



Acta

Medica

Croatica



Vol. 66 2012.  
Supplement 2  
Zagreb

UDC 61 • AMCREF 66(Suppl 2)  
1-140 (2012)  
ISSN 1330-0164

# ACTA MEDICA CROATICA

GLASILO AKADEMIJE MEDICINSKIH ZNANOSTI HRVATSKE  
Journal of the Academy of Medical Sciences of Croatia,  
Praška 2/III  
10000 Zagreb  
Croatia

*Urednica – Editor-in-Chief*  
**NASTJA KUČIŠEC-TEPEŠ**

*Gosti urednici – Guest Editors*  
**SANJIN RAČKI, PETAR KES, NIKOLINA BAŠIĆ JUKIĆ**

*Tajnik – Editorial Assistant*  
**ILIJA KUZMAN**

*Tehnički urednik – Editor*  
**NIKOLA JANKOVIĆ**

*Urednički odbor – Section Editors*  
**Iva Alajbeg, Marko Banić, Nikolina Bašić Jukić, Iva Dekaris, Marko Duvnjak, Josip Djelmiš, Alenka Gagro, Josipa Kern, Petar Kes, Dragutin Košuta, Ratko Matijević, Zvonko Rumboldt, Adriana Vince**

*Predsjednica Uredničkog savjeta – Chief Council*  
**JASNA LIPOZENČIĆ**

*Urednički savjet – Editorial Council*  
**Mladen Belicza (Zagreb), Eugenija Cividini (Zagreb), Theodor Dürrigl (Zagreb), Vladimir Goldner (Zagreb), Hans Georg Fassbender (Mainz), Olga Jelić (Slavonski Brod), Tatjana Jeren (Zagreb), Vjekoslav Jerolimov (Zagreb), Anica Jušić (Zagreb), Eduard Klain (Zagreb), Luka Kovačić (Zagreb), Jan Murker (München), Vasilije Nikolić (Zagreb), M. William Novick (Memphis), Vlado Oberiter (Zagreb), Željko Reiner (Zagreb), Danijel Rukavina (Rijeka), Melita Valentić-Peruzović (Zagreb), Pietro Vajlo (Napoli), John Wallwork (Cambridge), Ljiljana Zergollern-Čupak (Zagreb), Željko Zupančić (Zagreb)**

*Adresa Uredništva – Address of the Editorial Board*  
**ACTA MEDICA CROATICA**  
**Akademija medicinskih znanosti Hrvatske**  
**Praška 2/III**  
**10000 Zagreb, Hrvatska**  
**Tel/fax: +385 1 46 40 586; E-mail: amzh@zg.t-com.hr**

Časopis se tiska pet puta godišnje. Naručuje se neposredno od Uredništva. Godišnja pretplata u zemlji iznosi za ustanove 500,00 kn, za pojedince 150,00 kn, a uplaćuje se na broj računa 2360000-1101481831. Pretplata u inozemstvu iznosi protuvrijednost US \$ 150.- koju treba uplatiti na račun Privredna banka Zagreb, d.d. No. 70310998200-137182; Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 10 000 Zagreb, Praška 2/III, Hrvatska (za Acta Medica Croatica).

The Journal is published five4 times a year. Orders can be placed directly to our Editorial Office. The annual subscription in the country for institutions 500.00 kn, for individuals 150.00 kn to be paid to the account No. 2360000-1101481831; abroad: the equivalent of US \$150.- to be paid to our foreign currency bank account „Privredna banka Zagreb, d.d.“ No. 703109982800-137182; Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 10 000 Zagreb, Praška 2/III, Hrvatska (for Acta Medica Croatica).

*Lektor – Lector*  
**Petar Kes**

*Omotna stranica – Cover design*  
**Ivan Picelj**

*Tisak – Printed by*  
**Tiskara TIPKO, 10000 Zagreb, Croatia**  
*Tiska se u 500 primjeraka – Printed in 500 copies*

Tiskanje časopisa potpomognuto je financijskim sredstvima Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske  
The printing of the Journal is subsidized by the Ministry of Science, Education and Sports of the Republic of Croatia

# acta medica croatica

Časopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske  
Acta Med Croatica • Vol. 66(Suppl 2) Str. 1-140 Zagreb, listopad 2012.  
The Journal of the Academy of Medical Sciences of Croatia

Gosti urednici / Guest editors

Doc.dr.sc. Sanjin Rački

Prof.dr.sc. Petar Kes

Doc.dr.sc. Nikolina Bašić Jukić

Indexed/abstracted in

*Biosis Previews*

*Cancerlit*

*Embase/Excerpta Medica*

*Health Planning and Administration*

*Medline/Index Medicus*

*Toxline*



## NADOMJEŠTANJE BUBREŽNE FUNKCIJE U HRVATSKOJ

Liječenje bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti (KBB) predstavlja sve veći izazov ne samo za nefrologe nego za cjelokupno javno zdravstvo u svijetu. Istraživanja provedena na različitim rasama i u različitim dijelovima svijeta pokazala su da približno jedna od 10 odraslih osoba ima neki oblik oštećenja bubrega. Zbog toga je podizanje svijesti o prisutnosti bubrežnih bolesti sadržano u međunarodnoj inicijativi obilježavanja Svjetskog dana bubrega, koji je preuzela i naša zemlja u organizaciji Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju, Hrvatskog liječničkog zbora<sup>1</sup>. Kronična bolest bubrega je najčešće posljedica šećerne bolesti (uglavnom tipa 2) i povišenog krvnog tlaka, dok su primarne bolesti bubrega (kronični glomerulonefritis, kron. pijelofritis, kron. intersticijski nefritis, policistična bolest bubrega i druge) znatno rjeđe. Takve podatke potkrijepljuju brojna istraživanja i registri u svijetu te podaci Hrvatskog registra nadomještanja bubrežne funkcije<sup>2</sup>. Bolest bubrega, naročito ako ima kronični tijek, može postupno napredovati kroz 4 stadija (kronično zatajenje bubrega, KZB), dok je u 5 stadiju bolesti potrebno nadomjestiti izgubljenu funkciju bubrega<sup>3</sup>. Kronična bubrežna bolest u svom prirodnom tijeku nosi povećan rizik od brojnih komplikacija. Najznačajniji su pobol i smrtnost od srčano-krvožilnih bolesti i njihovih komplikacija. Mogu nastati u bilo kojem stadiju KBB, osobito su česte u završnom stadiju zatajenja bubrega i odgovorne su prema podacima nacionalnih registara<sup>4,5</sup> za 40% do 60% smrtnosti u toj populaciji bolesnika. Danas je KBB moguće otkriti u ranim stadijima kada se promjenom načina života (prehrana, vježbanje, izbjegavanje stresa...i dr.), liječenjem arterijske hipertenzije i suzbijanjem proteinurije pomoću lijekova koji imaju zaštitno djelovanje na bubrege, ispravkom anemije kronične bubrežne bolesti davanjem lijekova koji stimuliraju eritropoezu (LSE), preparata željeza i vitamina, reguliranjem ravnoteže elektrolita (kalcij, fosfor i magnezij), kiselina i baza u krvi, kao i održavanjem razine glukoze u krvi u normalnim granicama<sup>6</sup>, ali i nekim drugim postupcima omže usporiti ili čak zaustaviti njeno napredovanje u završni stadij (5 stadij KZB, uremija odnosno *engl.* "end-stage renal disease", ESRD). U završnom stadiju KBB jedino je moguće brzo pripremiti bolesnika za nadomještanje bubrežne funkcije hemodijalizom (HD), peritonejskom dijalizom (PD) i/ili transplantacijom bubrega.

### POVIJEST NADOMJEŠTANJA BUBREŽNE FUNKCIJE

Nadomještanje bubrežne funkcije je značajno napredovalo u posljednjih više od pola stoljeća. Pojam dijalize uveo je u fizikalnu kemiju Thomas Graham 1861. go-

dine. Upotrijebio je selektivno propusnu membranu za odvajanje kako bi iz otopine odvojio nisko- i visokomolekulske tvari. Još su 1913. god. John J. Abel i sur. eksperimentalno dijalizirali (tzv. "vivodifuzija") životinje uz pomoć "umjetnog bubrega". Willem J. Kolff je 1943. god. uspješno primjenio hemodijalizu u liječenju bolesnice s akutnim zatajenjem bubrega. Nakon 16 neuspješnih pokušaja, sedamnaesta bolesnica je preživjela, a funkcija bubrega se oporavila. Tek 1960. god. počinje šira primjena ponavljajućih HD (jednom do 2 puta tjedno) u bolesnika s uremijom. U početku je jedan od najvećih problema bio krvožilni pristup, koji je uspješno riješen prvo primjenom vanjskog arterio-venskog šanta (koji je osmislio Belding M. Scribner) i nešto kasnije uz pomoć subkutane arterio-venske fistule (prema zamisli James E. Cimina i M. J. Brescia-e).<sup>7</sup> Na taj način uspješno je riješen problem trajnog krvožilnog pristupa za hemodijalizu.<sup>8</sup> Povijest razvoja peritonejske dijalize znatno je starija. Stephen Hales je opisao da se postupak lavože abdomena u 18-tom stoljeću izvodio pomoću vode i crnog vina. Georg Ganter je prvi uporabio peritonejsku dijalizu za liječenje bolesnika sa zatajenjem bubrega 1923. godine. U Hrvatskoj je razvoj hemodijalize počeo 1962. kad su prof. dr. Jerko Zec i sur. u tadašnjoj bolnici "Dr. Zdravko Kučić" na Sušaku izvršili prvu hemodijalizu u bolesnika s akutnim zatajenjem bubrega (AZB). Liječenje bolesnika sa KZB postupcima hemodijalize uvedeno je također u Rijeci 1966. god<sup>9</sup>. Liječenje peritonejskom dijalizom u AZB započelo je 1948. god. u KB Rebro u Zagrebu. Treća povijesna godina u razvoju nadomještanja bubrežne funkcije u Hrvatskoj je 1971. kada je napravljena prva uspješna transplantacija bubrega (u bolnici na Sušaku u Rijeci) i to najprije sa živog darivatelja, a godinu kasnije i s umrle osobe. Novu nadu u uspješno liječenje dijabetičara tipa 1 dala je istovremena transplantacija bubrega i gušterače učinjena 1993. godine u KBC Rijeka, a današnji program takve vrste liječenja doživio je svoj procvat uspjesima transplantacijskog tima u KB Merkur u Zagrebu. Snažni razvoj nefrološke struke u Hrvatskoj rezultirao je danas činjenicom da je KBB liječiva odnosno da se može usporiti ili čak izliječiti, kao i da se svim bolesnicima može osigurati skrb dijalizom, a transplantacija bubrega od teško ostvarive želje postala je dio naše medicinske svakodnevnice.

### METODE NADOMJEŠTANJA BUBREŽNE FUNKCIJE

Dijaliza i transplantacija bubrega predstavljaju suvremene metode nadomještanja bubrežne funkcije u bolesnika s uremijom. Priprema bolesnika za liječenje navedenih metoda započinje već u ranijim stadijima KBB eduka-

cijom bolesnika, primjenom zaštitnih mjera (cijepljenje protiv hepatitisa B), te pripremom pristupa krvotoku (kirurškom konstrukcijom arterio-venske fistule) ili trbušnoj šupljini (implantacija peritonejskog katetera u trbušnu šupljinu - najčešće endoskopskom metodom). U relativno ranom stadiju KBB moguće je bolesnike koji nemaju kontraindikaciju pripremiti za transplantaciju bubrega. Uvršenje na Listu čekanja za transplantaciju bubrega može tako uslijediti odmah nakon početka nadomještanja bubrežne funkcije dijalizom. Transplantacija bubrega može se raditi sa živoga i mrtvog darovatelja. Svakako je preporučljivo bolesnika transplantirati darivanjem bubrega od živog darivatelja i prije početka liječenja dijalizom (preemptivna transplantacija). Te su metode primjenjive ukoliko se bolesnika na vrijeme uputi nefrologu od izabranog liječnika, što međutim često nije slučaj. U takvih bolesnika liječenje dijalizom često započinje naglo, postavljanjem privremenog katetera za hemodijalizu i hitnom hemodijalizom zbog uznapredovale, ali i na vrijeme prepoznate uremije. Takvi su postupci povezani sa značajno većim rizikom od komplikacija, ali i smrti bolesnika. Naši naponi danas su usmjereni na rano otkrivanje KBB kako bi se bolesnika pravodobno pripremio za liječenje nadomještanjem bubrežne funkcije. Početak nadomjesnog liječenja ovisi o brojnim čimbenicima i kliničkom stanju bolesnika. Ne postoji jasna veza između vrijednosti glomerularne filtracije (GF) i kliničkih simptoma. U pravilu su simptomi manje izraženi kada bubrežna bolest napreduje sporije, tj. godinama. Većina bolesnika je asimptomatična sve dok GF ne padne ispod 20 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Stariji bolesnici i bolesnici sa šećernom bolešću razvijaju simptome i pri višim vrijednostima GF. Bolesnici koji ulaze u završni stadij KZB svakako bi trebali biti pod trajnom nefrološkom skrbi. Vrijeme početka nadomještanja bubrežne funkcije najviše ovisi o individualnim značajkama bolesnika, ali se većini bolesnika s GF <15 ml/min/1,73m<sup>2</sup> može predložiti da započmu s dijalizom. Međutim, neovisno o vrijednosti GF, u bolesnika koji unatoč adekvatnom konzervativnom liječenju imaju hiperkalijemiju, krvarenje, hipervolemiju, nekontroliranu hipertenziju, perikarditis, mučninu, učestalo povraćanje ili znake progresivne neuropatije, treba započeti nadomjesno liječenje.<sup>10</sup> Postoje bolesnici kod kojih je dvojbena odluka o nadomještanju bubrežne funkcije, a konzervativno liječenje uremije može biti metoda izbora. Radi se o bolesnicima koji se izričito protive dijalizi i transplantaciji (ako su svjesni svojih odluka moramo ih poštovati) ili se radi o dementnim bolesnicima, bolesnicima s uznapredovalim stadijem zloćudne bolesti, devastrirajućom bolesti perifernih krvnih žila ili tvrdokornim kroničnim popuštanjem srca. U svakom slučaju, bolesniku treba pristupiti individualno, a svaku odluku donijeti u suglasju sa bolesnikom i/ili obitelji.<sup>11</sup> Odabir metode nadomještanja bubrežne funkcije u bolesnika s uremijom ovisi o dobi, motiviranosti, pokretljivosti, samostalnosti, radnoj sposobnosti, kliničkom stanju i suradljivosti bolesnika. U obzir treba uzeti prethodne

operativne zahvate (posebno ako je bolesnik kandidat za PD). Dob ne predstavlja ograničavajući čimbenik za dijalizu. PD i HD se mogu uspješno koristiti, a izbor metode se određuje prema individualnim značajkama bolesnika. Motiviranost i suradljivost bolesnika je često prednost za izbor PD kao prve metode liječenja. Bolja pokretljivost, samostalnost, prihvaćanje bolesti i obiteljska pomoć su često bolji preduvjeti za PD. Radna sposobnost je sve rjeđa u populaciji bolesnika u završnom stadiju KZB, između ostalog i zbog sve većeg broja starijih bolesnika. Dijabetičari su posebna i najteža skupina bolesnika. Ne postoji dovoljno dokaza o prednosti HD ili PD u ovih bolesnika, ali je mladim dijabetičarima razumno predložiti PD kao metodu prvog izbora da bi se krvne žile sačuvale za eventualno kasniju konstrukciju arterio-venske fistule. Danas se u Hrvatskoj na transplantaciju bubrega čeka do 3 godine što još više ističe PD kao metodu prvog izbora (postoji preporuka da se potrbušnicu koristi za PD do 4 godine, kako bi se izbjegle komplikacije – sklerozirajući peritonitis). Prilikom izbora metode za nadomještanje bubrežne funkcije potreban je individualni pristup bolesniku, treba misliti na očuvanje radne sposobnosti i kvalitete života. Procjena kvalitete života bolesnika danas je neodvojivi dio ukupne skrbi o bubrežnim bolesnicima. Svaki bolesnik može kvalitetno koristiti sve metode liječenja ukoliko ne postoje kontraindikacije za pojedinu, a zadaća je nefrologa predložiti najbolju metodu za pojedinačnog bolesnika, te u slučaju zatajenja metode bolesnika pravovremeno usmjeriti na drugi način liječenja. Današnje postavke sveobuhvatne skrbi predlažu PD kao metodu liječenja bolesnika sa očuvanom preostalom funkcijom bubrega i u bolesnika sa zatajenjem funkcije transplantiranog bubrega. Transplantacija bubrega je najuspješnija metoda nadomještanja bubrežne funkcije, nudi bolesniku kvalitetnu rehabilitaciju i kvalitetu života. Konačno, ne smije se zaboraviti da u liječenju i skrbi bolesnika svim postupcima nadomještanja bubrežne funkcije jednu od ključnih uloga ima rad medicinskih sestara i tehničara. Njihova dobra educiranost u provedbi svih postupaka kao i zdravstvene njege bitno utječe na ishod liječenja bolesnika.

## REGISTAR NADOMJEŠTANJA BUBREŽNE FUNKCIJE

Praćenje svih postupaka nadomještanja bubrežne funkcije kroz registar je iznimno bitno u shvaćanju ravnoteže svih metoda nadomještanja bubrežne funkcije u okviru sveobuhvatne nefrološke skrbi. U svim dobro organiziranim i razvijenim zemljama svijeta postoje podaci o nadomještanju bubrežne funkcije u bolesnika s uremijom koji obuhvaćaju vrlo različit obim podataka. Međutim, svima je zajedničko da se praćenjem barem osnovnih podataka mogu jasno vidjeti trendovi nadomještanja bubrežne funkcije, incidencija i prevalencija, primjena pojedinih

metoda kao i osnovne komplikacije KBB. U Hrvatskoj je Registar nadomještanja bubrežne funkcije ustanovljen je 2000. godine, a osnovalo ga je Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju HLZ2. U prvim godinama praćenja zabilježen je zabrinjavajuće brzi porast bolesnika kojima se nadomješta bubrežna funkcija. Međutim, nakon 2004. god. taj je trend zaustavljen i posljednjih godina bilježi tendenciju pada do današnjih 113 incidentnih bolesnika godišnje na milijun stanovnika. Prevalencija nadomještanja bubrežne funkcije u Hrvatskoj dosegla je razinu razvijenih zapadnih zemalja i iznosi 927 bolesnika na milijun stanovnika.<sup>12</sup> Podaci iz Registra ukazuju na činjenicu da postupci prevencije i liječenja KBB daju pozitivne rezultate. To su mjere koje se koriste za sprječavanje i liječenje srčano-krvožilnih bolesti. Udio pojedinih metoda nadomještanja bubrežne funkcije također govori o njihovoj razvijenosti kao i korištenju. Uočene su značajne promjene udjela pojedinih metoda kroz nacionalni registar, a posebno raduje porast udjela bolesnika sa funkcionirajućim bubrežnim presatkom na preko 30% što je posljedica razvijenog transplantacijskog programa koji je posljednjih godina našu zemlju svrstao u sam svjetski vrh. Praćenje većeg obima podataka, kao i novi način vođenja Registra nadomještanja bubrežne funkcije u Hrvatskoj koji se planira za kraj 2012. godine, omogućit će u budućnosti sveobuhvatnije analize cjelokupnog liječenja bolesnika u ZSKBB.

## ZAKLJUČAK

Liječenje bolesnika nadomještanjem bubrežne funkcije napredovalo je od eksperimentalnih modela do dnevne kliničke prakse. Uspješna primjena novih medicinskih tehnologija rezultirala je razvojem svih metoda nadomještanja bubrežne funkcije. Uporaba novih lijekova omogućila je primjereno liječenjem pridruženih bolesti i komplikacija te prilagođenu individualnu skrb o bolesniku. Sve je to dovelo do produljenja životnog vijeka i bolje kvalitete života bolesnika s KBB. Dostupnost svih metoda nadomještanja bubrežne funkcije u Hrvatskoj izražena je kroz mrežu centara za (hemo)dijalizu, centara u kojima se provodi i PD, kao i uspješnog rada četiri transplantacijska centra (koji su umreženi u Eurotransplant), te niz bolnica različite veličine u kojima se uspješno pronalazi donore i radi eksplantacija organa, a sve to u koordinaciji s Ministarstvom zdravlja.

**Doc.dr.sc. Sanjin Rački<sup>1</sup>**, *docent Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci*

**Prof.dr.sc. Petar Kes<sup>2</sup>**, *redoviti profesor Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu*

**Doc.dr.sc. Nikolina Bašić-Jukić<sup>2</sup>**, *docent Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Osijeku i Zagrebu*

<sup>1</sup>Zavod za nefrologiju i dijalizu,  
Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka i

<sup>2</sup>Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju,  
dijalizu i transplantaciju, Klinički bolnički centar  
Zagreb, Zagreb, Hrvatska

## LITERATURA

1. International Society of Nephrology (ISN) and the International Federation of Kidney Foundations (IFKF): World Kidney Day. Dostupno na: [www.svjetskidanbubrega.org](http://www.svjetskidanbubrega.org). Pristupio 20. kolovoza 2010.
2. Hrvatski registar nadomještanja bubrežne funkcije 2010. Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju, <http://www.hdndt.org/registar-forward.htm> Pristupio 12. rujna 2012.
3. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39 (Suppl 1) :1-266.
4. U.S. Renal Data System, USRDS 2009 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2010.
5. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Traditional and emerging cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2003;63(suppl 85):105-10.
6. Kes P, Bašić-Jukić N, Furić-Čunko V. Probir bolesnika sa šećernom bolesti za kroničnu bubrežnu bolest. *Liječ Vjesn* 2010; 132:316-7.
7. Kes P. Hemodijaliza: prošlost i sadašnjost. *Medicus* 2001;10:269-82.
8. Drukker W. Haemodialysis: a historical review. In: Maher JF. ed. *Replacement of renal function by dialysis: a textbook of dialysis*. 3rd ed., updated and enlarged. Dordrecht: Kluwer Academic Publ 1989;2:1-86.
9. Zec J, Tićac T, Zgrablić M, Aničić M, Gudović A, Frančišković V. 30 months of experience with regular hemodialysis of patients with chronic renal insufficiency. *Liječ Vjesn.* 1970;92:641-53.
10. Levey AS, Coresh J, Balk E, i sur. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Inter Med* 2003;139:137-47.
11. Davison SN, Holley JL. Ethical issues in the care of vulnerable chronic kidney disease patients: the elderly, cognitively impaired, and those from different cultural backgrounds. *Adv Chronic Kidney Dis* 2008;15:177-85.
12. Svjetlana Čala on behalf of the Croatian Registry of Renal Replacement Therapy. Decreasing trends in incidence and prevalence of renal replacement therapy in Croatia from 2000 to 2009. *Clin Kidney J* 2012;5:309-14.



# POSILIJETRANSPLANTACIJSKA ANEMIJA ŠEST MJESECI NAKON PRESADIJANJA BUBREGA

JELENA BANJEGLAV, LADA ZIBAR

Medicinski fakultet Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku, Osijek, Hrvatska

U većine bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti prisutna je anemija. Najbolji način liječenja takve anemije je bubrežno presađivanje (TX). Nakon TX do popravka anemije dolazi unutar 12 do 16 tjedana. Ponekad se endokrina funkcija bubrega ne popravlja unutar očekivanog vremena te anemija perzistira, takvu anemiju nazivamo poslijetransplantacijskom anemijom (PTA). PTA je definirana vrijednostima hemoglobina (Hb) < 110 g/l 3 mjeseca nakon TX. Cilj ovog istraživanja bio je ispitati prevalenciju anemije te čimbenike koji na nju utječu u prvih šest mjeseci nakon bubrežnog presađivanja (TX) u bolesnika transplantiranih u Kliničkom bolničkom centru Osijek (KBCO) u vremenskom razdoblju od 2007. do ožujka 2012. godine. Istraživanjem je obuhvaćeno 55 ispitanika (35 muškaraca i 20 žena) prosječne dobi 49±11 (27 – 70) godina. Dva presatka nisu preživjela tjedan dana (jedan bolesnik s naglom smrću u prva 24 sata i jedan bolesnik s trombozom bubrežne arterije u prva 24 sata). Prevalencija PTA u KBCO je iznosila 28,85% (15 od 52). Pojava PTA bila je učestalija u ispitanika ženskog spola (9 od 19). Ispitanici s PTA bili su dulje hospitalizirani nakon TX. PTA je bila češća u bolesnika sa sepsom poslije TX, u onih s dehiscencijom poslijeoperacijske rane, te u ispitanika s akutnim odbacivanjem presatka liječenih bolusima kortikosteroida. Uz odgođenu funkciju bubrežnog presatka PTA je bila češća, broj hemodijaliza (HD) nakon TX statistički značajno veći kao i dulje trajanje HD nakon TX. Proporcionalno poboljšanju funkcije presatka došlo je do korekcije anemije u većine bolesnika 3 mjeseca nakon TX. Nije nađena statistički značajna povezanost između bilo koje kombinacije imunosupresivnih lijekova niti bilo kojih drugih primijenjenih lijekova i razvoja PTA. U prva tri mjeseca nakon TX čak 20 od 53 ispitanika je anemiju liječilo transfuzijama krvi dok je u 20 ispitanika liječeno lijekovima za stimulaciju eritropoeze. Zaključno, PTA je udružena s drugim pobolom bolesnika nakon TX bubrega, funkcijom presatka te liječenjem koje povećava cijenu transplantacije. Kirurške i infektivne komplikacije povezane s anemijom ostavljaju prostor za dodatna preventivna nastojanja.

Ključne riječi: bubrežno presađivanje, poslijetransplantacijska anemija

Adresa za dopisivanje: Dr. med. Jelena Banjeglav  
Klinički bolnički centar Osijek  
Huttlerova 4  
31000 Osijek/Hrvatska  
e-pošta: jelenabanjeglav@gmail.com

## UVOD

Bubrežno presađivanje (TX) je nabolja metoda liječenja kronične bubrežne bolesti (CKD, prema eng. *chronic kidney disease*), a njome se popravlja i ekskrecijska i endokrina funkcija patološki promijenjenog bubrega. (1) Transplantaciju bubrega ne smijemo shvaćati kao potpuno izliječenje, jer nakon TX, bolesnika očekuje redovit nadzor bubrežne funkcije, doživotno uzimanje imunosupresivne terapije te poremećaji koji su posljedica uzimanja imunosupresivnih lijekova. (1,2). Kako propada ekskrecijska funkcija bubrega, smanjuje se i proizvodnja eritropoetina, zbog čega je normocitna normokromna anemija redovita pojava u bolesnika s CKD. Nakon TX, a uz idealne nutritivne uvjete, očekuje se popravak anemije tijekom 12 do 16 tjedana. (3) Ipak, u određenog broja transplantiranih anemija se ne popravlja, nego perzistira ili se pogoršava, te izaziva dugotrajne probleme koji utječu na funkciju transplantiranog bubrega, morbiditet i kvalitetu života. (4,5) U vrijeme TX gotovo su svi bolesnici anemični s vrijednostima hemoglobina (Hb) između 110

i 120 g/l. Uočeno je da vrijednosti Hb rastu na normalne (za muškarce 138-175 g/l, za žene 119-157 g/l) te se ponovno snižavaju u ovisnosti o funkciji presatka. (6,7) Ipak, u većine transplantiranih bolesnika koncentracija eritropoetina počinje rasti drugog dana nakon TX, učtverostruči se nakon dva do tri tjedna, te se nakon toga uspostavlja odgovor na eritropoetin, što dovodi do ispravljanja anemije. Čimbenici koji utječu na pojavu anemije u ranom poslijeoperacijskom razdoblju su gubitak krvi u tijeku i nakon TX, smanjena sposobnost presatka da sintetizira eritropoetin te lijekovi koji dovode do supresije eritropoeze u koštanoj srži. (5) Poslijetransplantacijska anemija (PTA) se u literaturi nerijetko definira kao snižena vrijednost Hb (<110 g/l) tri mjeseca nakon TX. (5) Incidencija anemije je i do 40% unutar prve godine nakon TX, čak 15% bolesnika ima teži oblik anemije s vrijednostima Hb<110 g/l, a u 25% bolesnika PTA nije prepoznata niti adekvatno liječena. (6-9) U prva tri mjeseca nakon TX ne možemo govoriti o jednoznačnoj dijagnozi anemije zbog čestih fluktuacija Hb uzrokovanih komplikacijama u tijeku operacije i čestim promjenama volumena



tjelesnih tekućina. Neki od demografskih čimbenika povezani s nižim vrijednostima Hb nakon TX su mlađa životna dob primatelja bubrega, tj. bolesnika (<45 godina), ženski spol primatelja te povećana životna dob darivatelja bubrega (>50-60 godina). (6,8-11) Čimbenici rizika koji dovode do pojave PTA u poslijetransplantacijskom razdoblju su brojni imunosupresivni lijekovi kao što je mikofenolat mofetil (MMF), mikofenolna kiselina (MPA) te mTOR inhibitori, zatim antivirusni lijekovi (ganciklovir), inhibitori angiotenzin-konvertaze (ACEI, prema eng. angiotensin-converting enzyme inhibitors) i antagonisti angiotenzinskih receptora, bubrežna disfunkcija i infekcije. (5,6,9,12) Znakovi koji upućuju na smanjenje bubrežne funkcije (snižen kreatininski klirens, povišen serumski kreatinin) povezani su povećanom pojavnosti anemije u takvih bolesnika. (6,13) Smanjenje zaliha željeza u ranom poslijeoperacijskom razdoblju, a zbog krvarenja i učestalijih infekcija, povećava rizik nastanka PTA. (14) Često je smanjenje zaliha željeza zamaskirano visokim vrijednostima feritina, koji se javlja kao reaktant akutne faze u infekcijama, ali i kod akutnog odbacivanja presatka. (7,15) Postoji povezanost između PTA i drugih stanja koja su vezana uz bubrežnu funkciju i stanje hematopoeze. Utvrđeno je da epizode akutnog odbacivanja presatka smanjuju Hb u prosjeku za 5 g/l. (16,17) Infekcije, a ponajviše virusne infekcije koje uzrokuju Citomegalovirus (CMV), Varicella zoster virus, Parvovirus-B19 i herpesvirusi dovode do povećanja rizika nastanka PTA. (18,19) U bolesnika koji imaju anemiju promjene se vide na brojnim organskim sustavima, a posljedica su dvaju osnovnih procesa: poremećaja funkcije tkiva zbog hipoksije i kompenzacijskih mehanizama kojima se učinci hipoksije pokušavaju ublažiti. (20) Na periferiji dolazi do preraspodjele krvnog optjecaja, što ključnim organima, kao što su mozak i srce, omogućuje da ostanu dostatno prokrvljeni, dok u perifernim organima, kao što je i bubreg, dolazi do vazokonstrikcije. Takva smanjena opskrba bubrega krvlju i kisikom je ugrožavajući čimbenik za bolesnike s transplantiranim bubregom, jer smanjena doprema kisika u stanice intersticija bubrega dovodi do stvaranja upalnih molekula i povećanog oštećenja presatka, te se anemija povezuje i s 25% većim rizikom za odbacivanje presatka. (4,5,21) Anemija uzrokuje povećanje potreba tkiva za kisikom te zbog toga uzrokuje hipertrofiju lijeve srčane klijetke, što može dovesti do srčane dekompenzacije. (5,20) Transplantirani bolesnici s anemijom su rizična skupina za nastanak srčanožilnih bolesti, koje su u tih bolesnika najčešći uzrok smrti. (5) Neliječena anemija dovodi do potrebe za transfuzijama krvi, a u nekim je istraživanjima zabilježena povezanost između transfuzija krvi i povećanog rizika za odbacivanje presatka. (22,23) Zbog tih čimbenika bi trebalo utvrditi točne razloge zbog kojih nastaje poslijetransplantacijska anemija i pokušati minimizirati sve rizične čimbenike koji na nju utječu, kako bi postigli bolji oporavak eritropoeze i na taj način ubrzali oporavak transplantiranog bolesnika, povećali preživljenje i smanjili ukupne troškove liječenja nakon TX.

## CILJ RADA

Ispitati prevalenciju anemije te čimbenike koji na nju utječu u prvih šest mjeseci nakon bubrežnog presađivanja (TX) u bolesnika transplantiranih u Kliničkom bolničkom centru Osijek (KBCO) u vremenskom razdoblju od 2007. do ožujka 2012. godine.

## ISPITANICI I POSTUPCI

Ovo retrospektivno istraživanje provedeno je na Odjelu za dijalizu Klinike za internu medicinu KBCO. Kao obilježje kojim smo mjerili anemiju izabrali smo koncentraciju serumskog hemoglobina u različitim razdobljima nakon TX.

Istraživanjem je obuhvaćeno 55 ispitanika koji su transplantirani u vremenskom razdoblju od 20.10.2007. godine do 23.2.2012. godine. Svi su ispitanici primili presadak umrlog darivatelja. Od ukupno 55 primatelja bubrežnog presatka u istraživanje anemije je uključeno 53, jer dva prestka nisu preživjela tjedan dana (jedan bolesnik s naglom smrću u prva 24 sata i jedan bolesnik s trombozom bubrežne arterije u prva 24 sata). Demografska obilježja ispitanika navedena su u Tablici 1.

Podaci o bolesnicima preuzeti su iz medicinske dokumentacije. Podaci koji su preuzeti odnosili su se na obilježja primatelja i darivatelja bubrega, postupak eksplantacije i TX te poslijetransplantacijski tijek tijekom prvih šest mjeseci. Podatci su podijeljeni u nekoliko skupina: demografska obilježja ispitanika, obilježja darivatelja, obilježja eksplantacijskog i transplantacijskog postupka, obilježja anemije, funkcija bubrežnog presatka, klinička i laboratorijska obilježja koja mogu biti povezana s PTA i imunosupresivna terapija.

Prikupljeni podatci su statistički obrađeni pomoću SPSS 16.0 (SPSS inc, Chicago, IL, SAD). Deskriptivni su podaci iskazani učestalošću i udjelom za nominalne varijable te aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom za numeričke varijable koje se raspodjeljuju normalno, a medijanom i rasponom za varijable čija distribucija odstupa od normalne. Razlike kategorijskih varijabli testirane su  $\chi^2$  testom. Razlike numeričkih varijabli s normalnom raspodjelom testirane su Studentovim t-testom, a onih čija raspodjela odstupa od normalne Mann-Whitneyevim U testom. Korelacije su ispitane pomoću Kendallovog testa). Razina značajnosti je prihvaćena uz  $P < 0,05$ .

## REZULTATI

U ispitivanje je bilo uključeno 55 bolesnika koji su transplantirani u KBC Osijek od 2007. godine do ožujka 2012. godine, 35 muškaraca i 20 žena. Srednja dob u trenutku TX iznosila je  $49 \pm 11$  godina (od 27 do 70 godina) (Tablica 1).

Tablica 1.  
Demografska obilježja ispitanika (N=55)

| Obilježja ispitanika                          | Vrijednost                      |      |
|---|---------------------------------|------|
| Spol (n)<br>M : Ž                             | 35 : 20                         |      |
| Dob u trenutku TX (godine)                    | 49 ± 11<br>(min. 27, max. 70)   |      |
| Liječenje dijalizom prije TX (godine)         | 4<br>(min. 1, max. 14)          |      |
| Vrsta dijalize prije TX (n)                   | HD                              | 41   |
|   | PD                              | 9    |
|   | HDPD                            | 1    |
|   | PD, HD                          | 4    |
| Osnovna bubrežna bolest (n)                   | Glomerulska                     | 32   |
|   | Intersticijska                  | 6    |
|   | AD policistična bubrežna bolest | 6    |
|   | Arterijska hipertenzija         | 3    |
|   | Anomalije mokraćnog sustava     | 3    |
|   | Šećerna bolest – tip 2          | 1    |
| Broj transplantacija bubrega u primatelja (n) | Ostale bolesti                  | 4    |
|   | 1.                              | 50   |
|   | 2.                              | 4    |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )                      | 3.                              | 1    |
|   |                                 | 28±5 |

HD – hemodijaliza, PD – peritonejska dijaliza, HDPD – bimodalna dijaliza, PD,HD – peritonejska dijaliza zatim hemodijaliza, AD – autososmno dominantna, BMI- indeks tjelesne mase;

Od ukupno 55 bolesnika nadalje je analizirano 52, jer su dva bolesnika imala smrtni ishod odmah nakon TX, te je još jedna osoba isključena iz istraživanja jer nije doživjela tri mjeseca života nakon TX, a mi smo kao kriterij PTA uzeli Hb < 110 g/l 3 mjeseca nakon TX. Od 52 ispitanika 15 je imalo, a 37 nije imalo PTA. Laboratorijski parametri koji ukazuju na anemiju navedeni su u Tablici 2. i Tablici 3. Dan nakon TX Hb je snižen prosječno za 22 g/l u odnosu na vrijednosti izmjerene prije same TX. Minimalni Hb nakon transplanacije iznosio je prosječno 77 g/l, a najniže vrijednosti Hb izmjerene su u prosjeku šestog dana nakon TX. U prva tri mjeseca nakon TX 20 ispitanika je anemiju liječilo transfuzijama krvi dok je u 20 ispitanika liječeno lijekovima za stimulaciju eritropoeze.

Tablica 2.  
Anemija u peritransplantacijskom razdoblju

| Obilježja  | Vrijednost             |
|--|------------------------|
| Hb na dan TX (g/l) (N=55)                        | 114±10                 |
| Hb dan nakon TX(g/l) (N=54)                      | 92±15                  |
| Razlika Hb na dan TX i dan nakon TX (g/l) (N=54) | 22±13                  |
| Minimalni Hb (g/l) (N=53)                        | 77±10                  |
| Dan kada je izmjeren minimalni Hb (N=53)         | 6<br>(min. 1, max. 83) |

Hb- hemoglobin, TX- transplantacija;

Tablica 3.  
Anemija u ranom i kasnom poslijetransplantacijskom razdoblju

| Obilježja  | Vrijednost |    |
|--|------------|----|
| Hb 1 mjesec nakon TX (g/l) (N=53)                  | 102±17     |    |
| Hb 3 mjeseca nakon TX (g/l) (N=52)                 | 119±19     |    |
| Hb 6 mjeseci nakon TX (g/l) (N=49)                 | 123±19     |    |
| PTA (Hb < 3 mjeseca nakon TX < 110 g/l) (n) (N=52) | Da         | 15 |
|  | Ne         | 37 |

Hb- hemoglobin, TX- transplantacija, PTA-poslijetransplantacijska anemija

Primjenom  $\chi^2$  testa nađena je statistički značajna razlika u prevalenciji PTA s obzirom na spol ispitanika (P=0,025). Pojava PTA bila je učestalija u žena. Dob ispitanika u trenutku TX koji imaju PTA je iznosila u prosjeku 48 godina i nije bila relevantna za pojavu anemije. Isto tako nije nađena statistička značajnost između bubrežne bolesti koja je dovela do TX, vrste i trajanja HD te BMI i pojave PTA (Tablica 4).

Tablica 4.  
Demografske razlike između bolesnika s i bez poslijetransplantacijske anemije

| Obilježja                             | PTA                             |                      | Vrijednost testa | P                  |       |
|---------------------------------------|---------------------------------|----------------------|------------------|--------------------|-------|
|                                       | DA (n=15)                       | NE (n=37)            |                  |                    |       |
| Spol (n) muški : ženski               | 6:9                             | 27:10                | $\chi^2=5,004$   | <b>0,025</b>       |       |
| Dob u trenutku TX (godine)            | 48±13                           | 49±8                 | $t=-0,213$       | 0,833              |       |
| Liječenje dijalizom prije TX (godine) | 4<br>(min.2, max.11)            | 4<br>(min.1, max.14) | $z=-0,663$       | 0,507 <sup>†</sup> |       |
| Osnovna bubrežna bolest (n)           | Glomerulska                     | 7                    | 23               | $\chi^2=14,647$    | 0,101 |
|                                       | Intersticijska                  | 1                    | 4                |                    |       |
|                                       | AD policistična bubrežna bolest | 1                    | 5                |                    |       |
|                                       | Arterijska hipertenzija         | 2                    | 1                |                    |       |
|                                       | Anomalije mokraćnog sustava     | 3                    | 0                |                    |       |
|                                       | Šećerna bolest                  | 1                    | 0                |                    |       |
| Vrsta dijalize prije TX (n)           | Ostalo                          | 0                    | 3                | $\chi^2=2,838$     | 0,417 |
|                                       | HD                              | 9                    | 29               |                    |       |
|                                       | PD                              | 4                    | 5                |                    |       |
|                                       | HDPD                            | 0                    | 1                |                    |       |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )              | PD, HD                          | 2                    | 2                |                    |       |
|                                       |                                 | 29±5                 | 27±4             | $t=1,43$           | 0,159 |

PTA – poslijetransplantacijska anemija, TX – transplantacija, HD – hemodijaliza, PD – peritonejska dijaliza, HDPD – bimodalna dijaliza, PD,HD – peritonejska dijaliza zatim hemodijaliza, AD – autososmno dominantna, BMI-indeks tjelesne težine;

<sup>†</sup> - Mann Whitneyev test

Svi presadci bili su od umrlog darivatelja. Prosječna dob darivatelja bubrega bila je 53±14 (od 16 do 75) godina. U najvećem broju slučajeva uzrok smrti bilo je moždano krvarenje (42 darivatelja). Koncentracija kreatinina darivatelja bila je 90±8 (29 - 298) μmol/L. Prosječna dob darivatelja bila je viša u ispitanika koji imaju PTA u odnosu na one koji nemaju, no bez statistički značajne razlike. Niti za ostala obilježja darivatelja nema značajnosti u odnosu na pojavu PTA (Tablica 5).

Tablica 5.

*Razlike u obilježjima darivatelja u bolesnika s i bez poslijetransplantacijske anemije*

| Obilježja  | PTA                      |                         | Vrijednost testa | P                     |       |
|--|--------------------------|-------------------------|------------------|-----------------------|-------|
|  | DA (n=15)                | NE (n=37)               |                  |                       |       |
| Dob darivatelja (godine)                               | 56±14                    | 52±14                   | t=0,807          | 0,423                 |       |
| Uzrok smrti darivatelja (n)                            | Moždana smrt             | 10                      | 29               | χ <sup>2</sup> =3,592 | 0,309 |
|  | Samoubojstvo             | 0                       | 3                |                       |       |
|  | Druga trauma             | 4                       | 4                |                       |       |
|  | Ostalo                   | 1                       | 1                |                       |       |
| Broj nepodudarnosti (n) (N=54)                         | 3±1                      | 3±1                     | t=1,342          | 0,186                 |       |
| IgG CMV status darivatelja (n)                         | Pozitivni                | 12                      | 35               | χ <sup>2</sup> =2,616 | 0,106 |
|  | Negativni                | 3                       | 2                |                       |       |
| Koncentracija kreatinina u serumu darivatelja (μmol/l) | 100<br>(min.36, max.298) | 86<br>(min.29, max.289) | z=-0,828         | 0,407 <sup>1</sup>    |       |

PTA – posttransplantacijska anemija, CMV – Citomegalovirus;  
<sup>1</sup> - Mann Whitneyev test

Medijan trajanja kirurškog zahvata transplantacije bio je četiri sata (min. 2, max. 7). Vrijeme hladne ishemije iznosilo je medijan 15 sati, najkraće osam, a najdulje 28 sati. Devetoro transplantiranih krvarilo je značajnije u tijeku samog postupka. Prosječno trajanje hospitalizacije nakon TX iznosilo je 23 dana (od 2 do 98). Za sam eksplantacijsko-transplantacijski postupak i komplikacije koje se mogu javiti u tijeku operacije, kao što je krvarenje, nije nađena statistička povezanost s pojavom PTA. Postoji statistički značajna razlika u duljini hospitalizacije u bolesnika s i bez PTA (P=0,002) (Tablica 6).

Tablica 6.

*Razlike u obilježjima eksplantacijsko-trasplantacijskog postupka u bolesnika s i bez poslijetransplantacijske anemije N=52*

| Obilježja                                | PTA                     |                        | Vrijednost testa | P                    |       |
|--|-------------------------|------------------------|------------------|----------------------|-------|
|  | DA (n=15)               | NE (n=37)              |                  |                      |       |
| Trajanje operacije (sati)                | 4±0,91                  | 4±1                    | t=0,248          | 0,805                |       |
| Trajanje hladne ishemije (sati)          | 15<br>(min.10, max. 23) | 14<br>(min.8, max. 28) | z=-0,112         | 0,911 <sup>1</sup>   |       |
| Trajanje anastomoza krvnih žila (minute) | 77±17                   | 82±26                  | t=-0,804         | 0,426                |       |
| Krvarenje u tijeku operacije (n) (N=54)  | Da                      | 4                      | 5                | χ <sup>2</sup> =1,29 | 0,256 |
|  | Ne                      | 11                     | 35               |                      |       |
| Duljina hospitalizacije (dani)           | 35<br>(min.14, max.98)  | 17<br>(min.12, max.42) | z=-3,027         | 0,002 <sup>1</sup>   |       |

PTA – poslijetransplantacijska anemija, TK – transfuzija krvi;  
<sup>1</sup> - Mann Whitneyev test

Funkcija bubrežnog presatka prikazana je u Tablici 7. Odgođenu funkciju bubrežnog presatka imalo je 28 bolesnika, hemodijalizu nakon TX trebali su u prosjeku dva puta, a dijalizirani su u prosjeku do pet dana nakon TX. Odgođena funkcija bubrežnog presatka nije pokazala statistički značajnu, ali jest graničnu povezanost s nastankom anemije (P=0,068). Povezanost između oporavka bubrežne funkcije i popravka anemije može se vidjeti iz Slike 1, na kojoj su prikazane promjene u vrijednostima hemoglobina i kreatinina tijekom šest mjeseci nakon TX. S oporavkom bubrežne funkcije, tj. sniženjem koncentracije kreatinina, povećava se koncentracija hemoglobina, tj. dolazi do popravka anemije. Osim DGF i druga su obilježja koja mogu ukazati na funkciju bubrežnog presatka pokazala povezanost s pojavom PTA. Prosječan broj hemodijaliza u bolesnika koji su imali PTA je bio veći u odnosu na one koji nisu imali PTA (7 vs 1, P=0,004). I vrijeme do zadnje hemodijalize nakon TX je bilo značajno dulje u bolesnika s PTA (P=0,008). Vrijednosti kreatinina u serumu pri otpustu bolesnika bile su značajno veće u bolesnika u kojih je 3 mjeseca nakon TX utvrđena PTA u odnosu na bolesnike bez PTA (361 μmol/l vs 160 μmol/l, P=0,035) (Tablica 8).

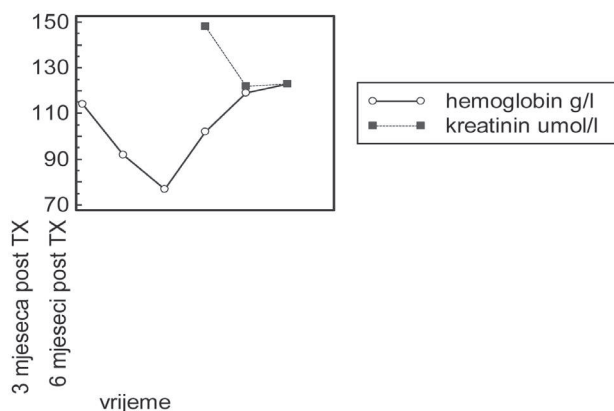
Tablica 7.

