metode

Prikupljanje podataka vršilo se pregledom medicinske dokumentacije za svakog pojedinog ispitanika. Prikupljeni su podaci o dobi i spolu. Za svakoga ispitanika izdvojili su se anamnestički podatci (vrijeme koje je prošlo od transplantacije, prijašnje bolesti, trenutna terapija te funkcije i navike), antropometrijski podaci (visina, tjelesna masa, vrijednosti arterijskog tlaka i BMI), laboratorijski parametri (GUK, kolesterol i urati). Iz tih podataka se pokušala se utvrditi povezanost.

3.4. Statističke metode

Kategorijski podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podatci opisani su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom u slučaju raspodjela koje slijede normalnu, a u ostalim slučajevima medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike kategorijskih varijabli testirane su χ^2 testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli su testirane Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Razlike normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina su testirane Studentovim t testom, a u slučaju odstupanja od normalne raspodjele Mann-Whitneyevim U testom, a između tri skupine testirane su analizom varijance (ANOVA) ili Kruskal-Wallisovim testom. Razlike normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli između dviju zavisnih skupina su testirane t testom za ponavljana mjerenja, a u slučaju odstupanja od normalne raspodjele Wilcoxonovim testom, a u slučaju 3 i više zavisnih skupina su testirane analizom varijance za ponavljana mjerenja, a u slučaju odstupanja od normalne raspodjele Friedmanovim testom. Povezanost normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli su ocijenjene Pearsonovim koeficijentom korelacije r, a u odstupanju od normalne raspodjele Spearmanovim koeficijentom korelacije ρ (rho). Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na $\alpha = 0,05$. Za statističku analizu je korišten statistički program MedCalc Statistical Software (inačica 21.0, MedCalc Statistical Software Ltd, Ostend,

Belgija) i program IBM SPSS Statistics for Windows (inačica 21.0, IBM Corp., Armonk, NY, SAD).

4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 177 transplantiranih bolesnika, od kojih je 96 (54,2 %) muškaraca i 81 (45,8 %) žena. Medijan dobi ispitanika je 59 godina (interkvartilnog raspona od 53 do 66 godina) u rasponu od 24 do 84 godine. Nema značajnih razlika prema spolu u dobi ispitanika, indeksu tjelesne mase, te vrijednostima sistoličkog i dijastoličkog tlaka (Tablica 1).

Tablica 1. Razlike u dobi ispitanika, indeksu tjelesne mase i vrijednostima tlaka u odnosu na spol

| | Medijan (interkvartilni raspon) | | Razlika * | 95 % raspon pouzdanosti | P [†] |
|--|------------------------------------|----------------------|-----------|----------------------------|-------------------|
| | Muškarci | Žene | | | |
| Dob ispitanika (godine) | 58 (50 - 65,75) | 62 (55 - 66,5) | 3 | 0 do 6 | 0,07 |
| Tjelesna masa (kg) | 84,5 (71,3 - 95,8) | 70 (62 - 87) | -12 | -17 do -7 | < 0,001 |
| Tjelesna visina (m) | 1,75 (1,7 - 1,8) | 1,6 (1,6 - 1,7) | -0,15 | -0,17 do -0,13 | < 0,001 |
| Indeks tjelesne mase (kg/m ²) | 26,5 (24,3 - 30,6) | 27,4 (24,1- 33,0) | 0,54 | -1,02 do 2,09 | 0,51 |
| Sistolički tlak (mmHg) | 140 (130 - 150) | 130 (120 - 150) | -5 | -10 do 0 | 0,07 |
| Dijastolički tlak (mmHg) | 80 (80 - 80) | 80 (70 - 80) | 0 | 0 do 0 | 0,28 |

*Hodges Lehmannova razlika medijana; †Mann Whitney U test

Arterijsku hipertenziju ima 162 (91,5 %) bolesnika, a dijabetes njih 50 (28,2 %). S obzirom na rizične čimbenike 19 (10,8 %) bolesnika puši. Proteinurija je prisutna kod 41 (23,2 %) bolesnika, značajnije češće kod muškaraca (χ^2 test, P = 0,02), no bez značajne razlike u odnosu na spol prema razini proteinurije (Tablica 2).

Tablica 2. Raspodjela ispitanika prema komorbiditetima, rizičnim faktorima i proteinuriji u odnosu na spol ispitanika

| | Broj (%) ispitanika | | | P* |
|-------------------------|---------------------|-----------|------------|-------------|
| | Muškarci | Žene | Ukupno | |
| Arterijska hipertenzija | 87 (90,6) | 75 (92,6) | 162 (91,5) | 0,64 |
| Dijabetes | 28 (29,2) | 22 (27,2) | 50 (28,2) | 0,87 |
| Pušenje | 14 (14,6) | 5 (6,3) | 19 (10,8) | 0,08 |
| DGF | 12/12 | 5/5 | 17/17 | - |
| Uhranjenost (BMI) | | | | |
| Potranjeni (< 18,5) | 2 (2,1) | 5 (6,2) | 7 (4) | 0,39 |
| Normalna (18,5 – 24,9) | 29 (30,2) | 19 (23,5) | 48 (27,1) | |
| Prekomjerna (25 – 29,9) | 40 (41,7) | 32 (39,5) | 72 (40,7) | |
| Pretili (30 i više) | 25 (26) | 25 (30,9) | 50 (28,2) | |
| Proteinurija prisutna | 29 (30,2) | 12 (14,8) | 41 (23,2) | 0,02 |
| Proteinurija | | | | |
| + | 23 (79,3) | 11 (91,7) | 34 (82,9) | 0,55 |
| ++ | 4 (13,8) | 1 (8,3) | 5 (12,2) | |
| +++ | 2 (6,9) | 0 | 2 (4,9) | |
| Ukupno | 29 (100) | 12 (100) | 41 (100) | |

* χ^2 test

DGF - odgođena funkcija grafta (od engl. *delayed graft function*)

BMI - indeks tjelesne mase (od engl. *bodymass index*)

Od imunosupresivne terapije najučestaliji je takrolimus, kod 86 (48,9 %) bolesnika, ciklosporin kod 69 (39,2 %), dok su manje zastupljeni everolimus i sirolimus. Nema značajnih razlika u raspodjeli bolesnika prema imunosupresivnoj terapiji u odnosu na spol (Tablica 3).

Tablica 3. Imunosupresija u odnosu na spol

| | Broj (%) ispitanika | | | P* |
|----------------|---------------------|-----------|-----------|------|
| | Muškarci | Žene | Ukupno | |
| Imunosupresija | | | | |
| Ciklosporin | 31 (32,3) | 38 (47,5) | 69 (39,2) | 0,14 |
| Takrolimus | 50 (52,1) | 36 (45) | 86 (48,9) | |
| Everolimus | 11 (11,5) | 4 (5) | 15 (8,5) | |
| Sirolimus | 4 (4,2) | 2 (2,5) | 6 (3,4) | |
| Ukupno | 96 (100) | 80 (100) | 176 (100) | |

* χ^2 test

S obzirom na biokemijske vrijednosti, vrijednosti kreatinina (Mann Whitney U test, $P < 0,001$) i urata (Mann Whitney U test, $P < 0,001$) su značajno niže kod žena u odnosu na muškarce, dok u vrijednostima EGFR, GUK-a i CRP-a nema značajnih razlika u odnosu na spol (Tablica 4).

Tablica 4. Razlike u biokemijskim vrijednostima u odnosu na spol

| | Medijan (interkvartilni raspon) | | Razlika* | 95 % raspon pouzdanosti | P† |
|-----------|------------------------------------|-------------------------|----------|----------------------------|-------------------|
| | Muškarci | Žene | | | |
| Kreatinin | 129,5 (106,5 - 162,75) | 98 (82,5 - 143) | -27 | -38 do -15 | < 0,001 |
| EGFR | 54 (39 - 62,65) | 54,1 (34 - 67,7) | 0,6 | -6 do 7 | 0,87 |
| GUK | 5,85 (5,3 - 6,7) | 5,8 (5,15 - 6,55) | -0,2 | -0,5 do 0,2 | 0,39 |
| CRP | 2,6 (1,43 - 4,5) | 3 (1,55 - 4,95) | 0,2 | -0,4 do 0,9 | 0,52 |
| Urati | 444 (389 - 500,5) | 387,5 (314,75 - 468) | -54 | -86 do -27 | < 0,001 |

*Hodges Lehmannova razlika medijana; †Mann Whitney U test

EGFR - procijenjena glomerularne filtracije (od engl. *estimated glomerular filtration rate*)

GUK - glukoza u krvi

CRP - C reaktivni protein

Ispitanici s prekomjernom masom i pretili imaju značajno više vrijednosti GUK-a u odnosu na pothranjene ili one s normalnom uhranjenosti (Kruskal Wallis test, $P < 0,001$). Ispitanici normalne uhranjenosti imaju značajno niže vrijednosti CRP-a u odnosu na ispitanike s prekomjernom masom ili pretile (Kruskal Wallis test, $P < 0,001$). Pothranjeni ispitanici imaju značajno najniže vrijednosti urata, u odnosu na ostale ispitanike, a pretili značajno najviše vrijednosti urata, u odnosu na sve ostale ispitanike, jedino se ne razlikuju značajno u vrijednostima urata ispitanici normalne uhranjenosti i ispitanici s prekomjernom masom (Kruskal Wallis test, $P < 0,001$) (Tablica 5).

Tablica 5. Razlike u biokemijskim vrijednostima u odnosu na uhranjenost

| | Medijan (interkvartilni raspon) | | | | P* |
|-----------|---------------------------------|---------------------------|----------------------|--------------------------|----------------------|
| | Pothranjeni | Normalna uhranjenost | Prekomjerna Masa | Pretili | |
| Kreatinin | 73 (65 - 155) | 120,5 (99,25 - 152,75) | 115 (96 - 150,75) | 132 (90 - 184,8) | 0,23 |
| EGFR | 75 (34,2 - 99,5) | 56,65 (34,75 - 66,95) | 54 (41,5 - 61,8) | 47,9 (31,5 - 67) | 0,23 |
| GUK | 5 (4,6 - 6) | 5,3 (5 - 5,98) | 6 (5,5 - 7,4) | 6,1 (5,5 - 7) | < 0,001 [†] |
| CRP | 3 (1,6 - 6,7) | 1,67 (0,83 - 3,18) | 3 (1,8 - 4,7) | 3,3 (2,4 - 5,5) | < 0,001 [‡] |
| Urati | 317 (217 - 412) | 396,5 (331,75 - 466) | 414 (351,5 - 490) | 470,5 (388,8 - 539,3) | < 0,001 [§] |

*Kruskal Wallis test (Post hocConover)

[†]na razini P < 0,05 značajne su razlike pothranjeni vs. prekomjerna; pothranjeni vs. pretili; normalna vs. prekomjerna; normalna vs. pretili

[‡]na razini P < 0,05 značajne su razlike normalna vs. prekomjerna; normalna vs. pretili

[§]na razini P < 0,05 značajne su razlike pothranjeni vs. normalna; pothranjeni vs. prekomjerna; pothranjeni vs. pretili; normalna vs. pretili; prekomjerna vs. pretili

EGFR - procijenjena glomerularne filtracije (od engl. *estimated glomerular filtration rate*)

GUK - glukoza u krvi

CRP - C reaktivni protein

S obzirom na vrijednosti urata, 58 (32,8 %) ispitanika im vrijednosti u referentnom intervalu, a 119 (67,2 %) ih ima hiperuricemiju. Nema značajne razlike u raspodjeli ispitanika prema vrijednostima urata u odnosu na spol, pušenje, proteniuriju, vrstu imunosupresije, te prema tome uzimaju li terapiju za urate. S obzirom na uhranjenost, hiperuricemija je značajnije prisutna kod ispitanika prekomjerne mase i pretilih (χ^2 test, P < 0,001), kod ispitanika s hipertenzijom (Fisherov egzaktni test, P = 0,007), te kod ispitanika koji imaju dijabetes (χ^2 test, P = 0,02) (Tablica 6).