*Funkcija bubrežnog presatka (N=53)*

| Obilježja   | Vrijednost                  |    |
|---|-----------------------------|----|
| DGF (n) (N=53)  | Da                          | 28 |
|   | Ne                          | 25 |
| Vrijednosti kreatinina pri otpustu (μmol/l) (N=54)        | 188<br>(min. 67, max. 1211) |    |
| Vrijednosti kreatinina 1 mjesec nakon TX (μmol/l) (N=54)  | 142<br>(min. 77, max. 1000) |    |
| Vrijednosti kreatinina 3 mjeseca nakon TX (μmol/l) (N=52) | 122<br>(min. 85, max. 354)  |    |
| Vrijednosti kreatinina 6 mjeseci nakon TX (μmol/l) (N=49) | 123<br>(min. 49, max. 377)  |    |
| Broj HD nakon TX (N=53)                                   | 2<br>(min. 0, max. 27)      |    |
| Vrijeme do zadnje HD nakon TX (dani) (N=53)               | 5<br>(min.0, max. 45)       |    |

DGF- odgođena funkcija presatka, TX- transplantacija, HD- hemodijaliza;

Tablica 9 prikazuje povezanost kliničkih obilježja s pojavom PTA. Fisherovim egzaktnim testom nađena je statistički značajna razlika između bolesnika s i bez PTA u nastanku dehiscencije poslijetransplantacijske rane na trbuhu (P=0,021), kao i u učestalosti klinički zabilježenog akutnog odbacivanja presatka liječenog bolusima kortikosteroida (P=0,004). PTA je bila značajno češća u bolesnika sa sepsom (P=0,03). Ostala klinička obilježja nisu pokazala statistički značajnu povezanost s razvojem PTA.



Slika 1. Kretanje koncentracija hemoglobina i kreatinina tijekom šest mjeseci nakon transplantacije

Tablica 8.

Razlike u funkciji bubrežnog presatka u bolesnika s i bez poslijetransplantacijske anemije N=52

| Obilježje   | PTA                           |                              | Vrijednost testa | p             |
|---|-------------------------------|------------------------------|------------------|---------------|
|   | DA (n=15)                     | NE (n=37)                    |                  |               |
| DGF (n)   | Da: 11<br>Ne: 4               | Da: 16<br>Ne: 21             | $\chi^2=3,871$   | 0,068**       |
| Broj HD nakon TX  | (min.0, max.27)               | (min.0, max.10)              | $z=-2,883$       | <b>0,004*</b> |
| Vrijeme do zadnje HD nakon TX (dani)                      | 15±13<br>(min.0, max.45)      | 1±5<br>(min.0, max.17)       | $z=-2,665$       | <b>0,008*</b> |
| Vrijednosti kreatinina pri otpustu (umol/l)               | 361±301<br>(min.67, max.1211) | 160±125<br>(min.89, max.529) | $z=-2,111$       | <b>0,035*</b> |
| Vrijednosti kreatinina u 1 mjesec nakon TX (umol/l)       | 236±274<br>(min.82, max.1000) | 132±57<br>(min.77, max.319)  | $z=-1,879$       | 0,06*         |
| Vrijednosti kreatinina 3 mjeseca nakon TX (umol/l)        | 151±107<br>(min.85, max.354)  | 120±52<br>(min.85, max.325)  | $z=-1,465$       | 0,143*        |
| Vrijednosti kreatinina 6 mjeseci nakon TX (umol/l) (N=49) | 126±94<br>(min.73, max.377)   | 123±54<br>(min.49, max.268)  | $z=-1,107$       | 0,268*        |

PTA – poslijetransplantacijska anemija, DGF – odgođena funkcija bubrežnog presatka, TX – transplantacija;

\*\* – Fisherov egzaktan test, \* – Mann Whitneyev test

U tablici 10 prikazana je povezanost imunosupresivne terapije i PTA. Nije nađena statistički značajna povezanost između bilo koje kombinacije lijekova i razvoja PTA. Nije nađena statistički značajna povezanost između uzimanja ACEI s PTA, kao ni profilakse CMV infekcije ganciklovirovom i PTA.

Kendallovim testom nađena je statistički značajna korelacija, doduše slabije snage, između vrijednosti Hb 3 mjeseca nakon TX i vrijednosti kreatinina 3 mjeseca nakon TX ( $\tau=-0,221$ ,  $P=0,022$ ).

Tablica 9.

Razlike u kliničkim obilježjima u bolesnika s i bez poslijetransplantacijske anemije (N=52)

| Obilježje   | PTA             |                  | Vrijednost testa | p              |
|---|-----------------|------------------|------------------|----------------|
|   | DA (n=15)       | NE (n=37)        |                  |                |
| Reoperacija (n)   | Da: 2<br>Ne: 13 | Da: 3<br>Ne: 34  | $\chi^2=0,335$   | 0,563          |
| Vrijeme do odsranjenja drena (dani)                               | (min.4, max.36) | (min.6, max.26)  | $z=-1,163$       | 0,245          |
| Dehiscencija rane (n)   | Da: 4<br>Ne: 11 | Da: 1<br>Ne: 36  | $\chi^2=7,053$   | <b>0,021**</b> |
| Infekcija rane (n)  | Da: 2<br>Ne: 13 | Da: 1<br>Ne: 36  | $\chi^2=2,219$   | 0,136          |
| Trajanje terapije niskomolekulskim heparinom (dani)               | 7±4             | 7±3              | $t=0,185$        | 0,854          |
| Kalcijneurinska toksičnost (n)                                    | Da: 9<br>Ne: 6  | Da: 19<br>Ne: 18 | $\chi^2=0,571$   | 0,76**         |
| Terapija ACEI (n)   | Da: 9<br>Ne: 6  | Da: 26<br>Ne: 11 | $\chi^2=0,512$   | 0,474          |
| Sepsa (n)   | Da: 4<br>Ne: 11 | Da: 2<br>Ne: 35  | $\chi^2=4,727$   | <b>0,03</b>    |
| Akutno odbacivanje presatka liječeno bolusima kortikosteroida (n) | Da: 10<br>Ne: 5 | Da: 8<br>Ne: 28  | $\chi^2=9,158$   | <b>0,004**</b> |

PTA – posttransplantacijska anemija

\*\* – Fisherov egzaktan test, \* – Mann Whitneyev test

Tablica 10.

Razlike u imunosupresivnoj terapiji u bolesnika s i bez poslijetransplantacijske anemije

| Obilježje                                | PTA  |  | Vrijednost testa | p       |
|--|--|--|------------------|---------|
|  | DA (n=15)  | NE (n=37)  |                  |         |
| Indukcijska terapija (n)                 | dakilzumab: 10<br>baziliksizab: 5<br>bez induksijske terapije: 0 | dakilzumab: 25<br>baziliksizab: 8<br>bez induksijske terapije: 1 | $\chi^2=2,208$   | 0,53    |
| Početna terapija (n) (N=52)              | dakilzumab + bolusi KS: 0  | dakilzumab + bolusi KS: 3  |                  |         |
| Terapija 1 mjesec nakon TX (n) (N=52)    | CSA+MMF/MPA+KS: 4<br>TAK+MMF/MPA+KS: 11                          | CSA+MMF/MPA+KS: 15<br>TAK+MMF/MPA+KS: 22                         | $\chi^2=0,886$   | 0,526** |
| Terapija 3 mjeseca nakon TX (n) (N=50)   | CSA+MMF/MPA+KS: 4<br>TAK+MMF/MPA+KS: 11                          | CSA+MMF/MPA+KS: 15<br>TAK+MMF/MPA+KS: 21                         | $\chi^2=1,019$   | 0,36**  |
| Terapija 6 mjeseci nakon TX (n) (N=44)   | CSA+MMF/MPA+KS: 4<br>TAK+MMF/MPA+KS: 11                          | CSA+MMF/MPA+KS: 18<br>TAK+MMF/MPA+KS: 17                         | $\chi^2=2,613$   | 0,131** |
| Smanjenje doze mikoferenolata (n) (N=53) | Da: 5<br>Ne: 10  | Da: 12<br>Ne: 25   | $\chi^2=0,004$   | 0,95    |

PTA – poslijetransplantacijska anemija, KS-kortikosteroidi, CSA-ciklosporin, MMF/MPA- mikoferenolat/mofetil/mikofenolatna kiselina, TAK -takrolimus, TX- transplantacija, SIR- sirolimus;

\*\* – Fisherov egzaktan test

## RASPRAVA

U istraživanju Winkelmayera i suradnika nađeno je da se prevalencija PTA kreće od 20-40%. (4) Od 52 bolesnika koji su transplantirani od 2007. do ožujka 2012. godine



u KBCO i u kojih su bubrežni presadci bili u funkciji tri mjeseca nakon TX, 15 je razvilo poslijetransplantacijsku anemiju, što čini prevalenciju od 28,85%. Srednja vrijednost hemoglobina na dan TX bila je 114 g/l, dok je srednja vrijednost hemoglobina dan nakon TX bila 92 g/l, čime je prosječni pad iznosio 22 g/l. Takvo značajno sniženje vrijednosti Hb moglo bi se objasniti gubitkom krvi i komplikacijama u tijeku operacije te fluktuacijama tjelesnih tekućina kao posljedice nadoknade tekućine. (22, 24) Prosječna najniža vrijednost Hb iznosila je 77 g/l i tako niske vrijednosti Hb najčešće su bile u ranom peritransplantacijskom razdoblju (prosječno šestog dana poslije TX). Takve vrijednosti hemoglobina zahtijevale su liječenje transfuzijama krvi i lijekovima za stimulaciju eritropoeze. U prva tri mjeseca nakon TX 20 bolesnika je primilo transfuziju krvi, a 20 je dobivalo eritropoetin, što govori o težini anemije.

$\chi^2$  testom nađena je statistički značajna razlika ( $P=0,025$ ) u pojavi PTA između muškaraca i žena. Žene su češće oboljevale od PTA (9 od 15 oboljelih) u odnosu na muškarce (6 od 15 oboljelih). Ovakav rezultat objašnjava se povećanim gubitkom krvi u tijeku menstruacijskog krvarenja i posljedičnim smanjenim zalihama željeza. (6) Ovo, međutim, ne objašnjava ovu razliku u cijelosti.

Prosječna životna dob primatelja je iznosila 49 godina i nije nađena statistički značajna povezanost dobi s razvojem anemije. Nekoliko istraživanja je potvrdilo povezanost dobi darivatelja s nastankom PTA, no u našem slučaju nije nađena statistički značajna povezanost. (6,8-11) Iako neki navode manju učestalost anemije u bolesnika u kojih je CKD nastupila zbog autosomno dominantne policistične bolesti bubrega, nije nađena statistički značajna povezanost s ijednom osnovnom bubrežnom bolešću naših ispitanika. (6,8,9)

Statistički značajna povezanost nađena je između nastanka PTA i duljine hospitalizacije,  $P=0,002$ . PTA, dakle, već samim produljenjem bolničkog liječenja dovodi do povećanja troškova transplantacije. Iako nema točnih podataka o učestalosti dijagnostičkih venepunkcija neminovno je da su one česte u bolničkom i ambulantnom praćenju oporavka transplantiranih bolesnika te bi moglo biti dodatni čimbenik rizika za ove bolesnike.

Nađena je statistički značajna povezanost između razvoja septičnih stanja i PTA ( $P=0,03$ ), što se može objasniti općom sklonošću citopeniji u sepsi. Ovo i nalaz povezanosti dehiscencije poslijeoperacijske rane i PTA ( $P=0,021$ ) ukazuje na moguće područje prevencije kao načinu pokušaja smanjenja učestalosti barem dijela PTA. I u jednom egipatskom istraživanju PTA je povezana s lošijim preživljenjem presatka i većom učestalošću akutnog odbacivanja presatka. (24) U ovom istraživanju između PTA i DGF, koja je zabilježena u 28 od 53 ispitanika, nije nađena statistički dostignuta značajna nego granična povezanost ( $P=0,068$ ), no iz obilježja može se vidjeti da je PTA češća u bolesnika koji su nakon TX imali smanjenu bubrežnu funkciju (broj HD nakon TX,  $P=0,004$ , i vrijeme do zadnje HD poslije TX,  $P=0,008$ ). Vrijednosti

kreatinina pri otpustu u onih koji su 3 mjeseca nakon TX imali PTA bile su značajno veće (361  $\mu\text{mol/l}$ , medijan) u odnosu na vrijednosti kreatinina pri otpustu u onih koji nisu imali PTA (160  $\mu\text{mol/l}$ , medijan) ( $P=0,035$ ). Oporavak bubrežne funkcije i posljedično smanjenje serumskog kreatinina pratilo je povišenje vrijednosti hemoglobina i oporavak anemije, ali tek u trećem mjesecu nakon TX. Ovaj rezultat je potvrđen i korelacijom između vrijednosti Hb 3 mjeseca nakon TX i vrijednosti kreatinina 3 mjeseca nakon TX ( $P=0,022$ ). Ovo se može objasniti naknadnim oporavkom peritubularnih stanica koje sintetiziraju eritropoetin. Iako se s oporavkom bubrežne funkcije, koje nastupa uglavnom u peritransplantacijskom razdoblju, očekuje i oporavak eritropoeze, to se u nekih slučajeva ne događa istodobno. Razlog je oštećenje peritubularnih stanica koje stvaraju eritropoetin, a koje katkad zaostaju u svom oporavku. (15,18,25,26)

Više je istraživanja potvrdilo utjecaj azatioprina, miko-fenolata i mTOR inhibitora na supresiju koštane srži, no u naših je bolesnika nađen relativno mali utjecaj imunosupresivne terapije na razvoj PTA. (6,9,12) U našem istraživanju, što se tiče lijekova kao rizičnog čimbenika za nastanak PTA, nije nađena statistička značajnost za nijednu kombinaciju indukcijske ili trajne imunosupresivne terapije. Iako je dokazano da antivirusni lijekovi, pa i ganciklovir, dovode do supresije koštane srži, nije nađena statistički značajan povezanost između profilakse citomegalovirusne infekcije i razvoja PTA. Utjecaj ACEI na razvoj PTA je dokazan i klinički primjenjiv kod eritrocitoze transplantiranih bolesnika, no mi nismo našli statistički značajnu povezanost primjene ACEI s PTA. (6,27) Statistička značajnost nađena je između onih koji su imali PTA u odnosu na one bez PTA u učestalosti liječenja akutnog odbacivanja presatka bolusima kortikosteroida (iako odbacivanje nije uvijek potvrđeno biopsijom), s  $P=0,004$ . Potreba za transfuzijama krvi u uvjetima anemije dodatno nepovoljno utječe na senzibilizaciju na aloantigene i rizik za odbacivanje. (4)

U ovakvom istraživanju nemoguće je procijeniti utjecaj nedostatka zaliha željeza na PTA jer je feritin ujedno i jedan od reaktanata akutne faze upale, a u poslijetransplantacijskom razdoblju su česte infekcije i moguće akutno odbacivanje presatka s posljedičnim povišenjem upalnih biljega. (7,15)

Anemija ima relativno veliku prevalenciju među transplantiranim bolesnicima. Prema literaturi se kreće od 20-40%, dok je u KBCO bila 28,85%, dakle u skladu s rezultatima u drugim transplantacijskim središtima. (4) Tako velik postotak povećava troškove ukupnog liječenja ovih bolesnika koji su i inače veći teret zdravstvenom sustavu zbog skupih imunosupresivnih lijekova, učestali je ambulantne dijagnostike pri kontrolnim pregledima i drugih komorbiditeta povezanih s transplantacijom. (1) Zbog ovih činjenica trebalo bi se usmjeriti na prevenciju PTA i smanjenje broja rizičnih čimbenika koji dovode do PTA, što nije uvijek moguće. No ako se na njih može preventivno utjecati, kao što bi bilo kod sprječavanja na-

stanka septičnih stanja ili bolje perioperativne skrbi koja bi sprječila dehiscenciju rane, to je svakako vrijedno prepoznavanja i pokušaja. S obzirom da je u istraživanjima potvrđena povezanost perioperacijskog krvarenja i nastanka PTA, smanjenje prevalencije PTA moglo bi se postići i pažljivijom operacijskom tehnikom. (24) Naravno, svaku anemiju treba na vrijeme prepoznati i ozbiljno shvatiti, što katkad nije slučaj, te u određenim slučajevima započeti liječenje eritropoetinom kako ne bi došlo do toliko niskih vrijednosti hemoglobina koje bi zahtijevale transfuziju krvi. Čekanje na spontani oporavak anemije ovisno je o oporavku bubrežne funkcije koja je često odgođena, pa je ipak potrebna terapijska intervencija. Kao zadnji izbor za liječenje PTA ostaju transfuzije krvi, no kako svaka transfuzija krvi povećava vjerojatnost akutnog odbacivanja presatka, ovaj oblik liječenja treba ostaviti kao zadnju mogućnost, jer ipak nakon svega, transplantiranom bolesniku je novi bubrežni – novi život te se treba i u liječenju poslijetransplantacijske anemije usmjeriti na očuvanje presatka.

## ZAKLJUČCI

Prevalencija poslijetransplantacijske anemije, definirane hemoglobinom nižim od 110 g/l 3 mjeseca nakon TX, u KBCO u razdoblju od 2007. do ožujka 2012. godine iznosila je 28,85%, u skladu s objavljenim učestalostima drugih autora. Bila je češća u žena, u bolesnika s akutnim odbacivanjem presatka, sa sepsom i onih s dehiscencijom poslijeloperacijske rane nakon transplantacije. Na ova bi se stanja moglo pokušati preventivno više utjecati. Odgođena funkcija bubrežnog presatka se pokazala rizičnom za PTA, pa je broj HD i vrijeme liječenja hemodijalizom poslije TX u bolesnika s PTA bilo značajno dulje. Uz PTA je i trajanje hospitalizacije bila značajno dulje. 3 mjeseca nakon TX u većine je uslijedio oporavak bubrežne funkcije, a njega je pratilo poboljšanje PTA. Bolesnici su često liječeni transfuzijama krvi, što opet povećava rizik za akutno odbacivanje presatka, kao i eritropoetinom, što povećava cijenu transplantacije.

## LITERATURA

1. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. Interna medicina., Zagreb: Naklada Ljevak; 2008. Str. 952-953 i 1097-1102.
2. Min DI, Monaco AP. Complications associated with immunosuppressive therapy and their management. *Pharmacotherapy* 1991;11:119S–125S.
3. Neyak SG, Kiran MK, Fernandes. Anemia in renal transplant recipients - a persisting problem. *Indian J Nephrol* 2005; 1;15:239.
4. Winkelmayr WC, Chandraker A, Brookhart AM, i sur. A prospective study of anaemia and long-term outcomes in kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transpl* 2006;21:3559 –3566.
5. Chhabra D, Grafals M, Skaro AI, Parker M, Gallon L. Impact of Anemia after Renal Transplantation on Patient and Graft Survival and on Rate of Acute Rejection. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1168 –74.
6. Vanrenterghem Y, Ponticelli C, Morales JM, i sur. Prevalence and management of anemia in renal transplant recipients: a European survey. *Am J Transplant* 2003;3:835–45.
7. Lorenz M, Kletzmayer J, Perschl A, i sur. Anemia and iron deficiencies among long-term renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:794 –7.
8. Mix TC, Kazmi W, Khan S, i sur. Anemia: A Continuing Problem Following Kidney Transplantation. *Am J Transpl* 3:1426–33.
9. Yorgin PD, Scandling JD, Belson A, i sur. Late post-transplant anemia in adult renal transplant recipients. An under-recognized problem? *Am J Transplant* 2002;2:429–35.
10. Winkelmayr WC, Kewalramani R, Rutstein M, i sur. Pharmacoepidemiology of anemia in kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1347–52.
11. Shah N, Al-Khoury S, Afzali B, i sur. Posttransplantation anemia in adult renal allograft recipients: prevalence and predictors. *Transplantation* 2006;81:1112–8.
12. Grinyo JM, Cruzado JM. Mycophenolate Mofetil and Sirolimus Combination in Renal Transplantation. *Am J Transpl* 2006;6:1991–9.
13. Imoagene-Oyedede AE, Rosas SE, Doyle AM, i sur. Posttransplantation anemia at 12 months in kidney recipients treated with mycophenolate mofetil: risk factors and implications for mortality. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3240–7.
14. Zheng S, Coyne DW, Joist H, i sur. Iron deficiency anemia and iron losses after renal transplantation. *Transplant Int* 2009;22:434–40.
15. Miles AM, Markell MS, Daskalakis P, i sur. Anemia following renal transplantation: erythropoietin response and iron deficiency. *Clin Transplant* 1997;11:313–5.
16. Shah N, Al-Khoury S, Afzali B, i sur. Posttransplantation anemia in adult renal allograft recipients: prevalence and predictors. *Transplantation* 2006;81:1112–8.
17. Besarab A, Caro J, Jarrell BE, Francos G, Erslev AJ. Dynamics of erythropoiesis following renal transplantation. *Kidney Int* 1987 ;32:526–36.
18. Kim HC, Park SB, Han SY, Whang EA. Anemia following renal transplantation. *Transplant Proc* 2003;35:302–3.
19. Egbuna O, Zand MS, Arbini A, Menegus M, Taylor J. A cluster of parvovirus B19 infections in renal transplant recipients: a prospective case series and review of the literature. *Am J Transplant* 2006 ;6:225–31.
20. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z. *Patofiziologija* 6. Zagreb: Medicinska naklada; 2005. Str. 772-3.
21. Gill JS, Abichandani R, Khan S, Kausz AT, Pereira BJG. Opportunities to improve the care of patients with kidney transplant failure. *Kidney Int* 2002;61:2193–200.
22. Anemia and the renal transplant recipient. Dostupno na: [http://www.uptodate.com/contents/anemia-and-the-renal-transplant-recipient?source=search\\_result&search=anemia+and+the+renal+transplant+recipients+coyne&selectedTitle=4%7E150#H11](http://www.uptodate.com/contents/anemia-and-the-renal-transplant-recipient?source=search_result&search=anemia+and+the+renal+transplant+recipients+coyne&selectedTitle=4%7E150#H11)
23. Scornik JC, Schold JD, Bucci M, Meier-Kriesche H-U. Effects of blood transfusions given after renal transplantation. *Transplantation* 2009;87:1381–6.



24. Elsayed H, Sany D, Eldin EN, i sur. Prevalence and association of post-renal transplant anemia. Saudi J Kidney Dis Transpl 2012;23:461–6.
25. Serre AF, Souweine B, Evreux O, i sur. Reticulocyte response to endogenous erythropoietin after renal transplantation. Clin Transplant 1994;8:353–7.
26. Wikström B, Goch J, Danielson BG, i sur. Serum erythropoietin in renal transplant patients. Transplant Proc 1989;21:2043–5.
27. Stigant CE, Cohen J, Vivera M, Zaltzman JS. ACE inhibitors and angiotensin II antagonists in renal transplantation: an analysis of safety and efficacy. Am J Kidney Dis 2000;35:58–63.

## SUMMARY

### POSTTRANSPLANTATION ANEMIA 6 MONTHS AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

J. BANJEGLAV, L. ZIBAR

Faculty of Medicine J. J. Strossmayer, University of Osijek, Osijek, Croatia

**Aim:** To determine the prevalence of anemia and risk factors that can affect on it six months after kidney transplantation (TX) at the University Hospital Osijek (KBCO) in period from 2007 to March 2012.

**Methods:** The study included 55 patients, mean age  $49 \pm 11$  (27 - 70) years, after deceased donor kidney TX in KBCO from 2007 to March 2012. Two grafts did not survive a week (one for sudden death and another for the renal artery thrombosis, in the first 24 hours, respectively). The method of the survey comprised of taking data from the medical records and statistical analysis (SPSS).

**Results:** Posttransplantation anemia (PTA) and is defined by serum hemoglobin (Hb) concentration less than 110 g/l at 3 months after TX. The prevalence of PTA was 28.85%. PTA was more frequent among women ( $P=0,025$ ). Patients with PTA were significantly longer hospitalized ( $P=0.002$ ). PTA was more frequent in patients with sepsis after TX ( $P=0,03$ ), in those with dehiscent postoperative wound ( $P=0,021$ ) and in the patients with acute kidney transplant rejection ( $P=0.004$ ). Although delayed graft function was not found significantly related to the PTA, decreased kidney function indicating feature, i.e. number of hemodialysis (HD) needed after TX ( $P=0.004$ ) and after HD duration ( $P=0,008$ ), were associated with the PTA significantly. Furthermore, serum creatinine concentration, at the time of hospital release, were significantly higher in those with PTA ( $P=0.035$ ). There is statistically significant correlation between mean Hb and cratininemia at 3 months after TX. Immunosuppressive drugs and other studied medication, frequently used by kidney transplanted patients, were not related to the PTA. The anemia required erythropoietin substitution in 20 of 53 patients, while 20 patients received blood transfusions.

**Conclusion:** PTA presents a great problem among the kidney transplanted patients with prevalence in our patients similar to that in previously published reports. This study had confirmed some of the well known risk factors for anemia in kidney transplant patients, like gender and graft function, but also there had been noticed few risk factors that can be prevented, like dehiscent postoperative wound and sepsis. PTA often requires erythropoietin substitution and blood transfusions, increasing the expenses of kidney transplantation and posttransplantation treatment. Therefore, prevention of PTA is, both medically and economically, justifiable.

**Key words:** posttransplantation anemia, kidney transplantation

# UTJECAJ ODGOĐENE FUNKCIJE BUBREŽNOG TRANSPLANTATA NA FUNKCIJU ŠEST MJESECI NAKON TRANSPLANTACIJE

PETRA LUKINAC, LADA ZIBAR

Medicinski fakultet Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku, Osijek, Hrvatska

Odgodena funkcija bubrežnog presatka (DGF, prema eng. delayed graft function) je oblik akutnog bubrežnog zatajenja koje dovodi do poslijetransplantacijske oligurije, povećava rizik za akutno odbacivanje i skraćuje vijek presatka. U osoba s DGF postoji potreba za dijalizom u prvom tjednu nakon transplantacije. Cilj ovoga rada bio je utvrditi prevalenciju DGF u bolesnika transplantiranih u Kliničkom bolničkom centru Osijek (KBCO) od 2007. do 2012. godine i povezanost s funkcijom presatka 6 mjeseci nakon transplantacije (TX). Istraživanjem je obuhvaćeno 55 bolesnika, prosječne dobi  $49 \pm 11$  (27 – 70) godina, nakon TX bubrega umrlog darivatelja u KBCO od 2007. godine do ožujka 2012. godine. Dva presatka nisu preživjela tjedan dana (jedan bolesnik s naglom smrću i jedan s trombozom bubrežne arterije u prva 24 sata). DGF nađena je u 28 od 53 ispitanika. DGF je bila češća u žena, ukupna učestalost slična kao u objavljenim izvješćima. U ovom istraživanju do sada poznati rizični čimbenici, kao vrijeme hladne ishemije i uzrok smrti darivatelja, nisu bili povezani s nastankom DGF. Iako je DGF nepovoljan poslijetransplantacijski tijek, nije značajnije utjecao na funkciju presatka 6 mjeseci nakon TX.

**Gljučne riječi:** transplantacija bubrega, odgođena funkcija bubrežnog presatka

Adresa za dopisivanje: Dr. med. Petra Lukinac  
Klinički bolnički centar Osijek  
Huttlerova 4  
31 000 Osijek/Hrvatska  
E-pošta: plukinac@gmail.com

## UVOD

Odgodena funkcija bubrežnog presatka (DGF, prema eng. delayed graft function) je oblik akutnog bubrežnog zatajenja koje dovodi do poslijetransplantacijske (PT) oligurije, povećava rizik za akutno odbacivanje i skraćuje vijek presatka [1]. U osoba s DGF postoji potreba za dijalizom u prvom tjednu nakon transplantacije (TX) i/ili izostaje sniženje kreatininemije. DGF povećava smrtnost nakon TX, produljuje vrijeme bolničkog liječenja, povećava trošak liječenja te može dovesti do ranijeg gubitka funkcije grafta. DGF je češća u bubrežnom presađivanju s umrlog darivatelja (5 do 50%), a učestalost se u presađivača sa živih davatelja kreće od 4 do 10% [2]. Unatoč značajnom napretku transplantacijske tehnologije te boljem poznavanju patofiziologije nastanka DGF, incidencija se nije značajno promijenila. To se djelomično može objasniti korištenjem darivatelja prema proširenim kriterijima te slabijim napretkom u liječenju odgođene funkcije presatka [1].

Zbog sve većeg manjka organa za transplantaciju, sve se češće koriste darivatelji prema proširenim kriterijima i kadaverični darivatelji. Presadak darivatelja s nekucajućim srcem ima dva puta veći rizik za pojavu odgođene funkcije bubrežnog presatka u odnosu na presadak živog darivatelja [3]. Prezervacija organa pulsatilnom perfuzijom nosi manji rizik nego obična hladna prezervacija [4]. Produljeno vrijeme hladne ishemije nosi veći rizik za razvoj odgođene funkcije bubrežnog transplantata; za svakih 6 h rizik se povećava za 23% [5]. Dob donora je zna-

čajan čimbenik rizika. Dvostruko je veći rizik za pojavu odgođene funkcije bubrežnog transplantata u darivatelja starijih od 55 godina [6].

Uzrok DGF je ishemijsko-reperfuzijsko i imunosno oštećenje. Ishemija lišava tkivo kisika i hranjivih tvari te dovodi do nakupljanja metaboličkog otpada. Na staničnoj razini, glavne biokemijske promjene su inhibicija oksidativnog metabolizma, povećanje anaerobne glukolize te razgradnja adenozin trifosfata (ATP) do hipoksantina koji se ne može dalje metabolizirati bez prisutnosti kisika [7]. Anaerobna glukoliza dovodi do nakupljanja mliječne kiseline koja snižava intracelularni pH i vodi do lizosomske nestabilnosti i aktivacije litičkih enzima. Zakočeno je vezivanje metala poput željeza za proteinske nosače (transferin, feritin) što dovodi do nakupljanja unutarstaničnog željeza koji je snažan katalizator za reakcije u kojima nastaju kisikovi radikali [8]. Nastanak ovih radikala inducira stvaranje drugih radikala poput dušikova monoksida, koji ima sposobnost oštećenja aktivnog citoskeleta što dovodi do odvajanja tubulskih stanica i opstrukcije tubula. Dušikov monoksid tako osim zaštitnog vazodilatacijskog učinka ima jači štetan učinak [9]. Re-institucija krvnog protoka nakon hipotermijske prezervacije bubrega aktivira slijed događaja koji podržavaju bubrežno oštećenje i čine glavnu ulogu u razvoju odgođene funkcije presatka. Generaliziran upalni odgovor uzrokuje izravno oštećenje tkiva pokretanjem kaskade pogubnih staničnih odgovora. Reperfuzija dovodi do ponovnog zagrijavanja, reoksigenacije, povratka na aerobni metabolizam te stvaranja ATP-a. Nakon reperfuzije stvara se i

velika količina reaktivnih kisikovih spojeva koji dovode do stanične smrti [7]. Odgovor domaćina na reperfuziju može pojačati oštećenje uzrokovano reaktivnim kisikovim spojevima. Upalni citokini i kemokini privlače neutrofile i monocite te dodatno oslobađaju reaktivne kisikove spojeve koji oštećuju tkivo [8]. Nakon reperfuzije, ishemični bubrezi pokazuju različit stupanj staničnog i funkcijskog oštećenja koji pridonose povećanju renovaskularnog otpora i smanjenju glomerulske filtracije [10].

#### CILJ RADA

Cilj ovoga rada bio je utvrditi prevalenciju DGF u bolesnika transplantiranih u Kliničkom bolničkom centru Osijek (KBCO) od 2007. do 2012. godine i povezanost s funkcijom presatka 6 mjeseci nakon TX.

#### ISPITANICI I POSTUPCI

Ovo retrospektivno istraživanje provedeno je na Odjelu za dijalizu Klinike za internu medicinu KBCO. Istraživanjem je obuhvaćeno 55 ispitanika koji su transplantirani u vremenskom razdoblju od 20.10.2007. godine do 23.2.2012. godine. Od ukupno 55 primatelja bubrežnog presatka analizirano je 53, jer dva presatka nisu preživjela tjedan dana (jedan bolesnik s naglom smrću i jedan s trombozom bubrežne arterije u prva 24 sata). DGF, definirana kao potreba za HD dulje od 7 dana nakon TX, nađena je u 28 ispitanika, 15 žena i 13 muškaraca. Demografske osobitosti ispitanika navedene su u tablici 1.

Tablica 1.  
Demografska obilježja ispitanika (N=55)

| Obilježja ispitanika                              | Vrijednost                    |
|---|-------------------------------|
| Spol (n)<br>M : Ž                                 | 35 : 20                       |
| Dob primatelja u trenutku TX (godine)             | 49 ± 11<br>(min. 27, max. 70) |
| Liječenje dijalizom prije TX (godine)             | 4<br>(1 - 14)                 |
| Vrsta dijalize prije TX (n)                       |                               |
| HD  | 41                            |
| PD  | 9                             |
| HDPD  | 1                             |
| PD, HD  | 4                             |
| Osnovna bubrežna bolest (n)                       |                               |
| Glomerulska                                       | 32                            |
| Intersticijska                                    | 6                             |
| Autosomno dominantna policistična bubrežna bolest | 6                             |
| Arterijska hipertenzija                           | 3                             |
| Anomalije bubrega                                 | 3                             |
| Šećerna bolest – tip 2                            | 1                             |
| Ostale bolesti                                    | 4                             |
| Broj transplantacija bubrega u primatelja (n)     |                               |
| 1   | 50                            |
| 2   | 4                             |
| 3   | 1                             |

HD – hemodijaliza, PD – peritonejska dijaliza, HDPD – bimodalna dijaliza, TX – transplantacija  
PD,HD – peritonejska dijaliza pa hemodijaliza.

Podaci o bolesnicima preuzeti su iz medicinske dokumentacije. Podaci su se odnosili na osobitosti primatelja i darivatelja, postupak eksplantacija-transplantacija te poslijetransplantacijski tijek. To su:

- I. Osnovna obilježja primatelja: spol, dob, osnovna bubrežna bolest, vrsta dijalize, vrijeme liječenja dijalizom, vrijeme do zadnje dijalize nakon TX, broj TX;
- II. Osnovna obilježja darivatelja: dob, uzrok smrti, koncentracija kreatinina u serumu darivatelja;
- III. Broj HLA nepodudarnosti;
- IV. Imunosupresivni lijekovi (početna terapija, nakon prve promjene, terapija u 1., 3., i 6. mjesecu);
- V. Funkcija bubrežnog presatka: odgođena funkcija bubrežnog transplantata, koncentracija kreatinina primatelja pri otpustu, koncentracija kreatinina primatelja 6 mjeseci nakon TX, vrijeme do zadnje HD nakon TX (dani);
- VI. Trajanje hladne ishemije (sati, minute);

Podaci su analizirani statističkim postupcima ispitivanja razlika i povezanosti pomoću SPSS 16.0 (SPSS inc, Chicago, IL, SAD). Deskriptivni su se podaci iskazali učestalosti i udjelom za nominalne varijable te aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom za numeričke varijable koje se raspodjeljuju normalno, a medijanom i rasponima za varijable čija distribucija odstupa od normalne. Razlike kategorijskih varijabli testirane su  $\chi^2$  testom. Razlike numeričkih varijabli s normalnom raspodjelom testirane su parametrijskim testom Studentov t-test, a varijable s raspodjelom koja odstupa od normalne Mann-Whitneyevim U testom. Korelacije su određivane pomoću Multivarijatna analiza učinjena je pomoću binarne logističke regresije, Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit testom. Razina je značajnosti prihvaćena za  $p < 0,05$ .

## REZULTATI

U istraživanje je bilo uključeno 55 ispitanika, od toga 35 muškaraca i 20 žena. Prosječna dob primatelja bila je 49±11 (27 - 70) godina.

Prosječna dob darivatelja bubrega bila je 53±14 (16 - 75) godina. Najčešći uzroci smrti darivatelja bili su moždano krvarenje (42 darivatelja), samoubojstvo (3 darivatelja), druge traume (8 darivatelja) i ostalo (2 darivatelja). Prosječno trajanje hladne ishemije bilo je 15 sati i 33 minuta. Koncentracija kreatinina u serumu darivatelja prosječno je iznosila 100±8 (29 - 298)  $\mu\text{mol/L}$ . Koncentracija kreatinina u serumu primatelja pri otpustu iznosila je medijan 273 (67 - 951)  $\mu\text{mol/L}$ . Nakon šest mjeseci koncentracija kreatinina se smanjila, te je iznosila medijan 143 (49 - 377)  $\mu\text{mol/L}$ . Prosječno vrijeme od TX do zadnje HD bilo je medijan 7 (0 - 45) dana.

Od ukupno 55 bolesnika analizirano je 53, jer dva presatka nisu preživjela tjedan dana. DGF nađena je u 28 ispitanika: 15 žena i 13 muškaraca. Prema primijenjenom Fisherovom egzaktnom testu postoji statistički zna-

čajna razlika u pojavi DGF s obzirom na spol ispitanika ( $P=0,022$ ). Pojava DGF učestalija je u ispitanika ženskog spola u odnosu na muški spol (15:13). Prosječna dob primatelja s DGF bila je 51 godina, te nije utjecala na pojavu odgođene funkcije bubrežnog presatka. Dob darivatelja te uzrok smrti darivatelja nisu bile povezane s pojavom DGF (tablica 2).

Tablica 2.

Demografske razlike između bolesnika s i bez odgođene funkcije bubrežnog presatka (DGF) (N=53)

| Osobitosti ispitanika                 | DGF   |            | Vrijednost testa | P                   |       |
|---------------------------------------|---|------------|------------------|---------------------|-------|
|                                       | DA<br>N=28                                      | NE<br>N=25 |                  |                     |       |
| Spol ispitanika (M:Ž)                 | 13:15   | 20:5       | $\chi^2=6,335$   | 0,022 <sup>*</sup>  |       |
| Dob primatelja u trenutku TX (godine) | 51±10   | 48±11      | $t=1,140$        | 0,259               |       |
| Osnovna bubrežna bolest (n)           | Glomerulska                                     | 13         | 17               |                     |       |
|                                       | Intersticijska                                  | 4          | 2                |                     |       |
|                                       | Autosomno dominantna polistična bubrežna bolest | 4          | 2                |                     |       |
|                                       | Arterijska hipertenzija                         | 3          | 0                | $\chi^2=10,062$     | 0,345 |
|                                       | Anomalije bubrega                               | 2          | 1                |                     |       |
|                                       | Šećerna bolest – tip 2                          | 1          | 0                |                     |       |
| Ostale bolesti                        |   | 1          | 3                |                     |       |
|                                       | Vrsta dijalize prije TX                         |            |                  |                     |       |
|                                       | HD  | 20         | 19               |                     |       |
| PD                                    | 5   | 4          | $\chi^2=1,973$   | 0,578               |       |
| Ostalo                                | 3   | 2          |                  |                     |       |
| Liječenje dijalizom prije TX (godine) | 28  | 25         | $z=0,513$        | 0,608 <sup>**</sup> |       |
| Dob darivatelja (godine)              | 55±11   | 50±16      | $t=1,329$        | 0,109               |       |
| Broj nepodudarnosti (n)               | 3±1   | 3±1        | $t=1,823$        | 0,074               |       |
| Uzrok smrti darivatelja               | Moždano krvarenje                               | 23         | 17               |                     |       |
|                                       | Ostalo  | 5          | 8                | $\chi^2=1,569$      | 0,667 |

TX – transplantacija, HD – hemodijaliza, PD – peritonejska dijaliza;  
<sup>\*</sup> – Fisherov egzaktni test; <sup>\*\*</sup> – Mann Whitneyev test

U osoba s DGF (n=28) koncentracija kreatinina u serumu pri otpustu prosječno je iznosila medijan 338  $\mu\text{mol/L}$ , a u ispitanika bez DGF (n=25) iznosila je medijan 126  $\mu\text{mol/L}$ . Postoji statistički značajna razlika u pojavi DGF s obzirom na vrijednosti kreatinina pri otpustu ( $P=0,003$ ). Razlike u kliničkim parametrima u bolesnika s i bez DGF prikazani su u tablici 3.

Što je bila viša životna dob primatelja, to je i dob darivatelja bila starija (Kendallov  $\tau=0,315$ ;  $P=0,001$ ). Statistički značajna pozitivna korelacija slabe snage nađena je između koncentracije kreatinina primatelja 6 mjeseci nakon transplantacije i dobi darivatelja (Kendallov  $\tau=0,224$ ;  $P=0,038$ ). Druge bivarijatne međusobne korelacije između dobi primatelja u vrijeme TX i trajanja HD, dobi primatelja u vrijeme TX i trajanja ishemijske, dobi primatelja u vrijeme TX i koncentracije kreatinina u serumu darivatelja, dobi primatelja u vrijeme TX i vremena do zadnje HD nakon TX, dobi primatelja u vrijeme TX i koncentracije kreatinina primatelja pri otpustu, dobi primatelja u vrijeme TX i koncentracije kreatinina prima-

telja 6 mjeseci nakon TX, dobi darivatelja i vremena do zadnje HD nakon TX, koncentracije kreatinina u serumu darivatelja i vremena do zadnje HD nakon TX, nisu nađene (tablica 4).

Tablica 3.

Razlike u kliničkim parametrima u bolesnika s i bez odgođene funkcije bubrežnog presatka (DGF) (N=53)

| Osobitosti ispitanika   | DGF               |                   | Vrijednost testa | P                  |       |
|---|-------------------|-------------------|------------------|--------------------|-------|
|   | DA<br>N=28        | NE<br>N=25        |                  |                    |       |
| Početna terapija imunosupresivima   | CSA+MMF+KORT      | 9                 | 10               | $\chi^2=0,249$     | 0,774 |
|   | TAK+MMF+KORT      | 18                | 15               |                    |       |
| Trajanje hladne ishemijske (sati)   | 15<br>(8 - 28)    | 15<br>(11 - 26)   | $z=-0,215$       | 0,830 <sup>*</sup> |       |
| Koncentracija kreatinina primatelja pri otpustu ( $\mu\text{mol/L}$ )                     | 338<br>(89 - 719) | 187<br>(67 - 602) | $z=-2,992$       | 0,003 <sup>*</sup> |       |
| Koncentracija kreatinina primatelja 6 mjeseci nakon transplantacije ( $\mu\text{mol/L}$ ) | 6<br>(49 - 377)   | 126<br>(80 - 225) | $z=-0,901$       | 0,367 <sup>*</sup> |       |
| Koncentracija kreatinina u serumu darivatelja ( $\mu\text{mol/L}$ )                       | 114<br>(29 - 298) | 91<br>(46 - 180)  | $z=-0,766$       | 0,443 <sup>*</sup> |       |

CSA+MMF+KORT – ciklosporin + mikofenolat + kortikosteroid  
TAK+MMF+KORT – takrolimus + mikofenolat + kortikosteroid  
<sup>\*</sup> – Mann Whitneyev test

Tablica 4.

Korelacije između kliničko-demografskih obilježja relevantnih za bubrežnu transplantaciju (N=55)

| Pokazatelji u korelaciji   | Kendallov $\tau$ | Koeficijent korelacije P |
|--|------------------|--------------------------|
| Dob primatelja u vrijeme transplantacije i trajanje hemodijalize (godine)                                      | -0,014           | 0,889                    |
| Dob primatelja u vrijeme transplantacije i dob darivatelja   | 0,315            | 0,001                    |
| Dob primatelja u vrijeme transplantacije i trajanje ishemijske (sati)  | -0,034           | 0,725                    |
| Dob primatelja u vrijeme transplantacije i koncentracija kreatinina u serumu darivatelja                       | -0,027           | 0,771                    |
| Dob primatelja u vrijeme transplantacije i vrijeme do zadnje hemodijalize nakon transplantacije (dani)         | 0,119            | 0,250                    |
| Dob primatelja u vrijeme transplantacije i koncentracija kreatinina primatelja pri otpustu                     | 0,114            | 0,239                    |
| Dob primatelja u vrijeme transplantacije i koncentracija kreatinina primatelja 6 mjeseci nakon transplantacije | 0,082            | 0,450                    |
| Koncentracija kreatinina primatelja 6 mjeseci nakon transplantacije i dob darivatelja                          | 0,224            | 0,038                    |
| Vrijeme do zadnje hemodijalize nakon transplantacije i dob darivatelja   | 0,097            | 0,346                    |
| Vrijeme do zadnje hemodijalize nakon transplantacije i koncentracija kreatinina u serumu darivatelja           | 0,151            | 0,138                    |

Multivarijatnom raščlambom niti jedno od ispitivanih obilježja (spol i dob primatelja, osnovna bubrežna bolest primatelja, retransplantacija, vrsta i trajanje dijalize prije TX, dob i uzrok smrti darivatelja, broj HLA nepodudarnosti, trajanje hladne ishemijske, kreatininemija darivate-



lja, početna imunosupresivna terapija) nije bilo značajno povezano s pojavom odgođene funkcije bubrežnog transplantata.

## RASPRAVA

Transplantacija bubrega najbolja je metoda liječenja završnog stadija kronične bubrežne bolesti [11]. Budući da je potreba za organima očito sve veća, sve se češće koriste darivatelji prema proširenim kriterijima, te kadaverični darivatelji, što rezultira povećanom učestalošću DGF [2,3,12]. Točna identifikacija bolesnika s povišenim rizikom za pojavu DGF je važna, jer DGF ima mnoge štetne učinke [1]. DGF povećava smrtnost nakon TX, produljuje vrijeme bolničkog liječenja, povećava trošak liječenja te može dovesti do ranijeg gubitka funkcije grafta. DGF je česta u bubrežnom presađivanju s umrlog darivatelja, učestalost se kreće od 4 do 10% presadaka sa živih darivatelja a 5 do 50% u kadaveričnih presadaka [2]. Pojava DGF bila je učestalija u ispitanika ženskog spola u odnosu na muški spol ( $P=0,022$ ) prema univarijantnoj statističkoj raščlambi, ali multivarijantna analiza to nije potvrdila. Prosječna dob primatelja s DGF bila je 51 godina i nije utjecala na pojavu DGF. Da spol i dob primatelja ne utječu na pojavu DGF potvrđeno je i u istraživanju Premasathian N. i sur. [13]. U našem istraživanju dob darivatelja te uzrok smrti darivatelja ne utječu na pojavu DGF. Uzrok ovomu se možda nalazi u do sada manjem broju transplantiranih bolesnika u KBCO. U velikom istraživanju provedenom na 13 846 pacijenata pomoću multivarijantne raščlambe nađeno je da starija dob darivatelja i uzrok smrti darivatelja (cerebrovaskulatni insult, anoksija) značajno utječu na pojavu DGF [14]. Dob darivatelja je prema literaturnim navodima značajan čimbenik rizika za DGF [6,15]. Navodi se dvostruko veći rizik za pojavu DGF u darivatelja starijih od 55 godina [6]. Vrijednosti kreatinina primatelja pri otpustu statistički su značajno više u onih s DGF. U osoba s DGF koncentracija kreatinina u serumu pri otpustu prosječno je iznosila 338  $\mu\text{mol/L}$ , a u ispitanika bez DGF iznosila je 126  $\mu\text{mol/L}$ . Iako se u literaturi navodi da koncentracija kreatinina u serumu darivatelja značajno utječe na pojavu odgođene funkcije bubrežnog transplantata [13,14,15], te da je vrijeme hladne ishemije značajan čimbenik rizika [5,13,14,15], u našem istraživanju nismo utvrdili značajnu statističku povezanost između koncentracije kreatinina u serumu darivatelja i odgođene funkcije bubrežnog transplantata, a nije nađen ni značajniji utjecaj trajanja hladne ishemije na pojavu odgođene funkcije bubrežnog transplantata. Vrsta dijalize prije TX (hemodijaliza, peritonejska, bimodalna) i trajanje dijalize prije TX, nisu se pokazali kao čimbenici koji su imali statistički značajan rizični utjecaj za DGF u ovome istraživanju, dok se u jednoj drugoj studiji peritonejska dijaliza pokazala kao značajan čimbenik rizika za pojavu DGF [13]. Mogući uzrok ovome je manji broj bolesnika transplantiranih u KBCO.

## ZAKLJUČAK

DGF je bila relativno česta u naših bolesnika, s učestalošću sličnom kao u većine objavljenih izvješća. U ovom istraživanju do sada poznati rizični čimbenici nisu bili povezani s nastankom DGF. Iako je DGF nepovoljan poslijetransplantacijski tijek, nije značajnije utjecao na funkciju presatka 6 mjeseci nakon TX.