Tablica 6. Raspodjela ispitanika prema vrijednostima urata i obilježjima ispitanika

| | Broj (%) ispitanika u odnosu na urate | | | P [†] |
|---------------------------|---------------------------------------|--------------------------|------------|--------------------------|
| | Referentna vrijednost (n = 58) | Hiperuricemija (n = 119) | Ukupno | |
| Spol | | | | |
| Muškarci | 30 (51,7) | 66 (55,5) | 96 (54,2) | 0,64 |
| Žene | 28 (48,3) | 53 (44,5) | 81 (45,8) | |
| Uhranjenost (BMI) | | | | |
| Pothranjeni (< 18,5) | 5 (8,6) | 2 (1,7) | 7 (4) | < 0,001 |
| Normalna (18,5 – 24,9) | 24 (41,4) | 24 (20,2) | 48 (27,1) | |
| Prekomjerna (25 – 29,9) | 21 (36,2) | 51 (42,9) | 72 (40,7) | |
| Pretili (30 i više) | 8 (13,8) | 42 (35,3) | 50 (28,2) | |
| Hipertenzija | 48 (82,8) | 114 (95,8) | 162 (91,5) | 0,007[†] |
| Dijabetes | 10 (17,2) | 40 (33,6) | 50 (28,2) | 0,02 |
| Pušenje | 6 (10,3) | 13 (11) | 19 (10,8) | 0,89 |
| Proteniurija | 12 (20,7) | 29 (24,4) | 41 (23,2) | 0,59 |
| Imunosupresija | | | | |
| Ciklosporin | 21 (36,2) | 48 (40,7) | 69 (39,2) | 0,77 |
| Takrolimus | 29 (50) | 57 (48,3) | 86 (48,9) | |
| Everolimus | 5 (8,6) | 10 (8,5) | 15 (8,5) | |
| Sirolimus | 3 (5,2) | 3 (2,5) | 6 (3,4) | |
| Imunosupresija | | | | |
| Ciklosporin | 21 (42) | 48 (45,7) | 69 (44,5) | 0,66 |
| Takrolimus | 29 (58) | 57 (54,3) | 86 (55,5) | |
| Uzimaju terapiju za urate | 8 (13,8) | 27 (22,7) | 35 (19,8) | 0,16 |

* χ^2 test; [†]Fisherov egzaktni test

BMI - indeks tjelesne mase (od engl. *bodymass index*)

Spearmanovim koeficijentom korelacije ispitali smo povezanost vrijednosti urata s dobi, indeksom tjelesne mase, sistoličkim i dijastoličkim tlakom i biokemijskim vrijednostima. U skupini svih ispitanika uočavamo da uz više vrijednosti urata su i više vrijednosti indeksa tjelesne mase (Rho = 0,331), sistoličkog tlaka (Rho = 0,166) i kreatinina (Rho = 0,550), a niže su vrijednosti EGFR (Rho = -0,501). Kod muškaraca je značajna povezanost urata s indeksom tjelesne mase (Rho = 0,366), kreatininom (Rho = 0,368) i EGFR (Rho = -0,395), ali su te povezanosti nešto slabije.

Kod žena je jako dobra povezanost urata s kreatininom ($Rho = 0,618$), odnosno što su veće vrijednosti urata, veće su i vrijednosti kreatinina, a niže vrijednosti EGFR ($Rho = -0,625$). Također, značajna je povezanost urata i s indeksom tjelesne mase ($Rho = 0,389$), dijastoličkim tlakom ($Rho = 0,242$) i vrijednostima GUK-a ($Rho = 0,238$) (Tablica 7).

Tablica 7. Povezanost urata s s dobi, indeksom tjelesne mase, sistoličkim i dijastoličkim tlakom i biokemijskim vrijednostima u skupini svih bolesnika i posebno prema spolu

| | Spearmanov koeficijent korelacije | |
|-------------------|-----------------------------------|-------------------|
| | Urata | |
| | Rho | P |
| Svi bolesnici | | |
| Dob | -0,026 | 0,73 |
| ITM | 0,331 | < 0,001 |
| Sistolički tlak | 0,166 | 0,03 |
| Dijastolički tlak | 0,143 | 0,06 |
| Kreatinin | 0,550 | < 0,001 |
| EGFR | -0,501 | < 0,001 |
| GUK | 0,147 | 0,05 |
| CRP | 0,105 | 0,17 |
| Muškarci | | |
| Dob | 0,037 | 0,73 |
| ITM | 0,366 | < 0,001 |
| Sistolički tlak | 0,123 | 0,24 |
| Dijastolički tlak | 0,035 | 0,74 |
| Kreatinin | 0,368 | < 0,001 |
| EGFR | -0,395 | < 0,001 |
| GUK | 0,044 | 0,67 |
| CRP | 0,159 | 0,13 |
| Žene | | |
| Dob | 0,004 | 0,97 |
| ITM | 0,389 | < 0,001 |
| Sistolički tlak | 0,186 | 0,09 |
| Dijastolički tlak | 0,242 | 0,03 |
| Kreatinin | 0,618 | < 0,001 |
| EGFR | -0,625 | < 0,001 |
| GUK | 0,238 | 0,03 |
| CRP | 0,110 | 0,33 |

ITM – indeks tjelesne mase

EGFR - procijenjena glomerularne filtracije (od engl. *estimated glomerular filtration rate*)

GUK - glukoza u krvi

CRP - C reaktivni protein

S obzirom na primjenu imunosupresiva, značajno su stariji bolesnici koji uzimaju ciklosporin, medijana dobi 62 godine (interkvartilnog raspona od 55 do 68 godina), u odnosu na bolesnike koji uzimaju takrolimus (Mann Whitney U test, $P = 0,004$). Vrijednosti EGFR su značajno niže kod ispitanik na ciklosporinu u odnosu na bolesnike na takrolimusu (Mann Whitney U

test, $P = 0,009$), dok nema značajnih razlika u vrijednostima kreatinina, GUK-a, CRP-a i urata u odnosu na vrstu imunosupresiva (Tablica 8).