## LITERATURA

1. Perico N, Cattaneo D, Sayegh MH, Remuzzi G. Delayed graft function in kidney transplantation. *Lancet* 2004;364:1814-27.
2. Yarlagadda SG, Coca SG, Garg AX i sur. Marked variation in the definition and diagnosis of delayed graft function: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:2995-3003.
3. Hernandez A, Light JA, Barhyte DY, Mabudian M, Gage F. Ablating the ischemia reperfusion injury in non-heart-beating donor kidneys. *Transplantation* 1999;67:200-06.
4. Shoskes DA, Halloran PF. Delayed graft function in renal transplantation: etiology, management and long-term significance. *J Urol* 1996; 55:1831-40.
5. Ojo AO, Wolfe RA, Held P, Port FK, Schumouder RL. Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival. *Transplantation* 1997;63:968-74.
6. Halloran PF, Hunsicker LG. Delayed graft function: state of the art, Nov 10–11, 2000. Summit Meeting, Scottsdale, Arizona, USA. *Am J Transplant* 2001;1:115-20.
7. Edelstein CL, Ling H, Schrier RW. The nature of cell injury. *Kidney Int* 1997;51:1341-51.
8. Haugen E, Nath KA. The involvement of oxidative stress in the progression of renal injury. *Blood Purif* 1999;17:58-65.
9. Shoskes DA, Xie Y, Gonzales-Cadavid NF. Nitric oxide synthase activity in renal ischemia-reperfusion injury in the rat: implications for renal transplantation. *Transplantation* 1997;63:495-500.
10. Alejandro V, Scandling JD, Sibley RK. Mechanisms of filtration failure during postischemic injury of the human kidney. A study of the reperfused renal allograft. *J Clin Invest* 1995;95:820-31.
11. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL i sur. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999;341:1725-30.
12. Metzger RA, Delmonico FL, Feng S, i sur. Expanded criteria donors for kidney transplantation. *Am J Transplant* 2003;3(Supl. 4):114-25.
13. Premasathian N, Avihingsanon Y, A Ingsathit, i sur. Risk factors and outcome of delayed graft function after cadaveric kidney transplantation: a report from the Thai Transplant Registry. *Transplant Proc* 2010;42(Supl. 10): 4017-20.
14. Irish WD, McCollum DA, Tesi RJ, i sur. Nomogram for predicting the likelihood of delayed graft function in adult cadaveric renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2967-74.
15. Quiroga I, McShane F, Dicken D, i sur. Major effects of delayed graft function and cold ischaemia time on renal allograft survival. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1689-96.

## SUMMARY

### IMPACT OF DELAYED GRAFT FUNCTION ON RENAL FUNCTION SIX MONTHS AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

P. LUKINAC, L. ZIBAR

Faculty of Medicine J. J. Strossmayer, University of Osijek, Osijek, Croatia

**Aim:** To determine prevalence of delayed graft function (DGF) in renal transplant patients at the Clinical Hospital Center in Osijek (KBCO) and its association with graft function 6 months after transplantation (TX).

**Methods:** The study included 55 patients, mean age  $49 \pm 11$  (27 - 70) years, after deceased donor kidney TX in KBCO from 2007 to March 2012. Two grafts did not survive a week (one for sudden death and another for the renal artery thrombosis, in the first 24 hours, respectively). The method of the survey comprised of taking data from the medical records and statistical analysis (SPSS).

**Results:** DGF, defined as the need for hemodialysis (HD) for more than 7 days after TX, was found in 28 of 53 recipients. DGF was more common in women ( $p=0.022$ ). Patients with DGF had significantly higher creatinemia at discharge ( $p=0.003$ ). Using multivariate analysis, none of the examined characteristics (recipient's gender, age at TX, basic renal illness, previous TX number, pretransplantation dialysis method and duration, donor's age and cause of death, number of HLA mismatches, cold ischemia duration and donor's creatinemia, initial immunosuppressive therapy) showed significant impact on the occurrence of DGF. Patients with DGF did not differ from those without DGF in creatinemia 6 months after TX.

**Conclusion:** The overall incidence of DGF was high and similar to that in previously published reports, but more common in women. In this study, previously known risk factors, like cold ischemia time and cause of death of the donor, were not associated with the development of DGF. Although DGF unfavorably impacts posttransplantation course, the study did not found its association with renal graft function 6 months after TX.

**Key words:** kidney transplantation, delayed graft function



## INFEKCIJE TUNELIRANIH KATETERA KOD PACIJENATA NA HEMODIJALIZI - ISKUSTVO JEDNOG CENTRA

HALIMA RESIĆ, SELMA AJANOVIĆ, NIHAD KUKAVICA, AIDA ĆORIĆ,  
FAHRUDIN MAŠNIĆ, AMELA BEĆIRAGIĆ

Klinika za hemodijalizu, Klinički Centar Univerziteta u Sarajevu, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

Centralni venski kateteri se kod hemodijaliznih pacijenata mogu koristiti kao trajni vaskularni pristup za liječenje hemodijalizom. Sama nazočnost katetera povećava rizik od nastanka bakterijemije kod hemodijaliznih pacijenata.

Cilj rada: Evaluacija riziko faktora infekcije kod hemodijaliznih pacijenata povezana s upotrebom katetera kao vaskularnog pristupa za hemodijalizu.

Pacijenti i metode: U studiju je bilo uključeno 38 pacijenata s plasiranim trajnim tuneliranim kateterom kao vaskularnim pristupom za hemodijalizu, u razdoblju od 1.1.2011. godine do 1.3.2012. godine. Od ukupno 38 pacijenata uključenih u studiju, 23 su bili muškarci, a 15 žene, prosječne starosne dobi od  $67,48 \pm 13,9$  godina. Duljina trajanja hemodijaliznog liječenja bila je  $108,9 \pm 16,54$  mjeseci. Za obradu podataka korišten je Student T test.

Rezultati: Kod 9 pacijenata javila se bakterijemija povezana s upotrebom tuneliranog katetera kao vaskularnog pristupa. Incidenca infekcije bila je 3,5 slučaja na 1000 kateter dana. Kod 3(33%) pacijenata kao uzrok infekcije pronađeni su gram-pozitivni, a kod 5 (56%) pacijenata gram-negativni uzročnici. Kod jedne (11%) pacijentice pronađena je polimikrobna flora. Kod 7(75%) pacijenata tunelirani kateter je odstranjen i zamijenjen privremenim kateterom za potrebe hemodijaliznog liječenja; kod 2 (25%) pacijenata primijenjena je „Antibiotik-lock“ tehnika, odnosno infuzija otopine antibiotika u kateter. Nije postojala značajna razlika ( $p < 0,05$ ) u starosnoj dobi, duljini dijaliznog liječenja, vrijednosti hemoglobina, željeza, saturaciji transferina, vrijednosti feritina i albumina kod pacijenata bez infekta i kod onih pacijenata koji su razvili infekciju. Jedna pacijentica je razvila teški oblik sepse praćen trombocitopenijom i letalnim ishodom zbog profuznog gastrointestinalnog krvarenja.

Zaključak: Tunelirani venski kateter je sve češći vaskularni pristup kod hemodijaliznih pacijenata, ali ujedno predstavlja i čest uzrok infekcija. U cilju prevencije infekcija povezanih s kateterima, pravilna njega i upotreba katetera, donošenje jedinstvenog protokola njege algoritma liječenja zauzimaju značajno mjesto u radu svakog hemodijaliznog centra.

Ključne riječi: hemodijaliza, infekcija, centralni venski kateter za hemodijalizu, kateter sepsa.

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. Halima Resić  
Klinika za hemodijalizu  
Klinički Centar Univerziteta u Sarajevu  
Bolnička 25  
Tel.: +387 33 269 071  
E-mail: halimaresic@hotmail.com

### UVOD

Najbolji vaskularni pristup kod pacijenata koji se liječe hemodijalizama je nativna AV fistula. S obzirom na to da je prema podacima ERA-EDTA registra (2010.) diabetes mellitus vodeći uzrok nadomještanja bubrežne funkcije hemodijalizom, sve se više upotrebljavatrajni kateter kao vaskularni pristup. Oko 80% incident-pacijenata hemodijalizo liječenje započinje preko katetera. S obzirom na stariju životnu dob pacijenata i zbog neadekvatnih perifernih krvnih žila te nemogućnosti konstrukcije AV fistule ili grafta, tunelirani kateteri predstavljaju vaskularni pristup kod mnogih pacijenata. Najčešće komplikacije tuneliranih katetera su afunkcija katetera zbog tromboze i nastanak infekcije.

### EPIDEMIOLOGIJA

Kod pacijenata s tuneliranim kateterom rizik od infekcije je 10 puta veći u odnosu na rizik kod pacijenata sa AVF-om (1). U odnosu na pacijente s fistulom ili graftom, pacijenti koji se dijaliziraju preko katetera hospitaliziraju se 2 do 3 puta češće zbog infekcije (2,3). Frekvencija kateter-udruženih infekcija se u mnogobrojnim studijama kreće između 2,5 i 5,5 epizoda na 1000 kateter dana, što korelira s 0,9 do 2 epizode bakterijemije godišnje (4).

U HEMO-studiji provedenoj 2003. godine, kod 32% pacijenata uključenih u studiju javila se infekcija katetera, u odnosu na 7,2% pacijenata kod kojih je za vaskularni pristup upotrijebljena AV fistula (5).

Osim toga, kod pacijenata kod kojih je za vaskularni pristup upotrijebljen kateter, pronađena je sepsa katetera, uz česte metastatske komplikacije u vidu osteomijelitisa, endokarditisa, septičnog artritisa i epiduralnog abscesa. Metastatske infekcije su prisutne kod 5 do 10% pacijenata sa sepsom katetera(4). Čimbenici rizika za razvoj bakterijemije povezane s hemodijaliznim kateterom su vrijeme upotrebe dijaliznog katetera, anamneza o ranijim infekcijama vezanim za kateter, diabetes mellitus, skorašnji kirurški zahvati, hiperferitinemija, imunosupresivna terapija i hipoalbuminemija.

Uzročnici infekcija povezanih s kateterom su: gram-pozitivni mikroorganizmi, *Staphylococcus aureus* i koagulaza-negativni *staphylococcus* u 40-80% slučajeva, gram-negativni uzročnici u 30 -40%, a udruženi uzročnici u 10 - 20% slučajeva.

Kod HIV pozitivnih dijaliznih pacijenata učestalost kateterom uzrokovanih infekcija nije veća, a najčešći uzročnici razvijenih infekcija su gljivice i miješani mikroorganizmi (6).

Najčešće kliničke manifestacije infekcije su povišena tjelesna temperatura i drhtavica (u 60 -80% slučajeva pozitivna hemokultura), infekcija mjesta insercije katetera te izlaznog mjesta (specifičnija, manje senzitivna, samo 4,6% pacijenata ima purulentan sadržaj na izlaznom mjestu katetera), hemodinamska nestabilnost, poremećaj mentalnog statusa, disfunkcija katetera, simptomi i znaci sepse i metastatska infekcija. Dijagnoza se postavlja na osnovi istovremeno uzetih pozitivnih hemokultura iz katetera i periferne vene ili jedne uzete pozitivne hemokulture, uz pozitivan mikrobiološki nalaz vrha odstranjenog katetera na isti uzročnik.

Diferencijalno dijagnostički treba pomisliti i na druge uzroke povišene tjelesne temperature i drhtavice, poput pneumonije, infekcije stopala, hemodinamičke nestabilnosti kao komplikacije tijekom dijalize (hipotenzija) i druge. Kod sumnje na infekciju katetera, nakon uzimanja hemokultura ordinira se sustavna antibiotska terapija. Kod sumnje na sepsu katetera, u većini se uputa preporučuje započinjanje inicijalne antibiotske terapije i to: Vancomycin ordiniran kod gram-pozitivnih uzročnika infekcija, u inicijalnoj dozi od 20 mg/kg, potom 500 mg nakon svakog hemodijaliznog tretmana (kod alergijske reakcije Daptomycin u dozi od 6 do 9 mg/kg), uz Ceftazidime u dozi 2 griv. nakon svake hemodijalize ili gentamicin u dozi 1 do 2 mg / kg TT (ne više od 100 mg u jednoj dozi-ototoksičnost) za gram-negativne uzročnike.

Kod negativnih hemokultura, nestanka simptoma i znakova bakterijemije valja prekinuti empirijsku sustavnu antibiotsku terapiju. Ukoliko uz antibiogram dođu pozitivne hemokulture, antibiotik valja promijeniti prema antibiogramu (naročito kod MSSA, preporuka je da se Vankomicin zamijeni Cefazolinom) (7).

Sustavna antibiotska terapija traje od 2 do 8 tjedana, ovisno o uzročnicima i kliničkom tijeku infekcije te postojanju metastatske infekcije.

Sam kateter se može odstraniti, uz plasiranjenovog privremenog CV katetera. Također, kateter se preko žičanog vodiča može zamijeniti novim tuneliranim kateterom, a može se primijeniti i „Antibiotik-lock“ solucija. Ne postoji opravdanje za ostavljanje postojećeg katetera na istom mjestu, bez zamjene ili „Antibiotik-lock“ solucije. Uklanjanje katetera predstavlja najbolju mogućnost koja je ujedno i obvezna kod „teške“ sepse, hemodinamičke nestabilnosti, metastatskih infekcija, znakova infekcije tunela-gnoj na izlaznom mjestu katetera. Također kod perzistiranja febrilnosti i bakterijemije nakon 48 do 72 sata od započinjanja antibiotske terapije te u nalazu hemokulture nađenog uzročnika, odnosno *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida*, drugih gljivica i multiplih rezistentnih patogena(8). Zamjena katetera preko žičanog vodiča može se provesti kod afebrilnih, klinički stabilnih pacijenata bez evidentne infekcije tunela, u roku od 48 sati nakon inicijalne antibiotske terapije.

„Antibiotik-lock“ solucija se kao terapija provodi jednako dugo kao i sustavna antibiotska terapija. Uspjeh je ostvaren u 87-100% slučajeva kod gram-negativnih infekcija, u 75-84% slučajeva kod infekcija uzrokovanih *Staphylococcus epidermidis*, u 61% slučajeva kod infekcija uzrokovanih enterokokama, a samo u 40-55% slučajeva kod infekcija uzrokovanih *Staphylococcus aureus*om (8).

Prevenција se provodi pravilnim korištenjem i manipulacijom dijaliznim kateterima i to po K/DOQI preporukama, čime se broj infekcija u prva tri mjeseca nakon plasiranja tuneliranog katetera nastoji smanjiti na manje od 10%, a u prvoj godini upotrebe katetera na manje od 50%.

## CILJ RADA

Evaluacija riziko faktora pojave infekcije kod pacijenata na hemodijalizi kod kojih je kao vaskularni pristup upotrijebljen trajni tunelirani kateter.

## PACIJENTI I METODE

U studiji je obrađeno ukupno 38 pacijenata s plasiranim tuneliranim kateterom kao vaskularnim pristupom za hemodijalizu. Kateter je plasiran pod kontrolom ultrazvuka Medcomp „RightSite“, a korišteni su Split –Cath III<sup>™</sup> (Medcomp), dual lumen catheter. I kod jednog pacijenta TESIO kateter u Sali za vaskularne pristupe.

Razdoblje praćenja trajalo je od 1.1. 2011 godine do 1. 3. 2012 godine. Od ukupnog broja pacijenata, 23 (60%) pacijenta su bili muškarci, a 15 (40%) pacijenata su bile žene. Prosječna starosna dob pacijenata bila je 67,48±13,9 godina, a duljina hemodijaliznog liječenja u ispitivanoj grupi je bila 108,9± 16,54 mjeseci. Sve katetere plasirali su liječnici Klinike za hemodijalizu KCU-a

Sarajevo. Za obradu podataka upotrijebljen je Student t test. Sukladno protokolu naše klinike, prilikom svakog uključivanja pacijenata s plasiranim privremenim ili trajnim CV kateterom za provođenje liječenja hemodijalizom, pacijentu prilaze dvije sestre sa kapom, maskom i sterilnim rukavicama; za vrijeme manipulacije kateterom pacijent ima zaštitu (kapu, masku). Primjena antibiotske masti (muporycin) je obavezna na svježe izlazište katetera u trajanju od pet dana.

Pacijenti su dijalizirani tri puta tjedno po četiri sata, na aparatima s programiranom ultrafiltracijom, a lumen katetera je punjen heparinom. Protok krvi je bio od 250ml/min- 300 ml/min.

## REZULTATI

Kod 13 (34,21%) pacijenata od ukupno 38, koji su bili uključeni u našu studiju, osnovni uzrok HBB-a bio je diabetes mellitus. Prosječna duljina trajanja katetera je bila  $25,25 \pm 6,75$  mjeseci. Tijekom razdoblja praćenja, kod 9 (25%) pacijenata javila se bakteremija udružena s upotrebom tuneliranog katetera kao vaskularnog pristupa. Incidenca infekcije u našoj studiji je bila 3,5 slučajeva na 1000 kateter dana. U toku hemodijaliznog tretmana, kod svih pacijenata uočena je febrilnost i drhtavica. Statističkom obradom laboratorijskih podataka nije nadjena statistički značajna razlika ( $p > 0,05$ ) u čimbenicima rizika (starosna dob, trajanje HD-a, feritin, hemoglobin, albumini) kod pacijenata koji su razvili infekciju i kod onih koji nisu razvili infekciju povezanu s upotrebom dijaliznog katetera kao vaskularnog pristupa (Tablica 1).

Tablica 1.

*Opće karakteristike i prikaz laboratorijskih vrijednosti sljedećih parametara kod pacijenata stuneliranim kateterom*

|                      | Pacijenti sa infekcijom | Pacijenti bez infekcije | Sig. (p) |
|----------------------|-------------------------|-------------------------|----------|
| Godine starosti      | 62,4+21,54              | 69,3+9,65               | 0,059    |
| Duljina HD liječenja | 40,2+31,53              | 59,65+51,68             | 0,062    |
| Hemoglobin           | 106,72+18,04            | 109,83+16,19            | 0,081    |
| Feritin              | 458,60+219,21           | 329,51+202,33           | 0,053    |
| Željezo              | 12,26+7,22              | 15,62+8,7               | 0,132    |
| Sat.transferina (%)  | 28,84+15,16             | 30,06+6,1               | 0,091    |
| Albumini             | 36,02+3,81              | 35,91+3,74              | 0,140    |

Kod 2 (5,2%) pacijenta, infekcija se javila u prva tri mjeseca od dana plasiranja katetera, kod 1 (2,6 %) pacijenta u prvoj godini, a kod 6 (15,8 %) pacijenata godinu dana nakon plasiranja katetera. Postoji pozitivna korelacija duljine upotrebe tuneliranog katetera i javljanja infekcije (Tablica 2) ( $R=0,501$ ;  $p < 0,005$ ).

Svim pacijentima koji su imali kliničke parametere kater sepse je do nalaza antibiograma po protokolu uključena antibiotska sustavna terapija, uz „Antibiotik-lock“ soluciju stavljen u krake katetera. Infekcija povezana s ka-

teterom je dokazana pozitivnim hemokulturama uzetim iz oba kraka katetera i iz periferne vene, uz pozitivan nalaz vrha odstranjenog katetera. Samo jedna pacijentica je imala nazalnu kolonizaciju sa *Staphylococcus aureus*. Kod 3 (33%) pacijenta kao uzrok infekcije pronađeni su gram-pozitivni uzročnici, kod 5 (56%) pacijenata gram-negativni uzročnici, a kod 1(11%) pacijentice pronađena je polimikrobna flora.

Tablica 2.

*Izolirani uzročnici u hemokulturama*

| Uzročnik  | f (%)   |
|---|---------|
| <i>Staphylococcus epidermidis</i>   | 2 (22%) |
| <i>Staphylococcus aureus</i>  | 1 (11%) |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>   | 3 (33%) |
| <i>Serratiamarcescens</i>   | 1 (11%) |
| <i>Escherichiacoli</i>  | 1 (11%) |
| Polimikrobna flora<br>( <i>Pseudomonas aeruginosa</i><br><i>Enterococcus faecalis</i> ) | 1 (11%) |

Kod 7 (18,4%) pacijenata kateter je odstranjen i zamijenjen privremenim, a kod 2 (5,2%) pacijenta uspješno je primijenjena „Antibiotik-lock“ solucija u krake katetera. Antibiotska terapija je provedena po protokolu, u trajanju od 2 do 6 tjedana, ovisno o uzročnicima. Po završenom antibiotskom liječenju kontrolne hemokulture su bile sterilne. Jedna pacijentica je razvila teški oblik sepse praćen trombocitopenijom i letalnim ishodom zbog profuznog gastrointestinalnog krvarenja.

## RASPRAVA

Na Klinici za hemodijalizu KCU-a Sarajevo, u 2011. godini, na kroničnom programu liječenja hemodijalizama bilo je 250 pacijenata. Kao vaskularni pristup, kod 38 pacijenata upotrijebljen je tunelirani katetera, a kod ukupno 36 pacijenata upotrijebljen je privremeni kateter. ,odnosno 30% dijalizne populacije je imalo kateter kao vaskularni pristup za dijalizu.

Prema podacima US National Kidney Foundation (NKF) preporučuje se upotreba manje od 10% katetera kao pristup za dijalizu, jer oni predstavljaju najznačajniji faktor rizika razvoja infekcije i smrtnosti dijaliznih pacijenata. Prema podacima Renalnog registra UK u 2005. godini je 29% prevalent pacijenata imalo katetere (14) a prema podacima Renalnog registra BiH u 2009. godini 14,3% (314) pacijenata je imalo kateter kao vaskularni pristup. (15) Veliki procenat dijaliznih pacijenata sa kateterima 30% na našoj klinici se objašnjava životnom dobi pacijenata preko 65 godina starosti, i povećanjem broja dijabetičara na dijalizi.

Od ukupnog broja pacijenata, 9 (23 %) je razvilo infekciju udruženu s upotrebom tuneliranog katetera. Incidenca infekcije u našoj studiji bila je 3,5 slučajeva na 1000 kateter dana, što se podudara s podacima iz do

sada provedenih i objavljenih studija (4,10). Smanjenje incidence infekcija katetera objašnjavamo u odnosu na prethodne godine, boljom implementacijom mjera kod previjanja centralnog venskog katetera, što podrazumjeva odgovarajuću pripremu za previjanje i sam postupak previjanja, uz prisustvo dvije sestre što nije bila praksa prethodnih godina.

Kod samo 3 (7,8%) pacijenta infekcija se javila u prvih 12 mjeseci od dana plasiranja katetera, što predstavlja manji broj pacijenata u odnosu na studije drugih autora, dok je nakon godinu dana infekciju razvilo 6 (15,85 %) pacijenata (11).

Iako su rizični čimbenici za nastanak infekcije duljina upotrebe dijaliznog katetera, anamneza o ranijim infekcijama vezanim za kateter, diabetes mellitus, skorašnji kirurški zahvati, predoziranje željezom (hiperferitinemija), imunosupresija i hipoalbuminemija, u studiji provedenoj na našoj klinici nije postojala značajna razlika u praćenim parametrima kod pacijenata koji su razvili infekciju i kod onih koji nisu razvili infekciju. Ovo se može objasniti malim brojem pacijenata uključenim u našu studiju.

Postoji pozitivna korelacija između duljine upotrebe katetera i nastanka infekcije, što je predstavljeno i u drugim studijama (10, 11).

U odnosu na podatke iz literature koji se odnose na izolirane uzročnike infekcije tuneliranih katetera (12,13), u našoj su studiji kao uzročnici učestaliji bili gram-negativni mikroorganizmi, pa je inicijalna empirijska antibiotska terapija promijenjena.

Samo jedna pacijentica je razvila teški oblik sepse koji je imao letalan ishod.

## ZAKLJUČAK

S obzirom da je sve više pacijenata starije životne dobi, odnosno iznad 65 god. starosti, tunelirani centralni venski kateter je sve češći vaskularni pristup kod hemodijaliziranih pacijenata i u našoj dijaliznoj populaciji je bio predstavljen s 15,2%.

Implementacija odgovarajućih mjera i procedura prilikom previjanja katetera u našoj studiji je utjecala na smanjenje infekcije tuneliranih katetera što može predstavljati jedan od čimbenika povećanog morbiditeta i mortaliteta dijaliziranih pacijenata.

## LITERATURA

1. Taylor G, Gravel D, Johnston L, et al. Incidence of bloodstream infection in multicenter inception cohorts of hemodialysis patients. *Am J Infect Control* 2004; 32:155-60.
2. Jaber BL. Bacterial infections in hemodialysis patients: pathogenesis and prevention. *Kidney Int* 2005; 67: 2508-19.
3. Pastan S, Soucie JM, McLellan WM. Vascular access and increased risk of death among hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 62: 620-6.
4. Allon M. Dialysis catheter related bacteremia, treatment and prophylaxis. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 779-91.
5. Allon M. Impact of dialysis dose and membrane on infection/related hospitalization and death: result of HEMO Study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1863-70.
6. Mitchell D, Krishnassami Z, Allon M. Catheter related bacteraemia in hemodialysis patients with HIV infection. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 3185.
7. Strzjewski ME, Sycych LA, Benjamin DK Jr, et al. Use of vancomycin of first generation cephalosporins for treatment of hemodialysis/dependent patients with methicillin/susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Bil Infect Dis* 2007; 44: 190-3.
8. Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009. Update by Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 1-12.
9. Vardhan A, Davies J, Daryanani I, et al. Treatment of haemodialysis catheter-related infections. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1149-50.
10. Katneni R, Hedayati S. Central venous catheter-related bacteremia in chronic hemodialysis patients: epidemiology and evidence-based management. *Nature Clin Pract Nephrol*, 2007; 3: 256-6.
11. Lee T, Barker J, Allon M. Tunneled catheters in hemodialysis patients, reason and subsequent outcomes. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 501-8.
12. Beathard GA. Management of bacteremia associated with tunneled-cuffed hemodialysis catheters. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1045-9.
13. Cheesbrough JS, Finch RG, Burden RP. A prospective study of mechanisms of infection associated with hemodialysis catheters. *J Infect Dis* 1996; 7: 523-35.
14. Resić H, Mešić E. Nadomještanje bubrežne funkcije u BiH, Registar BiH 2011, str. 52-7.
15. Fluck RJ. Vascular access survey on behalf of the renal association and kidney research UK Registry, 2006.



## SUMMARY

### TUNNELED CATHETER INFECTIONS IN PATIENTS ON HEMODIALYSIS - ONE CENTER EXPERIENCE

AJANOVIĆ S., RESIĆ H., KUKAVICA N., ČORIĆ A., MAŠNIĆ F., BEĆIRAGIĆ A.

Clinic for Hemodialysis, Clinical Center University of Sarajevo, Sarajevo, Bosni and Herzegovina

**Introduction:** Central venous catheters in hemodialysis patients can be used as vascular access for hemodialysis. At our clinic, our doctors use temporary and tunneled catheters for hemodialysis treatment. The presence of the catheter, increases the risk of bacteremia in hemodialysis patients. Risk factors are nasal colonization with *Staphylococcus aureus*, prolonged use of catheters, previous bacteremia, an over dose of iron, low hemoglobin, low albumins, diabetes mellitus, and surgical procedures. The aim of this study was prevention of catheter sepsis and timely disclosures of existing and effective cures.

**Patients and methods:** Thirty-eight patients with tunneled catheters as vascular access for hemodialysis were included into the study. The study was conducted between January 1, 2011 and January 3, 2012. Out of 38 patients, 60% (23) were male and 40% (15) were female, while the average age was  $67.48 \pm 13.9$  years. The duration of hemodialysis treatment was  $108.9 \pm 16.54$  months.

**Results:** Over the study period, 9 patients developed bacteremia associated with the use of catheter as a vascular approach. The incidence of infection in our study was 3.5 cases per 1000 catheter days. Two patients (5.2%) developed an infection in the first three months after the day of catheter placement, and the remaining 6 (15.8%) patients after one year of the use of catheter as a vascular approach. Regarding the causes of infection, in 3 (33%) patients these were gram-positive pathogens, in 5 (56%) patients gram-negative pathogens, and in one (11%) patient it was polymicrobe flora. According to the protocol and pending the outcome of susceptibility testing (antibiogram), all the patients were prescribed with antibiotic treatment therapy. In 7 (75%) patients tunneled catheter was removed and replaced with temporary catheters for hemodialysis treatment.

In 2 (25%) patients, antibiotic-lock solution was injected into the catheter. There were no significant differences ( $p < 0.05$ ) in age, duration of dialysis treatment, hemoglobin levels, iron, transferrin saturation, ferritin and albumin in patients without infection and those who developed an infection. Only one patient has had a nasal colonization with *Staphylococcus aureus*. One patient developed severe thrombocytopenia, followed by sepsis and a lethal outcome due to heavy gastrointestinal bleeding. **Conclusion:** tunneled venous catheter is the increasingly common vascular access with the hemodialytic patients, but it is also a common cause of infection. Proper care and use of catheters, making the unique protocols of care and treatment algorithm occupy a significant place in each hemodialysis center. Our goal is to prevent the catheter sepsis, and to promptly detect the existing and a fast treatment of the same.

**Key words:** hemodialysis, central venous catheter for hemodialysis, antibiotic lock solution.

## ZAVRŠNI STADIJ ZATAJENJA BUBREGA U STARIJIH OSOBA

PETAR KES, NIKOLINA BAŠIĆ JUKIĆ, IVANA JURIĆ I BRUNA BRUNETTA GAVRANIĆ

Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju, Klinika za unutarnje bolesti,  
Klinički bolnički centar Zagreb, Hrvatska

Između pojedinih zemalja postoje velike razlike u kvaliteti i dostupnosti različitih oblika bubrežne nadomjesne terapije za osobe starije životne dobi. Razlike ovise o postupku liječenja, ekonomskim izvorima, raspoređenosti centara za skrb nad bubrežnim bolesnicima, broju specijalista i razini stručnosti bolnica i liječnika. Nadomještanje bubrežne funkcije u starijih osoba zahtijeva procjenu medicinskih, psiholoških, motoričkih i socijalnih faktora kako bi se odredio optimalan način liječenja. Postupak procjene mora biti standardiziran kako bi se osigurala objektivnost. Kronološka dob ima mnogo manje značenje od pridruženih bolesti. Izbor između hemodijalize i kontinuirane ambulatorne peritonejske dijalize uglavnom ovisi o tome kojoj od metoda bolesnik i lokalni centar za dijalizu daju prednost. Bolesnici sa zdravijim srčano-krvožilnim sustavom općenito su prikladniji za liječenje hemodijalizom. U svih bolesnika hemoglobin treba održavati u rasponu od 100 do 120 g/L. Srčanim bolesnicima treba osigurati dijagnostičku obradu i liječenje, bez obzira da li se radi o konzervativnim ili agerivnijim kardio-kirurškim zahvatima. U bolesnika koji su stariji od 65 godina i odabranih bolesnika starijih od 70 godina koji nemaju kontraindikaciju, treba napraviti transplantaciju bubrega. Ograničavajući čimbenik u liječenju svih onih koji bi mogli imati korist od ovog oblika liječenja je trajni nedostatak bubrega prikladnih za transplantaciju. Presađivanje bubrega ima pozitivne učinke kako na preživljenje tako i na kvalitetu života za odabrane primatelje do 70-te godine života i starije. Imunosupresija treba biti umjerena.

**Ključne riječi:** starija dob, kronično zatajenje bubrega, uremija, dijaliza, transplantacija bubrega

**Adresa za dopisivanje:** Prof. dr. sc. Petar Kes  
Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju  
Klinika za unutarnje bolesti  
Klinički bolnički centar Zagreb  
Kišpatičeva 12  
10000 Zagreb  
e-mail: kespetar@net.hr

### UVOD

Završni stadij kroničnog zatajenja bubrega ili uremija je u razvijenim zemljama uglavnom bolest osoba starije dobi. U uobičajenoj nefrološkoj literaturi «starijim» se smatra svaki bolesnik iznad 65 godina. Danas se sve veća pozornost pridaje liječenju osamdesetogodišnjaka i starijih s kroničnim zatajenjem bubrega (KZB).

Procjenjuje se da je 1900. godine samo 4% populacije zapadne Europe i Sjedinjenih Američkih Država (SAD) bilo starije od 65 godina. Očekuje se da će za 20 godina 8,3% (58 milijuna) europske i 6,7% (24 milijuna) sjevernoameričke populacije biti starije od 75 godina. U Aziji će 2020. g. biti 134 milijuna ljudi starijih od 75 godina. Broj muškaraca i žena je približno jednak do 65. godine, no iznad te dobi smrtnost muškaraca je veća sa stopom koja doseže 8 žena na jednog muškarca do 100. godine života. Činjenica je da su mnogi uzroci KZB mnogo češći u muškaraca nego u žena, no ipak među starijim bolesnicima sa zatajenjem bubrega prevladavaju žene. Za procjenu smrtnosti u svim dobnim skupinama potrebno je provesti usporedbu sa skupinama zdravih pojedinaca odgovarajuće dobi. U osoba s navršениh 75 godina života

dijaliza povećava rizik od smrti manje od tri puta, dok je isti rizik u dobi od 45 godina čak 20 puta veći od očekivanog za tu dob (1).

U ovom radu detaljno su opisana obilježja završnog stadija kroničnog zatajenja bubrega i navedene mogućnosti liječenja u osoba starije životne dobi.

### ZAVRŠNI STADIJ KRONIČNOG ZATAJENJA BUBREGA U TREĆOJ DOBI

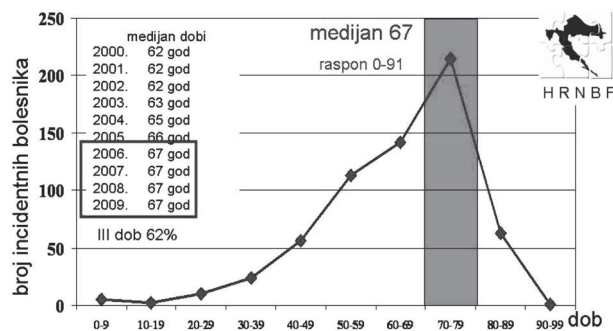
Stariji bolesnici s uremijom su proteklih desetljeća rijetko bili kandidati za nadomještanje bubrežne funkcije i to uglavnom zbog nedostatka mjesta u centrima za hemodijalizu u 1960-im i 1970-im godinama prošlog stoljeća. Većina liječnika je smatrala da stariji bolesnici ne bi mogli podnijeti hemodijalizu (HD). Ovakav negativan stav u odnosu na liječenje starijih bolesnika dijalizom danas prevladan u gotovo svim industrijski razvijenim zemljama. U nerazvijenim zemljama i zemljama u razvoju stavovi su različiti, a nije rijetko da liječenje dijalizom, a posebno transplantacija bubrega, nije dostupno starijim bolesnicima.



Incidenција odraslih bolesnika s KZB (stadiji 1 do 4) i posebno uremijom (stadij 5) raste proporcionalno s dobi, a i do 10 puta je veća u 75 godini nego između 15 i 45 godine života (2). Prosječna dob bolesnika u gotovo svim razvijenim zemljama se kreće između 60 i 65 godina (slika 1). Sve starija dob bolesnika rezultat je boljih mogućnosti liječenja kroničnih bubrežnih, ali i drugih bolesnika, napredovanja kirurške tehnike, kao i tehničkih poboljšanja u dijalizi do kojih je došlo posljednjih 20 godina. Povećane su mogućnosti liječenja i tehnička su poboljšanja omogućila bolje podnošenje dijalize i manju smrtnost (3).

U SAD-u zabilježen je nagli porast broja starijih bolesnika s uremijom kojima se nadomješta funkciju bubrega. Do 1985. godine je 36% bolesnika s KZB u SAD bilo starije od 65 godina (4), do kraja stoljeća broj bolesnika se bitno povećao (51% bolesnika bilo je starije od 65, a 23% bolesnika starije od 75 godina) (5). Najveći porast broja bolesnika bio je u 1980-im godinama (4), ali u SAD i Europi (6) stariji još uvijek predstavljaju populaciju bolesnika s KZB koja se najbrže povećava. Između 1995. i 1999. godine incidencija američkih bolesnika u dobi između 65 i 75 godina je porasla za 8,2%, a onih iznad 75 godina za 12,5 % u usporedbi s a 5%-tnim porastom incidencije za mlađe bolesnike, a slična je situacija i u Europi (7).

Postoje naznake da se srednja dob bolesnika koji započinju s nadomještanjem bubrežne funkcije stabilizira. Najveći udio u ukupnoj incidenciji bolesnika ima skupina stara između 65 i 70 godina, a u ukupnoj prevalenciji bolesnika između 60 i 65 godina. U Japanu čija je populacija starija od bilo koje europske populacije, a dijaliza je lako dostupna, u 1999. godini prosječna dob bolesnika bila je između 65 i 70 godina (8). Predviđanja da će se u SAD 2010 godine nadomještati bubrežnu funkciju u oko 700,000 bolesnika, kao i da će godišnja incidencija biti 129,000 bolesnika, pokazala su se točnim (9, 10).



Slika 1. Prosječna dob bolesnika koji započinju s nadomještanjem bubrežne funkcije u Hrvatskoj (Registar HDNDT, 2010. god.) Bolesnici koji su započeli s nadomještanjem bubrežne funkcije tijekom 2010. godine imali su medijan dobi 67 godina (rasponom od 0 do 91 god.). Najveća je skupina bolesnika bila u dobi između 70 i 79 god. Čak 62% bolesnika koji započinju s nadomještanjem bubrežne funkcije su stariji od 65 god.. Dob incidentnih bolesnika je rasla do 2005. god., a 2006. se

stabilizirala na 67 god. (medijan). U Hrvatskoj nema dobnog ograničenja za nadomještanje bubrežne funkcije. Među osobama kojima se nadomješta funkcija bubrega ima 1 onih koji su stariji od 90 god.

## TREBA LI LIJEČITI STARIJE OSOBE SA ZAVRŠNIM STADIJEM KRONIČNOG ZATAJENJA BUBREGA?

Stariji bolesnici su dodatno opterećeni pridruženim bolestima koje u nekim slučajevima mogu biti od presudnog značenja. Na tjelesne probleme nadovezuje se i demencija kojom je zahvaćeno sve više osoba starije dobi, a osobito starijih od 80 god. Stariji bolesnici se sporije prilagođavaju režimu dijalize, osjetljiviji su na promjene volumena tjelesne tekućine, više vremena provode u bolnicama, imaju veću smrtnost zbog infekcija i srčano-krvožilnih bolesti, a neizbježno je i kraće vrijeme preživljenja u odnosu na mlađe bolesnike. Troškovi liječenja po bolesniku su veći nego za mlađe bolesnike (11). Gotovo svi nefrolozi prihvaćaju stav da neki stariji bolesnici nisu prikladni za nadomještanje bubrežne funkcije. Liječenje starijih bolesnika s KZB je danas nedvojbeno poboljšano kada se uspoređi s nedavom prošlosti. Samo kronološka dob sigurno nije razlog da se bolesniku onemogućuje liječenje dijalizom ili presađivanjem bubrega. Međutim, u praksi se starijim bolesnicima često uskraćuju mnogi postupci koji mogu spasiti život, a dijaliza je samo jedan od njih (12). Budući da je nemoguće bolesniku uskratiti liječenje samo na temelju kronološke dobi, ponekad se koristi koncept „biološke dobi“ (koliko se mladim ili starim bolesnik doima u odnosu na svoju kronološku dob). Za razliku od psihometrije i nekih fizikalnih pokazatelja koji su mjerljivi, čini se da je ovaj način prosudbe u najboljem slučaju subjektivan, a u najgorem slučaju proizvoljan. Neki pokazatelji kao što su rasa, spol, teške bolesti krvnih žila i šećerna bolest u starijih ljudi se neizbježno povezuju s lošom prognozom, kao što je slučaj i s dobi. U vrijeme prve procjene, mogućnost preživljenja i rehabilitacije je pod snažnim utjecajem ovih pridruženih stanja, osobito šećerne bolesti i bolesti srčano-krvožilnog sustava (13-15). U preživljenju bolesnika presudnu važnost, čak možda i više nego biološka dob mogu imati čimbenici kao što su socijalna i psihološka potpora (16).

Osim najočitijih slučajeva „neliječivog“ zatajenja bubrega, nemoguće je dati jasne preporuke koje bolesnike ne treba uzeti u obzir za liječenje (17). Danas u gotovo svim zemljama razvijenog svijeta još uvijek prevladava javno ili prikriveno diskriminiranje starijih osoba prilikom odlučivanja o njihovom liječenju (18). Pokazalo se da je i u SAD prisutna diskriminacija s obzirom na dob (12), te da se prakticira opravdano, ali ponekad i neopravdano isključivanje starijih iz postupka liječenja.

## UZROCI KRONIČNOG ZATAJENJA BUBREGA

Uzroci KZB u starijih osoba znatno se razlikuju od uzroka koji su karakteristični za mlađu populaciju (19). Najčešći poremećaji koji dovode do bubrežnog zatajenja u starijoj dobi su bolesti krvnih žila uslijed hipertenzije (nefroskleroza), šećerna bolest i opstruktivna uropatija, a u oko 30% bolesnika nije moguće utvrditi pravi uzrok kronične bolesti bubrega.

Bolesti krvnih žila, osobito bubrežnih arterija su prisutne u 15% do 20% bolesnika s KZB, osobito starijih od 60 god. (20). Proširena ateroskleroza je uobičajena pojava u starijih, a bolest bubrežnih arterija se može smatrati uzrokom zatajenja ili čimbenikom koji pridonosi njegovom nastanku u svih bolesnika u kojih su nađeni bubrezi nejednake veličine, bolest perifernih arterija ili ateroskleroza aorte. U gotovo svih starijih bolesnika s nejasnim uzrokom bubrežnog zatajenja, vrijedi pokušati naći stenozu bubrežnih arterija (radi se o izlječivom uzroku zatajenja bubrega).

U starijih muškaraca veliko značenje ima hipertrofija prostate s posljedičnom opstrukcijom. Ne bi se smjelo dopustiti da ta bolest dovede do KZB. Ovo stanje se vrlo često prepoznaje tek kada je kasno, uglavnom jer je u najvećem broju slučajeva vodeći simptom poliurija, a ne kao što bi se očekivalo, oligurija. Međutim, čak i u bolesnika s uremijom, uključujući i one koji zahtijevaju dijalizu, kateterizacija u kombinaciji s transuretralnom resekcijom može biti korisna i ponekad dovesti do oporavka funkcije bubrega.

Slijedeći problem koji je vrijedno istaknuti u starijih ljudi je amiloidoza. Pojavnost primarne amiloidoze raste s dobi. Primarna amiloidoza je jedan od tri najčešća uzroka nefrotskog sindroma u starijih osoba. Osim starije životne dobi, klinički znaci koji bi trebali potaknuti sumnju na amiloidozu su povišeni arterijski tlak i potkožna krvarenja, (najčešće su izražena oko očiju). Za ovu skupinu bolesnika su karakteristične su i bolesti srca, a uobičajena je i iznenadna smrt zbog srčanog zatajenja prije nego se stigne razviti završni stadij bubrežnog zatajenja (21).

## KOMPLIKACIJE U STARIJIM BOLESNIKAMA SA ZAVRŠNIM STADIJEM KRONIČNOG ZATAJENJA BUBREGA

### SRČANO-KRVOŽILNA BOLEST

Srčano-krvožilna bolest je najveći pojedinačni problem u bolesnika s KZB (22,23), a učestalost mu raste s dobi. Hipertenzija je nedvojbeno jedan od najvažnijih čimbenika rizika povezanih s dobi. Poznata je veza sistoličke hipertenzije s hipertrofijom lijeve klijetke (HLK), koja se pak povezuje s aritmijama, infarktoma i iznenadnom

smrti (24,25). Anemija je također važna u nastanku HLK, a može se ispraviti davanjem eritropoetina (hemoglobin treba održavati između 100 i 120 g/L) (26,27).

Dobra kontrola hipertenzije u starijih osoba je od ključne važnosti. Jedna od metoda koje se mogu primijeniti u kontroli hipertenzije je umjereno ograničenje unosa soli na 5 g/24 sata. Loša strana ove metode je sklonost starijih bolesnika iscrpljenju zaliha soli prije nego su započeli s liječenjem dijalizom, a uz to se mnogi od njih ne pridržavaju preporuka za ograničenje unosa. U liječenju arterijske hipertenzija prednost treba dati blokatorima kalcija. Vrlo čest i velik problem u starijih bolesnika s KZB je loše podnošenje HD zbog nestabilnog krvotoka, što je posljedica loše srčane funkcije uslijed dilatativne ishemijske kardiomiopatije (28). Bolesti perifernih arterija su također čest problem u starijih bolesnika s KZB. Ti su bolesnici podložni nastanku ishemičnih promjena na nogama, osobito ako se radi o bolesnicima sa šećernom bolesti.

### POTHRANJENOST

U zdravih starijih bolesnika je uobičajena atrofija crijevnih resica i crijevne sluznice što narušava normalan proces reapsorpcije. Starije osobe često prekomjerno unose ugljikohidrate, jer su meso i ribe znatno skuplje. Stariji bolesnici su često smeteni ili depresivni tako da se ne hrane redovito i pravilno. U nekim istraživanjima provedenim na starijim bolesnicima, više od polovine ih je bilo neishranjeno, a čak jedna trećina smrti među bolesnicima na hemodijalizi pripisuje se „kaheksiji“ (29). Pojam „smrt u stanju kaheksije“ je nespecifični klinički pojam kojim se označava smrt nastala kao posljedica uznapredovalog poremećaja kliničkog stanja bez jasno utvrđenog uzroka. Ova dijagnoza se češće koristi za starije bolesnike s tumorima, difuznim oblikom bolesti krvnih žila ili za bolesnike na dijalizi (30). Rizičnim čimbenicima za nastanak kaheksije smatraju se teška hipertenzija, difuzna bolest krvnih žila, kardiopatija, aktivna tuberkuloza, teški oblici infekcija mokraćnog sustava, ciroza jetre, bolesti vezivnog tkiva, amiloidoza, šećerna bolest, psihoza, epilepsija i kronična plućna bolest. Sama dob nije pridruženi rizični čimbenik za nastanak kaheksije, što je pokazalo istraživanje *Netherlands Cooperative Study* (31) prema kojem je relativni rizik za bolesnike starije od 65 god. bio samo 1,8 u usporedbi s mlađim bolesnicima. Dob kao rizični čimbenik per se nije odrednica kojom se definira pothranjenost (30).

Rane znakove pothranjenosti nije uvijek lako prepoznati. Nagli gubitak tjelesne težine uz dokazanu prisutnost neke pridružene bolesti je najbolji pokazatelj prijetućeg poremećaja ishranjenosti. Objavljene su kliničke smjernice za procjenu ishranjenosti i pravilnu ishranu (32). Od rutinskih laboratorijskih pretraga najmoćniji nezavisni čimbenik koji može poslužiti kao pokazatelj smrtnosti je smanjenje razine serumskih albumina (31),

no ovisi o metodi pretrage, te je potrebno utvrditi referentne vrijednosti na lokalnoj razini. Kada razina serumskih albumina padne između 35 i 40 g/L udvostručuje se relativni rizik od smrti, a kada padne na 30 do 35 g/L rizik od smrti je pet puta veći. Niska razina kreatinina u plazmi je pokazatelj male mišićne mase i loše prognoze.

Dijetnim režimom unosa bjelančevina od 1 g/kg/dan s najmanje 6,3 g esencijalnih aminokiselina trebao bi se u starijih bolesnika na hemodijalizi spriječiti nastanak pothranjenosti. Standardnom dijetom za starije bolesnike na dijalizi treba osigurati najmanje 35 kCal/kg t.t./24 sata i unos bjelančevina od 1 g/kg t.t./24 sata, od čega bi 70% do 75% trebale biti bjelančevine visoke biološke vrijednosti. Osim toga, uz dovoljnu količinu tekućine potreban je unos piridoksina (10 mg/24 sata), folne kiseline (1 mg/24 sata) i 1,25(OH)<sub>2</sub>-vitamina D<sub>3</sub> (0,25-0,75 µg/24 sata) kako bi se spriječilo povećanje tjelesne težine više od 5% između dijaliza.

Ako unatoč ovakvoj dijeti ipak dođe do pothranjenosti, moguće je bolesnike liječiti intravenoznom prehranom (masti, aminokiseline i ugljikohidrati) za vrijeme HD. Intravenozna prehrana može se sastojati od 500 ml 50% dekstroze, 500 ml 8,5% aminokiselina i 200 ml 20% lipida koje bolesnik dobija u infuziji kroz 3 do 4 sata tijekom HD (33).