Tablica 8. Razlike u biokemijskim vrijednostima u odnosu na primjenu imunosupresiva

| | Medijan (interkvartilni raspon) prema vrsti imunosupresije | | Razlika* | 95 % raspon pouzdanosti | P^{\dagger} |
|-----------|---|--------------------------|----------|----------------------------|---------------|
| | Ciklosporin | Takrolimus | | | |
| Dob | 62 (55 – 68) | 57 (50 – 63) | -5 | -8 do -2 | 0,004 |
| Kreatinin | 125 (97,5 - 196,5) | 116,5 (93,5 - 152,5) | -13 | -29 do 2 | 0,09 |
| EGFR | 47,3 (30,55 - 61,6) | 57 (42,68 - 67,73) | 9,1 | 2,8 do 16 | 0,009 |
| GUK | 5,8 (5,05 - 6,7) | 6 (5,2 - 6,7) | 0,2 | -0,2 do 0,6 | 0,35 |
| CRP | 2,4 (1,5 - 4,65) | 3,1 (1,63 - 4,85) | 0,4 | -0,2 do 1,1 | 0,20 |
| Urati | 440 (364,5 - 498,5) | 411,5 (358,3 - 490,3) | -15,5 | -48 do 15 | 0,32 |

*Hodges Lehmannova razlika medijana; \dagger Mann Whitney U test

EGFR - procijenjena glomerularne filtracije (od engl. *estimated glomerular filtration rate*)

GUK - glukoza u krvi

CRP - C reaktivni protein

Kod bolesnika koji su na ciklosporinu značajna je pozitivna veza urata s indeksom tjelesne mase ($Rho = 0,264$), kreatininom ($Rho = 0,0,485$), GUK-om ($Rho = 0,257$) i CRP-om ($Rho = 0,242$), a negativna je veza urata sa EGFR ($Rho = - 0,437$). Kod bolesnika na takrolimusu urati su u pozitivnoj vezi s indeksom tjelesne mase ($Rho = 0,424$), sistoličkim ($Rho = 0,220$) i dijatoličkim tlakom ($Rho = 0,285$), kreatininom ($Rho = 0,631$), a negativno su povezane s EGFR ($Rho = - 0,543$). Jaka je povezanost urata s kreatininom i EGFR u skupini bolesnika na takrolimusu dok su ostale veze nešto slabije (Tablica 9).

Tablica 9. Povezanost urata s dobi, indeksom tjelesne mase, sistoličkim i dijastoličkim tlakom i biokemijskim vrijednostima u skupini svih bolesnika i posebno prema vrsti imunosupresiva

| | Spearmanov koeficijent korelacije | | | | |
|--------------------|-----------------------------------|-------------------|-------------------|---------------|-------------------|
| | Ciklosporin | | Urata | | |
| | Rho | P | Rho | P | |
| Ciklosporin | | | Takrolimus | | |
| Dob | -0,056 | 0,65 | Dob | -0,047 | 0,68 |
| ITM | 0,264 | 0,03 | ITM | 0,424 | < 0,001 |
| Sistolički tlak | 0,224 | 0,06 | Sistolički tlak | 0,220 | 0,04 |
| Dijastolički tlak | 0,014 | 0,91 | Dijastolički tlak | 0,285 | 0,009 |
| Kreatinin | 0,485 | < 0,001 | Kreatinin | 0,631 | < 0,001 |
| EGFR | -0,437 | < 0,001 | EGFR | -0,543 | < 0,001 |
| GUK | 0,257 | 0,03 | GUK | 0,162 | 0,15 |
| CRP | 0,242 | 0,04 | CRP | 0,138 | 0,22 |

ITM – indeks tjelesne mase

EGFR - procijenjena glomerularne filtracije (od engl. *estimated glomerular filtration rate*)

GUK - glukoza u krvi

CRP - C reaktivni protein

ACE inhibitore uzima 69 (39 %) bolesnika, a terapiju za urate njih 35 (19,8 %), bez značajne razlike u odnosu na spol. Od komplikacija kod 13 (7,3 %) bolesnika je AIM, a CVI kod dva (1,1 %) bolesnika (Tablica 10).

Tablica 10. Raspodjela ispitanika prema terapiji i komplikacijama u odnosu na spol

| | Broj (%) ispitanika | | | P* |
|-------------------|---------------------|-----------|-----------|------|
| | Muškarci | Žene | Ukupno | |
| ACE inhibitori | 41 (42,7) | 28 (34,6) | 69 (39) | 0,27 |
| Terapija za urate | 23 (24) | 12 (14,8) | 35 (19,8) | 0,13 |
| Komplikacije | | | | |
| AIM | 9 (9,4) | 4 (4,9) | 13 (7,3) | 0,26 |
| CVI | 2 (2,1) | 0 | 2 (1,1) | 0,19 |
| Ukupno | 96 (100) | 81 (100) | 177 (100) | |

* χ^2 test

AIM – akutni infarkt miokarda

CVI - cerebrovaskularni inzult

Bolesnici koji uzimaju terapiju za urate imaju značajno više vrijednosti kreatinina (Mann Whitney U test, $P < 0,001$), niže vrijednosti EGFR (Mann Whitney U test, $P < 0,001$).

Medijan vrijednosti urata ispitanika koji su na terapiji za urate je 479 (interkvartilnog raspona od 394 do 526) (Tablica 11).

Tablica 11. Razlike u biokemijskim vrijednostima u odnosu na terapiju za urate

| | Medijan (interkvartilni raspon) prema terapiji za urate | | Razlika* | 95 % raspon pouzdanosti | P [†] |
|-----------|--|--------------------|----------|----------------------------|-------------------|
| | Bez terapije | S terapijom | | | |
| Kreatinin | 113,5 (92 - 150,75) | 162 (123 - 200) | 37 | 19 do 54 | < 0,001 |
| EGFR | 57 (39,1 - 68,18) | 37 (28,2 - 50,2) | -13,2 | -21 do -6,6 | < 0,001 |
| GUK | 5,9 (5,2 - 6,7) | 5,9 (5,5 - 6,6) | 0 | -0,5 do 0,4 | 0,91 |
| CRP | 2,8 (1,43 - 4,7) | 2,7 (1,7 - 4,5) | 0,3 | -0,5 do 1,1 | 0,46 |
| Urati | 411,5 (342,25 - 487,25) | 479 (394 - 526) | 56 | 16 do 91 | 0,005 |

*Hodges Lehmannova razlika medijana; †Mann Whitney U test

EGFR - procijenjena glomerularne filtracije (od engl. *estimated glomerular filtration rate*)

GUK - glukoza u krvi

CRP - C reaktivni protein

Nema značajnih razlika u raspodjeli ispitanika s obzirom na to uzimaju li terapiju za urate i uhranjenosti (Tablica 12).