## NEUROPSIHIJATRIJSKI POREMEĆAJI I PSIHOLOŠKI PROBLEMI

Demencija je sve češća pojava u starijoj životnoj dobi, a pogađa jednu od dvije žena i jednog od tri muškarca u populaciji starijih od 85 godina. Razvoj demencije u jednog dijela bolesnika na dijalizi je neizbježan. Nema podataka o povećanoj učestalosti Alzheimerove bolesti u bolesnika s uremijom ili u bolesnika na dijalizi. Bolesnika s izrazitim intelektualnim propadanjem je potrebno detaljno obraditi zbog opasnosti od postojanja „tihog“ subduralnog hematoma koji je mogao nastati, ili se od ranije postojeći hematom mogao pogoršati, zbog uobičajene primjene heparina na HD. Epizode moždanih udara ili intracerebralnog krvarenja su glavni uzrok smrti među starijim bolesnicima na hemodijalizi. Ukoliko ovakav događaj nema fatalni ishod za bolesnika i on se oporavi, preporuča se nastaviti s niskim dozama heparina, ili prebaciti bolesnika na metodu kontinuirane ambulatorne peritonejske dijalize (KAPD) ukoliko je to moguće s obzirom na stanje bolesnika. U ovakvih bolesnika može biti koristan i nisko-molekularni heparin.

Depresija koja je česta u zdravih ljudi starije životne dobi, još je češća i izraženija u bolesnika s KZB što se osobito odnosi na bolesnike koji su dugo vremena na HD. Zajedno s drugim čimbenicima rizika, depresija je čest uzrok smrti starijih bolesnika na dijalizi, s osobitim naglaskom na samoubojstvo koje je znatno češći uzrok smrti među starijim nego među mlađim bolesnicima na

dijalizi (34). Ovakvo stanje može nastati ili se pogoršati kao posljedica gubitka socijalne uloge pojedinca, smanjene mogućnosti kretanja izvan doma, siromaštva, tjeskobe ili kao posljedica reakcije na samo liječenje. Svi gore navedeni problemi dodatno se pogoršavaju ukoliko se razvijaju komplikacije, osobito s krvožilnim pristupom. Zanimljivo je da dio starijih bolesnika s KZB može osjećati da ih njihova potreba za odlaskom u bolnicu čini „zaposlenima“ te im na taj način daje novu ulogu u životu. Mnogi od njih se osjećaju sigurnije pod nadzorom medicinskog tima, tako da dijalizu smatraju nekom vrstom društvene organizacije.

Društvena potpora također može predstavljati značajan problem. Čak i starije osobe dobrog zdravlja često nailaze na probleme, osobito one koji se odnose na okolinu, a kada se radi o starijoj osobi s bubrežnim zatajenjem ovi problemi mogu postati dominantni. Neki bolesnici su u stanju dobro se nositi s vlastitim problemima, ali imaju bračnog partnera s narušenim zdravljem, tegobama s pokretnošću ili tegobama mentalnog karaktera.

## KOŠTANA BOLEST

Starenje je samo po sebi povezano s promjenama metabolizma kalcija, fosfata i kosti. Smanjena apsorpcija kalcija dovodi do smanjenja njegove razine u plazmi što zajedno s povećanom razinom fosfata potiče oslobađanje paratireoidnog hormona. U starijih bolesnika također se javlja osteopenija i smanjenje volumena trabekularne kosti što je osobito naglašeno u postmenopausalnih žena i muškaraca starijih od 65 god. Neuravnotežena prehrana, smanjena tjelesna aktivnost i smanjeno izlaganje sunčevom svjetlu dodatno pogoršavaju stanje (35). Profilaksa i liječenje koštane bolesti u starijih bolesnika ne razlikuje se od istoga u mlađih bolesnika. Od velike važnosti u liječenju osteodistrofije su i unos bjelančevina koji ne bi trebao biti manji od 1 g/kg t.t./24 sata, umjerena tjelesna aktivnost kao što je hodanje te pasivna rehabilitacija mišićno koštanog sustava za tjelesno neaktivne bolesnike.

## REUMATSKE TEGOBE

Snažan čimbenik rizika za razvoj amiloidoze na dijalizi je životna dob, ali i vrijeme trajanja dijalize i vrsta dijalizne membrane. Općenito, ovaj poremećaj se najprije očituje na periartikularnim strukturama. Iako za sada ne postoje podaci o stopama prevalencije u starijim populacijama, činjenica je da većina starijih ne preživi 5 do 7 godina ili više na HD što je vrijeme potrebno da se razvije amiloidoza (36). Postoji nada da će razvoj nove tehnologije za dijalizu omogućiti zaista učinkovitu kontrolu koncentracije beta2-mikroglobulina u plazmi. Najvažniji učinak reumatskih bolesti na dijalizu odnosi se na pokretnost i spretnost bolesnika. Mnogi stariji bolesnici



zbog promjena na zglobovima ruku imaju poteškoće s finim pokretima što im onemogućava samostalno provođenje KAPD (37).

## DIJALIZA U STARIJIH OSOBA

### HEMODIJALIZA

Zbog nemogućnosti provođenja dijalize kod kuće bilo zbog nemoći ili nedostatka podrške, za većina starijih bolesnika dijalizira se u centrima za dijalizu. Tako je u SAD-u 1999. g. 88% bolesnika u dobi od 65-74 god. bilo na dijalizi, od čega 80% na HD i 8% na KAPD-u. Stariji od 75 god. su u 98,4% slučajeva bili na dijalizi, a od tog broja 4,7% bolesnika bilo ne na KAPD (5), a manje od 1% bilo ih je na kućnoj HD. Slična situacija postoji danas u Hrvatskoj (38) i u Europi (39) (slika 2).

*Tehnički problemi* na HD. Većina bolesnika starijih od 65 god. koji su na bolničkoj HD imaju visoku učestalost nuspojava: hipotenzija tijekom HD, hipoksemija, aritmije, kronična pothranjenost, neodgovarajuća dijaliziranost, amiloidoza, povećana incidencija infekcija, krvarenja iz probavnog sustava, depresija i subduralni hematomi.

*Krvožilni pristup.* U starijih bolesnika bolest perifernih arterija može biti teška, vene nježne, a oblikovanje arterio-venske fistule (AVF) otežano što sve može dovesti do tromboze. Mnogi smatraju da komplikacije krvožilnog pristupa za HD u starijih više nisu glavni problem s obzirom na napredak u formiranju AVF u kubitalnom području u odnosu na fistule u području ručnog zgloba koje se primjenjuju sve rjeđe. Rezultati su usporedivi s onim u mlađih bolesnika. Neki od autora su objavili podatak da je AVF bilo moguće formirati u samo 25% do 30% od 119 bolesnika u dobi od 63 god., te da su fistule u bolesnika starijih od 65 god. trajale najviše godinu dana (40). Gore-Tex arteriovenski usadci su kratkog vijeka u starijih bolesnika, a najčešća komplikacija je zgrušavanje (41).

*Komplikacije tijekom postupka HD.* *Aritmije* su vrlo česta pojava u starijih bolesnika za vrijeme HD zbog brojnih metastatskih kalcifikacija, infiltracija amiloidom, koronarne bolesti srca, HLK i hipertenzije (24). Svemu ovome pridonose i hipokalijemija, acidoza i hipoksemija koje se mogu razviti za vrijeme HD (42). Još je veća učestalost aritmija u starijih bolesnika koji se liječe digitalisom koji je stoga preporučljivo izbjegavati. Srčano-krvožilni poremećaji za vrijeme dijalize u starijih bolesnika pojavljuju se u 20% do 30% bolesnika. U tim slučajevima epizode tranzitornih ishemijskih ataka (TIA) nisu neobična pojava. Zbog ateroskleroze i rigidnog žilnog stabla koji interferiraju s mogućnošću prilagodbe žilnog sustava smanjenju volumena, srčano-krvožilna nestabilnost je još češća pojava (43). Tome pridonose poremećaj autonomnog živčanog sustava, smanjena srčana rezerva i hipotenzije nakon obroka. Ovakve epizode hipotenzije moguće je izbjeći održavanjem razine Hb>100 g/L i albu-

mina>40 g/L, pažljivim određivanjem „suhe“ tjelesne težine, smanjenjem ultrafiltracije, izbjegavanjem lijekova s vazodilatacijskim djelovanjem u predijalitičkom razdoblju i izbjegavanjem hrane neposredno prije ili za vrijeme dijalize. Naizmjenična primjena izolirane ultrafiltracije i dijalize uz primjenu bikarbonatne dijalizne otopine može biti korisna. Stanje nekih bolesnika se poboljša ako se koristi dijalizna otopina s visokom koncentracijom Na (>140 mmol/L). *Angina* je relativno česta pojava tijekom HD u starijih bolesnika, a stanje se može pogoršati zbog anemije, HLK i pojačanog stvaranja slobodnih radikala na dijalizi. *Krvarenja iz probavnog sustava* karakteristična su za stariju dob zbog visoke učestalosti divertikuloze i karcinoma, angiodisplazije i u nekim slučajevima zbog uzimanja nesteroidnih protuupalnih lijekova (44).



Slika 2. Kronična hemodijaliza u starijem bolesniku  
Do 1980 god. postojalo je dobno ograničenje od 50 god. za prijam bolesnika na kroničnu hemodijalizu, a danas tom metodom u Hrvatskoj uspješno liječimo i bolesnike koji su stariji od 80 god.

### PERITONEJSKA DIJALIZA

Peritonejska dijaliza (PD) snažno se zagovara kao idealna metoda liječenja uremije u starijih bolesnika, no čak i danas je svega 15% starijih europskih i 12% američkih bolesnika bolesnika liječi tom metodom (45-47).

*Među prednostima* PD su smanjenje učestalosti srčano-krvožilne nestabilnosti i aritmija, znatno bolje uklanjanje beta2-mikroglobulina, nema potrebe za trajnim krvožilnim pristupom, bolja je kontrola sindroma disekvilibracija, bolje uklanjanje molekula srednje veličine i paratireoidnog hormona, te dulje očuvanje preostale bubrežne funkcije (45) (tablica 1). Kao prednosti KAPD u odnosu na HD navode se i bolja kvaliteta života, manje pridruženih bolesti i stresa povezanog sa samim postupkom liječenja i stabilnije ponašanje bolesnika. Kao nedostaci se navode poteškoće na koje nailaze bolesnici s artritičnim promjenama, lošim vidom, hemiplegijom, demencijom ili depresijom, te bolesnici s nedovoljnom socijalnom pot-

porom koji se zbog svojeg stanja susreću s teško savladivim preprekama pri izvođenju postupka KAPD. Automatizirana peritonejska dijaliza (APD) u jednom od svojih nekoliko oblika bi mogla ovu metodu liječenja učiniti široko dostupnom većem broju bolesnika, no mnogi bolesnici ne mogu samostalno provoditi postupak KAPD te im je neophodna pomoć nekoga iz obitelji ili izvan nje. Kontraindikacije za započinjanje liječenja KAPD-om su za starije bolesnike iste kao i za mlađe bolesnike. Hernije i prolaps maternice u blažem obliku, što su stanja gotovo uobičajena za stariju životnu dob, su jedine relativne kontraindikacije koje se, međutim, mogu riješiti kirurški prije početka liječenja peritonejskom dijalizom.

Tablica 1.

*Srčano-krvožilne pridružene bolesti u skupini incidentnih bolesnika koji su započeli s dijalizom*

|                               | Stariji od 65 godina sa specificiranom pridruženom bolešću |            |                                     |
|-------------------------------|--|------------|-------------------------------------|
|                               | Započinju s hemodijalizom                                  |            | Započinju s peritonejskom dijalizom |
| Hipertenzija                  | 74   |            |                                     |
| Kongestivno zatajenje srca    | 33   |            | 23                                  |
| Ishemijska bolest srca        | 24   | m 37, ž 14 | 19                                  |
| Raniji srčani infarkt         | 8  | m 14, ž 10 | 7                                   |
| Moždano-krvožilna bolest      | 8  |            | 6                                   |
| Bolest perifernih krvnih žila | 14   |            | 12                                  |

*Komplikacije u vezi provođenja PD u starijih osoba.* Peritonitis ima istu učestalost kao u mlađih osoba (46). Prema nekim istraživanjima u starijih bolesnika incidencija peritonitisa je bila čak manja (47). Za liječenje peritonitisa u starijih se preporuča netilmicin koji je manje otoksičan od drugih aminoglikozida, a koji se daje u kombinaciji s vankomicinom. Učestalost uklanjanja katetera je također jednaka u starijih i mlađih bolesnika na KAPD (47). Infekcije izlazišta i tunela nisu ništa češće u starijih u odnosu na mlađe bolesnike (0,43/godinu u starijih, u odnosu na 0,55/godinu u mlađih bolesnika), a vijek katetera je također podjednak (48). Broj dana provedenih u bolnici ne razlikuje se značajnije između mlađe i starije populacije bolesnika na peritonejskoj dijalizi. *Curenje dijalizata.* Zbog mlohavosti trbušne stijenke i male mišićne mase u starijih bolesnika curenje dijalizata je znatno učestalija pojava nego u mlađih bolesnika. Kako bi se izbjegla ova komplikacija kateter je moguće uvesti jedan ili 2 tjedna prije nego je to potrebno ili je moguće provoditi postupak HD putem privremenog katetera, a peritonejski kateter se koristiti tek nakon što u potpuno zaraste. *Nastanak hernije* je češća pojava u starijih bolesnika zbog smanjenog mišićnog tonusa. Zbog kifoze dolazi do proširenja ošita što pogoduje nastanku hijatalnih hernija koje su također češća pojava u ovoj dobnoj skupini. Najveća opasnost za bolesnike na KAPD-u je nedovoljna izdijaliziranost do čega može doći potpuno neprimjetno. Česta su pojava *divertikuloza* i *konstipacija*, a obje komplikacije su gotovo jedinstvena pojava u starijih bolesnika na dijalizi osobito u razvijenim zemljama u kojima

prevladava zapadnjački način ishrane, a mnogi bolesnici su skloni razvoju divertikulitisa, perforacije crijeva i fekalnog peritonitisa. Perforacija divertikula kolona može se očitovati prikrivenom kliničkom slikom s podmuklom boli u trbuhu praćenom povišenom temperaturom kao početnim simptomom. Ova komplikacija je vrlo ozbiljna i potrebno je indicirati laparotomiju čak i kad postoji samo sumnja na perforaciju kolona, prije nego se razvije jasna slika akutnog peritonitisa.

Mnogi stariji bolesnici pokazuju vrlo uzak „prozor“ tjelesne težine iznad kojeg se javlja *otežano disanje* ili čak plućni edem, a ispod kojeg se javlja *hipotenzija* u uspravnom položaju. Ovo je posljedica loše srčane funkcije i rigidnog žilnog stabla. Pomnim praćenjem dobivanja i gubljenja na tjelesnoj težini moguće je izbjeći ove komplikacije, koje ako se razviju uvelike mogu smanjiti kvalitetu bolesnikova života. Primjena CAPD-a može pogoršati *ishemiju donjih udova* u bolesnika s aterosklerozom femoroilijakalnih krvnih žila. Pritisak nastao djelovanjem dijalizne tekućine na krvne žile može poremetiti krvnu opskrbu već ionako ishemičnih udova. U nekih bolesnika javlja se nepodnošljiva *bol u ramenima i leđima* za vrijeme KAPD. Prethodna bolest diskova lumbalne kralježnice može se za vrijeme KAPD pogoršati, stoga se diskus hernija može smatrati relativnom kontraindikacijom ove metode. Bolovi u ramenima nastaju kao posljedica podražaja *n. phrenicus*. Bolovi za vrijeme istoka dijalizata javljaju se s jednakom učestalosti u starijih kao i u mlađih bolesnika. *Infekcije* su češće u starijih što je najvjerojatnije posljedica imunokompromitiranosti i pathranjenosti, a najčešće se radi o upali pluća i sepsi. Najčešće životno-ugrožavajuće infekcije su infekcije krvožilnog pristupa Gram-negativnim mikroorganizama iz crijeva ili mokraćno-spolnog sustava. Oportunističke infekcije su neuobičajen, ali ozbiljan problem. U slučaju preopterećenja željezom i liječenja deferioksaminom potrebno je isključiti infekciju *Yersinijom enterocoliticom*. Sepsa uzrokovane *Escherichiom coli* koja može imati fulminantan tijek u bolesnika na HD (49).

*Problemi prehrane.* PD nameće dodatni stres na ishranu budući da se svakodnevno dijalizatom izgubi 8 do 15 g biološki vrijednih bjelančevina, uglavnom albumina, a ta se količina može dodatno povećati za vrijeme epizoda peritonitisa. Nasuprot tome, svakodnevno se metabolizmom glukoze apsorbirane iz peritoneuma stvore zalihe energije u vrijednosti od 1500 kCal. Koncentracije serumskog albumina u odraslih bolesnika na KAPD-u uglavnom su niže od 40 g/L ili čak 30 g/L. Neophodno je osigurati odgovarajući unos biološki vrijednih bjelančevina što često podrazumijeva njihovu nadoknadu. U stanju pothranjenosti veća je vjerojatnost da se razviju i druge komplikacije KAPD-a. Peroralni pripravci željeza su uglavnom dovoljni bolesnicima na KAPD-u kao dodatak eritropoetinu, iako neki zagovaraju intermitentnu primjenu intravenoznih pripravaka željeza. Hiperlipidemija je čest nalaz kako u starijih tako i u mlađih bolesnika na KAPD-u.

*Depresija* je česta u starijih bolesnika na HD i PD, osobito ako postoji neznatno mala ili nikakva nada za „bijeg iz bolesti“ presađivanjem bubrega. Mnogi drugi čimbenici kao što su gubitak samostalnosti, učinci pridruženih bolesti, socijalna izolacija i loši ekonomski uvjeti, dodatno pogoršavaju stanje. Jedno veliko istraživanje u kojem je uspoređivan mentalni status i kvaliteta života bolesnika na PD u odnosu na one na HD pokazalo je da su rezultati u korist PD kao metode liječenja (50).

## ISHOD LIJEČENJA DIJALIZOM U STARIJIH BOLESNIKA

*Preživljenje.* Od velike su važnosti očekivano trajanje, ali i kvaliteta života. Treba uzeti u obzir i tehničke razloge koji mogu utjecati na rezultate liječenja i samo liječenje te time otežati svaku procjenu. Tako se prema US Renal Data System preporuča isključiti iz analize svakog bolesnika kod kojega se započne s programom liječenja dijalizom, a koji umre unutar prvih 90 dana liječenja. Mnogi bolesnici koji su u dobrom stanju dobiju presađak bubrega i više ne trebaju dijalizu (radi o vrlo malom udjelu bolesnika u skupini starijih od 65 god.). U mnogim zemljama bolesnici u lošem stanju jednostavno su izostavljeni iz liječenja dok bi ti isti bolesnici negdje drugdje nesumnjivo bili uključeni u liječenje. Sveukupno preživljenje starijih bolesnika na dijalizi značajno se poboljšalo tijekom 1980-ih, a taj trend je nastavljen tijekom 1990-ih i kasnije.

Danas je pozornost posebno usmjerena na sve veći broj bolesnika u dobi između 75 i 80 god. ili starijih u kojih je započeto liječenje dijalizom. Očekivano preživljenje tih bolesnika u dobi od osamdesetak godina mogla bi biti 5 do 9 god. (ali to još nije potvrđeno). Broj izgubljenih godina života je mnogo manji u starijih nego u mlađih bolesnika, a neke populacije starijih bolesnika na bubrežnoj nadomjesnoj terapiji mogu dostići smrtnost jednaku smrtnosti kontrolne skupine starijih (51).

*Uzroci smrti u starijih bolesnika* na dijalizi ne razlikuju se bitno od onih u mlađih bolesnika, a dvije najveće skupine su srčano-krvožilne bolesti i infekcije. S početkom liječenja uremije udio starijih bolesnika sa srčano-krvožilnim bolestima se povećava (22,25). Porast relativnog rizika smrti od srčano-krvožilnih bolesti u starijih bolesnika je neznatan u usporedbi sa velikim porastom rizika u mlađih bolesnika. Fatalne infekcije su vjerojatno češće u starijih zbog promijenjenog imunološkog statusa iako je malo neizravnih dokaza za to. Zloćudne bolesti nisu velika opasnost za bolesnike koji ih nisu imali prije početka liječenja dijalizom.

*Stopa prijema u bolnicu* primaju se u bolnicu nešto češće nego mlađi (2,2 u odnosu na 1,9 puta godišnje), no pri svakom prijemu ostaju duže u bolnici (21,9 u odnosu na 17,3 dana; brojke su veće kada se radi o PD u usporedbi s HD) (52). Lamping i sur. (53) prateći 174 bolesnika

starija od 70 god. u Londonu, zabilježili su 2,2 prijema po bolesniku godišnje u prvoj godini dijalize i 1,8 u slijedećim godinama, s prosječnim boravkom u bolnici 9,5 dana. Kod još starijih bolesnika nije zabilježen duži boravak u bolnici kao niti češći prijemi u usporedbi sa onima u dobi od „samo“ 65 do 70 god.

*Kvaliteta života.* Rezultati istraživanja naglašavaju da bi podrška okoline i okruženje bolesnika, kao i odabir vrste liječenja mogli biti ključni čimbenici u određenju stupnja rehabilitacije. Ifudu i sur. (54) su pratili 104 bolesnika u dobi između 65 i 90 god., na programu u centru za dijalizu, od kojih su jedna trećina bili bolesnici sa šećernom bolešću, a 60% bolesnika bili su crnci. Svoje rezultate opisali su kao „žalosne“. Karnofsky score za cijelu skupinu iznosio je  $66 \pm 12$ , a 14 bolesnika bilo je ovisno o invalidskim kolicima. Zaključak autora je bio da „svega nekoliko starijih bolesnika sa šećernom bolešću i na dijalizi vodi donekle aktivan život izvan svojih domova“. Mushi i sur. (55) iz UK-a, izvijestili su da je 58 starijih bolesnika (>65 god.) 20% vremena očekivanog preživljenja provelo u bolnici.

## IZBOR OBLIKA DIJALIZE ZA STARIJE BOLESNIKE SA ZAVRŠNIM STADIJEM ZATAJENJA BUBREGA

Svi centri trebali bi nastojati pružiti cjelovit i uravnotežen program svojim bolesnicima, uključujući i starije, a to bi uključivalo i mogućnost izbora oblika liječenja i promjene oblika liječenja ukoliko se pokaže potrebnim ili poželjnim. Prema Kanadskom registru (56) relativni rizik od smrti niži je za bolesnike starije od 65 god. (0,65, CI 0,68-0,84) ne-dijabetičare na KAPD-u u usporedbi s bolesnicima na HD. Za dijabetičare je relativan rizik bio 0,88 (CI 0,73-1,06). Sve prednosti KAPD odnosile su se na prve 2 godine liječenja. Neka druga istraživanja pokazala su lošije rezultate za starije bolesnike koji su na KAPD nego za bolesnike na HD (57). Nedostaju prava prospektivna randomizirana istraživanja u kojima bi se uspoređivale PD i HD kao metode liječenja bolesnika s uremijom. Peritonejska dijaliza nedvojbeno ima prednost za bolesnike sa značajnom srčano-krvožilnom nestabilnošću. Nedostatak ove metode je u tome što su bolesnici s ishemijskom bolešću donjih udova, opsežnim operativnim zahvatima u području abdomena, divertikulitisom, tvrdokornim hernijama ili lošom društvenom potporom ipak bolje liječeni metodom HD u dijaliznim centrima. Za bolesnike koji su granično sposobni savladati tehniku izvođenja KAPD zbog narušenog tjelesnog ili mentalnog zdravlja, HD je nedvojbeno metoda izbora. Iskustva iz *North Thames* istraživanja kojom su prospektivno praćeni bolesnici na dijalizi stariji od 70 god. upućuju da nema razlike u preživljenju, stopi hospitalizacija i kvaliteti života starijih bolesnika na HD ili PD (58).



## POVLAČENJE STARIJIH BOLESNIKA S DIJALIZE

Problem povlačenja s liječenja bolesnika s uremijom postaje sve veći budući da je sve više slabih starijih bolesnika u kojih se započinje liječenje dijalizom. Isto tako oni koji su trenutno sposobni za takav način liječenja mogu relativno brzo postati nesposobni često uslijed demencije, ili ukoliko su svjesni svoga stanja, nesretni u toj mjeri da su skloni samoubojstvu. Vrlo je teško dobiti pouzdane statističke podatke o tome koliko je zaista velik problem samoubojstva, budući da namjerna nedovoljna dijaliza u nekim slučajevima bolesnika koji sami provode postupak može pospješiti umiranje zbog nekih drugih razloga. Namjerna samoubojstva oduvijek su bila češća pojava u populaciji bolesnika na dijalizi nago u općoj populaciji, no čine tek manje od 1% smrti na dijalizi.

Prestanak dijalize je drugi najčešći „uzrok“ smrti u starijih bolesnika na dijalizi nakon srčano-krvožilne bolesti u SAD-u, Kanadi i Australiji (59). Mogu se razlikovati dvije velike skupine bolesnika: prvu skupinu čine bolesnici koji su prisvjesni i sposobni u pravnom smislu. Međutim, mnogo je češći slučaj da će bolesnici na indirektan način signalizirati da je dijaliza za njih postala nepodnošljiva. Mogu se potajno ili čak otvoreno pokušati ubiti, no kasnije su obično zahvalni što su na vrijeme bili spriječeni od svog nauma. Pridružene no izlječive bolesti, socijalni problemi ili nedostatak psihološke ili obiteljske potpore može potaknuti u bolesnicima želju za prekidom liječenja i potrebno je aktivno djelovati kako bi ih se odvratilo od tog nauma. Drugi, možda još i teži problem pojavljuje se kada se bolesnik procijeni nesposobnim bilo u pravnom bilo u socijalnom smislu, što je najčešće slučaj s kada se radi o uznapredovalo demenciji. Ovo je vrlo osjetljivo područje za započeti s bilo kakvom procjenom, a pokušaj utvrđivanja bolesnikovih osjećaja je iznimno težak, a u konačnici i nemoguć. Unaprijed poznate upute su od velike pomoći u ovakvim situacijama i sve bolesnike, osobito one kod kojih je prepoznat rizik od povlačenja s liječenja trebalo bi potaknuti da naprave nešto takvo. U ovakvoj situaciji zahtjev za prestankom liječenja uglavnom dolazi od strane obitelji, skrbnika ili medicinskog osoblja i njegovatelja u centru. U potonjem slučaju, obitelj se može usprotiviti odluci koja se čini razumnom medicinskom osoblju centra tako da čak može doći i do prijetnji sudskim procesom ukoliko se s liječenjem prekine, no može se dogoditi i obrnuta situacija kada obitelj zahtijeva prekid liječenja a medicinsko osoblje odbija izvršiti takav zahtjev. U mnogih ovakvih bolesnika događa se da se unutar kratkog vremena problem sam riješi zahvaljujući pridruženim bolestima, tako da je možda bolje pričekati ovakvo «spontano» rješavanje problema nego se upuštati u sporove. U nekim centrima provodi se „postupno“ povlačenje s dijalize, što znači progresivna slabija dijaliziranost, kao pokušaj da se sve pojedince uključene u slučaj, dakle i obitelj bolesnika i

medicinsko osoblje centra zaštititi od nezahvalne i teške zadaće kakva je odluka o prekidu liječenja dijalizom, no ovakav pristup je nedosljedan i teško ga se pridržavati. U oba slučaja, ako se donese odluka o povlačenju bolesnika s dijalize, s ili bez sudjelovanja bolesnika, to treba učiniti pridržavajući se dobro isplaniranog, aktivnog režima alternativnog oblika liječenja bolesnika što bi podrazumijevalo i uključivanje tima za palijativnu skrb ukoliko je dostupan. Smrt bolesnika nakon obustave dijalize nastupi za oko 8 do 12 dana (60), a danas su mnogi zaboravili kako postupati s bolesnikom sa simptomima terminalne uremije. Nema sumnje da će pitanja o temeljima na kojima bi prije svega trebalo počivati liječenje i da li i kada prestati s liječenjem i na temelju čega zasigurno nastaviti pobuđivati zanimanje ne samo među onima koji su u izravnoj vezi s dijalizom, nego i među odvjetnicima, etičarima i općom populacijom.

### Transplantacija bubrega u starijih bolesnika

Iako je transplantacija bubrega prepoznata kao najuspješnija i najisplativija metoda liječenja bolesnika s uremijom, čak i u današnje vrijeme rijetkost je da se u liječenju starijih bolesnika koriste metode koje su općenito prihvaćene kao najbolje. Udio transplantiranih bolesnika opada s dobi, tako da se radi o više od 50% u djetinjstvu i adolescenciji u odnosu na svega 1% transplantacije u bolesnika starijih od 70 god. (5). Najbolji način liječenja za inače dobro držeće starije bolesnike do 70 ili čak 75 god. trebala bi biti transplantacija. Čini se da je relativno zanemarivanje starijih uremičara nastavak ponašanja izgrađenog kroz povijest liječenja starijih bolesnika od samih početaka programa liječenja KZB, no važno je istaknuti da su do 1980-tih godina bolesnici u dobi od 45 godina smatrani „visoko-rizičnom“ skupinom. Ne tako davno, 1970-tih godina preživljenje alografta u skupini bolesnika od 45 god. bilo je svega 20% godišnje. Danas je povećan udio transplantiranih bolesnika u dobi iznad 65 god, a svake godine sve veći broj presađak predviđen je za starije bolesnike. Udio presađak čiji su primatelji stariji bolesnici znatno se razlikuje u pojedinim zemljama: 1999.g. stariji od 60 god. samo 2,2% u Australiji, 2,5% u Italiji, 2,1% u Francuskoj i 5,8% u Kanadi, u odnosu na 30,4% u Norveškoj i 19,5% u Švicarskoj (39). Nesklonost presađivanju bubrega starijim bolesnicima dijelom je posljedica sjećanja na loše rezultate prije 1980-tih godina. Prema izvješću US Renal Data Systema iz 1991 god, stvarno desetgodišnje preživljene primatelja presatka u dobi između 50 i 59 god. bilo je samo 22%, 10,5% za one između 60 i 64 god. i 8% za one u dobi od 65 do 69 god. (61). Danas je glavni ograničavajući čimbenik kronični nedostatak kadaveričnih bubrega. Nedvojbeno je da je preživljenje primatelja presatka manje što je životna dob veća, i unatoč znatno boljim rezultatima transplantacije danas u odnosu na prošlost, ipak je preživljenje primatelja presatka bitno kraće nego preživljenje u kontrolnoj populaciji iste životne dobi. Prosječno očekivano trajanje života 65-godišnjaka u razvijenim zemlja-

ma je 13 do 15 godina. Kada bi se težilo maksimalizaciji broja „zdravih“ godina s presatkom, bolesnici stariji od 70 god. ne bi uopće dolazili u obzir za transplantaciju. Međutim, ovo ne vrijedi u potpunosti za bolesnike između 60 i 70 god. (62).

## ODABIR STARIJIH BOLESNIKA ZA TRANSPLANTACIJU

Odabir potencijalnih primatelja koji su tjelesno zdraviji ima značajnu ulogu u poboljšanju iskorištenja ionako oskudnog broja kadaveričnih bubrega, kao i u smanjenju pojedinačnog poboljšavanja i ukupne smrtnosti. Unatoč činjenici da općenito uzevši stariji imaju veću stopu komplikacija nego mlađi i manju stopu preživljenja, kada je bolesnik opterećen rizikom, a „niskorizičnima“ se smatraju oni koji nemaju šećernu ili srčano-krvožilnu bolest, zabilježena je stopa jednogodišnjeg preživljenja bolesnika od 91% i presatka 84% (63). Odabir se sastoji u provođenju probira za srčano-krvožilne bolesti, na razini srca i periferije, budući da je upravo to glavni uzrok smrti nakon transplantacije u starijih bolesnika (64). Procjena srčano-krvožilnog sustava sastoji se najmanje od detaljne anamneze i pregleda bolesnika i EKG-a u mirovanju. Bolesnik bi trebao prestati pušiti, iako je to često nemoguće postići. Potrebno je normalizirati razinu lipida u krvi. Osim toga, čak i starijim bolesnicima bez ikakvih znakova bolesti krvnih žila prilikom kliničkog pregleda treba učiniti neinvazivne pretrage srca kao što je talij-stres test uz primjenu dipiridamola i ehokardiogram koji podrazumijeva određivanje ejske frakcije lijeve klijetke i HLK što se pokazalo korisnim parametrima u procjeni funkcije srčano-krvožilnog sustava. Angiografija koronarnih krvnih žila potrebna je u slučaju patološkog nalaza neke od gore navedenih pretraga. Većina kliničara tešku moždano-krvožilnu bolest smatraju kontraindikacijom. Teška bolest perifernih arterija je također dvojbena problem pa je potrebno učiniti i Doppler ultrazvuk iliofemoralnih krvnih žila. Patološki promijenjene ilijačne krvne žile predstavljaju komplikaciju za kirurga, no problem se može riješiti prethodno učinjenom endarterektomijom ili čak ugradnjom aortoilijačne Dacron bypass proteze. Moguća komplikacija u ovih bolesnika je „steal sindrom“, tj. oduzimanje krvi već ionako ishemičnom udu, no prema mnogim iskustvima radi se o rijetkoj komplikaciji. Mnogi kliničari smatraju bolesnike s teškom bolesti koronarnih arterija u kojih je revaskularizacija ili angioplastika nemoguća neprikladnima za transplantaciju bubrega, kao i bolesnike s ejskom frakcijom lijeve klijetke manjom od 35% (65). U nekim centrima, mala je vjerojatnost da će bolesnik stariji od 60 ili 65 god. s dijagnozom šećerne bolesti dobiti presadak. U mnogim centrima svim potencijalnim primateljima s dijagnozom šećerne bolesti rutinski se radi koronarna angiografija bez obzira na simptome ili dob, a oštećenja koja zahtijevaju korekciju rješavaju se profilaktički.

U muškaraca, potrebno je isključiti bolesti prostate. Divertikulitis je vrlo česta pojava među starijim bolesnicima u Zapadnim društvima, a perforacija kolona je vrlo ozbiljna iako doduše u današnje vrijeme ne i nužno fatalna komplikacija u starijih imunosuprimiranih primatelja. Poseban problem predstavljaju bolesnici koji su imali tumor, a smatraju se izliječenima jer su preživjeli jednu ili više godina bez recidiva. Općenito se smatra da na tumore epitelnog tkiva kao što su pluća, dojka i crijeva (uz iznimku kože) imunosupresija nema učinka. Bolesnici s demencijom kao posljedicom Alzeheimerove bolesti ili multiplih moždanih infarkta, fizičkom nesposobnošću uslijed teških bolesti mišićno-koštanog sustava, bolesnici s hemiplegijom te oni koji nisu sposobni jesti, hodati i brinuti se sami u sebi obično se ne uzimaju u obzir pri odabiru za transplantaciju.

## IMUNOLOŠKI SUSTAV I IMUNOSUPRESIJA U STARIJIH BOLESNIKA

### IMUNOLOŠKI SUSTAV U STARIJIH BOLESNIKA

U starijih bolesnika s porastom životne dobi dolazi do složenih promjena u imunološkom sustavu. Radi se o tzv. „imunološkom starenju“ ili remodeliranju imunološkoga sustava. Kakvu ulogu i da li uopće ikakvu ulogu može imati „imunološko starenje“ na zdrave starije ljude i njihovo kliničko stanje u smislu povećane incidencije malignih bolesti i povećane osjetljivosti na infekcije mnogo se raspravljalo: prema nekima ta je uloga neznatna (66), prema drugima značajna (67). Nedvojbeno je da čak i zdravi stariji ljudi imaju imunološki odgovor koji se razlikuje od onoga od mlađih ljudi. Promjena imunog odgovora u starijih posljedica je prvenstveno promjena u humoralnom B limfocitnom sustavu, sa smanjenjem broja B stanica na periferiji, promjena u ravnoteži podskupina protutijela te promjena odgovora protutijela na antigene. Stanično posredovana imunost također pokazuje promjene u smislu pada broja cirkulirajućih T stanica, promjena fenotipa T stanica s padom broja naivnih T stanica i porastom broja memorijskih T stanica što za posljedicu ima lošiji odgovor na nove antigene. Aktivnost makrofaga je subnormalna u usporedbi s mladim pojedincima, a prisutni su i složeni poremećaji regulacije mreže citokina s posljedičnim porastom izlučivanja jednih i smanjenjem izlučivanja drugih. Konačno, smanjena je aktivnost većine granulocita no aktivnost NK stanica je vjerojatno povećana. Zaista, teško je naći dio složenog imunološkog odgovora koji se ne mijenja s dobi. Dvije moguće posljedice ovih promjena imunološkog sustava u starijih su odmah jasne. Dobro je poznato da stariji imaju manji broj epizoda akutnog odbacivanja koje su slabije, samo 10% do 20% uz ciklosporin kao imunosupresivnu terapiju razviju epizodu odbacivanja u usporedbi sa

30% do 40% epizoda u mlađih bolesnika. Prema istraživanju provedenom u Londonu, u prvoj godini nakon transplantacije zabilježena 1,7 epizoda odbacivanja u primatelja u dobi između 18 i 30 god. u odnosu na samo 0,9 epizoda odbacivanja u primatelja između 61 i 75 god. (68). Ovo je povezano sa smanjenim brojem izgubljenih presatka kao posljedice reakcije odbacivanja. Luftt i sur. (69) ističu rezultate studije prema kojoj nema razlika između starijih (>65 god.) i mlađih kada se radi o kasnom ili kroničnom odbacivanju ili o broju presadaka izgubljenih uslijed reakcije odbacivanja. Stariji bolesnici su skloniji infekcijama uzrokovanim bakterijama i virusima tijekom imunosupresije što za posljedicu ima mnogo veću stopu smrti kao posljedice infekcije.

## IMUNOSUPRESIJSKI PROTOKOLI U STARIJIM PRIMATELJA BUBREŽNOG PRESATKA

S obzirom na povećan rizik od infekcija i smanjenu stopu gubitka presatka kao posljedice reakcije odbacivanja, mnogi kliničari smatraju razboritim izbjeći neželjene nuspojave lijekova u ovoj osjetljivoj skupini bolesnika primjenom manjih doza lijekova. Izbjegavanje dugotrajne primjene visokih doza prednizolona čini se iznimno važnim budući da ovaj lijek osim imunosupresivnih učinaka vrlo brzo ostvaruje teške neželjene učinke na kožu, kosti i tkiva starijih bolesnika. Sustav P450 mikrosomalnih enzima koji je odgovoran za uklanjanje prednizolona i ciklosporina (P450 IIIA) ima slabiju aktivnost u starijih bolesnika. Dakle, iako se režim trojne imunosupresivne terapije prednizolonom, azatioprinom i ciklosporinom (sva tri u relativno niskim dozama) koji se primjenjuje u mnogim centrima može primijeniti i u starijih transplantiranih bolesnika ipak se preporuča smanjiti dozu ciklosporina i prednizolona kako bi se izbjeglo njihovo toksično djelovanje. Neki transplantacijski centri daju prednost primjeni kortikosteroida samo u uvodnom razdoblju, ili primjenu monoterapije ciklosporinom nakon transplantacije. Kontrolirana studija monoterapije ciklosporinom u starijih bolesnika pokazala je veće stope odbacivanja presatka nego kada su u terapiji uz ciklosporin davani i kortikosteroidi (70) tako da do sada nema jasnih smjernica. Nejasno je također treba li antilimfocitne globuline ili monoklonalna protutijela kao što su muromonab CD3 (OKT3) ili novije pripravke kao što je infliximab ili basiliximab primjenjivati u starijih bolesnika, no s obzirom na vrlo snažne učinke muromonaba CD3, prevladava mišljenje da se lijek može koristiti, ali samo uz veliki oprez. Pirsch i sur. (71) primijenili su antilimfocitni globulin u kombinaciji s trojnom terapijom ciklosporinom, prednizolonom (10 do 30 mg/dan) i azatioprinom. Trogodišnje preživljenje bolesnika i presatka bilo je izvršno,

91% odnosno 74%. Odbacivanje je bilo rjeđe nego u mlađih bolesnika, no kirurške komplikacije su češće dovodile do gubitka presatka.

Za sada je iskustvo s novijim oblicima imunosupresije u starijih primatelja oskudno. Basar i sur. (72) proveli su ispitivanje na 230 bolesnika starijih od 65 god. koji su transplantirani, a imunosupresija je provedena takrolimusom i kortikosteroidima: rezultati su bili usporedivi s rezultatima bolesnika koji su bili na terapiji ciklosporinom; stopa smrti od srčano-krvožilnih bolesti 9%, od infekcija 7% a usporedivo je bilo i preživljenje presatka. U ovom istraživanju, samo je 25% bolesnika imalo epizodu odbacivanja u usporedbi sa 73% bolesnika u Španjolskoj koji su imali monoterapijsku imunosupresiju i 41% bolesnika sa prednizolonom i ciklosporinom u imunosupresivnoj terapiji. Meier-Kriesche i sur. (73) objavili su zabrinjavajuće rezultate studije o primjeni mikofenolat-mofetila u primatelja starijih od 60 god. u usporedbi s azatioprinom; oba lijeka primjenjivana su obliku trojne terapije s prednizolonom i ciklosporinom. Kao rezultat navode 27 epizoda ozbiljnih infekcija u 45 bolesnika koji su dobivali mikofenolat, od kojih je 85% imalo najmanje jednu infekciju, u odnosu na samo 10 epizoda u 46 bolesnika koji su dobivali azatioprin a samo 32% ih je imalo infekcije (bakterijske, gljivične uzročnike i citomegalovirus). Možda je iznenađujuće da nije bilo značajnijeg doprinosa u smislu već malog broja bolesnika s epizodama odbacivanja: samo 5/41 (12%) u azatioprinskoj skupini i 7/38 (18%) u mikofenolatskoj skupini, a nije se razlikovalo ni preživljenje bolesnika ni presatka. Dakle, ovaj pripravak treba koristiti uz oprez.

## REZULTATI TRANSPLANTACIJE U STARIJIM BOLESNIKA

### PREŽIVLJENJE STARIJIM PRIMATELJA

Prema rezultatima istraživanja Beckera i sur. (51) 57% od 146 bolesnika (124 kadaverični presadak i 24 presadak sa živog davatelja) starijih od 60 god. doživjeli su svoju očekivanu životnu dob. Rezultati koji su se odnosili na starije bolesnike zamjetno su se poboljšali uvođenjem ciklosporina u imunosupresivnu terapiju, što je slučaj i s mlađim bolesnicima. Očekivano prosječno preživljenje gotovo 2000 bolesnika starijih od 60 god. je 88% u jednoj godini i 71% u 5 godina. Za sada još uvijek oskudni trenutno dostupni podaci za 513 bolesnika u dobi od 65 do 82 god. su također prikazani: jednogodišnje preživljenje bilo je 77%. Samo je jedna studija koja se bavi ishodom u bolesnika starijih od 70 god. (74). Petogodišnje preživljenje bolesnika i presatka bilo je 54% odnosno 52%. Dvadeset bolesnika primilo je presadak od živog davatelja i u ovih je bolesnika dugoročno preživljenje presatka i bolesnika bilo bolje (74%).



## UZROCI GUBITKA PRESATKA U STARIJIH BOLESNIKA

U primatelja starijih od 60 god. gotovo dvije trećine presadaka preživi više od 5 godina. Ovi podaci su lošiji od onih koji vrijede za mlađe bolesnike (79%). Uzroci gubitka presatka u starijih bolesnika razlikuju se od onih u mlađih. U mlađih, glavni i najčešći uzrok gubitka presatka (68%) je odbacivanje, a u starijih smrt primatelja s funkcionirajućim presatkom do čega dolazi u oko 50% slučajeva (75) dok je odbacivanje uzrok gubitka presatka u samo 13% do 28% slučajeva. Prema učestalosti uzroka smatra se da su ove smrti posljedica srčano-krvožilne bolesti i infekcija (tablica 2). Jedna od najiscrpnijih studija o uzrocima smrti starijih primatelja je *Collaborative Transplant Study* (76). Iako su infekcije bile najčešći rani uzrok smrti, u petogodišnjem periodu prvo mjesto zauzimaju bolesti krvnih žila. Meier-Kriesche i sur. (72) su uspoređivali stope smrti koje su uslijedile nakon transplantacije sa stopama smrti bolesnika na listi čekanja. Smrtnost od svih uzroka u svim dobnim skupinama je bila veća za bolesnike na listi čekanja, a zabilježen je i eksponencijalan porast smrti zbog infekcija, za razliku od linearnog porasta smrti zbog drugih uzroka. U jednom istraživanju kumulativna incidencija tumora (42/563, 7,4% do prosinca 1995.g.) povećala se približno četiri puta u svim dobnim skupinama primatelja presatka u usporedbi sa zdravim kontrolama iste dobi u općoj populaciji (50). Vidljiv je jasan trend porasta incidencije tumora s porastom životne dobi u obje skupine i u općoj populaciji i u populaciji transplantiranih. Najčešći zloćudni tumori bili su tumori kože (59% svih tumora). Od preostalih 13 uzroka smrti u vezi s tumorima, najčešći je limfom (5) koji je ujedno i najčešći ne-kožni tumor sa 183 puta većim rizikom za nastanak u usporedbi s općom populacijom.

Tablica 2.

*Uzroci smrti starijih primatelja bubrežnog presatka*

|                                       | Prva godina    | 2-5 godina     | 5-10 godina    |
|---------------------------------------|----------------|----------------|----------------|
| <i>Bolesnici mlađi od 50 godina</i>   |                |                |                |
|                                       | <i>n = 404</i> | <i>n = 515</i> | <i>n = 418</i> |
| Infekcije                             | 40.1           | 14.6           | 11.5           |
| Srčana bolest                         | 24.3           | 30.7           | 29.4           |
| Koronarna bolest                      | 7.4            | 8.5            | 9.8            |
| Zloćudne bolesti                      | ~.0            | 20.0           | 23.7           |
| Drugo                                 | 23.2           | 26.2           | 25.6           |
| <i>Bolesnici stariji od 50 godina</i> |                |                |                |
|                                       | <i>n = 412</i> | <i>n = 501</i> | <i>n = 622</i> |
| Infekcije                             | 36.4           | 17.8           | 13.4           |
| Srčana bolest                         | 21.4           | 24.2           | 31.2           |
| Koronarna bolest                      | 6.1            | 9.0            | 11.7           |
| Zloćudne bolesti                      | 4.6            | 13.8           | 12.5           |
| Drugo                                 | 31.5           | 35.2           | 31.2           |

## USPOREDBA DIJALIZE I TRANSPLANTACIJE U STARIJIH BOLESNIKA

Jasno je da su ovakve usporedbe otežane činjenicom da se starije bolesnike u dobrom stanju s manje pridruženih bolesti nastoji transplantirati. Prema registru iz Catalonije preživljenje transplantiranih bolesnika je bolje u odnosu na preživljenje transplantiranih bolesnika koji su još uvijek na listi čekanja i na dijalizi (77). Ismail i sur. (78) proučavali su ishod bolesnika koji su transplantirani, ali čiji je presadak zatajio pa su ponovno vraćeni na dijalizu, kao i onih koji su na listi no nikada nisu transplantirani. Standardizirane stope smrtnosti bile su 9% manje za bolesnike koji su već bili transplantirani od stopa za bolesnike koji nikada nisu transplantirani, što upućuje na malu ali značajnu dodatnu smrtnost bolesnika kojima je onemogućena transplantacija, a to bi trebalo u drugi plan potisnuti strah od rizika imunosupresije zbog kojih se u mnogih bolesnika starije dobi izbjegava transplantacija. Bolesnici s nefunkcionirajućim presatkom imali su samo 30% smrtnosti bolesnika na dijalizi. Meier-Kriesche i sur. (73) detaljno su analizirali uzroke smrti i zaključili da su svi uzroci smrti bolesnika na listi čekanja češći, uz izuzetak malignih bolesti kojih je bilo 25% više u transplantiranih bolesnika. Slični zaključci izvedeni su i na temelju studije provedene u Cataloniji (77). Prema podacima iz ove studije, manji je porast prevalencije srčano-krvožilnih bolesti u starijih bolesnika nakon transplantacije u usporedbi s bolesnicima koji i dalje ostaju na dijalizi (77). Transplantacija nedvojbeno povoljno djeluje na starije bolesnike u smislu preživljenja, za razliku od skupine bolesnika koji ostaju na dijalizi kod kojih ovaj pozitivni učinak na preživljenje izostaje. Transplantirani bolesnici stariji od 60 god. provodili su znatno više vremena u bolnici u prvoj godini nakon transplantacije za razliku od mlađih bolesnika (43 dana za starije u usporedbi s 25 dana za mlađe bolesnike) (50). Bonal i sur. (77) primijenili su Karnofsky index za procjenu funkcionalne autonomije te su zaključili da je znatno bolji u transplantiranih nego u bolesnika na dijalizi. Rebollo i sur. (79) proveli su QOL procjenu primjenjujući HF-36 i SIP upitnike. HRQOL je bio bolji u transplantiranih nego u dijaliziranih bolesnika što velikim dijelom ovisi i o pridruženim bolestima.