Tablica 12. Raspodjela ispitanika prema terapiji za urate i uhranjenosti

| | Broj (%) ispitanika | | | P* |
|-------------------------|---------------------|-------------|-----------|------|
| | Bez terapije | S terapijom | Ukupno | |
| Uhranjenost (BMI) | | | | |
| Pothranjeni (<18,5) | 7 (4,9) | 0 | 7 (4) | 0,11 |
| Normalna (18,5 – 24,9) | 39 (27,5) | 9 (25,7) | 48 (27,1) | |
| Prekomjerna (25 – 29,9) | 61 (43) | 11 (31,4) | 72 (40,7) | |
| Pretili (30 i više) | 35 (24,6) | 15 (42,9) | 50 (28,2) | |
| Ukupno | 142 (100) | 35 (100) | 177 (100) | |

* χ^2 test

BMI - indeks tjelesne mase (od engl. *bodymass index*)

5. RASPRAVA

U istraživanju je sudjelovalo 177 transplantiranih bolesnika, u rasponu godina od 24 do 84, koji kontroliraju u Ambulanti za transplantirane bolesnike Zavoda za nefrologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Hiperuricemija je vrlo česta nakon transplantacije bubrega, također razina urata u bolesnika nakon transplantacije bubrega je do sada pokazala različitu povezanost s disfunkcijom presatka te srčano-žilnim i drugim komorbiditetima u ovih bolesnika (36). Cilj istraživanja je bio prikazati odnos razine serumskih urata sa bubrežnom funkcijom presatka, te razlike u odnosima serumskih urata s obzirom na spol, BMI, arterijski tlak, šećernu bolest i terapiju koju pacijenti uzimaju. Taj se međuodnos još do sada nije istraživao u populaciji bolesnika Ambulante za transplantirane bolesnike Zavoda za nefrologiju. Bubrežnu funkciju smo odredili preko Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formule. S obzirom na vrijednosti urata, u našem istraživanju 32,8 % ispitanika im vrijednosti u referentnom intervalu, a 67,2 % ih ima hiperuricemiju. U općoj populaciji učestalost hiperuricemije u iznosi oko 10 - 20 %, s time da je omjer između spolova, tj. između muškaraca i žena 3,5 : 1 (18). No hiperuricemija u populaciji bolesnika sa transplantiranim bubregom je znatno češća nego u općoj populaciji. Naime prevalencija je, ovisno o istraživanju, u pravilu 40 – 55 % (32). U našem istraživanju 5,5 % pacijenta sa hiperuricemijom su muškarci, ali bez obzira što ima više muškaraca sa hiperuricemijom nismo pokazali da raspodjela s obzirom na spol statistički značajna. Inače mlade zdrave žene imaju niže razine urata, ali poznato je da se nakon transplantacije gubi ta razlika u serumski razinama urata između muškaraca i žena (16). Također u našem istraživanju nema značajne razlike u raspodjeli između ispitanika sa hiperuricemijom prema vrijednostima urata u odnosu na spol, pušenje, protenuriju, vrstu imunosupresije, te prema tome uzimaju li terapiju za urate. Prema različitim studijama, faktori rizika za hiperuricemiju nakon transplantacije bubrega uključuju smanjenu brzinu glomerularne filtracije (GFR), uporabu diuretika, postojeću povijest hiperuricemije, liječenje inhibitorima kalcineurina, posebno CsA, uporabu diuretika, muški spol, šećerna bolest, hiperkalcemija i veća tjelesna težina (32).

Već je dokazano da postoji jaka povezanost između hiperuricemije i snižene bubrežne funkcije (37). Naime Kalil i suradnici su 2017., u kohortnoj studiji, pokušali dokazati povezanost koncentracije urata sa raznim zdravstvenim ishodima kod transplantiranih

pacijenta. Njihova je hipoteza bila da je hiperuricemija kod transplantiranih pacijenata povezana sa kardiovaskularnim bolestima, mortalitetom i zatajenjem bubrega. Hipoteza im je odbačena jer nisu dokazali povezanost između koncentracije mokraćne kiseline sa kardiovaskularnim događajima, smrtnošću i zatajenjem presatka nakon transplantacije. No kao što je i bilo očekivano oni su pokazali jaku povezanost između hiperuricemije i eGFR (37). To je sukladno našem istraživanju gdje se dokazalo da je viša razina urata u serumu povezana sa povišenim kreatininom u serumu. Također postoje određeni dokazi da liječenje hiperuricemije u bolesnika sa transplantiranim bubregom može imati povoljan učinak na funkciju presatka promatrajući period od najmanje 120 mjeseci nakon transplantacije (36). To nam snažno govori u prilog važnosti liječenja hiperuricemije nakon transplantacije te je u svakodnevnom radu sa bolesnicima važno inzistirati na redovitom uzimanju preporučene terapije. U pogledu lijekova koje imamo na raspolaganju možemo govoriti o inhibitorima ksantinoksidaze: febuksostatu, kao novijem lijeku i alopurinolu koji je u uporabi već pet desetljeća. Smatra se da ta dva lijeka imaju drugačiji učinak na serumsku razinu urata u krvi. Postoje neke studije koje su pokušale usporediti učinke tih dvaju lijekova kod transplantiranih pacijenata, posebno usmjerenih na učinak tih lijekova na smanjenje urata. Tako je studija u kojoj su Xiaoju Shen i suradnici proučavali koncentraciju urata u serumu i eGFR trećeg, četvrtog i petnaestog dana te u prvom, trećem i šestom mjesecu nakon što se inicirala terapija. Pokazali su da je febuksostat imao znatno brži učinak snižavanja koncentracije urata od alopurinola, ali febuksostat nije pokazao prednosti za dugotrajnu upotrebu nad alopurinolom. Niti jedan od ta dva lijeka je pokazao značajne razlike u utjecaju na oporavak funkcije bubrežnog presatka, ali su se dobro podnosila (34). Slijedeće što treba spomenuti u kontekstu hiperuricemije i naših rezultata je učinak tjelesne mase, odnosno BMI, na serumске urate. U našem smo istraživanju dokazali da su pothranjeni ispitanici imali značajno niže vrijednosti urata od pretilih. To se slaže sa ustaljenim mišljenjem gdje se hiperuricemija veže za pretilu osobu. Naime smatra se da leptin, koji je povišen u šećernoj bolesti i u pretilih osoba, dovodi do povišenja razine urata (3). U Kineskoj studiji su na preko 17 000 ispitanika mjerili indeks tjelesne mase (BMI), opsega struka, postotka tjelesne masti i koncentraciju mokraćne kiseline natašte tijekom šest godina. Dokazali su da postoji značajna povezanost između povišene razine urata, pretilosti, opsega struka i postotka tjelesne masti. Oni su dokazali da je povećanje razine mokraćne kiseline vjerojatno povezane s pretilošću i dijabetesom tipa 2 (38). To je u skladu s našim podacima. No ta studija nije posebno odvojila transplantirane pacijente od zdravih nego se više temelji na prikazu tih vrijednosti za opću populaciju nego li za transplantirane pacijente. No, Sotomayor suradnici su proveli studiju gdje su željeli pokazati

povezanost između serumske koncentracije urata i novonastale šećerne bolesti. Oni su u svojoj studiji pratili 524 pacijenta sa bubrežnim presatkom. Važno je bilo da osobe imaju bubrežni presadak duže od jedne godine. Uočili su značajne razlike među ispitanicima gdje su više SUA povezane sa s muškim spolom, visokim BMI, proteinurijom, dijastoličkim arterijskim tlakom, uporabom antihipertenzivnih lijekova, CRP, glukozom u plazmi natašte, ukupnim kolesterolom, trigliceridima i uporabom ciklosporina. Također s povećavanjem serumske razine urata zabilježen je pad eGFR i lipoprotein visoke gustoće (HDL) (39). To se također slaže s našom istraživanjem. Također ustaljeno mišljenje je da se, osim oštećene funkcije bubrega, hiperuricemija može povezati s upotrebom imunosupresivnih lijekova. Inhibitori kalcineurina, posebno su povezani s višom razinom mokraćne kiseline i rizikom od novonastale šećerne bolesti (40). Tako su Sotomayor i suradnici prikazali veću povezanost ciklosporina s hiperuricemijom nego s takrolimusom u primatelja bubrežnog transplantata (39). Neke studije pokazuju da je prevalencija hiperuricemije kod primatelja bubrežnog presatka od 19 % do 55 % u bolesnika koji primaju imunosupresive. Od toga 30 % do 84 % u bolesnika liječenih CsA (31). S druge strane takrolimus je povezan sa smanjenim rizikom za razvoj hiperuricemije, u usporedbi s CsA (33). Međutim, postoje također i istraživanja u kojima nije dokazana povezanost povišene razine urata i ciklosporina. Naime West i suradnici su za cilj imali utvrditi učestalost gihta u populaciji pacijenata sa transplantiranim bubregom i identificirali sve predisponirajuće čimbenike, retrospektivno su pregledali ambulantne kartone svih transplantiranih pacijenata uz uvjet da imaju bubrežni presadak najmanje godinu dana. U toj studiji ciklosporin nije pokazao razliku u odnosu na takrolimus s obzirom na povezanost sa razinom serumskih urata (40). U našim rezultatima također nije utvrđena statistički značajna razlika u vrijednostima urata s obzirom na vrstu imunosupresiva. No, pokazalo se da naši ispitanici koji u terapiji imaju ciklosporin ujedno imaju i značajno niži eGFR. To je zasigurno posljedica činjenice da ciklosporin u terapiji imaju značajno stariji bolesnici, a ujedno je i poznata činjenica o nešto nepovoljnijem učinku ciklosporina u odnosu na takrolimus na funkciju grafta. Kun Zhang i suradnici su proučavali povezanost serumskih urata u transplaniranih bolesnika te se pokazalo da je povišena razina mokraćne kiseline negativno povezana s eGFR-om (41). To je u skladu s našom studijom. Osim toga serumska razina urata bila je značajno povezana sa dobi, muškim spolom, uporabom ciklosporina, inhibitora RAAS i diuretika, razinom triglicerida, epizodama odbacivanja i eGFR (41). Mi smo također pokazali da je s obzirom na uhranjenost, hiperuricemija značajnije prisutna kod ispitanika prekomjerne mase i pretilih, kod ispitanika s hipertenzijom, te kod ispitanika koji imaju šećernu bolest. Gledajući ukupnu populaciju naših ispitanika, žene imaju značajno niže

vrijednosti urata u odnosu na muškarce. Naime poznato je da ženski spolni hormoni, estrogeni, igraju važnu ulogu u regulaciji homeostaze mokraćne kiseline. Ipak nađeno je da su žene imale značajno niže razine kreatinina i manji postotak je imao proteinuriju s obzirom na muškarce. To se slaže sa studijama gdje je utvrđeno da žene imaju različite bubrežne dijagnoze, značajno manju proteinuriju i niže razine kreatinina u serumu za određene GFR-ove od muškaraca (42, 43). Znači, gledajući ukupno sve naše ispitanike i njihove serumske urate žene imaju niže urate i bolji eGFR. No, gledajući ispitanike koji imaju hiperuricemiju nema značajne razlike u raspodjeli ispitanika s obzirom na spol, pušenje, proteinuriju, vrstu imunosupresije, te prema tome uzimaju li terapiju za urate. No, obzirom na uhranjenost, hiperuricemija je značajnije prisutna kod ispitanika prekomjerne mase i pretilih, kod ispitanika s hipertenzijom, te kod ispitanika koji imaju dijabetes. Time možemo pokazati da je serumska razina urata može ovisiti o više čimbenika, ali i oni ovise o njoj.

6. ZAKLJUČCI

Temeljem provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Povišena razina serumskih urata je povezana sa slabijom bubrežnom funkcijom presatka
- Postoji značajna razlika za serumsku razinu urata s obzirom na spol
- Postoji značajna povezanost između povišenih serumskih urata i indeksa tjelesne mase
- Nije uočena razlika u vrijednosti urata s obzirom na vrstu imunosupresivne terapije
- Uočena je povezanost između povišenih vrijednosti urata i povišenog sistoličkog tlaka
- Uočeno je da se hiperuricemija češće nalazi kod bolesnika sa hipertenzijom i dijabetesom

7. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj istraživanja je prikazati odnos razine serumskih urata sa bubrežnom funkcijom presatka, te razlike u odnosu urata s obzirom na spol, BMI, arterijski tlak i terapiju koju pacijenti uzimaju.