## PRIMJENA „GRANIČNIH“/STARIJIH BU- BREGA U STARIJIH OSOBA („SENIOR PROGRAM“)

S obzirom na trajni nedostatak kadaveričnih bubrega za transplantaciju, raspravlja se o tome da li bi starijim bolesnicima trebalo presađivati bubrege koji bi se smatrali graničnima za mlađe primatelje. Upotreba bubrežnih presadaka od „graničnih“ davatelja za posljedicu ima lošije

rezultate transplantacije nego kada se radi o bubrežnom presatku mlađeg davatelja u smislu odgođene funkcije, preživljenja presatka i plazmatskih koncentracija kreatinina što se odnosi na sve dobne skupine primatelja pa i na starije (80). Petogodišnje preživljenje presatka bilo je dvostruko bolje u primatelja starijih od 60 god. ako su davatelji bili mlađi od 40 god. u odnosu na davatelje starije od 60 god. (56% u odnosu na 29%) (81,82). Dvojbeno da li bi dodjela organa prema dobi bila opravdana ako se ukupan broj godina života s funkcionirajućim presatkom postavi kao cilj transplantacijskog programa čak i ako pojedini stariji bolesnik ima manje nego optimalne šanse. Dvojba dodjele organa starijem primatelju još je dodatno pojačana trajno prisutnim nedostatkom organa. Dvojba je pogoršana jer bi se broj potencijalnih davatelja mogao povećati kada bi davatelji bili stariji od 60 god. u svakom slučaju vrijedi zapamtiti da je bilo kakav presadak, čak i onaj od „graničnog“ davatelja nadmoćan u smislu preživljenja u odnosu na ostanak na dijalizi (83). Bubrezi davatelja starijih od 60 god. imaju odlično preživljenje i u mladih i u starih primatelja, ali prije transplantacije treba napraviti biopsiju. Takvim bi se pristupom mogao značajno povećati broj bubrega dostupnih za transplantaciju kako starijim, tako i mlađim primateljima (84,85). Eurotransplantov senior program je pokrenut 1999. godine s ciljem poboljšanja dostupnosti transplantacije bubrega osobama starije životne dobi. Uspoređujući preživljenje presatka i primatelja bolesnika koji su primili presadak starijeg davatelja i onih koji su ga primili «redovnim» programom dodjele organa unutar Eurotransplanta, Fabrizii i sur. nisu našli razliku među skupinama (86). Broj HLA nepodudarnosti je bio veći u skupini uključenoj u senior program, ali je vrijeme hladne ishemije bilo značajno kraće jer se bubrezi raspodjeljuju lokalno (86). U Republici Hrvatskoj smo u suradnji s Ministarstvom zdravstva pokrenuli tzv. «senior» program koji je nakon 6 godina primjene pokazao odlične rezultate.

## TRANSPLANTACIJA SA ŽIVOG DAVATELJA U STARIJIM OSOBAMA

U prošlosti brojka je bila mala, a preživljene bolesnika i alografta nije se bitnije razlikovalo u odnosu na rezultate kadaverične transplantacije u starijih bolesnika. U SAD-u je, primjerice, 1985. godine bilo samo 66 od 1654 presađaka sa živog davatelja a da su primatelji bili stariji od 55 god. i samo 3 (0,02%) bolesnika bili su u dobi između 65 i 74 god.

Norveška je zemlja sa značajnijim brojem transplantacija starijim bolesnicima sa živog davatelja. Albrechtsen i sur. (75) objavili su podatke norveškog istraživanja. Od 368 starijih od 60 god. koji su promatrani između 1981. i 1985. god. 127 ih je transplantirano, a od toga 26 je dobio presađak od živog davatelja. U 12 slučajeva i primatelj i davatelj su bili stariji od 60 god, a dvogodišnje preživ-

ljenje presatka bilo je 73%. Trećina svih živih davatelja u Norveškoj između 1985. i 1987.god. bili su stariji od 60 god. Albrechtsen i sur. objavili su podatke svom iskustvu transplantacijama na 70-godišnjacima: 20 ih je primilo presađak od živog davatelja brata ili sestre, 11 od odraslih potomaka i 5 od osoba s kojima nisu bili u krvnom srodstvu. Čak 74% bolesnika je nakon 5 godina još živjelo s funkcionirajućim presatkom bubrega (74).

## ZAKLJUČAK

Bolesnici stariji od 65 god. su najbrže rastuća skupina bolesnika koja treba liječenje nekom od metoda nadomještanja bubrežne funkcije. Nije rijetkost da se stariji bolesnici diskriminiraju samo na osnovi svoje dobi. Danas se u razvijenim zemljama sve više pažnje pridaje konceptu «biološke» ili «fiziološke» dobi jer se pokazalo da je od same kronološke dobi puno značajnija prisutnost ili odsustvo pridruženih bolesti kao i opće stanje bolesnika. Nakon detaljne psihofizičke procjene, starijim bolesnicima u kojih je to moguće treba ponuditi odabir metode nadomještanja bubrežne funkcije. Bolesnici mogu birati između HD, PD i transplantacije bubrega. Transplantacija bubrega omogućava bolje preživljenje kako mladim bolesnicima tako i onima starije životne dobi. Zbog toga je u Republici Hrvatskoj, još prije nego je postala članica Eurotransplanta, pokrenut «senior» program transplantacije kojim se bubrezi starijih davatelja transplantirali primateljima starije životne dobi. Prije transplantacije, kao i bilo kojeg oblika nadomještanja bubrežne funkcije, neophodna je dobra procjena psihofizičkog stanja bolesnika s osobitim osvrtom na srčano-krvožilni sustav.

## LITERATURA

1. Mion C, Slingenyer A, Canaud B, Elie M. A review of seven years' home peritoneal dialysis. Proc Europ Dial Transplant Assoc 1981; 17: 91-107.
2. Feest TG, Mistry CD, Grimes DS, Mallick NP. Incidence of advanced chronic renal failure and the need for end-stage renal replacement treatment. Br Med J 1990; 301: 897-903.
3. Mignon F, Michel C, Mentre F, Viron B. Worldwide demographics and future trends of the management of renal failure in the elderly. Kidney Int 1993; 43 (Suppl. 41): S18-S26.
4. Port FK. The end-stage renal disease program: trends over the past 18 years. AJKD 1992; 20: 3-7.
5. US Renal Data System Report. AJKD 2001; 38 (Suppl. 3): 32-9.
6. Salamone M. Dialysis in the elderly: improvement of survival results in the eighties. Nephrol Dial Transplant 1995; 10 (Suppl. 6): 60-4.
7. Brunner FP, Landais P, Selwood NH. Malignancies after renal transplantation: the EDTA-ERA Registry experience. Nephrol Dial Transplant 1995; 10 (Suppl. 1): 74-80.



8. Nakai S. An overview of dialysis treatment in Japan as of 31st December 1999. *J Japan Soc Dial Ther* 2001; 34: 1121-47.
9. US Renal Data System. Annual Data Report, Bethesda, MD: National Institutes of Health NIDDK, 1989, pp. 17-20.
10. Xue JL, Ma JZ, Louis TA, Collins AJ. Forecast of the numbers of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2010. *JASN* 2001; 12: 2753-8.
11. Grün RP, Constantinovici N, Normand C, Lamping DL, North Thames Dialysis Study Group. Costs of dialysis for elderly people in the UK. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2122-7.
12. Hamel MB, SUPPORT Investigators. Patient age and decisions to withhold life-sustaining treatments from seriously ill hospitalized adults. *Ann Int Med* 1999; 130: 116-25.
13. Kes P, Druško Đ, Rupčić V. Cardiovascular complications in end-stage renal disease and in hemodialysis patients. *Acta Med Croat* 1996;50:199-208.
14. Kes P, Ratković-Gusić I. Liječenje kroničnog zatajenja bubrega hemodijalizom u trećoj životnoj dobi. *Liječ Vjesnik* 1995;11-12:301-2.
15. Nelson CB, Port FK, Wolfe RA, Guire KE. The association of diabetic status, age and race to withdrawal from dialysis. *JASN* 1994; 4: 1608-14.
16. Kutner NG, Lin JS, Fielding B, Brogman D, Hall WD. Continued survival of older haemodialysis. Investigation of psychosocial predictors. *AJKD* 1994; 24: 42-9.
17. Mulkerin EC. Rationing renal replacement therapy to older patients—agreed guidelines are needed. *Quarterly Journal of Medicine* 2000; 93: 253-5.
18. Chandna SM, Schulz J, Lawrence C, Greenwood RN, Farrington K. Is there a rationale for rationing chronic dialysis? A hospital-based cohort study of factors affecting survival and morbidity. *Br Med J* 1999; 318: 217-23.
19. Maisonneuve P, Agoda L, Gellert R i sur.. Distribution of primary renal diseases leading to end-stage renal failure in the United States, Europe and Australia/New Zealand: results from an international comparative study. *AJKD* 2000; 35: 157-65.
20. Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 431-42.
21. Cameron JS. Nephrotic syndrome in the elderly. *Semin Nephrol* 1998; 16: 319-29.
22. Kes P, Ljutić D. Cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *Acta Med Croat* 1998; 52(Suppl 1):1-10.
23. Kes P, Druško Đ, Šefer S. The natural history of myocardial disease in end-stage renal failure. *Acta Clin Croat* 1998;37:41-50.
24. Kes P, Druško Đ. Hemodialysis- associated cardiac arrhythmias. 5th European Meeting on cardioneurology, Assisi, Cardio-Renal 1995;3:283-6.
25. Kes P. Significance of correction of renal anaemia with erythropoietin in haemodialyzed patients. *Acta Med Croat* 2005; 59(Suppl 1): 148-54.
26. Jurić M, Rupčić V, Topuzović N i sur. Hemodynamic changes and exercise tolerance in dialysis patients treated with erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:1398-404.
27. Kes P, Dujmović V, Šefer S, Ratković-Gusić I. Effect of dialysis adequacy on hemodialysis - associated cardiac arrhythmias. *Acta Med Croat* 1998;52:36-41
28. Parfrey PS, Harnett JD, Griffiths SM, Gault MH, Barre PE. Congestive heart failure in dialysis patients. *Arch Int Med* 1988; 148, 1519-25.
29. Kes P. Management of hypoalbuminemia in hemodialysis patients. *Acta Clin Croat* 1996;35:75-9.
30. Kes P, Janković N, Bašić-Jukić N. Prehrana kroničnih bubrežnih bolesnika. U: Prehrana u bolesnika sa zatajenjem bubrega, III prošireno izdanje, ur. Čala S, Janković N, Pavlović D, Šprem Ž, Pirički Ž. TIPKO, Zagreb 2005, str. 25-35.
31. Merkus MP, Jager KJ, Dekker FW, de Haan RJ, Boetshoten EW, Krediet RT za NECOSAD study group. Predictors of poor outcome in chronic dialysis patients: the Netherlands cooperative study on the adequacy of dialysis. *AJKD* 2000; 35: 69-78.
32. DOQI™. Clinical practice guidelines for nutrition in renal failure: evaluation of protein-energy nutritional status. *AJKD* 2000; 16 (Suppl. 1): S17-S36.
33. Kes P, Ratković-Gusić I, Pavlović D. Effect of intradialytic parenteral nutrition on adequacy of dialysis. XIIIth International Congress of Nephrology, Madrid (Spain), 1995.
34. Kimmel PL, Peterson RA, Weihs KL i sur. Multiple measurement of depression predict mortality in a longitudinal study of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 57: 1093-8.
35. Kes P. Management of renal osteodystrophy. *Acta Clin Croat* 1996;35:57-62.
36. Kes P, Zubčić A, Ratković-Gusić I, Prša M. Beta-2-microglobulin kinetics during paired filtration dialysis. *Acta Med Croat* 1998;52:99-102.
37. Kutner NG, Cardenas DD, Bower JD. Rehabilitation, ageing, and chronic renal disease. *Am J Physl Med Rehabil* 1992; 71: 97-101.
38. Hrvatski registar nadomještanja bubrežne funkcije. [http://www.hdndt.org/registar\\_hrnb04.htm](http://www.hdndt.org/registar_hrnb04.htm)
39. Valderrábano F, Jones EHP, Mallick NP. Report on management of renal failure in Europe XXIV 1993. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10 (Suppl. 5): 1-25.
40. Hinsdale JG, Lipcouritz GS, Hoover EL. Vascular access in the elderly. Results and perspectives in a geriatric population. *Dial Transplant* 1985; 14: 560-2.
41. Palder SB, Kirkman RL, Whittemore AD i sur. Vascular access for haemodialysis: patency rates and results of revision. *Ann Surg* 1985; 202: 235-9.
42. Kes P. Biocompatibility of dialysis membrane: fact or fiction. *Acta Clin Croat* 1999;38:45-50.
43. Maggiore Q, Pizzarelli F, Dattolo P, Maggiore U, Cerrai T. Cardiovascular stability during haemodialysis, haemofiltration and haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (Suppl 1): 68-73.
44. Troškot B, Kes P, Duvnjak M, Ratković-Gusić I, Supanc V. Giant peptic ulcers in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Acta Med Croat* 1995;49:59-64
45. Winchester JF. Peritoneal dialysis in older individuals. *Geriat Urol Nephrol* 1999; 9: 147-52.
46. Ismail N, Hakim RM, Oreopoulos DG, Patrikaerea A. Renal replacement therapies on the elderly. Part I. Haemodialysis and chronic peritoneal dialysis. *AJKD* 1993; 22: 759-82.
47. Nolph KD, Lindblad AS, Novak JW, Steinberg SM. Experiences with the elderly in the National CAPD registry. *Advan Peritoneal Dial* 1990; 6 (Suppl): 33-8.
48. Nissenson, AR, Gentile DE, Soderblom R, Brax C. CAPD in the elderly—regional experience. U: *Frontiers in peritoneal Dialysis* (ur. Maher JF, Winchester JF), New York, Field Rich, 1986, 312-7.

49. Goldman M, Vanherweghen JL. Bacterial infections in chronic haemodialysis: epidemiologic and pathophysiologic aspects. *Adv Nephrol* 1990; 19: 315–32.
50. Cameron JI, Whiteside C, Katz J, and Devins GM. Differences in quality of life across renal replacement therapies: a meta-analytic comparison. *AJKD* 2000; 35: 629–37.
51. Becker BN, Ismail N, Becker YT, MacDonnell RC, Helderman JH. Renal transplantation in the older end stage renal disease patient. *Semin Nephrol* 1996; 16: 353–62.
52. Habach G, Bloembergen WE, Mauger EA, Wolfe RA, Port FK. Hospitalization among United States dialysis patients: haemodialysis versus peritoneal dialysis. *JASN* 1995; 5: 1940–8.
53. Lamping DL, Constantinovici N, Roderick P i sur. Clinical outcomes, quality of life, and costs of the North Thames dialysis study of elderly people on dialysis: a prospective cohort study. *Lancet* 2000; 356: 1543–50.
54. Ifudu O, Mayers J, Matthew J, Tan CC, Cambridge A, Friedman EA. Dismal rehabilitation in geriatric inner-city haemodialysis patients. *J Am Med Assoc* 1994; 271: 29–33.
55. Munshi SK, Visayakumar N, Taub NA i sur. Outcome of renal replacement therapy in the very elderly. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 16: 128–33.
56. Fenton SS, Schaubel DE, Desmeules M i sur. Hemodialysis versus peritoneal dialysis: a comparison of adjusted mortality rates. *AJKD* 1997; 30: 334–42.
57. Gokal R. CAPD in the elderly—European and UK experience. *Adv Peritoneal Dialysis* 1990; 6 (Suppl): 38–41.
58. Brown EA. Peritoneal dialysis in elderly patients: clinical experience. *Perit Dial Int* 2005; 25(Suppl3):S88–S91.
59. Oreopoulos DG. Withdrawing from dialysis: when letting die is better than helping to live. *Lancet* 1995; 346: 3–4.
60. Neu S, Kjellstrand CM. Stopping long-term dialysis: an empirical study of stopping life-supporting treatment. *N Engl J Med* 1986; 314: 14–20.
61. US Renal Data System. Annual Report. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 1993.
62. Opeltz G. The influence of recipient age on kidney transplant outcome. *Nephrology* 1998; 2 (Suppl 1); S211–S214.
63. Tesi RJ, Elkhmammass EA, Davies EA, Henry ML, Ferguson RM. Renal transplantation in older people. *Lancet* 1994; 343: 461–4.
64. Kes P, Brunetta B, Bašić-Jukić N. Određivanje srčanožilnog rizika prije transplantacije bubrega. *Liječ Vjesn* 2005; 127: 330–2.
65. Basu A, Greenstein SM, Clementson S i sur. Renal transplantation in patients above 60 years of age in the modern era: a single center experience with a review of the literature. *Intern Urol Nephrol* 2000; 32: 171–6.
66. Voets AJ, Tulner LR, Ligthart GJ. Immunosenescence revisited. Does it have any clinical significance? *Drugs Aging* 1997; 11: 394–7.
67. Khanna KV, Markham RB. A perspective on cellular immunity in the elderly. *Cin Infect Dis* 1999; 4: 710–3.
68. Cameron JS. Renal transplantation in the elderly. *Intern Urol Nephrol* 2000; 32: 193–201.
69. Lufft V, Kleim V, Tusch G, Dannenberg B, Brunkhorst R. Renal transplantation in older adults. Is graft survival affected by age? A case control study. *Transplantation* 2000; 69: 790–4.
70. Spanish Monotherapy Study Group. Cyclosporine monotherapy versus OKT3 and cyclosporine versus prednisone and cyclosporine as induction therapy in older renal transplant patients: a multicenter randomized study. *Transplant Proc* 1994; 26: 2522–4.
71. Pirsch JD, Stratta RJ, Armbrust MJ i sur. Cadaveric renal transplantation with cyclosporine in patients more than 60 years of age. *Transplantation* 1989; 47: 259–61.
72. Basar H, Soran A, Shapiro R i sur. Renal transplantation in recipients over the age of 60. The impact of donor age. *Transplantation* 1999; 67: 1191–3.
73. Meier-Kriesche HU, Akinlolu OO, Hanson JA, Kaplan B. Exponentially increased risk of infectious death in older renal transplant recipients. *Kidney Int* 2001; 59: 1539–43.
74. Albrechtsen D, Lievestad T, Sodal G i sur. Kidney transplantation in patients older than 70 years of age. *Transplant Proc* 1995; 27: 986–8.
75. Cameron JS, Compton F, Koffman G, and Bewick M. Transplantation in elderly recipients. *Geriatric Nephrol Urol* 1994; 4: 93–9.
76. Jassal JV, Opeltz G, Cole E. Transplantation in the elderly: a review. *Geriatric Nephrol Urol* 1997; 7: 157–65.
77. Bonal J, Clèries M, Velea E, i Renal Registry Committee. Transplantation versus haemodialysis in elderly patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 261–4.
78. Ismail N, Hakim R M, Helderman JH. Renal replacement therapies in the elderly: part II: transplantation. *AJKD* 1994, 23: 1–15.
79. Rebollo P, Ortega F, Baltar JM i sur. Health-related quality of life (HRQOL) in end stage renal disease (KZB) patients over 65 years. *Geriatric Nephrol Urol* 1998; 8: 85–94.
80. Schratzberger G, Mayer G. Age and renal transplantation: an interim analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 471–6.
81. Belger M. UK Transplant Services Special Authority newsletter, UKTSSA, Bristol, 1988.
82. Gridelli B, Remuzzi G. Strategies for making more organs available for transplantation. *N Engl J Med* 2000; 343: 404–10.
83. Danovitch G, Savransky E. Challenges in the counseling and management of older kidney transplant candidates. *Am J Kidney Dis* 2006; 47(Suppl 2):S86–S97.
84. Remuzzi G, Cravedi P, Perna A i sur. Long-term outcome of renal transplantation from older donors. *N Engl J Med* 2006; 354:343–52.
85. Giessing M, Budde K, Fritsche L i sur. “Old-forold” cadaveric renal transplantation: surgical findings, perioperative complications and outcome. *Eur Urol* 2003; 44:701–8.
86. Fabrizii V, Kovarik J, Bodingbauer M i sur. Long-term patient and graft survival in the eurotransplant senior program: a single-center experience. *Transplantation* 2005; 80:582–9.

## SUMMARY

### END-STAGE RENAL DISEASE IN ELDERLY

PETAR KES, NIKOLINA BAŠIĆ JUKIĆ, IVANA JURIĆ AND BRUNA BRUNETTA GAVRANIĆ

Department of Nephrology, Arterial Hypertension, Dialysis and Transplantation,  
Department of Internal Medicine, University Hospital Centre Zagreb, Zagreb, Croatia

The balance and quality of different renal replacement treatment modalities used in the elderly with end-stage renal disease vary between countries depending on economic resources, distribution of renal units, number of specialists, and patterns of reimbursement of both hospitals and physicians. Elderly patients with end-stage renal disease need detailed assessment of medical, psychological, motor, and social factors in order to choose an appropriate renal replacement treatment option. Presence or absence of significant comorbidity is much more important than the chronological age. The choice between hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis is largely dependant on preferences of the local team and the patient. Patients with adequate cardiovascular systems are generally considered to be more suitable for hemodialysis. Hemoglobin should be optimized (Hb between 100 and 120 g/L) in all patients. Poor cardiac status and/or angina will require assessment, medical treatment, and, if necessary, surgical treatment or angioplasty. Transplantation should be considered in all reasonably fit and carefully selected patients older than 65 or even 70 years. Only the permanent shortage of suitable kidneys limits our ability to treat all those who could benefit from this type of treatment. Renal transplant recipients may benefit in terms of both survival and quality of life even if older than 70 years and beyond. Immunosuppressive therapy in elderly patients should be moderate.

Key words: elderly, chronic renal failure, end-stage renal disease, dialysis, kidney transplantation

# GLOMERULARNA HIPERFILTRACIJA I DIJABETIČKA NEFROPATIJA

INGRID PRKAČIN, TOMISLAV BULUM

Klinička bolnica Merkur, Klinika za unutarnje bolesti Med. fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

Promjene u bubrežnoj mikrocirkulaciji predstavljaju važan čimbenik progresije kardiovaskularnih i bubrežnih komplikacija. Mikroalbuminurija je najraniji pokazatelj koji upućuje na bubrežni i sistemski mikrocirkulacijski poremećaj. Prepoznata je važnost mikroalbuminurije kao rizičnog faktora povišenog kardiovaskularnog i bubrežnog mortaliteta. Stoga je izuzetno bitno utjecati na sve čimbenike koji mogu prevenirati razvoj mikroalbuminurije uključujući i glomerularnu hiperfiltraciju. Da li je moguće utjecati na glomerularnu hiperfiltraciju i na taj način usporiti dijabetičku nefropatiju?

**Ključne riječi:** glomerularna hiperfiltracija, dijabetička nefropatija, šećerna bolest tip 2

Adresa za dopisivanje: doc. dr. sc. Ingrid Prkačin  
Klinička bolnica Merkur  
Klinika za unutarnje bolesti  
10000 Zagreb  
Zajčeva 19  
Hrvatska  
E-mail: ingrid.prkacin@gmail.com

## UVOD

Šećerna bolest (ŠB) postaje sve veći zdravstveni problem povećanjem broja oboljelih i pojavnosću bolesti u sve mlađoj dobi života. Prati ga niz komplikacija na velikim (makrovaskularne) i malim (mikrovaskularne komplikacije) žilama. Glavna mikrovaskularna komplikacija bolesnika je dijabetička nefropatija (DN) koja je najčešći pojedinačni uzrok potrebe nadomještanja funkcije bubrega. Za nastanak DN nužna je hiperglikemija i hemodinamske promjene u glomerulima. Važna uloga pripada i oksidativnom stresu, krajnjim proizvodima glikozilacije, citokinima, čimbenicima rasta i sorbitolu. Albuminurija je najraniji klinički pokazatelj razvoja kronične bubrežne bolesti (KBB), odnosno DN. Oko 25-80% bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 (ŠB1) i mikroalbuminurijom (30-300 mg/24h) tijekom vremena razvije makroalbuminuriju (>300 mg/24h) praćenu progresivnim pogoršanjem bubrežne funkcije (1). Mikroalbuminurija je i biljeg endotelne disfunkcije, a endotelna disfunkcija, koja nastaje 2-3 godine prije klinički manifestne mikroalbuminurije, poveznica je popratnog razvoja kardiovaskularnih i bubrežnih komplikacija u ŠB1 (2, 3). Iako je hiperglikemija najvažniji rizični faktor nastanka DN (4), mnoge epidemiološke studije su pokazale da tek oko 30-40% bolesnika s ŠB1 i nezadovoljavajućom regulacijom glikemije razvije DN (5). Vjerojatno je da i neki drugi genetički ili ostali faktori djeluju protektivno na razvoj nefropatije. U velikoj prospektivnoj studiji koja je ispitala incidenciju mikroalbuminurije u 1134 bolesnika u 31 centru Europe pokazano je da je najveći rizični faktor nastanka mikroalbuminurije nezadovoljavajuća regulacija glikemije mjerena HbA1c-om, a od serumskih lipida samo je razina triglicerida bila statistički značajno povezana s rizikom

nastanka mikroalbuminurije (6). Već je od prije poznata zaštitna uloga HDL kolesterola na razvoj koronarne bolesti srca (7), ali njegova uloga u zaštiti od drugih komplikacija nedovoljno je poznata i istraživana. Vjerojatno je da ti zaštitni mehanizmi djeluju na endotel krvnih žila i na razini glomerula odgađajući ili sprječavajući nastanak mikro- odnosno makroalbuminurije. U bolesnika s albuminurijom pojačan je gubitak apolipoproteina kao i ostalih faktora koji moduliraju metabolizam lipoproteina, posebice HDL kolesterola urinom, što negativno utječe na metaboličke procese i na funkciju enzima uključenih u metabolizam lipida (8,9). U prospektivnoj studiji na 2304 bolesnika s ŠB1 pokazano je da je niski ukupni HDL i HDL2 kolesterol rizični čimbenik progresije makroalbuminurije u završni stupanj kronične bubrežne bolesti, ali ne i rizični čimbenik razvoja mikroalbuminurije (10). Stoga, razina serumskih lipida može ubrzati ili usporiti nastanak nefropatije a posljedično i kardiovaskularne bolesti u ŠB1. Dobro je poznata povezanost koronarne bolesti srca te nefropatije u bolesnika s tipom 1 i 2 šećerne bolesti (10,11). Bolesnici s mikroalbuminurijom imaju više vrijednosti ukupnog, LDL, VLDL kolesterola i triglicerida, odnosno manju vrijednost zaštitnog HDL kolesterola, a dokazano je da je niža razina HDL2 kolesterola povezana s mikroalbuminurijom u bolesnika s ŠB1 (12). Povezanost između lipidnog statusa i mikroalbuminurije ima i kliničke implikacije, jer liječenje dislipidemije dijetom i lijekovima usporava progresiju nefropatije u bolesnika s ŠB (13). Prirodni tijek DN može se podijeliti u pet stadija, a vrijede za bolesnike s ŠB1 i u manjoj mjeri za one koji imaju šećernu bolest tip 2 (ŠB2) jer je kod većine bolesnika s ŠB2 nepoznato vrijeme trajanja šećerne bolesti prije same dijagnoze (14). Čimbenici koji doprinose nastanku mikrovaskularnih i makrovaskular-



nih komplikacija i koji utječu na razvoj DN uključuju dužinu trajanja dijabetesa, povišen krvni tlak, no najvažniji rizični faktor nastanka DN su hiperglikemija i genski čimbenici (7,15). Najranije promjene u bubregu vezane su s porastom glomerularne filtracije, bez obzira da li se radi o ŠB1 ili ŠB2 (14,16). Hiperfiltracija i hiperperfuzija su posljedice povišenog hidrostatskog tlaka u kapilarama glomerula, do kojeg dolazi uslijed vazodilatacije aferentne i vazokonstrikcije eferentne arteriole odnosno poremećaja u autoregulaciji protoka krvi kroz bubrege. Uslijed dilatacije krvnih žila prije glomerula tlak iz aorte se direktno prenosi u glomerule dovodeći do intraglomerularne hipertenzije (15). Zbog manjka nefrina, povećana je propustljivost membrane glomerula što dovodi do proteinurije i može potaknuti ekspresiju angiotenzinogena. U stanju hiperglikemije dolazi do ekspresije receptora za angiotenzin II (podtip 1) zbog čega usprkos niskoj koncentraciji renina u plazmi, blokada sustava renin-angiotenzin (RAS) uzrokuje značajni porast protoka plazme kroz bubrege (15). Povećana je reapsorpcija natrija (Na) u proksimalnim tubulima (što je posljedica povećane aktivnosti Na-kotransportera glukoze) dok je u distalnim tubulima koncentracija Na smanjena, te uz pomoć povratne veze dolazi do povećanja glomerularne filtracije GF i hiperfiltracije (15). Na rani stadij hiperfunkcije bubrega (u eksperimentalnim radovima uzrokovano perzistentnom hiperglikemijom) nadovezuje se razdoblje kliničke latencije koje može trajati do 20 godina. Slijedi razdoblje u kojem mikroalbuminurija napreduje do jasne nefropatije, brzog smanjivanja GF u razdoblju od nekoliko godina i završnog stadija KBB. Brzina smanjenja GF je individualna, a kreće se od 2 do 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tjelesne površine godišnje. U 50% bolesnika s ŠB1 i DN završni stadij KBB nastane nakon 10 godina, a u 75% bolesnika nakon 20 godina (15). Koji čimbenici doprinose da neki bolesnici razviju ranije, a neki nikada dijabetičku nefropatiju u ŠB2? Da li je glomerularna hiperfiltracija rizik za razvoj mikroalbuminurije u ŠB1 i progresije DN (prema najnovijim spoznajama čini da to nije tako) i kakva je situacija s glomerularnom hiperfiltracijom u ŠB2 razmatramo u ovome radu.

## MATERIJAL I METODE

Od 90 ukupno pregledanih i obrađenih hipertenzivnih bolesnika s ŠB2 (M/F=48/42, podjednake dobi) dalje je praćeno njih 15 (M/F=9/6, srednje dobi 45±3 godine, BMI >30 kg/m<sup>2</sup>) s glomerularnom hiperfiltracijom. Usporedili smo 15 bolesnika s glomerularnom hiperfiltracijom i nedijabetičkom bubrežnom bolesti (M/F=9/6, srednje dobi 42±4, BMI >30 kg/m<sup>2</sup>) u odnosu na 15 bolesnika s ŠB2 i glomerularnom hiperfiltracijom te pratili promjenu glomerularne filtracije u obje skupine kroz 10 godina. Svi bolesnici su imali određenu albuminuriju/proteinuriju. Mikroalbuminurija je definirana kao izlučivanje 30–300 mg albumina u 24 sata u najmanje 2 od 3 uzastopna uzorka urina. Za mjerenje GF korištena je

Cockroft Gaultova formula (koja pokazuje više vrijednosti GF i može biti posljedično odgovorna za termin „hiperfiltracije“, no kod svih bolesnika je prije 10 godina isključivo korištena samo ta formula), a hiperfiltracija je definirana kao Cockroft Gaultom izračunat klirens kreatinina viši od 140 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ili više od 2.3 ml/s. Prilikom mjerenja krvnog tlaka uzeti su u obzir tehnički problemi i posebnosti te je širina obujmnice za mjerenje tlaka prilagođena mršavim i debelim bolesnicima, uz praćenje dnevnog ritma tlaka (česta je prekončna hipertenzija, što je neovisni rizik zatajenja bubrega i smrti u bolesnika s DN).

## REZULTATI

Od ukupno 90 hipertenzivnih i pretilih (BMI>30 kg/m<sup>2</sup>) bolesnika s ŠB2 u 15 bolesnika (16%) utvrđena je glomerularna hiperfiltracija. Isključeni su bolesnici koji su imali mikroalbuminuriju ili proteinuriju pri prvom pregledu. Svi su liječeni antihipertenzivima (najčešće u početku ACEI, doze ramiprila od 2.5-10 mg, uz dodavanje antagonista kalcija) i statinima (najčešće atorvastatin 20-40 mg). Bolesnici koji su snizili glomerularnu hiperfiltraciju tijekom prve godine, kasnije su imali najmanju progresiju bubrežnog oštećenja (kao u nedijabetičara). U onih s lošije reguliranim krvnim tlakom (holterom tlaka verificirano uz praćenje noćnih vrijednosti), nižim HDL kolesterolom (90%) i pušača (60%), bez obzira na reguliraciju ŠB, došlo je do pojave mikroalbuminurije statistički značajno više nego u onih koji su imali normalni HDLkolesterol i nisu bili pušači.

Nije bilo statistički značajne razlike u smanjenju GF (kroz 10 godina nepušači 14,9 vs pušači 17,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) i serumskom kreatininu, razvoju uremije i smrtnosti u bolesnika s ŠB2 koji su imali dobro reguliranu glikemiju, krvni tlak i serumske lipide u odnosu na nedijabetičare. Nepušači su imali bitno niže vrijednosti srednjeg krvnog tlaka (5,3 vs 2,1 mmHg), manju razinu albumina u urinu (11,6 vs 20,6%), uz manji postotak bolesnika u kojih je došlo do pogoršanja funkcije bubrega kroz 10 godina (2,3 vs 3,9%; p<0.05) u odnosu na pušače.

## RASPRAVA

Prevalencija mikroalbuminurije u populaciji bolesnika s ŠB1 je oko 20%, dok je prevalencija mikroalbuminurije u ŠB2 između 7 i 16% (17). U mnogih bolesnika s ŠB2 (koji čini oko 95% svih slučajeva ŠB) mikroalbuminurija i nefropatija se često dijagnosticiraju istovremeno s postavljanjem dijagnoze dijabetesa, što je uglavnom posljedica kasnog prepoznavanja od ranije prisutne bolesti (14). Oko 80% bolesnika s ŠB1 i mikroalbuminurijom razviti će klinički značajnu nefropatiju, kao i do 40% bolesnika s ŠB2, a tada je izbor adekvatne terapije u smislu ACEI ili sartana jedini izbor u usporavanju daljnje pro-

gresije bubrežne bolesti (15). Bez adekvatnog liječenja u 20-40% bolesnika s ŠB2 i mikroalbuminurijom razviti će se DN koja će tijekom slijedećih 20 godina u približno 20% bolesnika napredovati do završnog stadija KBB. Brzina progresije bolesti je individualna i ne razlikuje se bitno u ovisnosti o tipu šećerne bolesti.

Da li je moguće utjecati na smanjenje glomerularne hiperfiltracije i smanjenje razvoja mikroalbuminurije? Ukoliko jest, koji su to čimbenici osim dobre regulacije glikemije na koje se može utjecati. Izuzetno je bitno postići vrijednosti krvnog tlaka i serumskih lipida unutar preporučenih smjernica, jer mnogi bolesnici imaju niski HDL kolesterol (koji se ne liječi), a jasna je veza između hipertenzije i DN, čestih popratnih srčano-žilnih komplikacija i prosudbe učinka antihipertenzivnih lijekova (18). Prevalencija hipertenzije kreće se od 40% do 90% i razlikuje se ovisno o stupnju izlučivanja albumina. U ŠB1 u slučaju normoalbuminurije iznosi oko 42%, u slučaju mikroalbuminurije oko 52%, a u slučaju makroalbuminurije oko 79% bolesnika ima hipertenziju. Ukoliko se radi o ŠB2 situacija je još ozbiljnija te incidencija hipertenzije iznosi oko 71% za normoalbuminurične, oko 90% kod mikroalbuminuričnih i oko 93% kod bolesnika s makroalbuminurijom. Dobro je poznata i dokazana veza između hipertenzije i mikroalbuminurije u bolesnika s ŠB (15,19). U istraživanju EUCLID koje je obuhvatilo 440 bolesnika s ŠB1 koji u početku nisu imali albuminuriju, a bazalne vrijednosti tlaka su im bile manje od 150/70–90 mmHg randomizirani su u 2 skupine: lisinopril ili placebo. Nakon 2 godine praćenja u skupini bolesnika liječenih lisinoprilom bilo je 30% manje ispitanika s albuminurijom, ali razlika među skupinama nije bila statistički značajna (20). U velikoj UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) studiji bolesnici s bolje kontroliranom hipertenzijom imali su manju incidenciju mikroalbuminurije (20.3 vs 28.5% nakon 6 godina) (21).

Negativni učinci pušenja cigareta u bolesnika s ŠB (tip 1 i 2) očituju se češćom i ranijom mikroalbuminurijom, dvostruko bržim gubitkom GF u odnosu na dijabetičare koji nisu pušači (22), što je pokazano i u našim rezultatima. Čak ni regulirana hipertenzija ne može ukloniti negativne učinke pušenja, ali u osoba koje su prestale pušiti nakon nekog vremena može doći do usporavanja progresije DN (15). Postoji jasna veza između debljine, nastanka ŠB2 i kronične progresivne bolesti bubrega. Pri tome je teško razdvojiti učinak debljine per se od hipertenzije i dislipidemije. Smanjenje prekomjerne tjelesne težine ima pozitivni utjecaj na proteinuriju, a funkcija bubrega može se popraviti. Wolf i sur. iznijeli su hipotezu prema kojoj u glomerulima postoje receptori za leptin koji imaju negativni učinak na funkciju bubrega (23). Svi naši bolesnici su bili pretili i preporučena im je redukcija tjelesne težine, no najveći dio bolesnika nije uspio postići optimalnu razinu tjelesne težine. Postoje eksperimentalni dokazi o utjecaju dislipidemije na građu i funkciju bubre-

ga. Bolesnici s DN i mikroalbuminurijom obično imaju visoke koncentracije ukupnog, LDL, VLDL kolesterola i apo-lipoproteina B i nisku koncentraciju HDL kolesterola (10,12,13). Opisane promjene mogu doprinijeti nastanku srčano-žilnih bolesti i progresivnom gubitku GF. Kontrola krvnog tlaka važna je za prevenciju progresije DN, ali i drugih dijabetičkih komplikacija. Većina strukovnih društava u svijetu preporuča u dijabetičara bez proteinurije ciljnu granicu tlaka od 130/80 mmHg. Ipak, samo snižavanje sistemskog tlaka, a bez smanjenja tlaka u kapilarama glomerula ne može zaustaviti ili usporiti progresiju DN. S druge strane, ACEI i ARB u bolesnika s ŠB1 i ŠB2 djeluju zaštitno na bubrege jer osim smanjenja sistemskog, smanjuju i glomerulski tlak zahvaćujući dilataciji eferentnih arteriola (15). Ovi lijekovi jednako učinkovito poništavaju učinke angiotenzina II u sistemskoj cirkulaciji i lokalnoj sredini, gdje smanjuju aktivnost citokina, TGF- $\beta$ , oštećenje podocita i dr. (15). U dva velika istraživanja (DETAIL i ADVANCE) ACEI su uspoređivani s ARB, drugim antihipertenzivima i placebo u bolesnika sa ŠB 2 (24, 25). U oba istraživanja dokazano je da sniženje tlaka u ranim stadijima bolesti usporava progresiju bubrežne bolesti. Potrebno je napomenuti i terapiju aktivnim metabolitom vitamina D na renoprotekciju kod DN putem receptora za D vitamin (VDR) sprečavajući hiperglikemijom uzrokovanu proliferaciju mezangijskih stanica (26). Spominju se i preparati poput anti TGF-beta, inhibicija završnih produkata glikozilacije (AGEs) pomoću atorvastatina. U najnovijim literaturnim navodima postavlja se pitanje da li se glomerularna hiperfiltracija koja se smatra kao izuzetno bitan čimbenik razvoja mikroalbuminurije i progresivne nefropatije u DM, doista može zaustaviti te da li se radi o greški pri korištenju metode izračuna (izračunavanjem GF po Cockcroft-Gaultu koji prikazuje nerealno višu GF) što je pokazano u Finskoj studiji s bolesnicima ŠB1 (27). Autori dokazuju da se bubrežna funkcija ne razlikuje kod nedijabetičara i dijabetičara bez albuminurije, te da je uveliko korištena Cockcroft-Gault formula u većini studija do tada uzrok predijagnosticiranja povišene glomerularne filtracije i stoga hiperfiltracije, ne nalazeći povezanosti između hiperfiltracije i progresivne bubrežne bolesti (27,28). Posebno je važno pridržavanje internacionalnih smjernica definicije mikroalbuminurije, s posebnim naglaskom na 2 uzastopna mjerenja za dokazivanje mikroalbuminurije (28). Striktna kontrola glikemije (uz kontrolu razine HbA1c < 7%, bez hipoglikemija) i dislipidemije predstavljaju najvažnije komponente u prevenciji, čime je moguće postići 50% redukciju rizika bubrežne bolesti (studija EDIC) i usporavanje komplikacija dijabetesa, posebno bubrežnog oštećenja i kronične bubrežne bolesti, koja predstavlja najčešći uzrok potrebe nadomještanja funkcije bubrega (27).

## LITERATURA

1. Caramori MI, Fioretto P, Mauer M. The need for early predictors of diabetic nephropathy risk. *Diabetes* 2000; 49: 1399-408.
2. Stehouwer CDA, Fischer A, Van Kuijk AWR, Ploak BCP, Donker AJM. Endothelial dysfunction precedes development of microalbuminuria in IDDM. *Diabetes* 1995; 44: 561-4.
3. Shestakova MV, Jarek-Martynowa IR, Ivanishina NS i sur. Role of endothelial dysfunction in the development of cardiorenal syndrome in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diab Res Clin Pract* 2005; 68(suppl 1): 65-72.
4. Gross JL, De Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori MI, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care* 2005; 28: 164-76.
5. Epidemiology of Diabetes interventions and Complications (EDIC) / Diabetes Control and Complications trial (DCCT) study Group: sustained effects of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on the development and progression of diabetic nephropathy. *JAMA* 2003; 290: 2159-67.
6. Chaturvedi N, Bandinelli S, Mangili R i sur. Microalbuminuria in type 1 diabetes: rates, risk factors and glycemic threshold. *kidney int* 2001; 60: 219-27.
7. Genest J Jr. Genetics and prevention: a new look at high-density lipoprotein cholesterol. *Cardiol Rev* 2002; 10: 61-71.
8. Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a systematic overview of the literature. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1413-8.
9. Haaber AB, Deckert M, Stender S, Jensen T. Increased urinary loss of high density lipoproteins in albuminuric insulin-dependent diabetic patients. *Scand j Clin lab invest* 1993; 53: 191-6.
10. Tolonen N, Forsblom C, Thorn I i sur. Lipid abnormalities predict progression of renal disease in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 2522-30.
11. Hahr AJ, Molitch ME. Diabetes, cardiovascular risk and nephropathy. *Cardiol Clin.* 2010;28:467-75.
12. Bulum T., Duvnjak L, Prkaćin I. Sniženi HDL2 kolesterol je povezan s mikroalbuminurijom u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1. *Acta Med Croatica* 2011; 65: 243-50
13. Bonnet F, Cooper MO. Potential influence of lipids in diabetic nephropathy: insights from experimental data and clinical studies. *Diabetes Metab* 2000; 26: 254-64.
14. Jerums G, Premaratne E, Panagiotopoulos S, MacIsaac RJ. The clinical significance of hyperfiltration in diabetes. *Diabetologia* 2010; 53: 2093-104.
15. Dikow R, Ritz E. The patient with diabetes mellitus. U: *Clinical nephrology*, ur. Davison AM, Cameron JS, Grunfeld J-P, Ponticelli C, Ritz E, Winearls CG, van Ypersele C. Oxford University, treće izdanje 2005.
16. Nowack R, Raum E, Blum W, Ritz E. Renal hemodynamics in recent-onset type II diabetes. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 342-7.
17. Adler AI, Stevens RJ, Manley S i sur. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003; 63: 225-32.
18. Jelaković B, Kuzmanić D, Miličić D i sur. Smjernice za dijagnostičiranje i liječenje arterijske hipertenzije. *Praktične preporuke hrvatske radne skupine i osvrt na smjernice ESH/ESC 2007.* *Liječ Vjesn* 2008; 130: 115-32.
19. Fagerudd JA, Tarnow L, Jacobsen P i sur. Predisposition to essential hypertension and development of diabetic nephropathy in IDDM patients. *Diabetes* 1998; 47: 439-44.
20. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. The EUCLID Study Group. *Lancet* 1997; 349: 1787-92.
21. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Brit Med J* 1998; 317: 703-13.
22. Biesenbach G, Grafinger P, Janko O, Zazgornik J. Influence of cigarette-smoking on the progression of clinical diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. *Clin Nephrol* 1997; 48: 146-50.
23. Wolf G, Chen S, Han DC, Ziyadeh FN. Leptin and renal disease. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 1-11.
24. Barnett AH, Bain SC, Bouter P i sur. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004; 351: 1952-61.
25. Patel A, MacMahon S, Chalmers J i sur. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007; 370: 829-40.
26. Klaus G. Renoprotection with vitamin D: specific for diabetic nephropathy? *Kidney Int* 2008; 73: 141-3.
27. Thomas MC, Moran JL, Harjutsalo V i sur. Hyperfiltration in type 1 diabetes: does it exist and does it matter for nephropathy? *Diabetologia* 2012; 55: 1505-13.
28. Ficociello LH, Perkins BA, Roshan B. Renal hyperfiltration and the development of microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 889-93.

## SUMMARY

### GLOMERULAR HYPERFILTRATION AND DIABETIC NEPHROPATHY

I. PRKAĆIN, T. BULUM

Merkur University Hospital, Department of Internal Medicine, Zagreb,  
Zajčeva 19 and School of Medicine University of Zagreb, Zagreb, Croatia

Changes in renal microcirculation represent the important factor in the progression of cardiovascular and renal complications. Microalbuminuria is the earliest indication that indicates the kidney and systemic microcirculatory disorder. The importance of microalbuminuria as a risk factor of increased cardiovascular mortality is well documented. It is therefore extremely important to explore all factors that can prevent the development of microalbuminuria including glomerular hyperfiltration. Is it possible to reduce glomerular hyperfiltration and slow progression of diabetic nephropathy?

Key words: glomerular hyperfiltration, renal disease, type 2 diabetes.



## UČINKOVITOST I SIGURNOST PRIMJENE CERA U LIJEČENJU ANEMIJE U PREDIJALIZNIH BOLESNIKA – HRVATSKO ISKUSTVO

IVAN BUBIĆ<sup>1</sup>, INGRID PRKAČIN<sup>2</sup>, SANJIN RAČKI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zavod za nefrologiju i dijalizu, Klinika za internu medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka, Hrvatska

<sup>2</sup>Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Merkur i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

U ovoj opservacijskoj studiji prikazali smo sigurnost i učinkovitost primjene CERA u liječenju anemije kronične bubrežne bolesti (KBB) u predijaliznih bolesnika. U praćenje je bilo uključeno ukupno 27 bolesnika u 4. i 5. stadiju KBB s anemijom u kojih je bilo indicirana primjena lijekova koji stimuliraju eritropoezu (LSE). Svi su bolesnici primili CERA supkutano u dozi od 0,6 µg/kg svaka dva tjedna u razdoblju od korekcije anemije ili jednom mjesečno nakon toga. Bolesnici su praćeni u razdoblju od 3-12 mjeseci. Pod odgovorom na terapiju s CERA podrazumijevalo se ili porast vrijednosti Hb za barem 10 g/L unutra perioda od mjesec dana ili postizanje ciljnih vrijednosti Hb. Godinu dana nakon početka primjene CERA svi su bolesnici imali Hb u rasponu 100-120 g/L, a smanjila se i fluktuacija Hb. Nije bilo statistički značajne razlike u razini Hb ovisno o uzroku osnovne bubrežne bolesti i dobi bolesnika. Na kraju praćenja većina je bolesnika navela bolje podnošenje napora, te bolje spavanje i manju razdražljivost. Osim povišenja arterijskog tlaka koji je uspješno kontroliran primjenom antihipertenzivne terapije, nismo uočili druge nuspojave primjene CERA. Rezultati pokazuju da je primjena CERA učinkovita i sigurna u liječenju anemije u bolesnika s KBB koji nisu započeli liječenje nadomještanjem bubrežne funkcije.