Ustroj studije: Presječna studija

Ispitanici i metode: U istraživanje su bili uključeni svi punoljetni i transplantirani pacijenti koji se kontroliraju na Zavod za nefrologiju Kliničkog bolničkog centra u Osijeku. Prikupljanje podataka vršilo se pregledom medicinske dokumentacije. Prikupljeni su podaci (dobi, spol, prijašnje bolesti, terapija, visina, težina, vrijednosti arterijskog tlaka, BMI, GUK, kolesterol i urati).

Rezultati: Istraživanje je provedeno na 177 transplantiranih bolesnika (54,2 % muškaraca i 45,8 % žena). Vrijednosti kreatinina i urata su značajno niže kod žena u odnosu na muškarce, dok u vrijednostima eGFR, GUK-a i CRP-a nema značajnih razlika u odnosu na spol. Pothranjeni ispitanici imaju značajno najniže vrijednosti urata, a pretili najviše vrijednosti urata. Također uz više vrijednosti urata su i više vrijednosti indeksa tjelesne mase, sistoličkog tlaka i kreatinina, a niže su vrijednosti eGFR. S obzirom na primjenu imunosupresiva, vrijednosti eGFR su značajno niže kod ispitanik na ciklosporinu u odnosu na bolesnike na takrolimusu. S obzirom na vrijednosti urata 67,2 % ih ima hiperuricemiju.

Zaključak: Povišena razina serumskih urata je povezana sa slabijom bubrežnom funkcijom presatka. Postoji značajna razlika za serumsku razinu urata s obzirom na spol, BMI i povišenog sistoličkog tlaka. Ne postoji značajna razlika u vrijednosti urata u odnosu na vrstu imunosupresivne terapije. Također hiperuricemija je češća kod transplantiranih bolesnika.

Ključne riječi: bubrežni presadak; hiperuricemija; mokraćna kiselina; transplantacija bubrega; urati

8. SUMMARY

Hyperuricemia in kidney transplant recipients

Objectives: The aim of the study was to show the relationship between serum urate levels and renal graft function, and to show the difference in blood urate levels between genders, BMI, blood pressure, and therapy in the patient with kidney graft.

Study structure: Cross-sectional study with historical data.

Subjects and methods: The study included all adult transplant patients who are monitored at the Department of Nephrology of the Clinical Hospital Center in Osijek. Data (age, sex, previous illness, therapy, height, weight, blood pressure values, BMI, glucose blood levels, cholesterol, and urate) was collected from the Department of Nephrology for each patient by accessing the hospital from medical records.

Results: The study was conducted on 177 transplant patients (54,2 % men and 45,8 % women). Creatinine and urate values are significantly lower in women compared to men, while there are no significant differences in eGFR, GUK, and CRP values relative to gender. Malnourished participants have significantly lower urate values, and obese participants have the highest urate values. Also with higher urate values are higher values of body mass index, systolic pressure and creatinine, and lower eGFR values. Due to the use of immunosuppressants, eGFR values were significantly lower in participants on cyclosporine compared to patients on tacrolimus. Given urate values, 67,2 % of them have hyperuricemia.

Conclusion: Elevated serum urate levels are associated with poorer graft renal function. There is a significant difference of serum urate levels concerning gender, BMI, and elevated systolic blood pressure. There is no significant difference in urate value relative to the type of immunosuppressive therapy. Also hyperuricemia is more common in transplant patients.

Keywords: hyperuricemia; kidney graft; kidney transplantation; uric acid

9. LITERATURA

1. George C, Minter DA. Hyperuricemia. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
2. Wang Y, Deng M, Deng B, Ye L, Fei X, Huang Z. Study on the diagnosis of gout with xanthine and hypoxanthine. *J Clin Lab Anal.* 2019;33(5):e22868
3. Abou-Elela A. Epidemiology, pathophysiology, and management of uric acid urolithiasis: A narrative review. *J Adv Res.* 2017;8(5):513–27.
4. Johnson RJ, Tittle S, Cade JR, Rideout BA, Oliver WJ. Uric acid, evolution and primitive cultures. *Semin Nephrol.* 2005;25(1):3–8.
5. Yeum K-J, Russell RM, Krinsky NI, Aldini G. Biomarkers of antioxidant capacity in the hydrophilic and lipophilic compartments of human plasma. *Arch Biochem Biophys.* 2004;430(1):97–103.
6. Zjačić-Rotkvić V, Katalinić D, Berković M. Metabolic insulin resistance and purine metabolism. *Medicus.* 2004;13(2_Diabetes mellitus):51–6.
7. Kutzing MK, Firestein BL. Altered uric acid levels and disease states. *J Pharmacol Exp Ther.* 2008;324(1):1–7.
8. Sautin YY, Johnson RJ. Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2008;27(6):608–19.
9. Jung SW, Kim S-M, Kim YG, Lee S-H, Moon J-Y. Uric acid and inflammation in kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2020;318(6):F1327–40.
10. Xiao J, Fu C, Zhang X, Zhu D, Chen W, Lu Y, et al. Soluble monosodium urate, but not its crystal, induces toll like receptor 4-dependent immune activation in renal mesangial cells. *Mol Immunol.* 2015;66(2):310–8.
11. Pušeljić S, Milas V. Hiperuricemija i hipouricemija - klinički značaj, dijagnostički i terapijski pristup. *Paediatr Croat.* 2009;53(1):178–85.
12. Schlee S, Bollheimer LC, Bertsch T, Sieber CC, Härle P. Crystal arthritides - gout and calcium pyrophosphate arthritis : Part 1: Epidemiology and pathophysiology. *Z Gerontol Geriatr.* 2018;51(4):453–60.
13. Chhana A, Lee G, Dalbeth N. Factors influencing the crystallization of monosodium urate: a systematic literature review. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015;16(1):296.
14. Champion EW, Glynn RJ, DeLabry LO. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. *Am J Med.* 1987;82(3):421–6.

15. Yoshitomi R, Fukui A, Nakayama M, Ura Y, Ikeda H, Oniki H, et al. Sex differences in the association between serum uric acid levels and cardiac hypertrophy in patients with chronic kidney disease. *Hypertens Res.* 2014;37(3):246–52.
16. Kitamura M, Mochizuki Y, Matsuda T, Mukae Y, Nakanishi H, Ota Y, et al. Sex differences in uric acid levels in kidney transplant recipients and their donors: a preliminary retrospective cross-sectional study. *Ren Replace Ther [Internet]*. 2019;5(1). Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1186/s41100-019-0242-7> Datum pristupa: 20.6.2021.
17. Kamei K, Konta T, Hirayama A, Suzuki K, Ichikawa K, Fujimoto S, et al. A slight increase within the normal range of serum uric acid and the decline in renal function: associations in a community-based population. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(12):2286–92.
18. Schlee S, Bollheimer LC, Bertsch T, Sieber CC, Härle P. Crystal arthritides – gout and calcium pyrophosphate arthritis: Part 1: Epidemiology and pathophysiology. *Z Gerontol Geriatr.* 2018;51(4):453–60.
19. Xu L, Shi Y, Zhuang S, Liu N. Recent advances on uric acid transporters. *Oncotarget.* 2017;8(59):100852–62.
20. Toyoki D, Shibata S, Kuribayashi-Okuma E, Xu N, Ishizawa K, Hosoyamada M, et al. Insulin stimulates uric acid reabsorption via regulating urate transporter 1 and ATP-binding cassette subfamily G member 2. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2017;313(3):F826–34.
21. Cho SK, Kim S, Chung J-Y, Jee SH. Discovery of URAT1 SNPs and association between serum uric acid levels and URAT1. *BMJ Open.* 2016;5(11):e009360.
22. Clive DM. Renal transplant-associated hyperuricemia and gout. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11(5):974–9.
23. Turner J-E, Becker M, Mittrücker H-W, Panzer U. Tissue-resident lymphocytes in the kidney. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(2):389–99.
24. Talaat M, Park K, Schlesinger N. Contentious issues in gout management: The story so far. *Open Access Rheumatol.* 2021;13:111–22.
25. Joosten LAB, Crişan TO, Bjornstad P, Johnson RJ. Asymptomatic hyperuricaemia: a silent activator of the innate immune system. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(2):75–86.
26. Mikolašević I, Jelić Ita, Sladoje-Martinović B, Orlić L, Živčić-Ćosić S, Vuksanović-Mikulčić S, et al. Metabolic disorders in renal transplant recipients. *Acta Med Croatica.* 2012;66(3):235–41.

27. Allen PJ, Chadban SJ, Craig JC, Lim WH, Allen RDM, Clayton PA, et al. Recurrent glomerulonephritis after kidney transplantation: risk factors and allograft outcomes. *Kidney Int.* 2017;92(2):461–9.
28. Rodrigues JC, Haas M, Reich HN. IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(4):677–86.
29. Lam NN, Tonelli M, Lentine KL, Hemmelgarn B, Ye F, Wen K, et al. Albuminuria and posttransplant chronic kidney disease stage predict transplant outcomes. *Kidney Int.* 2017;92(2):470–8.
30. Kang AW, Bostom AG, Kim H, Eaton CB, Gohh R, Kusek JW, et al. Physical activity and risk of cardiovascular events and all-cause mortality among kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(8):1436–43.
31. Bellomo G. Asymptomatic hyperuricemia following renal transplantation. *World J Nephrol.* 2015;4(3):324–9.
32. Pilmore HL, Faire B, Dittmer I. Tacrolimus for the treatment of gout in renal transplantation: two case reports and review of the literature. *Transplantation.* 2001;72(10):1703–5.
33. Shen X, Li J, Fu Q, Liu L, Gao X, Chen X, et al. Comparison of efficacy and safety between febuxostat and allopurinol in early post-renal transplant recipients with new onset of hyperuricemia. *J Clin Pharm Ther.* 2019;44(2):318–26.
34. Hami M, Sabbagh MG, Sefidgaran A, Mojahedi MJ. Prevalence of the metabolic syndrome in kidney transplant recipients: A single-center study. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2017;28(2):362–7.
35. Marušić M. i sur. Uvod u znanstveni rad u medicini. 4. izd. Udžbenik. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
36. Kalil RS, Carpenter MA, Ivanova A, Gravens-Mueller L, John AA, Weir MR, et al. Impact of hyperuricemia on long-term outcomes of kidney transplantation: Analysis of the FAVORIT study. *Am J Kidney Dis.* 2017;70(6):762–9.
37. Eyupoglu S, Eyupoglu D, Kendi-Celebi Z, Akturk S, Tuzuner A, Keven K, et al. Risk factors of hyperuricemia after renal transplantation and its long-term effects on graft functions. *Transplant Proc.* 2017;49(3):505–8.
38. Li X, Meng X, Timofeeva M, Tzoulaki I, Tsilidis KK, Ioannidis JPA, et al. Serum uric acid levels and multiple health outcomes: umbrella review of evidence from observational studies, randomised controlled trials, and Mendelian randomisation studies. *BMJ.* 2017;357:j2376.

39. Han T, Meng X, Shan R, Zi T, Li Y, Ma H, et al. Temporal relationship between hyperuricemia and obesity, and its association with future risk of type 2 diabetes. *Int J Obes (Lond)*. 2018;42(7):1336–44.
40. West C, Carpenter BJ, Hakala TR. The incidence of gout in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis*. 1987;10(5):369–72.
41. Coggins CH, Breyer Lewis J, Caggiula AW, Castaldo LS, Klahr S, Wang SR. Differences between women and men with chronic renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13(6):1430–7.
42. Sotomayor CG, Oskooei SS, Bustos NI, Nolte IM, Gomes-Neto AW, Erazo M, et al. Serum uric acid is associated with increased risk of posttransplantation diabetes in kidney transplant recipients: a prospective cohort study. *Metabolism*. 2021;116(154465):154465.

10. ŽIVOTOPIS

OPĆI PODATCI

Ime i prezime: Ana Vasilj

Datum i mjesto rođenja: 27. prosinca 1996., Zagreb, Republika Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa: Augusta Cesarca 35, 32100 Vukovar, Republika Hrvatska

Telefon: +385 99 73 51 662

e-adresa: anavasilj1996@gmail.com; avasilj@mefos.hr

OBRAZOVANJE

2003. - 2011. Osnovna škola Vladimira Nazora, Vinkovci

2004. - 2010. Glazbena škola Josipa Runjanina, Vinkovci

2011. - 2015. Isusovačka klasična gimnazija, Osijek

2015. - 2017. Sveučilište u Mostaru, Medicinski fakultet, integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine

2017. - 2021. Sveučilište Josipa Juraja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet, integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine

STRUČNE AKTIVNOSTI

Aktivno sudjelovanje na manifestaciji Tjedan mozga, 2021.