Ključne riječi: anemija; CERA; kronična bubrežna bolest

Adresa za dopisivanje: Doc.dr.sc. Ivan Bubić  
Zavod za nefrologiju i dijalizu  
Klinički bolnički centar Rijeka  
T. Stržića 3  
51000 Rijeka, Hrvatska  
e-mail: bubic.ivan@gmail.com

### UVOD

Anemija je jedna od najčešćih komplikacija kronične bubrežne bolesti (KBB) te je povezana sa značajnim pobolom i smrtnosti bolesnika (1-3). Njezina prevalencija raste s napredovanjem KBB. Javlja se u 25 % bolesnika u ranim stadijima KBB, dok je u predzavršnom i završnom stadiju pristuna u 75-95% bolesnika (4, 5). Anemija utječe na kvalitetu života, te ima utjecaj na brojne organske sustave, narušavajući transport i iskoristavanje kisika u tkivima. Učinkom na kardiovaskularni sustav javlja se dispneja, tahikardija, palpitacije, hipertrofija miokarda, te se povećava rizik nastanka kroničnog zatajivanja srca. Učinci na vaskularni sustav manifestiraju se blijedilom kože, sluznica i konjuktiva, a na živčani sustav zamorom, depresijom, te poremećajem kongitivnih funkcija. Uporaba lijekova koji stimuliraju eritropoezu (LSE) dovela je do značajnog poboljšanja u liječenju anemije KBB ne samo u bolesnika na nekom od oblika nadomještanja bubrežne funkcije već i u bolesnika u predzavršnom stadiju KBB (6-9). Brojna istraživanja pokazala su da bolesnici na nadomještanju bubrežne funkcije u kojih se anemija liječi primjenom LSE imaju bolju funkciju srčanožilnog sustava, manju potrebu za bolničkim liječenjem i bolju kvalitetu života. Ispravak anemije u ranijim stadijima KBB također poboljšava funkciju srčanožilnog sustava te, u nekim

slučajevima, može usporiti napredovanje gubitka bubrežne funkcije (9-11).

Unatoč velikom napretku u liječenju anemije KBB većina bolesnika još uvijek započinje nadomještanje bubrežne funkcije s vrijednostima hemoglobina (Hb) ispod preporučenih ciljnih vrijednosti. PRESAM studija (engl. *Pre-dialysis Survey on Anaemia Management*), pokazala je da čak 68% ima kod prvog dolaska u centar za dijalizu vrijednosti Hb ≤ 110 g/L (12).

Liječenje anemije KBB zahtjevno je i dugotrajno te predstavlja značajno opterećenje za zdravstveni sustav. Uz to treba imati na umu i činjenicu o rastućoj incidenciji i prevalenciji KBB, a time i svih njezinih komplikacija uključivši i anemiju (13). Stoga je razumljivo da su istraživanja sve više usmjerena prema dugodjelujućim pripravcima eritropoetina koji se mogu primjenjivati u što većim vremenskim razmacima, a da još uvijek osiguravaju stabilnu i predvidljivu kontrolu razine Hb.

Jedan od takvih pripravaka je i kontinuirani aktivator eritropoetinskih receptora CERA (eng. *continuous erythropoietin receptor activator*; Mircera<sup>®</sup>; Roche, Basel, Švicarska). Radi se o kemijski sintetiziranom pegiliranom epoetinu beta kojem je dodan metoksi polietilen glikol čime je dobivena molekula čiji poluživot iznosi oko 130 sati (14). Brojne su kliničke studije pokazale učinkovitost i sigurnost CERA u postizanju i održavanju razine Hb ne samo u bolesnika

na nadomještanju bubrežne funkcije (15-17), već i u predijaliznih bolesnika (18, 19) neovisno o tome da li su prethodno liječeni ili ne s LSE.

U ovome radu prikazali smo iskustva dva centra, KBC Rijeka i KB Merkur, u primjeni CERA u liječenju anemije KBB u periodu od godine dana, a s ciljem praćenja učinkovitosti i sigurnosti navedenog dugodjelujućeg eritropoetina.

Tablica 1.  
Osobitosti bolesnika prije započinjanja terapije sa CERA

|  |               |
|--|---------------|
| <b>Dob, medijan (raspon)</b>                   | 61 (45-88)    |
| <b>Muškarci, N (%)</b>                         | 22 (81,48)    |
| <b>Osnovna bubrežna bolest, N (%)</b>          |               |
| Dijabetična nefropatija                        | 9 (33,3)      |
| Kronični glomerulonefritis                     | 9 (33,3)      |
| Hipertenzivna bolest bubrega                   | 6 (22,2)      |
| Kronični pijelonefritis                        | 3 (11,11)     |
| <b>Hb (g/L), medijan (raspon)</b>              | 94 (97-107)   |
| <b>Stupanj KBB, N (%)</b>                      |               |
| IV stupanj                                     | 22 (81,48)    |
| V stupanj                                      | 5 (18,52)     |
| <b>Feritin, srednja vrijednost ± SD (µg/L)</b> | 295,7 ± 156,6 |

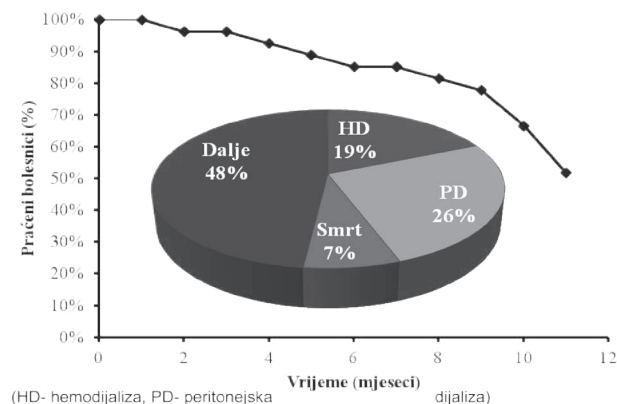
## BOLESNICI I METODE

Liječenje anemije KBB s dugodjelujućim eritropoetinom (Mircera®; Roche, Basel, Švicarska) provedeno je u 27 bolesnika i to u dva bolnička centra; 12 bolesnika u Zavodu za nefrologiju i dijalizu Kliničkog bolničkog centra Rijeka i 15 bolesnika u Klinici za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Merkur u Zagrebu. Bolesnici su praćeni ukupno godinu dana. U periodima od mjesec dana određivani su laboratorijski parametri anemije Hb, Fe, feritin te je učinjen klinički pregled bolesnika i određena doza CERA Liječenje je započeto s dozom od 0,6 µg/kg tjelesne težine i to u periodu korekcije Hb dva puta mjesečno, a u periodu održavanja Hb jednom mjesečno. Lijek je primjenjivan subkutanom putem. Doza lijeka modificirana je u ovisnosti o vrijednostima Hb sukladno uputama proizvođača. Nitko od bolesnika nije ranije dobivao LSE, a u dvoje je bolesnika anemija KBB ranije liječena krvnim pripravcima. U svih je bolesnika istovremeno primjenjivana terapija peroralnim ili parenteralnim preparatima željeza.

Pod odgovorom na terapiju s CERA podrazumijevalo se ili porast vrijednosti Hb za barem 10 g/L unutra perioda od mjesec dana ili postizanje ciljnih vrijednosti Hb od 110-120 g/L.

Za statističku obradu podataka korišten je računalni program SPSS verzija 17.0. Za utvrđivanje normalne distribucije praćenih podataka korišten je Kolmogorov-Smirnov test te su rezultati izraženi kao srednja vrijednost ili

medijan. Statistička značajnost razlika srednjih vrijednosti određena je studentovim T testom za varijable s normalnom distribucijom odnosno MannWhitney testom za varijable koje nemaju normalu distribuciju. Prihvaćena statistička značajnost bila je na razini  $p < 0,05$ .



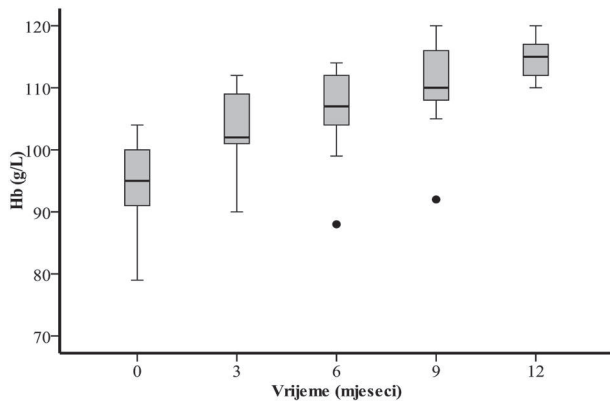
Slika 1. Postotak praćenih bolesnika u vremenu i ishodi

## REZULTATI

Demografske i laboratorijske osobitosti praćenih bolesnika navedene su u tablici 1. Medijan životne dobi bio je 61 godinu u rasponu od 45 do 88 godina, predominantnom zastupljenošću muškog spola (81,48%). Najčešći uzrok osnovne bubrežne bolesti bili su kronični glomerulonefritis i dijabetična nefropatija s udjelom od po 33,33%, dok su hipertenzivna bolest bubrega i kronični pijelonefritis bili uzroci osnovne bubrežne bolesti u 6 (22,2%) odnosno 3 (11,11%) bolesnika. Medijan vrijednosti Hb bio je 94 g/L, a prosječna vrijednost feritina 285,7 µg/L. Većina praćenih bolesnika bila je u 4 stadiju KBB, ukupno njih 22 (81,48%). Od ukupno 27 bolesnika koliko ih je započelo praćenje, njih 26 (96,3%) je praćeno 3 mjeseca, 23 bolesnika (85,19%) tijekom 6 mjeseci, 21 bolesnik (77,78%) tijekom 9, a 13 (48,15%) bolesnika godinu dana (slika 1). U praćenom periodu 12 bolesnika (44,44%) započelo je s nekom od metoda nadomještanja bubrežne funkcije i to 5 bolesnika (18,52%) s hemodijalizom, a 7 bolesnika (25,93%) s peritonejskom dijalizom (slika 1). Dvoje bolesnika (7,41%) umrlo je zbog srčanog infarkta, nakon 9 i 12 mjeseci od početka primanja CERA Vrijednosti Hb u ovih bolesnika bile su 103 g/L i 110 g/L te je stoga za pretpostaviti da smrtni ishod nije posljedica primijenjene terapije.

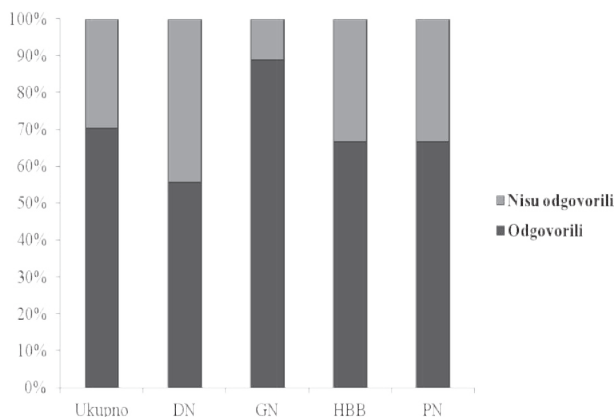
Vrijednosti Hb tijekom praćenog razdoblja prikazane su na slici 2. Vrijednosti Hb postupno su se, statistički značajno ( $p < 0,05$ ), povećavale tijekom razdoblja praćenja te je tako medijan na početku praćenja iznosio 94 g/L, da bi nakon 6 mjeseci i godine dana iznosio 108 g/L odnosno 114,5 g/L. Nadalje, raspon najnižih i najviših vrijednosti Hb postupno se smanjivao što govori za manje fluktuacije vrijednosti Hb. Nakon godine dana svi su bolesnici bili u rasponu vrijednosti Hb od 100 g/L do 120 g/L.

Odgovor bolesnika na primjenu CERA prikazan je na slici 3. Od ukupno 27 praćenih bolesnika odgovorilo je 19 (70,37%) bolesnika. Kada smo bolesnike razvrstali na temelju osnovne bubrežne bolesti najviše bolesnika (N=8; 88,89%) koji su odgovorili na primjenu CERA bilo je u skupini bolesnika s kroničnim glomerulonefritisom. Udio bolesnika s hipertenzivnom bolesti bubrega, dijabetičkom nefropatijom i kroničnim pijelonefritisom koji su odgovorili bio je statistički neznajčajno manji i iznosi 55,56% i 66,67% za posljednje dvije navedene skupine.



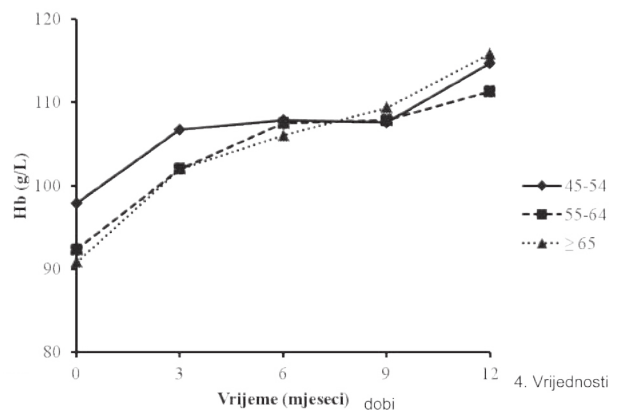
Slika 2. Vrijednosti Hb u praćenih bolesnika  
Barovi pokazuju maksimalnu i minimalnu vrijednost, dok kvadrat i njegov centralni bar pokazuju interkvartilni raspon (25%-75%) i medijan.

Slijedeće što nas je zanimalo bilo je odgovor na primjenu C.E.R.A u ovisnosti o dobi bolesnika. Stoga smo bolesnike podijelili u tri skupine. U prvoj skupini bili su bolesnici starosti između 45 i 54 godine, u drugoj između 55 i 64 godine, dok su treću skupinu činili bolesnici iznad 64 godine starosti. Rezultati su prikazani na slici 4. Iako su najmlađi bolesnici imali nešto više vrijednosti Hb na početku i nakon tri mjeseca praćenja ta razlika nije bila statistički značajna. Osim toga, nakon godinu dana 12 od ukupno 13 praćenih bolesnika (92,3%) imalo je vrijednosti Hb unutar ciljnih vrijednosti od 110-120 g/L.



Slika 3. Postotak bolesnika koji su odgovorili na primjenu CERA (DN- dijabetična nefropatija, GN- glomerulonefritis, HBB- hipertenzivna bolest burega, PN-pijelonefritis)

U periodu prije započinjanja liječenja anemije KBB s CERA većina bolesnika navodila je tipične simptome anemije kao što su opća slabost, dispneja, brzo zamaranje te poteškoće sa spavanjem i razdražljivost. Kako su vrijednosti Hb prelazile vrijednost od 100 g/L odnosno kako su oscilacije Hb bile manje bolesnici su navodili bolje podnošenje napora te bolje spavanje i manju razdražljivost. U naših bolesnika nismo primjetili nuspojave primjene CERA Svi su praćeni bolesnici imali prvi ili drugi stupanj hipertenzije i prije započinjanja liječenja, a u nekolicine je bolesnika nakon započinjanja liječenja došlo do blažeg porasta krvnog tlaka koji je uspješno reguliran modifikacijom antihipertenzivne terapije.



Slika 4. Vrijednosti hemoglobina u ovisnosti o dobi

## RASPRAVA

Prema američkim, europskim pa tako i hrvatskim smjernicama za liječenje anemije u bolesnika s KBB preporuča se primjena LSE u svih bolesnika s KBB čiji je Hb ispod 110 g/L neovisno o tome u kojem se stadiju KBB nalaze (6, 20, 21). Brojne su kliničke studije pokazale prednosti, ali i potencijalne opasnosti koje donosi liječenje s LSE, a u novije vrijeme na tržištu se pojavljuju i novi, inovativni oblici LSE koji osiguravaju duogtrajnu koncentraciju eritropoetina i primjenu u razmacima od 2 ili 4 tjedna (11). Jedna od najvećih prednosti kliničkih studija je svakako veliki broj ispitanika, no postojanje brojnih uključnih i isključnih kriterija često dovodi do toga da su osobitosti uključenih ispitanika daleko od onoga što susrećemo u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Stoga držimo da je kliničko iskustvo i zapažanje, iako na daleko neuporedivo manjem uzorku, također važno u učinkovitom liječenju naših bolesnika.

U ovoj smo opservacijskoj studiji pratili 27 bolesnika u predzavršnom i završnom stadiju KBB u kojih su postajali indikacija i preduvjeti za liječenje anemije s LSE. Primjena CERA u naših je bolesnika dovela do značajnog porasta vrijednosti Hb te je 92,6% bolesnika koji si praćeni godinu dana imalo Hb unutar ciljnih vrijednosti 100-120 g/L. Osim toga manje su i fluktuacije vrijednosti Hb što je od velike važnosti obzirom je upravo fluktuacija Hb značajan čimbenik rizika smrtnog ishoda (22).

Odgovor na primjenu CERA, definiran kao mjesečni porast Hb  $\geq 10$  g/L ili postizanje ciljne vrijednosti Hb, bio je 70,37% što je u skladu s velikim kliničkim studijama koje su pokazale visok postotak odgovora na primjenu ovog lijeka u bolesnika koji još nisu započeli s nadomještanjem bubrežne funkcije (18, 23).

Veliku bi pomoć u svakodnevnoj kliničkoj praksi imao podatak koji je to parametar koji upućuje da će bolesnik imati koristi od liječenja s LSE. Odgovor naših bolesnika na primjenu CERA odnosno vrijednosti Hb bili su podjednaki neovisno o osnovnoj bubrežnoj bolesti koja je dovela do KBB i životnoj dobi bolesnika. Stoga je očito da primjenu LSE ne možemo ograničiti samo na pojedine skupine bolesnika, a svakako nam diskriminirajući čimbenik ne bi trebala biti dob bolesnika. Osim blagog porasta krvnog tlaka u pojedinih bolesnika, nismo zabilježili druge moguće nuspojave primjene CERA, a iako su dva bolesnika preminula od infarkta srca za pretpostaviti je da smrtni ishod nije bio posljedica primjene terapije anemije jer su vrijednosti oba bolesnika bile ispod 110 g/L. Nadalje, većina naših bolesnika osjećala je znatno podnošenje napora i poboljšanje spavanja i kognitivnih funkcija nakon postizanja vrijednosti Hb iznad 100 g/L. Suradljivost bolesnika, ali i zdravstvenog osoblja bila je dobra, što je barem djelomično posljedica rijeđe primjene CERA u odnosu na druge eritropoetine.

## ZAKLJUČAK

Rezultati naše opservacijske studije pokazuju da primjena CERA subkutanom putem dovodi do uspješne korekcije anemije KBB. Njezina je primjena učinkovita i sigurna u bolesnika koji još nisu započeli liječenje nadomještanjem bubrežne funkcije.

## LITERATURA

- Collins AJ, Li S, St Peter W. i sur. Death, hospitalization, and economic associations among incident hemodialysis patients with hematocrit values of 36 to 39%. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2465-73.
- Levin A. Prevalence of cardiovascular damage in early renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16 Suppl 2:7-11.
- Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG. i sur. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1307-15.
- Hsu CY. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002;11:337-41.
- McClellan W, Aronoff SL, Bolton WK. i sur. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1501-10.
- KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2006;47(5 Suppl 3):S11-145.
- Barrett BJ, Fenton SS, Ferguson B. i sur. Clinical practice guidelines for the management of anemia coexistent with chronic renal failure. *Canadian Society of Nephrology. J Am Soc Nephrol* 1999;10 Suppl 13:S292-6.
- Locatelli F, Aljama P, Barany P. i sur. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19 Suppl 2:ii1-47.
- Mužić K, Rački S. Anemija u kroničnoj bubrežnoj bolesti. *Medicina Fluminensis* 2010;46:471-81.
- Kes P. Povoljni učinci liječenja bubrežne anemije u ranim stadijima kroničnog zatajenja bubrega. *Liječ Vjesn* 2002;124:108-9.
- Kes P, Bašić Jukić N. Lijekovi koji stimuliraju eritropoezu: prošlost, sadašnjost i budućnost. *Acta Medica Croatica* 2009;63(Suppl 1):3-6.
- Valderrabano F, Horl WH, Macdougall IC, Rossert J, Rutkowski B, Wauters JP. PRE-dialysis survey on anaemia management. *Nephrol Dial Transplant* 2003 ;18:89-100.
- Xue JL, Ma JZ, Louis TA, Collins AJ. Forecast of the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2010 *J Am Soc Nephrol*. 2001;12:2753-8.
- Macdougall IC. CERA (Continuous Erythropoietin Receptor Activator): a new erythropoiesis-stimulating agent for the treatment of anemia. *Curr Hematol Rep* 2005;4:436-40.
- Fliser D, Kleophas W, Dellanna F. i sur. Evaluation of maintenance of stable haemoglobin levels in haemodialysis patients converting from epoetin or darbepoetin to monthly intravenous C.E.R.A.: the MIRACEL study. *Curr Med Res Opin* 2010;26:1083-9.
- Klinger M, Arias M, Vargemezis V. i sur. Efficacy of intravenous methoxy polyethylene glycol-epoetin beta administered every 2 weeks compared with epoetin administered 3 times weekly in patients treated by hemodialysis or peritoneal dialysis: a randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2007;50:989-1000.
- Levin NW, Fishbane S, Canedo FV. i sur. Intravenous methoxy polyethylene glycol-epoetin beta for haemoglobin control in patients with chronic kidney disease who are on dialysis: a randomised non-inferiority trial (MAXIMA). *Lancet* 2007 ;370:1415-21.
- Macdougall IC, Walker R, Provenzano R. i sur. C.E.R.A. corrects anemia in patients with chronic kidney disease not on dialysis: results of a randomized clinical trial *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:337-47.
- Roger SD, Locatelli F, Woitas RP. i sur. C.E.R.A. once every 4 weeks corrects anaemia and maintains haemoglobin in patients with chronic kidney disease not on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:3980-6.
- Smjernice za liječenje anemije u bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega, Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju Hrvatskog liječničkog zbora. *Tipko* 2008.



21. Locatelli F, Covic A, Eckardt KU, Wiecek A, Vanholder R. Anaemia management in patients with chronic kidney disease: a position statement by the Anaemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP). *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:348-54.
22. Yang W, Israni RK, Brunelli SM, Joffe MM, Fishbane S, Feldman HI. Hemoglobin variability and mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:3164-70.
23. Provenzano R, Besarab A, Macdougall IC. i sur. The continuous erythropoietin receptor activator (C.E.R.A.) corrects anemia at extended administration intervals in patients with chronic kidney disease not on dialysis: results of a phase II study. *Clin Nephrol* 2007;67:306-17.

## SUMMARY

### EFFICACY AND SAFETY OF CERA IN ANEMIA CORRECTION IN PREDIALYSIS PATIENTS - CROATIAN EXPERIENCE

I. BUBIĆ<sup>1</sup>, I. PRKAČIN<sup>2</sup>, S. RAČKI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Nephrology and Dialysis, University Hospital Centre Rijeka, Rijeka,

<sup>2</sup>Department of Nephrology, Clinical Hospital Merkur, Zagreb, Croatia

**Aim:** To evaluate efficacy and safety of CERA (continuous erythropoietin receptor activator) administration for correcting anemia in the patients with chronic kidney disease (CKD), not on dialysis.

**Methods:** We performed observational study on 27 CKD patients in stage 4 or 5 with renal anemia requiring use of erythropoiesis-stimulating agents (ESA). All patients received CERA (Mircera®; Roche, Basel, Switzerland) subcutaneously in dose of 0.6 µg per kg every two weeks during the correction phase of anemia treatment or once monthly during the maintenance treatment. Dose of CERA was modified according to manufacturer instructions. Iron supplementation was administered orally or intravenously in order to achieve serum ferritin 200-500 µg/L. Patients were followed up to 1 year (from 3-12 months). Response criteria for CERA were Hb increase >10 g/L above baseline or Hb ≥110 g/L.

**Results:** Hb statistically significant ( $p < 0.05$ ), increased during the observation period. The median at baseline was 94 g/L and after 6 months and one year were 108 g/L and 114.5 g/L respectively. Furthermore, the range of the lowest and highest values of Hb gradually decreased indicating less Hb fluctuation. After one year, all patients had Hb range 100 g/L to 120 g/L. There were no statistically significant differences between Hb between groups of patients stratified according to the primary kidney disease and age. During the study period two patients died due to myocardial infarction, probably not associated with CERA administration according to observed Hb levels (103 and 110 g/L). Only registered side effect was slight increase in arterial pressure, controlled with antihypertensive drugs. The majority of patients had reported better exercise tolerance and sleep and less irritability.

**Conclusion:** The results of this observational study suggest that the use of CERA is effective and safe and leads to a successful correction of anemia in CKD patients who have not yet started renal replacement therapy.

**Key words:** anemia; CERA; kidney failure, chronic

## ODREĐIVANJE VOLUMNOG STATUSA U AKUTNOM ZATAJIVANJU SRCA I BUBREGA

BOŽIDAR VUJIČIĆ<sup>1</sup>, ALEN RUŽIĆ<sup>2</sup>, LUKA ZAPUTOVIĆ<sup>2</sup>, SANJIN RAČKI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zavod za nefrologiju i dijalizu,

<sup>2</sup>Zavod za kardiovaskularne bolesti, Klinika za internu medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka, Hrvatska

Akutno bubrežno oštećenje (ABO) je bitan klinički čimbenik, poglavito u bolesnika koji se liječe u jedinici intenzivnog liječenja. Prema mnogim studijama, predstavlja ključni čimbenik rizika smrtnosti, neovisno o demografskim karakteristikama ispitanika i težini bolesti. Pojavnost i smrtnost vezano uz taj klinički entitet variraju pa se zbog toga javila potreba za primjenjivim klasifikacijskim sustavom koji bi pomoga u postavljanju dijagnoze, standardizaciji definiranja jačine bubrežnog oštećenja te prognozi ishoda. Tako je 2004. godine utvrđena RIFLE (Risk-Injury-Failure-Loss-End-stage renal disease, engl.), a 2007. AKIN (Acute Kidney Injury Network, engl.) podjela ABO. U kliničkim jedinicama za liječenje kroničnog zatajivanja srca, hipervolemija (koja se u literaturi obično naziva dobivanje na težini) se uzima kao biljeg srčane dekompenzacije. Početak liječenja kontinuiranim metodama nadomještanja bubrežne funkcije poboljšava preživljenje u tih bolesnika na način da se prevenira akumulacija tekućine u organizmu te posljedična hipervolemija. Prevencija, a ne samo ispravak hipervolemije, bi trebala biti indikacija za početak liječenja vantjelesnim kontinuiranim metodama za uklanjanje viška tekućine, neovisno o potrebi za klirensom određenih molekula. Oligurija je definirana proizvodnjom urina manjom od 0,3 ml/kg/sat u najmanje 24 sata. Svaka odgoda liječenja oligurije može dovesti do ABO te je stoga njeno rano prepoznavanje izuzetno važno.

Bolesnici u jedinicama intenzivnog liječenja s oliguričnim ABO su izloženi povećanom riziku neravnoteže tjelesne tekućine zbog sustavne upale, smanjenog onkotskog tlaka plazme te povećane kapilarne permeabilnosti. Osim toga, posebice su izloženi riziku za razvoj hipervolemije te je zbog toga restriktivna strategija unosa tekućine u tih bolesnika prijeko potrebna kad god je to moguće.

Ključne riječi: akutno zatajivanje bubrega; akutno zatajivanje srca, bioimpedancija; biomarkeri, volumni status

Adresa za dopisivanje: Božidar Vujičić, dr.med.

Zavod za nefrologiju i dijalizu

Klinika za internu medicinu

Klinički bolnički centar Rijeka

Tome Stričića 3

51000 Rijeka/Hrvatska

e-mail: vujicic.bozidar@gmail.com

### UVOD

Akutno bubrežno oštećenje (ABO) je iznimno bitan klinički događaj, poglavito u bolesnika koji se liječe u jedinici intenzivnog liječenja. Prema mnogim studijama, on predstavlja ključni čimbenik smrtnosti, neovisno o demografskim karakteristikama ispitanika, težini bolesti i drugim bitnim odrednicama (1, 2). To je kompleksni klinički sindrom za kojeg dugo vremena nije postojala jasna i općeprihvaćena definicija, iako u literaturi postoji preko 30 različitih pokušaja određenja ABO. Pojavnost i smrtnost vezani uz taj klinički entitet variraju i to: pojavnost u rasponu od 1 do 31%, a smrtnost u rasponu u 28 do 82% (3). Takav velik raspon nije samo zbog različitih populacija bolesnika u raznim kliničkim studijama, već i zbog različitih kriterija za ABO u tim studijama. Zbog toga se javila potreba za primjenjivim klasifikacijskim sustavom koji bi pomoga u postavljanju dijagnoze, standardizaciji razine bubrežnog oštećenja te prognozi ishoda vezanoj uz taj entitet, kao što već postoji za sepsu, akutni respiratorni distres sindrom i akutno plućno oštećenje (4,5).

Zbog svega navedenog su ADQI Acute (Dialysis Quality Initiative, engl.) i AKIN (Acute Kidney Injury Network, engl.) utvrdili jedinstvenu definiciju, protokol dijagnoze te razinu ABO-a, a što je rezultiralo nastankom RIFLE (Risk-Injury-Failure-Loss-End-stage renal disease, engl.) i AKIN podjele za ABO (6).

### RIFLE I AKIN

ADQI grupa je 2004. godine objavila konsenzus za definiciju ABO, koja je nazvana RIFLE podjela (7). RIFLE podjela koristi dva kriterija: 1. promjenu u vrijednosti serumskog kreatinina i glomerularne filtracije (GF) prema bazičnoj vrijednosti i 2. proizvodnju urina prema tjelesnoj težini u jedinici vremena, a ABO se prema njima dijeli u tri skupine: rizik, oštećenje i terminalno bubrežno zatajenje (TBZ). Prema RIFLE podjeli može se pratiti promjena ili trend u jačini ABO tijekom vremena, a gubitak bubrežne funkcije ili progresija u TBZ predstavljaju krajnji ishod. Bolesnik ima gubitak bubrežne funkcije,

ako u njega postoji potreba za njenim nadomještanjem kroz više od četiri tjedna, a ako u bolesnika postoji potreba za nadomještanjem bubrežne funkcije više od tri mjeseca, tada je dostigao TBZ. Godine 2007. je objavljena modificirana verzija RIFLE, a nazvana je AKIN podjela. Ona se od RIFLE podjele razlikuje u pet točaka:

1. Rizik, oštećenje i TBZ su zamjenjeni stadijima 1, 2 i 3.
2. Promjena u GF je izbačena.
3. Apsolutno povišenje kreatinina za najmanje 0,3 mg/dl je dodano stadiju 1.
4. Bolesnici koji započinju liječenje nadomještanjem bubrežne funkcije su automatski u stadiju 3, neovisno o vrijednosti serumskog kreatinina i količini proizvedenog urina.
5. Gubitak bubrežne funkcije ili progresija u TBZ kao krajnji ishodi su izbačeni.

AKIN podjela sadrži i dinamičku komponentu. Predložene je 48 satna opservacija promjene navedenih parametara prije nego se ABO svrsta u viši stadij. Na taj se način promjena u bubrežnoj funkciji može odrediti neovisno o bazičnoj vrijednosti serumskog kreatinina. Od dana kada su podjele objavljene pa do danas, korištene su u više od 45 studija za definiranje ABO (8). Iako postoje, razlike među ove dvije podjele su minimalne. U gore navedenim studijama, ABO dijagnosticirano prema jednoj ili drugoj podjeli je imalo loš klinički ishod. Bez obzira na navedeno, veći stadij RIFLE ili AKIN je povezan s većom smrtnošću i većim brojem dana provedenih u jedinici intenzivnog liječenja i/ili bolnici uopće. Čak i najblaže ABO (RIFLE stadij „Rizik“ ili AKIN stadij 1) je značajno povezano s većim brojem neželjenih događaja.

## AKUTNO BUBREŽNO OŠTEĆENJE I RAVNOTEŽA TJELESNIH TEKUĆINA

Potencijalno negativni učinak hipervolemije na ishod liječenja je podcijenjen. U kliničkim jedinicama za liječenje zatajivanja srca, hipervolemija (koja se u literaturi obično naziva dobivanje na težini) se uzima kao biljeg srčane dekompenzacije. Među ambulantnim bolesnicima ona predstavlja čimbenik rizika za učestaliju hospitalizaciju (9). U bolesnika hospitaliziranih zbog pogoršanja kroničnog zatajivanja srca, dobitak na težini (uglavnom zbog hipervolemije) također predstavlja čimbenik rizika učestalih hospitalizacija, ali ne i povećane smrtnosti nakon otpusta iz bolnice (10). U usporedbi s kroničnim zatajivanjem srca, više podataka o ravnoteži tjelesnih tekućina postoji u skupini bolesnika koji se liječe u jedinici intenzivnog liječenja. Početkom primjene terapijskih strategija za rano postizanje željenog cilja liječenja, veće količine tekućine su infundirane bolesnicima s ciljem ispravka hipovolemije i poboljšanja perfuzije organa. Postoje brojne kliničke studije koje su evaluirale značaj ravnoteže tjelesnih tekućina u bolesnika s ABO koji se liječe u jedinici intenzivnog liječenja te su u svom za-

ključku definirale značaj procjene volumnog statusa bolesnika kao predskazatelja ishoda liječenja (11). Nedavno je sekundarna analiza rezultata SOAP (Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients, engl.) studije analizirala učinak ravnoteže tjelesnih tekućina na ishod liječenja bolesnika s ABO koji se liječe u jedinici intenzivnog liječenja (12). U bolesnika s ABO je dnevni volumni status bio pozitivan za razliku od bolesnika bez ABO. S druge strane, pozitivan volumni status su imali i bolesnici na liječenju kontinuiranim metodama nadomještanja bubrežne funkcije, čak i ako se metodom započelo unutar prva dva dana nakon prijema u jedinicu intenzivnog liječenja. Ti su bolesnici, s druge strane imali manju 60-dnevnu smrtnost, bez obzira na razinu oligurije, a navedeni podatci podupiru stajalište da rani početak liječenja kontinuiranim metodama nadomještanja bubrežne funkcije poboljšava preživljenje u tih bolesnika preveniranjem nakupljanja viška tekućine u organizmu - hipervolemije. Prevencija, a ne samo ispravljanje hipervolemije trebala bi biti indikacija za početak liječenja vantjelesnim kontinuiranim metodama za uklanjanje viška tekućine, neovisno o potrebi za klirensom određenih molekula.

## OLIGURIJA I HIPERVOLEMIJA

*Oligurija* predstavlja jedno od najčešćih kliničkih stanja s kojim se liječnici danas susreću. Njena interpretacija u nekim slučajevima predstavlja problem, budući da može biti odraz postojeće bolesti ili, s druge strane, rezultat normalnog odgovora bubrega na ekstracelularni manjak volumena ili smanjeni protok krvi kroz bubrege. Definirana je proizvodnjom urina manjom od 0,3 ml/kg/sat u najmanje 24 sata. Svaka odgoda liječenja oligurije može dovesti do ABO te je stoga njeno rano prepoznavanje izuzetno važno. Na oliguriju bi trebalo posumnjati već kod proizvodnje urina manje od 0,5 ml/kg/sat tijekom dva uzastopna sata. Mnoge su epidemiološke studije utvrdile da je oligurija, poglavito u kontekstu ABO, nezavisni čimbenik smrtnosti (13-15). No, nisu svi teški oblici ABO povezani s oligurijom (16). Neoligurično ABO ima bolju prognozu od oliguričnog te u tome djelomično stoji objašnjenje zbog čega intenzivisti nastoje očuvati ili povećati proizvodnju urina diureticima Henleove petlje (17). Proizvodnja urina je rezultat veličine GF te tubularne sekrecije i reapsorpcije. Veličina GF je ovisna o tri čimbenika: cirkulirajućem volumenu krvi, minutnom volumenu srca i tlaku bubrežne perfuzije koji ovisi o arterijskom tlaku i bubrežnom žilnom otporu. Žilje unutar bubrega ima sposobnost da zadrži veličinu GF bez obzira na oscilacije sustavnog arterijskog tlaka putem važnih autoregulatornih neurohumoralnih mehanizama koji djeluju na aferentnu i eferentnu arteriolu. Među njima je najvažniji renin-angiotenzin-aldosteron sustav (RAAS). Povezanost između proizvodnje urina i funkcije bubrega je kompleksna: oligurija može biti izraženija u slučaju intaktne tubularne funkcije (18). U slučaju hipovolemije

i hipotenzije, dolazi do pojačanog lučenja antidiuretskog hormona te posljedično dolazi do veće propustljivosti distalnog tubula i sabirnih kanalića za vodu. Mehanizmi koncentriranja urina u srži bubrega su također pojačani smanjenim protokom tekućine kroz Henleovu petlju te posljedično dolazi do smanjenog volumena urina i njegove maksimalne koncentriranosti (>500 mosm/kg). S druge strane, u slučaju oštećenja tubula, sposobnost maksimalne koncentriranosti urina je smanjena, a volumen urina može čak biti normalan (nonoligurično ABO). Visoka osmolalnost urina u slučaju oligurije, udružena s niskom količinom natrija u urinu, predstavlja snažan dokaz očuvane tubularne funkcije. Opisane situacije ne bi trebalo interpretirati kao „benignu“ ili „prerenalnu uremiju“, budući da očuvanu tubularnu funkciju možemo imati i u slučaju drugih bubrežnih bolesti kao što je npr. glomerulonefritis. Sepsa, najčešće stanje udruženo s ABO, također utječe na promjenu parametara bubrežne funkcije bez karakteristične promjene u sastavu urina (19). Oligurija ukazuje na bitno smanjenje GF koje je nastalo zbog smanjene perfuzije bubrega ili zbog mehaničke opstrukcije otjecanja urina.

Smanjenje GF zbog smanjene perfuzije bubrega može nastati zbog:

- Apsolutne hipovolemije nastale usljed traume, krvarenja, opekotina, proljeva ili sekvestracije tekućine u „treći prostor“ (upala gušterače, operacije u abdomenu)
- Relativne hipovolemije koja nastaje zbog vazodilatacije u slučaju sepse, zatajenja jetre, nefrotskog sindroma, uporabe vazodilatatora ili anestezika
- Smanjenog minutnog volumena srca (kardiogeni šok, tamponada srca)
- Smanjenog perfuzijskog tlaka bubrega koji može nastati usljed strukturnih čimbenika kao što su tromboembolija, ateroskleroza, disekcija, upala (vaskulitis, poglavito sklerodermija). Bubrežni ateroembolusi najčešće nastaju u starijih bolesnika s difuznom erozivnom aterosklerotskom bolesti. Najčešće do stvaranja ateroembolusa dolazi nakon manipulacije unutar aorte ili velikih arterija tijekom arteriografije, angioplastike ili operativnog zahvata (20). Takvo stanje može nastati također i spontano nakon liječenja heparinom, varfarinom ili tromboliticima. Lijekovi kao što su ciklosporin, takrolimus i inhibitori enzima konvertaze angiotenzina (ACEI - angiotensin-converting-enzyme inhibitors, engl.) uzrokuju vazokonstrikciju unutar žila bubrega što za posljedicu ima smanjeni protok plazme kroz bubrege. Rijetko, smanjena perfuzija bubrega može nastati usljed tromboze bubrežne vene ili u slučaju abdominalnog kompartment sindroma koji predstavlja simptomatsku disfunkciju organa zbog povišenja intrabdominalnog tlaka.

Intrabdominalni tlak > 15 mmHg vodi ka oliguriji, a > 30 mmHg najčešće vodi u anuriju (21). Drugi mogući mehanizam koji vodi smanjenju bubrežne perfuzije je arterijska vazokonstrikcija posredovana simpatikusom i RAAS-om, a zbog smanjenog minutnog volumena srca usljed smanjenog venskog priljeva.

e. Akutne tubularne nekroze, koja je uglavnom krajnji ishod gore navedenih čimbenika. Također može nastati usljed direktne nefrotoksičnosti tvari kao što su antibiotici, teški metali, kontrastna sredstva, otapala, kristali (mokraćna kiselina, oksalat).

Smanjenje GF može nastati i uslijed mehaničke opstrukcije protoku urina. Nju najčešće uzrokuju ozbiljna parcijalna bilateralna opstrukcija uretera (koja nastaje zbog kamenca, kristala, pigmenta), opstrukcija vrata mokraćnog mjehura (krv u uretralnom meatusu ili uretralna disrupcija nakon traume, hipertrofije prostate ili maligniteta te nedavne spinalne anestezije) te malpozicija ili opstrukcije urinarnog katetera. Brzo povećanje laboratorijskih vrijednosti ureje i kreatinina u serumu (više od dvostruko u 24 sata) ukazuje najvjerojatnije na urinarnu opstrukciju. *Hipervolemija* predstavlja komplikaciju poremećenog izlučivanja soli i vode u oliguričnom ABO. Bolesnici u jedinicama intenzivnog liječenja s oliguričnim ABO su izloženi povećanom riziku neravnoteže tjelesne tekućine zbog sustavne upale, smanjenog onkotskog tlaka plazme te povećane kapilarne permeabilnosti (22). To čini te bolesnike kandidatima za razvoj hipervolemije koja vodi zatajivanju srca, edemu pluća, restriktivnim smetnjama ventilacije i smanjenoj plućnoj popustljivosti. Hipervolemija u najmanju ruku indirektno utječe i na druge komplikacije kao što su popuštanje šavova na mjestu kirurške anastomoze, sepsu, krvarenje koje zahtjeva transfuziju krvi, infekciju rane. Prema svemu navedenom, bolesnici s oliguričnim ABO su posebice izloženi riziku za razvoj hipervolemije te je zbog toga restriktivna strategija unosa tekućine u tih bolesnika prijeko potrebna kad god je to moguće. To je možda još i važnije zbog nedavnih promjena u strategiji liječenja bolesnika u jedinicama intenzivnog liječenja, a koje sugeriraju administraciju većeg volumena tekućine zbog poboljšanja ciljnog ishoda liječenja (23, 24). Današnji intenzivisti su skloniji tijekom reanimacijskog postupka inicijalno dati veći volumen tekućine nego rabiti vazokonstriktorne tvari, a to može utjecati na razvoj hipervolemije u oliguričnih bolesnika s ABO. Van Biessen i sur. su u maloj kohorti bolesnika sa sepsom i ABO, zaključili da dodatna primjena tekućine zbog postizanja ravnoteže tjelesnih tekućina u ovom teškom kliničkom stanju, nije dovela do poboljšanja funkcije bubrega, ali je dovela do smanjanja funkcije pluća i saturacije tkiva kisikom (25).



## SERUMSKI BILJEZI U EVALUACIJI ZATAJIVANJA SRCA I BUBREGA

### SERUMSKI BILJEZI U ZATAJIVANJU SRCA

#### NATRIURETSKI PEPTIDI

Danas poznamo četiri natriuretska peptida (NP): najbolje je opisan i definiran tzv. moždani ili B-tip NP (BNP – brain natriuretic peptide, engl), potom atrijski NP (ANP – atrial natriuretic peptide, engl), kao i dvije dodatne varijante: C-tip NP (CNP) te novije otkriven D-tip NP (DNP). Svi se oni luče kao odgovor na hipervolemiju i adrenergičku aktivaciju srčanožilnog sustava. ANP se primarno stvara u atrijima, pohranjen je u granulama, a otpušta se u cirkulaciju i na najmanji poticaj, kao što je npr. fizički trening. BNP je minimalno pohranjen u granulama te se pulsno stvara i otpušta iz klijetke. CNP proizvode endotelne stanice i on ima protektivnu ulogu u remodeliranju miokarda nakon infarkta. Nakon što bivaju otpušteni u cirkulaciju, ANP i BNP se vezuju na receptore smještene u raznim tkivima te uzrokuju vazodilataciju, natriurezu i diurezu. Povećanje tlaka u lijevoj klijetki ili hipervolemija utječu na miokard da stvara pre-proBNP. Pre-proBNP se najprije cijepa na proBNP, a potom na BNP, koji predstavlja biološki aktivni oblik i na N-terminalni odsječak, NT-proBNP. NP djeluju preko membranskih receptora (NPR). NPR-A vezuje ANP i BNP, a NPR-B vezuje CNP. Aktivacijom NPR aktivira se i enzim gvanilil-ciklaza, a to vodi proizvodnji cikličkog gvanozin monofosfata. Pročišćavanje seruma od NP se odvija preko NPR-C, degradacijom putem neuralne endopeptidaze i bubrežima. Bolesnici sa zatajivanjem srca imaju relativan nedostatak BNP zbog nedostatka njegova aktivna oblika te molekularne rezistencije na njegove učinke (26). Pokazano je da je BNP detektiran u akutnom zatajivanju srca veće molekulske težine od njegova aktivnog oblika (27). Abnormalna stanična proizvodnja BNP je odraz njegova relativnog nedostatka u kroničnom zatajivanju srca. U hiperdinamskim stanjima, kao što su sepsa, ciroza jetre i hiperparatiroidizam, razina NP u serumu je povišena, a njene više vrijednosti također nalazimo kod fibrilacije atrija. Starenje je povezano s višim razinama NP u serumu, neovisno o dijastoličkoj disfunkciji. Mogući mehanizmi za to su promjenjena bubrežna funkcija, promjene u biosintezi NP na staničnoj razini ili smanjenje broja receptora za pročišćavanje (NPR-C). U žena je razina NP viša nego u muškaraca iste životne dobi, najvjerojatnije zbog serumske razlike u razini estrogena ili testosterona (28). Povezanost razine NP u serumu i bubrežne funkcije je kompleksna. U slučaju zatajivanja bubrega dolazi do povećane razine NP u serumu zbog povećanog tlaka u atrijima, sistemnog tlaka ili povećane mase lijeve klijetke. Bolesnici sa zatajivanjem

bubrega često imaju i arterijsku hipertenziju koja vodi ka značajnoj hipertrofiji lijeve klijetke te drugim srčanožilnim bolestima. McCullough i sur. su dokazali slabu, ali statistički značajnu korelaciju između veličine GF i BNP te su predložili višu „cutt-off“ vrijednost za serumsku razinu BNP za bolesnike s  $GF < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  (29). Interpretacija serumske vrijednosti NT-proBNP u kroničnom bubrežnom zatajivanju predstavlja izazov budući da pročišćavanje ide manje preko NPR-C i neutralne endopeptidaze, a više je ovisno o bubrežnoj funkciji. Veličina GF je u većoj korelaciji s NT-proBNP ( $r = -0,55$ ) nego s BNP, s time da je razlika manje izražena u bolesnika s akutnim zatajivanjem srca ( $r = -0,33$  za NT-proBNP i  $r = -0,18$  za BNP). Analiza PRIDE studije ukazuje da je serumska vrijednost NT-proBNP u bolesnika s  $GF < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  snažan predskazatelj ishoda liječenja te je u toj skupini bolesnika potrebna „cutt-off“ vrijednost  $> 1200 \text{ pg/ml}$  za dijagnozu srčanog zatajivanja (30). S druge strane, ne postoji korelacija između NT-proBNP i GF u relativno zdravih ispitanika s blagim kroničnim bubrežnim zatajivanjem (31). Neovisno o povezanosti NP i GF, BNP i NT-proBNP predstavljaju bitne dijagnostičke i prognostičke čimbenike u bolesnika s bubrežnim zatajivanjem.

#### NE-NATRIURETSKI PEPTIDI

*Adrenomedulin (ADM)*, kao i NP, se luči u uvjetima stresa miokarda. To je vazoaktivni peptid od 52 aminokiseline koje su homologne s kalcitoninskim gen-srodnim peptidom. Djelovanje ADM je posredovano povećanom proizvodnjom cikličkog adenozin monofosfata i dušičnog oksida. Uzrokuje vazodilataciju te povećanje minutnog volumena srca, natriureze i diureze. Taj biološki aktivni modulator se stvara iz preteče pre-pro-adrenomedulina, kojeg stvaraju stanice srca, srži nadbubrežne žlijezde, pluća, bubrega te endotela krvnih žila (32). Razina ADM je povećana u stanju endotelne disfunkcije koje je zajednička bolesnicima sa srčanim zatajivanjem i predstavlja čimbenik loše prognoze. Stupanj povećanja ADM je proporcionalan sa stupnjem težine srčanog zatajivanja i obrnuto je proporcionalan s funkcijom lijeve klijetke. Obzirom da se ADM brzo uklanja iz cirkulacije, teško ga je izmjeriti. Međutim, njegov međuprodukt, srednji proadrenomedulin (MR-proADM), je klinički stabilniji i njegova razina u serumu se može direktno izmjeriti (33). ST2 je član skupine interleukin (IL)-1 receptora i postoji u dvije izoforme: transmembranski receptor (ST2L) i topljivi receptor (ST2), a oba su regulirana različitim promotorima. Topljiva forma ST2 se više proizvodi u stanjima mehaničke stimulacije miocita. U tim se stanjima također događa povećana transkripcija i translacija liganda IL-33 (34). Aktivacija signalnog puta ST2/IL-33 predstavlja značajni čimbenik srčanog odgovora na hipervolemiju te inhibira nastanak fibroze srčanog mišića.

## SERUMSKI BILJEG U ZATAJIVANJU BUBREGA - LIPOKALIN UDRUŽEN SA NEUTROFILNOM GELATINAZOM

Liječenje bolesnika sa srčanim zatajivanjem koji razviju zatajivanje bubrega predstavlja klinički izazov u smislu određivanja terapijske ravnoteže između diuretika i vazodilatatora. Bubrežno se oštećenje, u tom slučaju, manifestira serumskim porastom kreatinina koji se bilježi oko 24-48 sati od nastanka oštećenja. Zbog toga kreatinin kao predskazatelj ABO nije najprikladniji biljeg za ranu dijagnostiku. Lipokalin udružen sa neutrofilnom gelatinazom (Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin – NGAL, engl.) je mala molekula od 25 kDa koja pripada obitelji lipokaina koji je primarno bio izoliran iz aktiviranih neutrofila. Također je izoliran i u određenim epitelnim tkivima poput renalnih tubula, gdje je njegova ekspresija dramatično povećana u slučajevima ishemijskih ili nefrotoksičnih stanja. Osim toga proizvode ga i stanice pluća, traheje, želuca i debelog crijeva (35). Povećanje proizvodnje NGAL predstavlja svojstvo samoodbrane organizma, obzirom da se za NGAL smatra da djeluje kao čimbenik rasta i diferencijacije kod različitih tipova stanica uključujući razvoj i sazrijevanje bubrežnog epitela. Unutar stanično djelovanje NGAL je moguće njegovim vezanjem na dva tipa receptora: 24p3R, moždani tip organskog kationskog transportera i megalinski multikompleks za pročišćavanje koji se nalazi na površini bubrežnih tubularnih stanica. NGAL se veže za te receptore tvoreći kompleks sa željeznim sideroporama kao ligandom i time pokreće procese endocitoze te međustaničnog i unutarstaničnog prometa željeza. Zbog toga ima bakteriostatski učinak, a predstavlja i biljeg bubrežnog stresa. U bubrežnim tubulima dolazi do poremećaja u sintezi NGAL mRNA nakon nekoliko sati od trajanja štetnog učinka na bubreg. Serumski rast NGAL prethodi porastu serumskog kreatinina i urinske N-acetil glukozaminidaze (36).

## TEHNIKE ZA ODREĐIVANJE VOLUMNOG STATUSA

### FIZIKALNI PREGLED

Fizikalni pregled je od velike pomoći u određivanju volumnog statusa bolesnika. Najčešće ga procjenjujemo pomoću auskultacije pluća, nazočnosti perifernih edema, stanja ispunjenosti jugularnih vena (IJV), hepatojugularnog refleksa i nazočnosti dodatnih srčanih tonova. IJV odražava povišeni tlak u desnom atriju. Također treba spomenuti da fizikalni pregled sadrži stanovita ograničenja u procjeni volumnog statusa. Auskultatornim nalazom krepatacije nad plućima, IJV te nazočnošću pe-

rifernih edema donjih ekstremiteta možemo ustanoviti hipervolemiju. U prospektivnoj studiji na 50 bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca s niskom istisnom frakcijom, Stevenson i Perloff su usporedili nalaz fizikalnog pregleda i hemodinamiku. Zaključili su da su krepatacije, IJV te periferni edemi bili odsutni u skoro polovici ispitanika s povišenim plućnim kapilarnim tlakom (37). Srčani tonovi se također rabe u detekciji hipervolemije. Treći srčani ton (S3) je povezan s brzinom punjenja oslabljene lijeve klijetke pri uvjetima povišenog tlaka punjenja i predskazatelj je lošije prognoze u zatajivanju srca. Druge metode fizikalnog pregleda mogu ukazivati na hipovolemiju u bolesnika koji povraćaju, imaju proljev ili smanjen unos tekućinena usta. Kapilarni tlak punjenja i oslabljeni turgor kože nemaju većeg značaja u procjeni volumnog statusa (38).

## BRZO OBJEKTIVNO MJERENJE VOLUMNOG STATUSA

Zlatni standard za mjerenje volumnog statusa je procjena radioimunološkom metodom. Iako precizan, zahtjeva injekciju radioizotopa, dulje vrijeme testiranja te više ponavljanih mjerenja prije završnog rezultata. Predug je za izvođenje i zahtjeva transport bolesnika izvan prostora u kojem se liječi, a što je poglavito nezgodno ako se radi o jedinici intenzivnog liječenja. Ne treba zamenariti i cijenu ukupnog testa. Zbog svega navedeno potrebna je druga precizna metoda za određivanje volumnog statusa bolesnika koja je brza objektivna, prijenosne tehnologije i/ili izvodiva na krevetu bolesnika.

## AKUSTIČNA KARDIOGRAFIJA

Tehnološki napredak je omogućio da se digitalno registriraju podatci o srčanim tonovima i šumovima preko posebno za to postavljenog mikrofona. Akustičnom kardiografijom se zbog toga umanjuju ograničenja koje postoje pri standardnoj auskultaciji srca. Tom se metodom precizno, brzo i objektivno može odrediti nazočnost S3, poglavito pri dispneji nejasne etiologije, a može se izvesti neposredno po prijemu bolesnika, istovremeno s izvođenjem standardnog elektrokardiograma.

## EHOKARDIOGRAFIJA

Ehokardiografija je područje koje nudi velike mogućnosti u procjeni volumnog statusa bolesnika, primarno u longitudinalnom praćenju uz interpretaciju u okvirima kliničke slike i drugih hemodinamskih odrednica. Načela ehokardiografske procjene nadilaze opseg ovog pregleda i posebna su tema bliska naslovnom području.

## RADIOGRAM SRCA I PLUĆA

Povijesno, radiogram srca i pluća je najranija metoda kojom se procjenjuje volumni status bolesnika. Iako nije od pomoći pri hipovolemiji, korisna je u procjeni općeg stanja bolesnika, posebice hipervolemije. Kada su nazočni, radiografski znaci hipervolemije su visoko specifični: dilatirane vene gornjih lobusa, kardiomegalija, edem intersticija, proširene plućne arterije, pleuralni izljev, edem alveola, prominentna gornja šuplje vena i Kerley-eve linije (39). Ovi znaci mogu nastati satima nakon razvoja kliničke slike te se terapija hipervolemije ne bi trebala bazirati isključivo na radiogramu srca i pluća. Negativan radiogram ne isključuje hipervolemiju, ali može eliminirati druge uzroke otežanog disanja kao što je npr. upala pluća. Collins i sur. su pokazali da oko 20% bolesnika kojima je kasnije dokazano zatajivanje srca nisu imali pozitivan radiogram srca i pluća pri prijemu u bolnicu. (40). U bolesnika s kasnim stadijem srčanog zatajivanja, radiografski znaci mogu biti minimalni neovisno o povišenom plućnom kapilarnom tlaku. Uvećano srce je koristan nalaz pri sumnji na srčano zatajivanje, a kardiotorakalni indeks  $> 60\%$  je proporcionalan s povećanim rizikom petogodišnje smrtnosti. Radiogram srca i pluća ima slabu senzitivnost za kardiomegaliju. U bolesnika s ehokardiografski dokazanom kardiomegalijom, 22% je imalo kardiotorakalni indeks  $< 50\%$  (41). To se objašnjava intratorakalnom rotacijom srca.

## BIOIMPENDANCIJA

Precizno određivanje volumnog statusa ipak zahtjeva invazivni pristup - umetanje katetera direktno u srčane šupljine. Zbog mogućih komplikacija, povećanog pobola i smrtnosti koji su u direktnoj vezi s navedenom metodom, postoji potreba za drugom preciznom i neinvazivnom metodom (42). Najispitivanja među takvim metodama je impendancijska kardiografija (IKG) (43). Mjerenje tom metodom bazira se na konceptu da je ljudski prsni koš inhomogeni električni vodič. Kada se visokofrekventna struja provede kroz prsni koš, impendanciju možemo izmjeriti putem dviju elektroda postavljenih na rub prsnog koša. Razlike u naponu nastaju između intra-alveolarnog prostora i unutrašnjosti prsnog koša zbog dinamičkih promjena u tekućini. Integriranjem navedenih promjena s vremenski determiniranim ponavljanim elektrokardiogramima možemo približno odrediti hemodinamske parametre. Točnost izmjerenih vrijednosti istisne frakcije ovom metodom je uspoređen s mjerenjem invazivnom termodilucijskom tehnikom. Nedavna meta-analiza preko 200 studija je utvrdila korelaciju od 0,81 za udarni volumen i istisnu frakciju koji su izmjereni metodom IKG u usporedbi s tradicionalnim metodama. Zaključno, IKG pokazuje manju varijabilnost i veću reproduktivnost nego mnoge druge tehnike za određivanje volumnog sta-

tusa. Neovisno o njenoj neinvazivnosti, glavna prednost IKG je to što se može koristiti za kontinuirano praćenje i identifikaciju trenda promjena volumnog statusa bolesnika. Ograničenja za obavljanje preciznog IKG mjerenja su. 1. ozbiljne kožne promjene ispitanika (veliki vrijedovi, rane, ožiljci, kruste), 2. pretjerano znojenje, neumjerenno čišćenje kože alkoholom, pretjerana neuklonjena dlakavost koja sprečava ispravno ljepljenje elektroda na kožu, 3. pogrešno postavljene elektrode, 4. nemogućnost osiguravanja stabilne pozicije tijela ispitanika prilikom mjerenja (demencija, ozbiljni psihički poremećaj), 5. kontakt ispitanika s metalnim predmetom (npr. metalni okvir kreveta), 6. debljina.

## BIOIMPENDANCIJSKA ANALIZA VEKTORA

Najnovija metoda za određivanje volumnog statusa je bioimpedancijska analiza vektora (BAV). Ukupnu bioimpedanciju tijela predstavlja kombinacija otpora,  $R$  (suprotnost tijeku izmjenične struje kroz intra i ekstracelularnu tekućinu) i reaktancije,  $X_c$  (kapacitancija koju proizvode tkivne veze i stanične membrane). Tangenta  $X_c/R$  se naziva faznim kutem i predstavlja fazu razlike između napona i struje. U vodičima bez stanica (npr. fiziološka otopina) nema kapacitancije pa stoga  $X_c$  ne možemo izmjeriti. Uključivanjem  $X_c$ , preciznost određivanja volumnog statusa je poboljšana u usporedbi s konvencionalnom bioimpedancijom. BAV mjeri volumen tekućine cijelog tijela te je validirana u bolestima bubrega, srca i jetre (44). U studiji Pillona i sur., gdje je BAV korištena kao posrednik za određivanje ukupne ultrafiltracije u preko 3000 hemodijaliznih bolesnika, pokazano je da povećana hidracija mekih tkiva utječe na preživljenje (45). BAV je također komplementarna s stres ispitivanjem miokarda. U prospektivnoj studiji Parinella i sur., mjerenjem BAV i BNP u 292 bolesnika, pokazano je da kombinacija BVA i BNP daje najprecizniju procjenu volumnog statusa (46). Postoji nekoliko ograničenja kod primjene BAV. Budući da BAV računa ukupni otpor tijela prolasku izmjenične struje, potreban je točan položaj tijela za to: ruke odvojene od tijela apod kutem od  $30^\circ$  i noge odvojene od tijela za  $45^\circ$ . Drugo ograničenje metode je to da ne razlikuje tekućinu u drugim odjeljcima kao što su pleuralni i perikardijalni izljev te ascites. BAV je kao metoda standardizirana samo za stanovnike Europe, ali ne i za osobe afričkog podrijetla. Budući da je za BAV potrebno izmjeriti samo otpor u jednoj polovici tijela (drugu polovicu izračuna za to programirani software), njena je primjena diskutabilna u bolesnika s unilateralnim abnormalnostima. U njih mjerenje vršimo isključivo na kontralateralnoj strani te dobivene vrijednosti korigiramo sa unaprijed izračunatim koeficijentom za određenu abnormalnost.



## ULTRAZVUK PRSNOG KOŠA

Ultrazvuk prsnog koša je u sve češćoj primjeni u jedinicama intenzivnog liječenja i njime se može odrediti količina tekućine u plućima. Nazočnost sonografskih artefakata, tzv. B-linija, ukazuje na tekućinu u intersticiju ili u alveolama (47). B-linije se najčešće vide u bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca te su u proporcionalne s plućnim kapilarnim tlakom i ekstravaskularnom tekućinom u plućima. B-linije su proučavane u akutnih bolesnika te imaju jaku senitivnost i specifičnost za alveolarno-intersticijski sindrom.

## ULTRAZVUČNI PROMJER DONJE ŠUPLJE VENE

Druga primjena ultrazvuka u određivanju volumnog statusa je mjerenje promjera donje šuplje vene. Metodaje evaluirana na 450 dragovoljaca kojima je izuzeto 450 ml krvi. Njezin promjer je nakon toga bio manji za više od 5 mm, neovisno o ekspiriju ili inspiriju (48). U drugoj studiji, gdje je korištena radioizotopska analiza kao zlatni standard određivanja volumnog statusa u bolesnika na hemodijalizi, Katzarskog i sur. su pokazali da su se volumen cirkulirajuće krvi i promjer donje šuplje vene smanjili tijekom hemodijalize te se povisili dva sata nakon postupka zbog ponovnog punjenja intravaskularnog prostora. To ukazuje na to da su promjene u promjeru donje šupljevene u svezi sa promjenom volumenom cirkulirajuće krvi. (49).

## ZAKLJUČAK

Objektivno, brzo i precizno određivanje volumnog statusa je bitno u nedijagnosticiranih i kroničnih bolesnika koji se liječe u jedinicama intenzivnog liječenja i drugim bolničkim odjelima. Pogreške koje pri tome mogu nastati mogu završiti fatalno. Povijesne metode, kao što su fizički pregled i radiogram srca i pluća, pokazuju stanovita ograničenja. Radioizotopska metoda za određivanje volumnog statusa predstavlja zlatni standard, ali je nepraktična, poglavito u akutnih bolesnika. Novije metode pružaju bolje mogućnosti za određivanje volumnog statusa jer su brze, neinvazivne, precizne i mogu se izvoditi uz krevet bolesnika. Među njima prednjači BAV kao metoda budućnosti za procjenu volumnog statusa u zatajivanju srca i bubrega.

## LITERATURA

1. Kellum JA, Bellomo R, Ronco C. Definition and classification of acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2008;109:182-7.

2. Cruz DN, Ronco C. Acute kidney injury in the intensive care unit: current trends in incidence and outcome. *Crit Care* 2007;11:149.
3. Kellum JA, Levin N, Bouman C, Lemiere N. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2002;8:509-14.
4. Cruz DN, Ricci Z, Ronco C. Clinical review: RIFLE and AKIN – time for reappraisal. *Crit Care* 2009;13:211.
5. Levy MM, Fink MP, Marshall JC i sur. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;31:1250-6.
6. Mehta RI, Kellum JA, Shah SV i sur. Acute Kidney Injury network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11:31.
7. Bellomo R, Roco C, Kellum JA, Mehta RI. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8:204-12.
8. Joannidis m, Metnitz B, Bauer P i sur. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using SAPS3 database. *Intensive Care Med* 2009;35:1692-702.
9. Zhang J, Goode KM, Cuddihy PE, Cleland JG. Predicting hospitalization due to worsening heart failure using daily weight measurement: analysis of the Trans-European Network-Home-Care management system (TEN-HMS) study. *Eur J Heart Fail* 2009;11:420-7.
10. Blair JE, Khan S, Konstam MA i sur. Weight changes after hospitalization for worsening heart failure and subsequent re-hospitalization and mortality in the EVEREST trial. *Eur Heart J* 2009;30:1666-73.
11. Bagshaw SM, Brophy PD, Cruz D, Ronco C. Fluid balance as biomarker: impact of fluid overload on outcome in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care* 2008;12:169.
12. Payen D, de Pont AC, Sakr Y, Spies C, Reinhart K, Vincent JL. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care* 2008;12:R74.
13. Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJ. Acute renal failure in intensive care units-causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality; a prospective, multicenter study. French Study Group on Acute Renal Failure. *Crit Care Med* 1996;24:192-8.
14. Guerin C, Girard R, Selli JM i sur. Initial versus delayed acute renal failure in the intensive care unit. A multicenter prospective epidemiological study. Rhone-Alpes Area Study Group on Acute Renal Failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:872-9.
15. Liano F, Junco E, Pascual J i sur. The spectrum of acute renal failure in the intensive care unit compared with that seen in other settings. The Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int* 1998;66(Supl.):S16-S24.
16. Liangos O, Rao M, Balakrishnan VS i sur. Relationship of urine output to dialysis initiation and mortality in acute renal failure. *Nephron Clin Pract* 2005;99:56-60.
17. Klahr S, Miller SB. Acute Kidney Injury. *N Engl J Med* 1998;338:671-5.
18. Kellum JA. Acute Kidney Injury. *Crit Care Med* 2008;36:141-5.



19. Bagshaw SM, Langenberg C, Wan L i sur. A systematic review of urinary findings in experimental septic acute renal failure. *Crit Care Med* 2007;35:1592-8.
20. Thadhani RI, Camargo CA, Xavier RJ i sur. Atheroembolic renal failure after invasive procedures. Natural history based on 52 histologically proven cases. *Medicine (Baltimore)* 1995;74:350-8.
21. Bailey J, Shapiro MJ. Abdominal compartment syndrome. *Crit Care* 2000;4:23-9.
22. Bagshaw SM, Bellomo R, Kellum JA. Oliguria, volume overload, and loop diuretics. *Crit Care Med* 2008;36:172-8.
23. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H i sur. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:858-73.
24. Liu KD, Matthay MA, Chertow GM. Evolving practices in critical care and potential implications for management of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:869-73.
25. Van Biessen W, Yegenga I, Vanholder R i sur. Relationship between fluid status and its management on acute renal failure (ARF) in intensive care unit (ICU) patients with sepsis: a prospective analysis. *J Nephrol* 2005;18:54-60.
26. Chen HH. Heart failure: a state of brain natriuretic peptide deficiency or resistance or both! *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1089-91.
27. Shimizu H, Masuta K, Aono K i ur. Molecular forms of human brain natriuretic peptide in plasma. *Clin Chim Acta* 2002;316:129-35.
28. Chang AY, Abdullah SM, Jain T i sur. Association among androgens, estrogens, and natriuretic peptides in young women: observations from Dallas Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:109-16.
29. McCullough PA, Duc P, Omland T i sur. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am J Kidney Dis* 2003;41:571-9.
30. Anwarudin S, Lloyd-Jones DM, Baggish A i sur. Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:91-7.
31. Costello-Boerrigter LC, Boerrigter G, Redfield MM i sur. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide in the general community: determinants and detection of left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2006;43:345-53.
32. Kato J, Kobayashi K, Etoh T i sur. Plasma adrenomedullin concentration in patients with heart failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:180-3.
33. Struck J, Tao C, Morgenthaler NG, Bergmann A. Identification of an adrenomedullin precursor fragment in plasma of sepsis patients. *Peptides* 2004;25:1369-72.
34. Januzzi JL, Peacock WF, Maisel AS i sur. Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:607-13.
35. Bolognani D, Donato V, Coppolino G i sur. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of kidney damage. *Am J Kidney Dis* 2008;52:595-605.
36. Mishra J, Mori K, Ma Q i sur. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity. *Am J Nephrol* 2004;24:307-15.
37. Stevenson LW, Perloff JK. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA* 1989;261:884-8.
38. McGee S, Abernethy WB, Simel DL. Is this patient hypovolemic? *JAMA* 1999;281:1022-9.
39. Chait A, Cohen HE, Meltzer LE, Van Durme JP. The bedside chest radiograph in the evaluation of incipient heart failure. *Radiology* 1972;105:563-6.
40. Collins S, Lindsell CJ, Storrow AB i sur. Prevalence of negative chest radiography in the emergency department patient with decompensated heart failure. *Ann Emerg Med* 2006;47:13-8.
41. Kono T, Suwa M, Hanada H, Hirota Y, Kawamura K. Clinical significance of normal cardiac silhouette in dilated cardiomyopathy – evaluation based upon echocardiography and magnetic resonance imaging. *Jpn Circ J* 1992;56:359-65.
42. Sandham JD, Hull RD, Brant RF i sur. A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. *N Engl J Med* 2003;348:5-14.
43. Summers RL, Shoemaker W, Peacock WF, Ander DS, Coleman Tg. Bench to bedside: electrophysiologic and clinical principles of noninvasive hemodynamic monitoring using impedance cardiography. *Acad Emerg Med* 2003;10:669-80.
44. Paterna S, Di Pasquale P, Parrinello G i sur. Changes in brain natriuretic peptide levels and bioimpedance measurements after treatment with high-dose furosemide and hypertonic saline solution versus high-dose furosemide alone in refractory congestive heart failure. A double blind study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1997-2003.
45. Pillon L, Piccoli A, Lowrie EG, Lazarus JM, Chertow GM. Vector length as a proxy for the adequacy of ultrafiltration in hemodialysis. *Kidney Int* 2004;66:1266-1271.
46. Parrinello G, Paterna S, Di Pasquale P i sur. The usefulness of bioelectrical impedance analysis in differentiating dyspnea due to decompensated heart failure. *J Card Fail* 2008;14:676-86.
47. Volpicelli G, Mussa A, Garofalo G i sur. Bedside lung ultrasound in the assessment of alveolar-interstitial syndrome. *Am J Emerg Med* 2006;24:689-96.
48. Lyon M, Blaivas M, Brannan L. Sonographic measurement of the inferior vena cava as a marker of blood loss. *Am J Emerg Med* 2009;23:45-50.
49. Katzarsky K, Nisell J, Randmaa R, Danielsson A, Freyschuss U, Bergstrom J. A critical evaluation of ultrasound measurement of inferior vena cava diameter in assessing dry weight in normotensive and hypertensive hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997;30:459-65.

## SUMMARY

### VOLUME ASSESSMENT IN THE ACUTE HEART AND RENAL FAILURE

VUJIČIĆ B<sup>1</sup>, RUŽIĆ A<sup>2</sup>, ZAPUTOVIĆ L<sup>2</sup>, RAČKI S<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Department of Nephrology and Dialysis,

<sup>2</sup>Department of Cardiology, Clinic for Internal Medicine, Clinical Hospital Centre Rijeka, Rijeka, Croatia

Acute kidney injury (AKI) is an important clinical issue, especially in the setting of critical care. It has been shown in multiple studies to be a key independent risk factor for mortality, even after adjustment for demographics and severity of illness. There is wide agreement that a generally applicable classification system is required for AKI which helps to standardize estimation of severity of renal dysfunction and to predict outcome associated with this condition. That's how RIFLE (Risk-Injury-Failure-Loss-End-stage renal disease), and AKIN (Acute Kidney Injury Network) classifications for AKI were found in 2004 and 2007, respectively. In the clinical setting of heart failure, a positive fluid balance (often expressed in the literature as weight gain) is used by disease management programs as a marker of heart failure decompensation. Oliguria is defined as urine output less than 0,3 ml/kg/h for at least 24 h. Since any delay in treatment can lead to a dangerous progression of the AKI, early recognition of oliguria appears to be crucial. Critically ill patients with oliguric AKI are at increased risk for fluid imbalance due to widespread systemic inflammation, reduced plasma oncotic pressure and increased capillary leak. These patients are particularly at risk of fluid overload and therefore restrictive strategy of fluid administration should be used. Objective, rapid and accurate volume assessment is important in undiagnosed patients presenting with critical illness, as errors may result in interventions with fatal outcomes. The historical tools such as physical exam, and chest radiography suffer from significant limitations. As gold standard, radioisotopic measurement of volume is impractical in the acute care environment. Newer technologies offer the promise of both rapid and accurate bedside estimation of volume status with the potential to improve clinical outcomes. Blood assessment with bioimpedance vector analysis, and bedside ultrasound seem to be promising technologies for this need.

Key words: acute renal failure; acute heart failure; bioimpedance; biomarkers; volume assessment

## ULOGA WNT U RAZVOJU I FUNKCIJI BUBREGA

INES MESAR, PETAR KES, NIKOLINA BAŠIĆ JUKIĆ

Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju, Klinika za unutarnje bolesti,  
Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Wnt 4 je sekretorni signalni protein koji imaju ključnu ulogu tijekom razvoja bubrega u procesu mezenhimalno epitelne transformacije. U posljednje vrijeme postoje eksperimentalni modeli kojima se dokazuje njegova uloga u procesu reparacije bubrega tijekom akutnog bubrežnog zatajenja. S druge strane postoje ekperimentalni modeli prema kojima Wnt 4 sudjeluje u procesu fibroze bubrega. Kada će Wnt 4 djelovati protektivno na bubrežni parnehima, a kad će sudjelovati u procesu fibroze do sada još nije razjašnjeno i otvara mogućnosti za daljnja istraživanja.

KLJUČNE RIJEČI: Wnt 4, bubreg, tubulointersticijska fibroza, akutno bubrežno zatajenje

Adresa za dopisivanje: Dr. med. Ines Mesar

Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju  
Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb,  
Kišpatićeva 12  
10000 Zagreb/Hrvatska  
e-mail: inesmesar@yahoo.com

### UVOD

Obitelj WNT (od engl. *wingless-type MMTV integration site family*) sastoji se od strukturno povezanih gena kojima je zajedničko kodiranje sekretornih signalnih proteina. (1,2) Za neke od tih proteina do sada je dokazano da tijekom embrionalnog razvoja sudjeluju u razvoju bubrega i determinaciji ženskog spola, dok se kasnijim istraživanjima dokazala i njihova uloga u procesu oštećenja bubrega, ali i oporavka bubrežnog tkiva. Među njima se najčešće spominje Wnt 4.

Mehanizam kojim navedeni sekretorni proteini djeluju je putem vezanja za frizzeld (Fz) transmembranske receptore što dovodi do aktivacije niza unutarstaničnih signala te aktivacije transkripcije ciljnih gena. (3,4) Nakon vezanja za receptor postoji nekoliko puteva aktivacije daljnje kaskade događaja, koji se mogu svrstati prema mehanizmu djelovanja u beta katenin ovisani put i beta katenin neovisan put. Beta kateninski put koristi beta katenin kao regulator transkripcije, ukoliko ne dođe do interakcije liganda i receptora, u stanici dolazi do razaranja beta katenina i samim time se obustavlja prijenos informacije do jezgre stanice i proces transkripcije gena. (5) Ukoliko dođe do ligand receptor interakcije, beta katenin se nakuplja unutar stanice te se translocira u jezgru stanice što potiče aktivaciju niza signala kojima započinje proces transkripcije ciljanih gena. Beta katenin neovisan put odvija se putem aktivacije kalcij osjetljivih receptora ili PCP (od engl. planar cell polarity) koji koristi alternativni put aktivacije preko unutarstaničnih proteina kao što su Dvl, Rho, Rac čijom aktivacijom dolazi do reorganizacije citoskeleta i organela te ciljane migracije stanica kojima se potiče rast određenih tkiva i morfogeneza. (6)

### RAZVOJ UROGENITALNOG SUSTAVA

Mokraćni i spolni sustav razvijaju se iz intermedijarnog mezoderma smještenog duž stražnje stijenke trbušne šupljine. Tijekom embrionalnog razvoja nastaju tri različite generacije bubrega: pronefros (predbubreg), mezonefros (prabubreg) i metanefros (definitivni bubreg). (7)

Razvoj metanefrosa ili definitivnog bubrega započinje u 5. tjednu embriogeneze urastanjem mokraćovodnog pupoljka u metanefrogeni mezenhim. Dolazi do kondenzacije i agregacije mezenhimalnih stanica koje potom epiteliziraju i tvore jednostavne tubule dok daljnjom morfogenezom i diferencijacijom dolazi do uspostave funkcionalnih nefrona. (8,9)

Spolni sustav se započinje razvijati iz iste osnove kao mokraćni sustav, a potom se od Wolfvogovog kanala odvaja ureteralni pupoljak koji će potom tvoriti kanalni sustav bubrega, dok u kasnijem tijeku razvoja u ženskog spola dolazi do regresije Wolfvogovog kanala i razvoja Mullerovih cijevi. (10)

### ULOGA WNT U RAZVOJU BUBREGA-DOSADAŠNJE SPOZNAJE I PRETPOSTAVKE

Glikoproteini WNT obitelji ključni su autoregulatori mezenhimalno epitelne transformacije i nastanka tubula bubrega. Ukoliko ne dođe do njihove aktivacije izostaje kondenzacija i agregacija mezenhimalnih stanica kao najvažnijeg događaja u procesu nefrogeneze. Navedeno je potvrđeno na mišijim embrijima tehnikom in situ hibridizacije. (11) Miševi kod kojih je mutacijom inducirano

nedostatak nekog od Wnt-a, poglavito Wnt 4 i 9 umiru unutar 24 sata od okota zbog ageneze bubrega.(8,9) Nasuprot tome kod miševa kod kojih nedostaje isključivo Wnt 4 dolazi do urastanja ureteralnog pupoljaka u mezenhimalno tkivo no izostaje mezenhimalno epitelna transformacija što opet za posljedicu ima anomaliju bubrežnog razvoja.(12)

Možemo zaključiti da je obitelj WNT, osobito Wnt 4 svojevrsan autoinduktor mezenhimalno epitelne tranzicije i samim time razvoja funkcionalnog nefrona. Do sada još nije razjašnjeno koji se signalni put u ovom procesu aktivira. Vjerojatno je da izvanstanični okoliš u kojem stanica prima signal igra vrlo važnu ulogu u odabiru puta u procesu aktivacije.

## WNT U OBOLJENJIMA

Wnt bi mogao biti vrlo važan čimbenik u nastanku bubrežnih anomalija, ali do sada postoje samo eksperimentalni modeli na miševima. (13) Također je potvrđena njegova uloga u nastanku anomalija spolnog sustava,(14) u onih miševa koji imaju mutaciju Wnt 4 ne dolazi do razvoja Mullerove cijevi što posljedično dovodi do virilizacije, primarne amenoreje i hipergonadizma.(15,16) Vanio i suradnici proučavali su nedostatak Wnt-a na mišijim modelima i uočili da su i muški i ženski miševi imali jednake anomalije bubrega i funkcije nadbubrežnih žlijezda, no isključivo kod ženskih miševa došlo je do anomalije u razvoju gonada i steroidogeneze.(17) Dakle, Wnt je ključan i u determinaciji ženskog spola. Za navedeno postoje i istraživanja na ljudskim modelima gdje je grupa autora iz francuske objavila u dvije bolesti heterozigotnu mutaciju za Wnt 4, a kod obje bolesti izostao je razvoj Mullerovih cijevi (odnosno uterusa i ovarija) uz prisutne kliničke i laboratorijske znakove hipergonadizma.(18,19)

## PRETPOSTAVKE O AKTIVACIJI WNT U BUBREŽNOM OŠTEĆENJU- SPOZAJE PREMA DOSADŠNIM EKSPERIMENTALIM MODELIMA

Obzirom na do sada poznatu ulogu Wnt 4 u razvoju bubrega pretpostavilo se da se isti put aktivira i u procesu reparacije bubrežnog tkiva tijekom akutnog bubrežnog zatajenja.

Na eksperimentalnom modelu akutnog bubrežnog zatajenja, odnosno ishemijsko reperfuzijske ozljede u štakora koje je postignuto klemanjem renalne arterije tijekom jednog sata, Terada i suradnici su western blot analizom verificirali značajnu ekspresiju Wnt 4 već tri sata nakon ishemijske do 24 sata sveukupnog trajanja njegove ispoljenosti.(20) Imunohistokemijskim metoda najveća ek-

spresija Wnt 4 zabilježena je u području proksimalnih tubula. Obzirom na navedeno pretpostavilo se da Wnt igra značajnu ulogu u kontroli procesa regeneracije tubula u akutnom bubrežnom zatajenju.

Valja napomenuti da se prisutnost Wnt u odraslog miša inače može naći samo u području epitela distalnih sabirnih kanalića. S druge pak strane postoje istraživanja Surrendrana i suradnika kojima se dokazuje ekspresija Wnt 4 tijekom tubulointersticijske fibroze na eksperimentalnim mišijim modelima.(21)

Na mišijim modelima četiri mehanizma renalnog oštećenja (unilateralna ureteralna obstrukcija, administracija folne kiseline, oštećenje tubulointersticija uzrokovano direktnim razaranjem bubrežnog tkiva iglom, te kod policistične bolesti bubrega) potaknut je proces tubulointersticijske fibroze. Na navedenim modelima uočena je najveća ekspresija Wnt 4 u područjima fibroznih lezija u intersticijskim fibroblastima što pak govori u prilog njegove uloge u patogenezi renalne fibroze.(21)

Temeljem toga pretpostavljeno je da iste one molekule koje reguliraju nefrogenezu također sudjeluju u patofiziologiji tubulointersticijskih bolesti ali i u procesu oporavka bubrežnog tkiva nakon ozljede.

Za sada još uvijek nije razjašnjeno kada će Wnt djelovati protektivno na bubrežni parenhim, a kada će sudjelovati u procesu bubrežnog oštećenja. Moguće je da odgovor leži u različitim signalnim putevima kojima se može pokrenuti kaskada unutarstaničnih odgovora ili pak u vanstaničnim uvjetima koji imaju mogućnost usmjeravanja daljnjeg razvoja događaja. Ne smije se zaboraviti niti interakcija s mogućim inhibitorima ili aktivatorima Wnt ili njegovih singalnih molekula. Navedeno otvara mogućnost za daljnja istraživanja radi što boljeg razumijevanja nastanka renalne fibroze, a samim time i za otkrivanje novih mogućnosti liječenja.

Obzirom da je u suvremenoj medicini transplantacijska medicina zauzela značajno mjesto, a dobro je poznato da najčešći uzrok gubitka funkcije prestaka je upravo intersticijska fibroza i tubularna atrofija (IFTA) što bolje razumijevanje procesa koji do toga dovode moglo bi u budućnosti otvoriti nove terapijske mogućnosti s ciljem poboljšanja preživljenja primatelja i presatka.

## LITERATURA

1. Merkel E, Karner M, Carroll T. Molecular regulation of kidney development: is the answer blowing in the Wnt? *Pediatric nephrology* 2007;22:1825-38.
2. Kobayashi A, Kwan KM, Carroll TJ, i sur. Distinct and sequential tissue-specific activities of the LIM-class homeobox gene *Lim1* for tubular morphogenesis during kidney development. *Development* 2005; 132:2809-23.
3. Kispert A, Vainio S., McMahon P. Wnt-4 is a mesenchymal signal for epithelial transformation of metanephric mesenchyme in the developing kidney. *Development* 1998;125:4225-34.



4. Grobstein C. Inductive epithelio-mesenchymal interaction in cultured organ rudiments of the mouse metanephros. *Science* 1953;118:52-5.
5. Sainio K, Suvanto P, Davies J, i sur. Glial-cell-line-derived neurotrophic factor is required for bud initiation from ureteric epithelium. *Development* 1997;124:4077-87.
6. Kispert A, Vainio S, Shen L, Rowitch DH, McMahon AP. Proteoglycans are required for maintenance of Wnt-11 expression in the ureter tips. *Development* 1996;122:3627-37.
7. Mori K, Yang J, Barasch J. Ureteric bud controls multiple steps in the conversion of mesenchyme to epithelia. *Semin Cell Dev Biol* 2003;14:209-1.6
8. Miller JR. The Wnts. *Genome Biol* 2002; 3:REVIEWS3001.
9. Wodarz A, Nusse R. Mechanisms of Wnt signaling indevelopment. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1998; 14:59-88.
10. Chen CM, Struhl G. Wingless transduction by the Frizzled and Frizzled2 proteins of *Drosophila*. *Development* 1999; 126:5441-52.
11. Nathans J, Nusse R. A new member of the frizzled family from *Drosophila* functions as a Wingless receptor. *Nature* 1996; 382:225-30.
12. Burrus L. Wnt as a short range signaling molcul. *BioEssays* 1994;16:155-7.
13. Roelink H, Nusse R. Expression of two members of Wnt gene family during mouse development-restricted temporal and spatial patterns in the developing neural tube. *Genes Dev* 1991;5:381-8.
14. BIASON-LAUBER A, KONRAD D, NAVRATIL F, SCHOENLE E. A Wnt 4 mutation associated with Mullerian duct regression and virilization ina 46XX woman. *N Eng J Med* 2004;351:792-8.
15. Philbert P, BIASON-LAUBER A, ROUZIER R, i sur. Identification and functional analysis of a new Wnt 4 gene mutation among 28 adolescent girls with primary amenorrhea and Mullerian duct abnormalities. *The Journal of Cincial Endocrinology & Metabolisam* 2008;93:895-900.
16. Vainio S, Heikkila M, Kispert A, Chin N, McMahon A. Female development in mammals is regulated by Wnt 4 signaling. *Nature* 199;397:405-9.
17. Vainio S, Muller U. Inductive tissue interactions, cell signaling, and control of kidney organogenesis. *Cell* 1997;90:975-8. Roelink H, Nusse R. Expression of two members of Wnt gene family during mouse development-restricted temporal and spatial patterns in the developing neural tube. *Genes Dev* 1991;5:381-8.
18. Stark K, Vainio S, Vassileva G, McMahon A. Epithelial transformation of metanephric mesenchyme in the developing kidney regulated by Wnt-4. *Nature* 1994;372:679-83.
19. Hammerman M. Growth factors in renal development. *Semin.Nephrology* 1995;15:291-299
20. Yoshio T, Hiroyuki T, Tomokazu O, i sur. Expression and function of developmental gene Wnt-4 during experimental acute renal failure in rats. *JASN* 2003;14:1223-33.
21. Surendran K, McCaul SP, Simon CT. A role for Wnt-4 in renal fibrosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;282:431-9.

## SUMMARY

### A ROLE OF WNT IN KIDNEY DEVELOPMENT AND FUNCTION

INES MESAR, PETAR KES, NIKOLINA BAŠIĆ JUKIĆ

Department of Nephrology, Arterial Hypertension, Dialysis, and Transplantation,  
Clinic of Internal Medicine, University Hospital Centre Zagreb, Zagreb, Croatia

WNT 4 is a secreted glycoprotein that is critical for nephrogenesis during mesenchymal to epithelial transformation. Lately there are some experimental models which confirm a role of Wnt 4 during regeneration process in acute renal failure. On the other hand there are some evidence that Wnt 4 plays important role in renal fibrosis during experimental renal injury in rats that provide tubulointerstitial fibrosis. When will Wnt 4 have a protective role or when will induce fibrosis still is not known and therefore further studies will be necessary to gain a more precise understanding.

KEY WORDS: Wnt, kidney, tubulointerstitial fibrosis, acute renal failure

## TRANSPLANTACIJA BUBREGA – 110-GODIŠNJA USPJEŠNA PRIČA

DEAN MARKIĆ<sup>1</sup>, MAKSIM VALENČIĆ<sup>1</sup>, ANTON MARIČIĆ<sup>1</sup>, JOSIP ŠPANJOL<sup>1</sup>,  
SANJIN RAČKI<sup>2</sup> I ŽELJKO FUČKAR<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika za urologiju, Klinički bolnički centar Rijeka,

<sup>2</sup>Zavod za nefrologiju i dijalizu, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka, Hrvatska

Transplantacija organa ubraja se u najveća medicinska dostignuća 20. stoljeća. Emerich Ullmann učinio je 7. ožujka 1902. godine, u Beču, prvu uspješnu eksperimentalnu transplantaciju bubrega kod psa. Bila je to autotransplantacija, a Ullmann je eksperimentalnoj životinji presadio bubreg u predio vrata. Taj je bubreg funkcionirao 5 dana. Nešto kasnije iste godine je i Alexis Carrel, u Lyonu, učinio uspješnu autotransplantaciju bubrega na psu. Carrel je proučavao postupak anastomoziranja krvnih žila, te je razvio tzv. triangulacijsku tehniku uz primjenu Carrelovoga patcha. Obje se tehnike koriste i danas u transplantaciji bubrega. Za svoj doprinos transplantacijskoj i vaskularnoj kirurgiji, Carrel je 1912. godine dobio Nobelovu nagradu za fiziologiju i medicinu. Ove uspješne eksperimentalne transplantacije bubrega prethodile su transplantaciji bubrega u čovjeka koja je postala rutinskom operacijom.

Ključne riječi: transplantacija bubrega, povijest, heterologna transplantacija

Adresa za dopisivanje: dr.sc. Dean Markić, dr.med.

Klinika za urologiju  
Klinički bolnički centar Rijeka  
Tome Stržića 3  
51 000 Rijeka  
Hrvatska  
Tel.: +385 51 407 493  
Fax.: +385 51 218 861  
e-mail: dean.markic@ri.htnet.hr

### UVOD

Kirurški temelji transplantacije organa postavljeni su početkom 20 stoljeća (1,2). Iako je bilo mnogo pokušaja transplantacije organa još od antičkoga doba, prvo uspješno eksperimentalno presađivanje organa zabilježeno je početkom prošloga stoljeća (2,3). Danas je transplantacija organa rutinski postupak, a Hrvatski eksplantacijski i transplantacijski program jedan je od najboljih u svijetu. Emerich Ullmann i Alexis Carrel zaslužni su pioniri transplantacije organa, poglavito bubrega. Oni su neovisno jedan o drugom 1902. godine, prije točno 110 godina, učinili eksperimentalnu transplantaciju bubrega. U ovom preglednom radu biti će sažeto prikazani njihovi životopisi i uloge u svezi s transplantacijskom kirurgijom.

### EMERICH ULLMANN

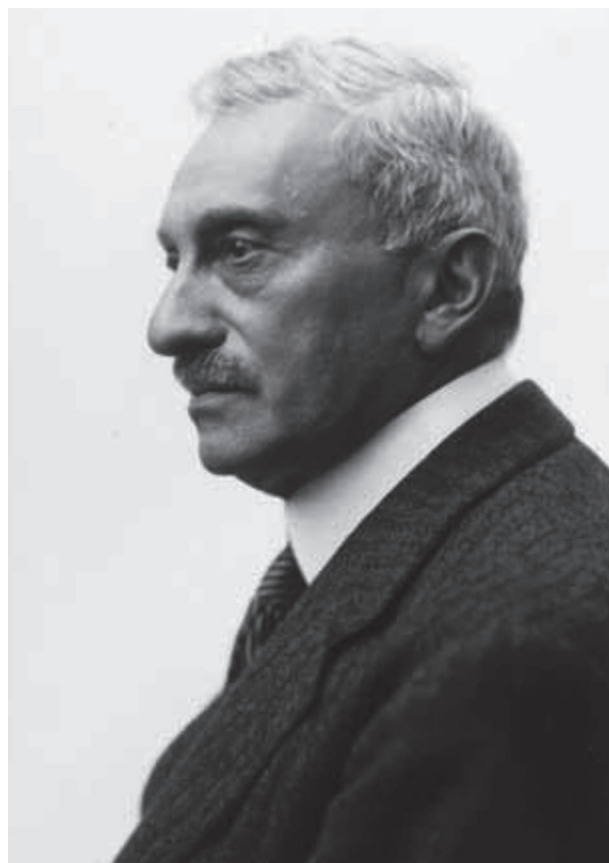
Emerich Ullmann rodio se je 23. veljače 1861. godine u mađarskom gradu Pecs, u tadašnjoj Austro-Ugarskoj. Odrastao je unutar židovske zajednice Peca koja je govorila njemačkim jezikom (i sam grad se tada zvao Fünfkirchen). Njegov otac bio je obiteljski liječnik u tom gradu. Medicinu je studirao u Beču gdje je i ostao živjeti sve do svoje smrti 1937. godine. Diplomirao je 1884. godine kao 23-godišnjak. Specijalizirao je kirurgiju na

Prvoj kirurškoj sveučilišnoj klinici u Beča čiji je predstojnik bio prof. Eduard Albert. Po njegovom naputku prethodno se je godinu dana bavio bakteriologijom, u to vrijeme novom granom medicine. Surađivao je s Robertom Kochom i Louisem Pasteurom, a zahvaljujući upravo njegovoj suradnji s Pasteurom započela je primjena cjepiva protiv bjesnoće u Austro-Ugarskoj. Po završetku specijalizacije Ullmann je 1886. godine postao sveučilišnim asistentom, a 1891. godine habilitirao je pred povjerenstvom koje su činila trojica znamenitih kirurga iz toga vremena. To su bili: Theodor Billroth, Eduard Albert i Josef Weinlechner. Predmetom njegove habilitacije bila je ruptura mokraćnoga mjehura uzrokovana njegovom prepunjenosti (4). Po završetku specijalizacije Ullmann je postao šefom kirurgije u katoličkoj bolnici Hartmannspital, u Beču (slika 1). Tada je prihvatio rimokatoličku vjeru, a kršten je u kapelici bolnice u kojoj je radio.

Ullmanna je u početku zanimala transplantacija crijeva. Izvodio je pokuse s autotransplantacijom crijeva na svinji, kojoj je odsječak kolona umetnuo u jejunum. Zatim je učinio homotransplantaciju u psa i ksenotransplantaciju crijeva sa psa na svinju (5). Kako je tijekom njegovih eksperimentalnih operacija u dijela životinja došlo do kardiocirkulatornog zastoja, Ullmann je sam učinio, i opisao, torakotomiju uz primjenu neposredne, otvorene masaže srca što je vjerovatno prvi dokumentirani opis takvoga postupka (6).

Nakon transplantacije crijeva, Ullmann se je kasnije posvetio transplantaciji bubrega. Dotad je prevladavalo mišljenje kako je bubreg organ s isključivo metaboličkom i endokrinološkom funkcijom, a pokušaji nadomještanja bubrežne funkcije sastojali su se u presađivanju bubrežnoga tkiva ili ekstrakta dobivenog iz bubrežnog tkiva u različite dijelove tijela. O transplantaciji cijeloga organa dotad nije bilo razmišljanja. Prvi cilj Ullmannova istraživanja bio je utvrditi veličinu bubrežne mase dostatne za preživljenje. On je dokazao kako je 1/6 ukupne bubrežne mase, odnosno 1/3 jednoga bubrega, dovoljna za preživljenje pokusne životinje (7). Zatim se je posvetio presađivanju bubrega, i to najprije u vidu autotransplantacije, te je eksplantirani bubreg presadio psu u preponsku regiju. Zbog bolje zaštite organa od infekcije, najčešće uzrokovane grebanjem i lizanjem organa od strane životinja, Ullmann je počeo primjenjivati potkožni „džep“ na vratu, s anastomozama krvnih žila bubrega s karotidnom arterijom i jugularnom venom i ureterokutanostomijom. Prvu uspješnu, eksperimentalnu transplantaciju bubrega Ullmann je učinio na psu 7. ožujka 1902. godine, a pokusna životinja bila je prikazana u predavaonici Društva liječnika u Beču. Bubrežne krvne žile su anastomozirane s vratnim krvnim žilama, a bubreg je funkcionirao tijekom pet dana (8). Zatim su uslijedili pokusi s autotransplantacijom, homotransplantacijom i heterotransplantacijom. Četrnaest tjedana nakon prve uspješne autotransplantacije Ullmann je učinio i prvu uspješnu heterotransplantaciju, a pritom je pseći bubreg transplantirao na vrat koze (9). I ova pokusna životinja bila je prikazana u predavaonici Društva liječnika u Beču, gdje je publika mogla promatrati lučenje urina na vratu životinje. S današnjim spoznajama znamo kako je uspjeh ove operacije imao zasigurno i jednu komponentu sreće jer se radilo o transplantaciji između različitih vrsta (ksenotransplantacija), a bez ikakve imunosupresije, što uobičajeno dovodi do hiperakutne reakcije odbacivanja (10). I sam Ullmann je bio iznenađen s tako dobrim rezultatima transplantacije: „Moram priznati kako me je uspjeh ovih eksperimenata iznenadio jer iako je poznato kako eksplantirani bubreg, ako je perfundiran krvlju, može kratkotrajno zadržati svoju sekretornu sposobnost, nisam vjerovao da će se to uspješno dogoditi i u pokusu na živim životinjama...“ (9). Po objavljivanju Ullmannova članka o prvoj uspješnoj transplantaciji bubrega, pismom uredniku, javio se Alfred DeCastello i obznanio kako je i on učinio transplantaciju bubrega na psa, međutim unatoč dobrom lučenju mokraće pokusna životinja iskrvarila je iz vaskularnih anastomoza i uginula 40 sati nakon operacije (11). Ullmann je 1914. godine na Međunarodnom kirurškom kongesu održao predavanje o transplantaciji organa i tkiva. Tekst je kasnije preveden na engleski i objavljen je iste godine u *Annals of Surgery* (12). U tom prikazu Ullmann je sažeo dotadašnje znanje, ne samo o transplantaciji crijeva i bubrega, već i transplantaciji kože, krvnih žila, srca, gušterače, ovarija, testisa, prostate, nadbubrežnih žlijezdi, štitnjače, doštitne žlijezde, hipofize pa čak i

ekstremiteta i mozga. Također je spomenuo kako je još 1902. godine uremičnoj bolesnici transplantirao svinjski bubreg u lakatno područje. No, operacija nije bila uspješna zbog tehničkih poteškoća. To je prvo izvješće o pokušaju transplantacije bubrega u čovjeka (ksenotransplantacija). Međutim, osim ovog kratkog izvješća Ullmann nije spomenuo nikakve druge pojedinosti o toj operaciji, niti ju je dokumentirao na neki drugi način (1,12).



Slika 1. Emerich Ullmann

## ALEXIS CARREL

Alexis Carrel rodio se je 28. lipnja 1873. godine u Sainte-Foy-lès-Lyon, predgrađu Lyona, u Francuskoj. Školovao se je u Lyonu. U vrijeme dok je bio student medicine, 1894. godine u atentatu, upravo u Lyonu, ubijen je tadašnji francuski predsjednik Marie François Sadi Carnot. On je zadobio više uboda nožem u predio trbuha, od kojih je jedan ozlijedio portalnu venu. Carnot je neuspješno operiran i preminuo je od iskrvarenja, zbog toga što kirurzi tada još nisu ovladali primjerenom operacijskom tehnikom opskrbe ozljeda krvnih žila. Smrt predsjednika izazvala je raspravu u medicinskim krugovima, u kojoj je sudjelovao i mladi Carrel, koji je tvrdio kako bi odgovarajućom tehnikom šivanja krvnih žila bilo moguće pokojnom predsjedniku spasiti život. Taj je događaj bitno utjecao na Carrelovo daljnje djelovanje. Po završenju

specijalizaciji iz kirurgije, on je nastavio raditi u Sveučilišnoj bolnici u Lyonu, gdje je 1901. godine izveo prve pokuse na krvnim žilama.

Carrel je 1903. godine otišao na hodočašće u Lourdes, gdje je bio svjedokom čudotvornog ozdravljenja 17-godišnje djevojke oboljele od tuberkuloznog peritonitisa. Njegovo izvješće o tome izazvalo je lavinu kritika njegovih kolega, koji su mu zamjerali lakovjernost i neznanstveni postupak, ali i Crkve, zbog njegove skeptičnosti. Kako mu je zbog toga znanstvena karijera dovedena u pitanje, Carrel je odlučio napustiti Francusku i otputovati u Kanadu. Kasnije je otišao u SAD, gdje je nastavio sa svojim pokusima. U Chicagu je, u suradnji s Charlesom Guthriem, unaprijedio svoju tehniku vaskularnih anastomozama koristeći još finije igle i konce te razvijajući vlastitu tzv. triangulacijsku tehniku kod anastomozama manjih krvnih žila i usavršavajući evertirajuću tehniku anastomoziranja. Carrel i Guthrie su tijekom 22 mjeseca zajedničkoga rada objavili čak 21 članak. Iz Chicaga Carrel je 1906. godine otišao u Rockefellerov institut, u New York gdje se je nastavio baviti eksperimentalnom kirurgijom. Kao priznanje za djelovanje na polju vaskularne kirurgije i transplantacije krvnih žila i organa Carrel je 1912. godine dobio Nobelovu nagradu za područje fiziologije i medicine (slika 2). Carrel je prvi kirurg koji je dobio Nobelovu nagradu. Imao je tek 39 godina i bio je najmlađi dobitnik u povijesti te nagrade. Iako je živio u Americi, on se nije nikad odrekao francuskoga državljanstva, te je za vrijeme I svjetskoga rata služio kao vojni liječnik u francuskoj vojsci. U ratu je proizveo posebnu antiseptičnu otopinu za čišćenje rana, tzv. Carrel-Dakinovu otopinu. Po završetku rata Carrel se je vratio u SAD, gdje se je posvetio pokusima na srcu i učinio prvu aortokoronarnu prenosnicu na psu (13). U nastavku svoga djelovanja proučavao je perfuziju organa i zajedno s avijatičarom Charlesom Lindberghom konstruirao je perfuzijsku pumpu. Carrel je zaslužan i za razvitak tehnika kulture tkiva (3,14). Po odlasku u mirovinu 1939. godine Carrel se je vratio u Francusku. Za vrijeme njemačke okupacije Francuske, po odluci kvislinške vlade u Vichy, postavljen je na čelo jednog instituta. Nakon oslobođenja Francuske Carrel je smijenjen sa svih dužnosti, a protiv njega započeta je istraga. Umro je u Parizu 5. studenoga 1944. godine (14).

Carrelovi rani radovi o vaskularnoj anastomozi temeljili su se na radovima Murphya i Payra (15,16). John Murphy, kirurg iz Chicaga, invaginirao je proksimalni kraj krvne žile u njezin distalni dio i zatim ih anastomozirao. Takvu je anastomozu bilo moguće učiniti na velikim krvnim žilama, međutim, manje krvne žile su u pravilu trombozirale. Erwin Payr, njemački kirurg, konstruirao je tzv. Payrovu protezu, u obliku cjevčice od magnezija. Oba kraja krvne žile koju je trebalo spojiti navukao bi na tu cjevčicu i zatim bi ih vezao šavom po cijeloj cirkumferenciji. I Ullmann i Von Castello koristili su Payrovu protezu kod transplantacije bubrega (3). Carrelu su obje metode izgledale nepraktične, pogotovo kod primjene

na manjim krvnim žilama te je eksperimentirao s novim načinima anastomoziranja. Ujedno je došao do spoznaje kako je za dobru vaskularnu anastomozu izuzetno bitna primjena finih kirurških igala i konaca. Prve članke o vaskularnoj anastomozi objavio je 1902. godine, a njegove metode primjenjuju se i danas (1,15,16).

Carrel je najpoznatiji po razvoju triangulacijske tehnike anastomozama manjih krvnih žila. Pritom je tipično postavljanje tri podržavajuća šava u pravilnim razmacima, po cijeloj cirkumferenciji krvne žile. Lagana trakcija između dva podržavajuća šava omogućava kirurgu izvođenje evertirajućega produžnoga šava, a da pritom ne hvata krvnu žilu pincetom ili nekim drugim instrumentom. Ujedno je, zajedno s Guthriem, zamjenjujući segment karotidne arterije s jugularnom venom i koristeći venu kao patch dokazao kako se vene mogu koristiti kao zamjena za arterije i kako mogu podnijeti arterijski pritisak bez stvaranja aneurizmi. Dokazao je kako se krvne žile nakon vađenja iz organizma mogu prezervirati i nakon toga uspješno koristiti kao graftovi (1).



Slika 2. Alexis Carrel, dobitnik Nobelove nagrade 1912. godine

Carrel je 1902. godine, ubrzo nakon Ullmanna, učinio autotransplantaciju psećega bubrega. Bubrege je implantirao na vrat pokusne životinje i on je odmah započeo izlučivati mokraću. Poput Ullmanna, Carrel je također krvne žile bubrega anastomozirao na karotidnu arteriju i jugularnu venu. Međutim, ureter je anastomozirao na jednjak. Životinja je uginula nakon nekoliko dana zbog



infekcije. Carrell je tek 1905. godine objavio izvješće o toj transplantaciji, a Ullmannu je priznao primat glede prve transplantacije (17,18). Kako je shvatio da do tromboze najčešće dolazi na spoju manje arterije na onu veću, uporabom *patcha* aorte uspio je značajno smanjiti opasnost od tromboze. Carrelov *patch* se i danas rutinski upotrebljava u vaskularnoj i transplantacijskoj kirurgiji. (14,17).

Carrel je brzo shvatio kako osim kirurške tehnike, na uspjeh transplantacije utječe još nešto, što je nazvao „biološkom stranom transplantacije“. To je zaključio na temelju rezultata autotransplantacije i homotransplantacije. Nakon autotransplantacije bubrezi su funkcionirali danima, a jedan je bubreg izlučivao mokraću čak dvije i pol godine. Međutim, nakon homotransplantacije diureza je u pravilu prestajala nakon samo nekoliko dana i pokusne životinje su umirale od uremije. U pokusnih životinja s homotransplantacijom i funkcionirajućim vlastitim bubrezima transplantirani je bubreg nakon određenoga vremena atrofirao. Na temelju rezultata svojih pokusa zaključio je kako je neki biološki čimbenik odgovoran za nefunkcioniranje presatka kod homotransplantacije (19-21). Danas znamo kako su to bili imunološki razlozi, tj. HLA nepodudarnost uz vjerovatnu ABO inkompatibilnost.

Osim bubrega Carrel je uspješno transplantirao i druge organe: štitnjaču, nadbubrežnu žlijezdu, jajnik, slezenu, crijeva, srce te srce s plućima, a izvjestio je i o uspješnoj reimplantaciji udova kod psa (22,23).

## UMJESTO ZAKLJUČKA

Prije 110 godina započela je era transplantacije organa. Na početku je to bilo presađivanje bubrega, organa koji je prvi transplantiran i koji se i danas najčešće transplantira. Emerich Ullmann i Alexis Carrel, dva kirurga s početka 20. stoljeća, ne znajući jedan za drugoga, 1902. godine učinili su transplantaciju bubrega. Ullmann je prvi pokazao kako se transplantacija bubrega može uspješno učiniti, a Carrel je riješio temeljno pitanje transplantacije bubrega (a i drugih organa): pitanje vaskularnih anastomoza. Primjena vaskularnoga produžnoga šava, s triangulacijskom tehnikom i uporaba tzv. Carrelvog *patcha* i danas predstavljaju temeljna načela transplantacijskoga postupka. Zahvaljujući inovativnom radu obojice kirurga, poglavito Carrela, još je početkom prošloga stoljeća riješena temeljna kirurška problematika transplantacije bubrega. Daljnja otkrića (krvne grupe, tipizacija tkiva, imunosupresija) omogućila su pedesetak godina kasnije uspješnu kliničku primjenu transplantacije organa.

## LITERATURA

1. Druml W. The beginning of organ transplantation: Emerich Ullmann (1861-1937). *Wien Klin Wochenschr* 2002;114:128-37.
2. Stefoni S, Campieri C, Donati G, Orlandi V. The history of clinical renal transplant. *J Nephrol* 2004;17:475-8.
3. Shaw R, Stubenbord WT. Alexis Carrel, M.D. Contribution to kidney transplantation and preservation. *NY State J Med* 1980;80(9):1438-42.
4. Ullmann E. Über durch Füllung erzeugte Blasenrupturen. *Wien Med Wochenschr* 1887;37:749-52.
5. Ullmann E. Über Darmtransplantation. *Wien Med Wochenschr* 1900;50:1617.
6. Ullmann E. Officielles Protokoll der k.k. Gesellschaft der Ärzte in Wien vom 7. Juni 1901. *Mikroskopische Präparate über Transplantation von verschiedenen Abschnitten des Verdauungstractes*. *Wien Klin Wochenschr* 1901;14:599.
7. Ullmann E. Experimenteller Beitrag zur Frage über die innere Sekretion der Niere. *Wien Med Wochenschr* 1926;75:787-8.
8. Ullmann E. Experimentelle Nierentransplantation. *Wien Klin Wochenschr* 1902;15:281-2.
9. Ullmann E. Officielles Protokoll der k.k. Gesellschaft der Ärzte in Wien. *Wien Klin Wochenschr* 1902;15:707.
10. Mandelbrot DA, Sayegh MH. Transplantation immunobiology. U: Danovitch GM, ur. *Handbook of kidney transplantation*. 4. izd. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2005, str. 23-42.
11. DeCastello A. Über experimentelle Nierentransplantation. *Wien Klin Wochenschr* 1902;15:317.
12. Ullmann E. Tissue and organ transplantation. *Ann Surg* 1914;60:195-219.
13. Carrel A. On the experimental surgery of the thoracic aorta and heart. *Ann Surg* 1910;52:83-95.
14. Sade RM. Transplantation at 100 years: Alexis Carrel, pioneer surgeon. *Ann Thorac Surg* 2005;80:2415-8.
15. Carrel A. Anastomose bout a bout de la jugulaire et de la carotide primitive. *Lyon Med* 1902;99:114.
16. Carrel A. Presentation d'un chien porteur d'une anastomose arterioveineuse. *Lyon Med* 1902;99:152.
17. Carrel A, Guthrie CC. Functions of a transplanted kidney. *Science* 1905;22:473.
18. Carrel A. Doppelte Nephrektomie und Reimplantation einer Niere. *Arch Klin Chirurg* 1909;88:379-411.
19. Carrel A. Remote results of the replantation of the kidney and the spleen. *J Exper Med* 1910;12:146.
20. Carrel A. The ultimate result of a double nephrectomy and the replantation of one kidney. *J Exper Med* 1911;14:124.
21. Carrel A. The transplantation of organs. *New York Med J* 1914;99:840.
22. Carrel A. The surgery of blood vessels. *Johns Hopkins Hosp Bull* 1907;18:18.
23. Malt RA, McKhann CF. Replantation of severed arms. *JAMA* 1964;189:716-22.

## SUMMARY

### KIDNEY TRANSPLANTATION - A SUCCESSFUL STORY STARTED 110 YEARS AGO

DEAN MARKIĆ<sup>1</sup>, MAKSIM VALENČIĆ<sup>1</sup>, ANTON MARIČIĆ<sup>1</sup>, JOSIP ŠPANJOL<sup>1</sup>,  
SANJIN RAČKI<sup>2</sup> AND ŽELJKO FUČKAR<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Urology, University Hospital Rijeka, Rijeka, Croatia

<sup>2</sup>Department of Nephrology and Dialysis, University Hospital Rijeka, Rijeka, Croatia

Organ transplantation is one of the most important medical achievement of the 20th century. Emerich Ullmann performed on March 7th 1902, in the Vienna, the first successful kidney transplantation. It was an autotransplantation in a dog, with a transposition of a kidney in the neck region. Graft function persisted over the next five days. Only the few months later Alexis Carrel performed in Lyon another successful kidney autotransplantation in a dog. Carrel was interested in the vascular anastomosis improvement. He developed the triangulation technique of vessel anastomosis and so called Carrel patch. Since then both techniques have become a standard in kidney transplantation. Carrel was awarded with Nobel Prize in Physiology and Medicine in 1912 for his innovatory work in the field of transplantation and vascular surgery. These experimental transplantations preceded kidney transplantation in the humans which has become a routine operative procedure.

Key words: kidney transplantation, history, heterologous transplantation

## KRONIČNA BUBREŽNA BOLEST - POREMEĆAJ METABOLIZMA MINERALA I KOSTI: ZAŠTO I KAKO KONTROLIRATI FOSFOR

DRAŠKO PAVLOVIĆ, DAJANA KATIČIĆ, JOSIPA JOSIPOVIĆ

Zavod za nefrologiju i dijalizu, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb, Hrvatska

Kronična bubrežna bolest (KBB) je globalni javno zdravstveni problem. Koštana bolest i poremećaj mineralnog metabolizma česti su u KBB. Značaj fosfora u patogenezi koštane bolesti odnosno sekundarnog hiperparatiroidizma dobro je poznat. Postoje brojni dokazi kako je hiperfosfatemija predskazatelj povećane smrtnosti u KBB, odnosno kako je hiperfosfatemija novi rizični čimbenik kalcifikacije krvnih žila, hipertrofije lijeve klijetke i progresije kronične bubrežne bolesti. Prevencija i liječenje hiperfosfatemije u KBB je veliki stručni izazov. Novi vezači fosfata pružaju nove i bolje mogućnosti liječenja.

**Ključne riječi:** fosfor, kronična bubrežna bolest, vezači fosfata

Adresa za dopisivanje: Doc.dr.sc. Draško Pavlović  
Zavod za nefrologiju i dijalizu  
KBC Sestre milosrdnice  
Vinogardska c.29  
10000 Zagreb  
Hrvatska  
Tel 01 3787526 Fax 01 3787563  
E mail drasko.pavlovic@kbcsn.hr

### UVOD

Kronična bubrežna bolest (KBB) je veliki javno zdravstveni problem. Oko 10% odraslog stanovništva ima oštećenje bubrega koje se najčešće manifestira albuminurijom ili smanjenjem bubrežne funkcije. KBB je povezana sa mnogobrojnim komplikacijama. Desetljećima je poznato kako je koštana bolest, renalna osteodistrofija jedna od najčešćih komplikacija. Zadnjih desetak godina je poznato kako je koštana bolest samo dio puno šireg sindroma, kojeg nazivamo kronična bubrežna bolest, mineralno koštani poremećaj koji se manifestira biokemijskim poremećajima, patološkim kalcifikacijama i koštanom bolesti. Neosporno, posljedica ovog sindroma je povećani morbiditet i mortalitet bolesnika s KBB. Kardiovaskularne komplikacije povezane s poremećajem mineralnog metabolizma najčešći su uzrok povećanog morbiditeta i mortaliteta ovih bolesnika. Poremećaj metabolizma fosfora jedan od najvažnijih uzroka mnogobrojnih komplikacija u bolesnika s KBB, napose kardiovaskularnih te koštanih promjena.

### METABOLIZAM FOSFORA

Fosfor je važan mineral u ljudskom organizmu. Pored kalcija je najvažniji mineral u građi kosti i zuba, sastavni je dio nukleinskih kiselina (RNK i DNK), sastavni je dio građe staničnih membrana. Fosfor je vrlo značajan u mnogim metaboličkim procesima, npr. fosforilaciji glukoze, neophodna je u regulaciji aktivnosti raznim enzima kao

i u metabolizmu lipida. Najveća količina fosfora nalazi se u kostima. U odraslom zdravom čovjeku ima oko 700 g fosfora. Manje od 1% te količine je u serumu, gdje se nalazi u tri oblika: anorganski fosfor (fosfat), fosfolipid te fosforni ester. U bubrežima nakon slobodne filtracije u glomerulima, reapsorbira se u proksimalnim tubulima. Zadnjih desetak godina je poznato kako reapsorpciju fosfora reguliraju dva hormona, parathormon (PTH) te fibroblastni čimbenik rasta 23 (engl. Fibroblast growth factor 23, FGF 23). Normalno postoji ravnoteža između unosa fosfora hranom (oko 60% fosfora iz hrane se reapsorbira u tankom crijevu) te količine koja se izlučuje urinom. Kalcitriol, aktivni metabolit vitamina D povećava asporpciju fosfora u crijevu. (1,2) FGF 23, fosfatonin, hormon koji regulira promet fosfora, je protein građen od 251 aminokiseline, molekularne mase 32 kDa. Luče ga koštane stanice, najvećim dijelom osteociti. Hiperfosfatemija, odnosno unos većih količina fosfora hranom glavni su podražaj povećanog lučenja FGF 23. Kalcitriol također povećava lučenje FGF 23 koji smanjuje reapsorpciju fosfora u proksimalnim tubulima bubrega. PTH, najvjerojatnije indirektno preko povećane sinteze kalcitriola može također povećati lučenje FGF 23, možda najvažniji hormona u regulaciji prometa fosfora. FGF 23 djeluje i na bubreg i na stanice paratiroidnih žlijezda preko receptora za aktivaciju kojih je neophodan transmembranski protein Klotho. Značajan učinka FGF 23 je i smanjenje sinteze kalcitriola. Posljedica nedostatka FGF 23 i/ili proteina klotho je hiperfosfatemija, obrnuto povećana količina ovih proteina uzrok je hipofosfatemije. (2)

Kako je uz crijevo, bubreg najvažniji organ u regulaciji prometa fosfora, jasno je da oštećenjem bubrežne funkcije dolazi do poremećaja prometa, tj. izlučivanja fosfora. U bolesnika za smanjenjem bubrežne funkcije, zbog povećane koncentracije PTH i FGF 23 nema značajnije hiperfosfatemije. Ipak u većine bolesnika u 4. stadiju kronične bubrežne bolesti (glomerularna filtracija < 30 ml/min) dolazi do značajnije hiperfosfatemije.

## FOSFOR I KBB

Neosporno je zadržavanje fosfora jedan od najvažnijih čimbenika u patogenezi sekundarnog hiperparatireoidizma odnosno renalne osteodistofije.(3,4) Međutim mnogobrojne epidemiološke studije pokazale su kako je hiperfosfatemija povezana sa povećanim kardiovaskularnim morbiditetom i mortalitetom. Jedno od najpoznatijih ispitivanja proveli su Block i sur. (5) Oni su u preko 40000 bolesnika na kroničnoj hemodijalizi dokazali kako je hiperfosfatemija bila značajan faktor rizika povećane smrtnosti dijaliznih bolesnika. Hiperfosfatemija, pa čak i koncentracija fosfora na gornjoj granici referentnih vrijednosti povezana je sa povećanim kardiovaskularnim mortalitetom i u bolesnika s urednom bubrežnom funkcijom. Više in vitro i in vivo studija pokazale se kako je hiperfosfatemija jedan od glavnih uzroka kalcifikacija krvnih žila. (6) Ne radi se isključivo o pasivnom procesu, tj. taloženju kalcija i fosfora u krvnim žilama nego o aktivnom procesu. Fosfor je uzrok transformacije glatkih mišićnih stanica krvnih žila u oteoblastima slične stanice. (6,7,8) Također hiperfosfatemija je povezana s poremećajem funkcije endotela krvnih žila. Pored ubrzane kalcifikacije krvnih žila postoji epidemiološki dokazi kako je hiperfosfatemija nezavisni čimbenik uzroka hipertrofije lijeve klijetke bolesnika sa KBB. Dokazano je kako je hiperfosfatemija i u bolesnika u kojih nema patoloških kalcifikacija krvnih žila, povezana s hipertrofijom lijeve klijetke. Epidemiološke studije su dokazale povezanost hiperfosfatemije i ubrzanog pogoršanja bubrežne funkcije u bolesnika s KBB. (6)

Ukratko poremećaj metabolizma fosfora u bolesnika s KBB je povezan ne samo s koštanom bolesti nego i sa ubrzanom kalcifikacijom krvnih žila, hipertrofijom lijeve klijetke pa i ubrzanom progresijom bubrežnog zatajenja.

## KADA I KAKO PRATITI POREMEĆAJ METABOLIZMA FOSFORA U BOLESNIKA S KBB

Kao što smo već rekli u mnogih bolesnika sa KBB koncentracija fosfata (određuje se koncentracija anorganskog fosfora, tj. fosfata) je u granicama normale. Postavlja se pitanje kada započeti i kako često kontrolirati

koncentraciju fosfata. (9) Prema KDIGO (engl. kidney disease improvng global outcomes) smjernicama, koncentraciju fosfata trebalo bi odrediti 1-2 puta godišnje bolesnika u 3. stadiju, te 2-4 puta u 4. stadiju KBB. U bolesnika u 5. stadiju trebalo bi koncentraciju odrediti svaki mjesec. (10) Pri interpretaciji nalaza neophodno je obratiti pažnju na dnevnu varijaciju koncentracije fosfata kao i na utjecaj obroka na koncentraciju fosfata. Ostaje otvoreno pitanje kako interpretirati uredan nalaz koncentracije fosfata u bolesnika u 3. i 4. stadiju KBB. Kako je koncentracija fosfata najčešće u granicama normale zbog povećane koncentracije FGF 23 i PTH bilo bi poželjno odrediti koncentraciju ova dva hormona. (9) Nažalost određivanje FGF 23 još uvijek nije u rutinskoj kliničkoj praksi. Možda bi moglo biti korisno odrediti tubularnu reapsorbiciju fosfata ( $\%TRP=1 - \{(Up:Pp) \times (Pcr : Ucr)\} \times 100$ ; Up,Pp koncentracija fosfata u urinu odnosno plazmi, Ucr, Pcr koncentracija kreatinina u urinu odnosno u plazmi).  $TRP < 80\%$  ukazuje na poremećaj reapsorpcije fosfata, tj. povećano izlučivanje, što znači da postoji poremećaj prometa fosfora (9).

## PREVENCIJA I LIJEČENJE HIPERFOSFATEMIJE

Tri su osnovna načina prevencije i liječenja: dijeta, vezači fosfata i dijaliza.

Dijetom, zbog rizika izazivanja malnutricije nije moguće značajno smanjiti unos fosfata. Ipak neophodno je bolesnike upozoriti na hranu bogatu fosforom: meso, mlijeko i mliječni proizvodi. U hrani je fosfor najčešće u obliku organskog estera i u ovom obliku apsorbira se oko 50 % fosfora. Međutim velik problem je velika količina fosfora u raznim aditivima i konzervansima koji se dodaju hrani.(6,11) Fosfor u raznim aditivima, naročito oni koji se dodaju u mesne prerađevine nije u obliku organskog estera nego je „slobodan“ i lako se apsorbira u gastrointestinalnom traktu, preko 80%. Gotova i polugotova hrana zbog dodataka konzervansa i aditiva ima veliku količinu fosfora Također neka osvježavajuća pića, npr.- coca cola ima zbog navedenog puno fosfora, tj. u 1 litri coca cole ima oko 520 mg fosfata. Poželjno bi bilo na sve navedeno upozoriti bolesnike s KBB i provoditi stalnu edukaciju, slično kao što dijabetolozi educiraju dijabetičke bolesnike. (6,12)

Redovitim učinkovitim dijalizama nije moguće odstraniti dovoljnu količinu fosfata. Značajna koncentracija fosfata može se odstraniti samo dugotrajnim svakodnevnim hemodijalizom, metodom koja nije u rutinskoj kliničkoj praksi. Hemodijafiltracijom se može odstraniti više fosfata nego klasičnom hemodijalizom ali još uvijek ne dovoljno. (6) Zbog svega navedenog većina bolesnika na dijalizi, pa i mnogu u preterminalnoj fazi bubrežnog zatajenja moraju uzimati vezače fosfata. (13) (Tablica 1) Nema idealnog vezača fosfata. (Tablica 2). Ipak neki



vezači imaju prednost pred drugima (15) jer imaju manje nuspojave ili su manje toksični. Aluminij hidroksid kao vrlo dobar vezač fosfata je skoro potpuno napušten zbog moguće intoksikacije aluminijem. Ipak u malim dozama i kraće vrijeme može biti koristan. Kalcij karbonat je dugo bio najčešće upotrebljavani vezač fosfata. Zbog velikog rizika patoloških kalcifikacije s upotrebom ovog vezača fosfata treba biti oprezan i poželjno bi ga bilo izbjegavati u bolesnika s patološkim kalcifikacijama, u bolesnika starije dobi, žena u postmenopauzi, dijabetičara, u bolesnika s usporenom pregradnjom kosti. (15,16) Lantanov karbonat nije dostupan na našem tržištu. Radi se o vrlo učinkovitom vezaču fosfata ali se ne smije zaboraviti kako se radi o vezaču fosfata na bazi metala i da se ipak jedan dio lantan apsorbira.

Tablica 1.  
*Vezači fosfata*

|   |
|---|
| 1. Kalcijski vezači fosfata i vezači na bazi metala |
| Kalcij karbonat*                                    |
| Kalcij acetat                                       |
| Kalcij acetat/magnezijev karbonat (Osveren®)        |
| Aluminij hidroksid                                  |
| Lantan karbonat (Fosrenol®)                         |
| 2. Ne kalcijski vezači                              |
| Sevelamer hidroklorid (Renagel®) *                  |
| Sevelamer karbonat (Renvela®) *                     |

\*Registrirani u Hrvatskoj

Sevelamer hidroklorid je nekoliko godina bio na našem tržištu najvažniji vezač fosfata. Od 2012 godine u Hrvatskoj je registriran sevelamer karbonat. Radi se o učinkovitom vezaču fosfata. Prednost ovog vezača je što postoji u dva oblika, tabletama i prahu što može omogućiti bolju suradljivost bolesnika jer mogu izabrati oblik koji im više odgovara. Pored toga sevelamer ispravlja dislipidemiju bolesnika što je dodatni povoljni učinak. (Tablica 2) Mnogi novi lijekovi su nažalost skupi i predstavljaju značajno opterećenje za zdravstvene fondove i bogatih zemalja. No pitanje je smije li cijena biti preprekama za adekvatno liječenje bolesnika. Mišljenje mnogih autira, pa i autora ovog članka kako cijena nebi smjela biti prepreka za uspješno liječenje bolesnika s KBB. (17,18,19)

Tablica 2.  
*Karakteristike idealnog vezača fosfata*

|   |
|---|
| - učinkovitost (veliki afinitet za vezanje fosfata bez obzira na pH)    |
| - mala toksičnost (vrlo mala topljivost i zanemariva apsorpcija lijeka) |
| - zanemarive nuspojave (gastrointestinalne)                             |
| - zadovoljavajućeg okusa (povećava se suradljivost bolesnika)           |
| - niska cijena  |

## ZAKLJUČAK

Neosporno je fosfor „tihu ubojicu“ bolesnika s KBB. Koštana bolest te povećani ukupni i kardiovaskularni morbiditet i mortalitet povezani su s poremećajem metabolizma fosfora. Rano otkrivanje ovog poremećaja te liječenje djetom i vezačima fosfata mogu spriječiti mnogobrojne komplikacije u bolesnika s KBB.

## LITERATURA

1. Fukumoto S. FGF23: Phosphate metabolism and beyond. *IBMS BoneKey*. 2010 August;7(8):268-278 <http://www.bonekey-ibms.org/cgi/content/full/ibmske;7/8/268> doi: 10.1138/20100458
2. Berndt T, Kumar R. Novel mechanisms in the regulation of phosphorus homeostasis. *Physiology* 2008; 24:17-25.
3. Orlić L, Crnčević Ž, Pavlović D, Zaputović L. Bone mineral densitometry in patients on hemodialysis: difference between genders and what to measure. *Ren Fail* 2010;32:400-308.
4. Seidl K, Pavlović D. Renalna osteodistrofija. U Škrabalo Z, Seidl K, Granić M ur. *Metaboličke bolesti kostiju i poremećaj metabolizma kalcija*. Zagreb, JUMENA 1990;119-134.
5. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM i sur. Mineral metabolism, mortality and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2208-2018.
6. Ritz E, Hahn K, Ketteler M, Kuhlmann MK, Mann J: Phosphate additives in food—a health risk. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109(4): 49–55. DOI: 10.3238/arztebl.2012.0049
7. Foley RN. Phosphate levels and cardiovascular disease in the general population. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1136–1139.
8. Adeney KL, Siscovick DS, IX JH i sur. Association of serum phosphate with vascular and valvular calcification in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 381–387.
9. Martin KJ, Gonzalez EA. Prevention and control of phosphate retention/ hyperphosphatemia in CKD-MBD: what is normal, when to start, and how to treat? *Clin J Am Soc Nephro* 2011; 6: 440–446.
10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009; Suppl. :S1-S130.
11. Sullivan C, Sayre SS, Leon JB. Effect of food additives on hyperphosphatemia among patients with end-stage renal disease. *JAMA*. 2009;301:629-635.
12. Lopes AA, Tong L, Thumma J i sur. Phosphate binder use and mortality among hemodialysis patients in the dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS): Evaluation of possible confounding by nutritional status. *Am J Kidney Dis*. 2012;60:90-101.

13. Hutchinson A. Oral phosphates binders. *Kidney Int* 2009;75:906-914.
14. Kazama JJ. Oral phosphate binders. History and prospects. *Bone* 2009;45:S8-S12.
15. Raggi P, Vukicevic S, Moyses MR, Wesseling K, Spiegel DM. Ten-year experience with sevelamer and calcium salts as phosphate binders. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5: S31-S40.
16. Isakova T, Gutierrez OM, Chang Y i sur. Phosphorus binders and survival on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 388-396.
17. Fernandez-Giraldez E. Phosphate binders. Is selection determined by price? No. *Nefrologia* 2012;32:240-244.
18. Pavlović D, Tomić Brzac H. Prevention and treatment of secondary hyperparathyroidism : still a challenge for the nephrologist? *Nephrol Dial Transplant* 2003;18 (suppl 5): v45-v46.
19. deFrancisco ALM. Phosphate binders. Is selection determined by price?: Yes. *Nefrologia* 2012;32: 235-239.

## SUMMARY

### CHRONIC KIDNEY DISEASE – MINERAL AND BONE DISORDER: WHY AND HOW TO CONTROL PHOSPHATE

DRAŠKO PAVLOVIĆ, DAJANA KATIČIĆ, JOSIPA JOSIPOVIĆ

Department of Nephrology and Dialysis, University Hospital Centre Sestre Milosrdnice, Zagreb, Croatia

Chronic kidney disease (CKD) is a global public health problem. Metabolic bone disease and mineral metabolism disturbance are common disturbance of CKD. A critical role of phosphorus in metabolic bone disease, i.e. secondary hyperparathyroidism is well known. There is growing evidence that hyperphosphatemia is a strong predictor of mortality in CKD, i.e. is a novel risk factor for vascular calcification, left ventricular hypertrophy and kidney disease progression. Prevention and treatment of phosphate disturbance in CKD is still great challenge and new phosphate binders offer new and advanced possibilities.

Key words: phosphorus, chronic kidney disease, phosphate binders

## RAZVOJ HEPARINOM INDUCIRANE TROMBOCITOPENIJE 24 GODINE NAKON POČETKA KRONIČNE HEMODIJALIZE

BRUNA BRUNETTA GAVRANIĆ, NIKOLINA BAŠIĆ-JUKIĆ I PETAR KES

Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Heparinom inducirana trombocitopenija tip II (HIT) je relativno česta nuspojava terapije heparinom, a može biti uzrokom značajnog morbiditeta i mortaliteta. Heparin se rutinski primjenjuje tijekom hemodijalize, ali način primjene je drugačiji nego u općoj bolničkoj populaciji: doze su manje i ne primjenjuju se svaki dan već svaki drugi-treći dan. U literaturi ima vrlo malo podataka o prezentaciji HIT-a u odnosu na početak programa kronične hemodijalize. Većina bolesnika razvila je HIT tijekom prve godine kronične hemodijalize (prosjeck 61 dan; raspon 5-390 dana). Kasnije od prosječnih 5-14 dana od početka primjene heparina, kao što je slučaj u općoj bolničkoj populaciji. Niti jedan bolesnik nije razvio HIT nakon 10 godina programa kronične hemodijalize.

Prikazujemo slučaj 70-godišnje bolesnice koja je razvila HIT nakon 24 godina kronične hemodijalize i primjene heparina. HIT se prezentirao trombocitopenijom, dispnejom, bolovima u prsištu i vrućinom nakon početka hemodijalize, te trombozom femoralne vene. Nakon promjene antikoagulantne terapije u fondaparinux povisio se broj trombocita i bolesnica više nije imala tegobe tijekom hemodijalize.

Prema našem saznanju, ovo je i najdulji period između početka kronične hemodijalize i pojave HIT-a do sada objavljen u literaturi. Također, ovo je prvi objavljen slučaj bolesnice na programu kronične hemodijalize koja je razvila HIT u Hrvatskoj.

**Cljučne riječi:** heparinom inducirana trombocitopenija, hemodijaliza, epidemiologija

**Adresa za dopisivanje:** Dr. med. Bruna Brunetta Gavranić

Klinika za unutarnje bolesti

Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju

Klinički bolnički centar Zagreb

10000 Zagreb/Hrvatska

Kišpatićeva 12

e-mail: bbrunettg@yahoo.com

### UVOD

Možemo razlikovati dva klinička entiteta heparinom inducirane trombocitopenije (HIT) – HIT tip I i tip II. HIT tip I je bezopasan farmakološki fenomen koji se prezentira padom broja trombocita 24-48 sati nakon početka terapije heparinom. Ne uzrokuje tromboze niti je potrebno zbog njega prekinuti terapiju heparinom (1). HIT tip II je najvažnija i najčešća trombocitopenija uzrokovana lijekovima. Radi se o kliničko-patološkom sindromu u kojem postoji vremenska povezanost primjene heparina, pojave HIT protutijela i jednog ili više kliničkih događaja (2,3,4,5). HIT tip II najčešće je uzrokovan imunim odgovorom na kompleks trombocitnog faktora 4 (engl. platelet factor 4-PF4) i heparina (6,7). Protutijela koja nalazimo u kliničkom HIT-u su obično iz razreda imunoglobulina G (8). U ostatku članka skraćena HIT odnosit će se samo na ovaj imunološki poremećaj.

### PRIKAZ BOLESNICE

Prikazujemo slučaj 70-godišnje bolesnice koja je razvila HIT nakon 24 godina kronične hemodijalize i primjene heparina. Bolesnica je većinom primala nefrakcionira-

ni heparin, zadnje 2 godine terapija je promijenjena u niskomolekularni heparin. Nakon 12 godina hemodijalize bolesnici je postavljen centralni venski kateter zbog tromboze arterio-venske fistule i nemogućnosti kreiranja nove. Krakovi centralnog venskog katetera također su bili punjeni nefrakcioniranim heparinom. Uz terminalno zatajenje bubrega bolesnica boluje i od hipertireoze, teške aortne stenoze, uznapredovale renalne osteodistrofije, a imala je i parcijalnu resekciju kolona zbog tromboze mezenterijske arterije. Duži niz godina bolesnica ima i trombocitopeniju čiji uzrok nije definiran usprkos opsežnoj obradi koja je uključila i određivanje THIT protutijela. Broj trombocita se kretao između  $68-121 \times 10^9/l$

Bolesnica se počela žaliti na dispneju, bolove u prsištu i vrućinu koja se pojavljuje ubrzo nakon početka hemodijalize i spontano prestaje tijekom ili nakon hemodijalize. Tegobe su pripisane srčanoj bolesti, te je bolesnica hospitalizirana zbog dodatne kardiološke obrade. Tijekom hospitalizacije dijagnosticirana je tromboza desne površne i zajedničke femoralne vene, kao i pogoršanje trombocitopenije. Ponovno je određena razina HIT protutijela koja su ovaj put bila pozitivna. Prekinuta je terapija heparinom, te je započeta primjena fondaparinux tijekom hemodijalize. Centralni venski kateter počeli smo

puniti citratom umjesto nefrakcioniranim heparinom. Nakon promjene terapije bolesnica više nije imala tegobe tijekom hemodijalize, a broj trombocita se oporavio.

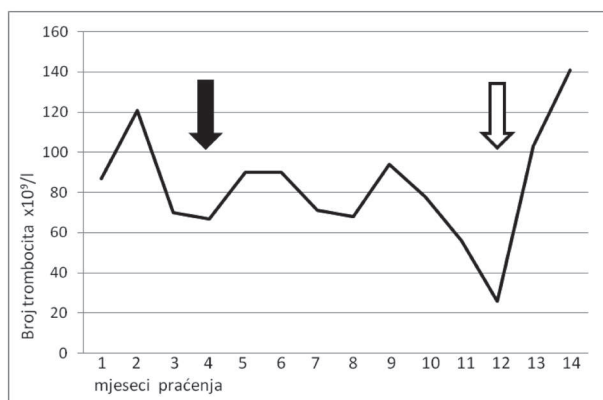
## RASPRAVA

Heparin je najčešće primjenjivan antikoagulans u bolesnika na programu kronične hemodijalize zbog njegove dostupnosti, lake primjene i prihvatljive cijene.

Barem pet različitih tipova kliničkih događaja povezano je s HIT-om: trombocitopenija koja rijetko uzrokuje značajnije komplikacije; tromboza; nekroza kože u području iniciranja heparina; venska gangrena ekstremiteta; i akutna sistemska reakcija koja se pojavljuje 5-30 min nakon intravenske primjene heparina. Nefrolozi moraju osobito paziti na tu vrstu reakcije s obzirom da se može zamijeniti s reakcijom na dijalizator. Akutni sindrom, koji se pojavljuje nakon primjene heparina, manifestira se na dva načina: kao akutna inflamatorna reakcija karakterizirana povišenom temperaturom i zimicom i tresavicom; i kao kardiorespiratorni sindrom s hipotenzijom, tahikardijom, tahipenijom, crvenilom, vrućinom, glavoboljom, dispnejom, bolovima u prsištu i kardiopulmonalnim arestom. Dispneja može biti tako intenzivna da oponaša simptome plućne embolije („sindrom pseudo-pulmonalne embolije“) (9). Smatra se da nastaje kao posljedica oslobađanja interleukina 6 i von Willebardovog faktora iz ozlijeđenog endotela. Trombocitopenija u sklopu akutne reakcije je najčešće prolazna, tako da se, zbog postavljanja dijagnoza, broj trombocita mora odrediti odmah nakon pojave simptoma.

Tablica 1.

Broj trombocita u perifernoj krvi bolesnice prije i nakon pojave heparinom inducirane trombocitopenije



Crna strelica – prvo određivanje razine protutijela na kompleks heparin/PF4 (negativan nalaz)

Bijela strelica – drugo određivanje razine protutijela na kompleks heparin/PF4 (pozitivan nalaz)

Većina studija koje se bave HIT-om u populaciji na programu kronične hemodijalize izvještavaju ustvari o prisutnosti protutijela na kompleks heparin-PF4, a njihova prevalencija se kreće između 0% i 17,4% (10,11,12,13,14,15).

Razlog za tako neujednačene rezultate je upotreba različitih metoda određivanja protutijela, različitih mjerila za određivanje pozitivnosti testova, te različitog vremena uzimanja uzoraka u odnosu na početak programa hemodijalize. Naime, prevalencija protutijela na heparin-PF4 najveća je u prva 3 mjeseca nakon početka programa kronične hemodijalize (20%), a nakon 6 mjeseci hemodijalize smanjuje se na svega 6% (16).

Međutim, za dijagnozu HIT-a potrebna je, osim prisutnosti protutijela i klinička slika. Test kojim se određuju protutijela na kompleks heparin-PF4 vrlo je osjetljiv i, u slučajevima kada je negativan, možemo sa sigurnošću isključiti HIT (17,18). Pozitivan rezultat nije tako jednostavno interpretirati jer pojava tromboze i trombocitopenije nije statistički povezana s prisutnošću protutijela na kompleks heparin-PF4 i (19). Incidencija HIT-a na osnovu kliničke slike određivana je u svega dvije studije. I u ovom slučaju rezultati su vrlo neujednačeni, 0,26% i 3,5%, što je posljedica korištenja različitih kriterija za dijagnosticiranje tromboze (15,20).

HIT se u općoj bolničkoj populaciji najčešće prezentira 5-14 dana nakon početka primjene terapije heparinom. Može se pojaviti i prije u bolesnika koji su ranije primali terapiju heparinom (unutar zadnjih 100 dana), a ponekad se pojavljuje i dva tjedna po prekidu terapije heparinom u bolesnika s visokim titrom IgG protutijela (21,22). S druge strane, svega 20% bolesnika na programu kronične hemodijalize razviju HIT 5-14 dana po početku programa kronične hemodijalize, posljedično i početka primjene heparina (23). U literaturi ima vrlo malo podataka o prezentaciji HIT-a u odnosu na početak programa kronične hemodijalize. Većina bolesnika razvila je HIT tijekom prve godine kronične hemodijalize (prosjeck 61 dan; raspon 5-390 dana). Niti jedan bolesnik nije razvio HIT nakon 10 godina programa kronične hemodijalize (20,23). Takav raspored prezentacije HIT-a prati i već ranije navedenu dinamiku pojavljivanja protutijela na kompleks heparin/PF4 (16).

Kada usporedimo prevalenciju HIT-a u općoj bolničkoj populaciji i prevalenciju HIT-a kod bolesnika na programu kronične hemodijalize nalazimo da je ona manja nego kod kirurških i internističkih bolesnika (5% i 0,7%). Ginekološki bolesnici imaju najnižu prevalenciju HIT-a, nižu i od bolesnika na hemodijalizi (0,08%) (20,24). Ovaj nalaz podržava i manja pojavnost protutijela na kompleks heparin/PF4 u dijaliznoj populaciji u odnosu na opću populaciju (1,1-6,8% nasuprot 4,5-5,1%) (4).

Postoji nekoliko mogućih objašnjenja za sve navedene razlike u prevalenciji i vremenu pojave HIT-a između opće populacije i bolesnika na programu kronične hemodijalize. Jedan od njih je poremećaj u imunom sustavu koji uzrokuje uremija. Drugi razlog bi mogle biti niže doze heparina koje se primjenjuju u bolesnika na programu kronične hemodijalize u odnosu na standardne terapijske doze u općoj bolničkoj populaciji. Također, dijalizni bolesnici ne primaju terapiju heparinom svaki dan već svaki drugi-treći dan, što bi moglo objasniti ka-



njenje imune reakcije. Uzrok kasnije pojave HIT-a u dijaliznoj populaciji bi moglo biti i izbjegavanje primjene heparina u vrijeme prvih hemodijaliza, tj. kasnije uvođenje terapije heparinom u odnosu na početak programa kronične hemodijalize.

## ZAKLJUČAK

Bolesnica koju smo prezentirali ekstreman je slučaj, ali i primjer da se s prezentacijom HIT-a mora računati i godinama nakon početka primjene heparina. Na temelju pregledane medicinske literature zaključili smo da se radi o bolesnici s najduljim razdobljem od početka kronične hemodijalize i primjene heparina i pojave HIT-a (u Hrvatskoj i vrlo vjerovatno i u svijetu).

## LITERATURA

1. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, Lincoff AM. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):340S.
2. Reilly RF. The pathophysiology of immune-mediated heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Dial* 2003;16:54–60.
3. Chuang P, Parikh C, Reilly RF. A case review: anticoagulation in hemodialysis patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Nephrol* 2001;21:226–31.
4. Chang JJ, Parikh CR. When heparin causes thrombosis: significance, recognition, and management of heparin-induced thrombocytopenia in dialysis patients. *Semin Dial* 2006;19:297–304.
5. Warkentin TE, Chong BH, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: toward consensus. *Thromb Haemost* 1998;79: 1–7.
6. Amiral J, Bridey F, Dreyfus M. I sur. Platelet factor 4 complexed to heparin is the target for antibodies generated in heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 1992;68:95-6.
7. Greinacher A, Juhl D, Strobel U. I sur. Heparin-induced thrombocytopenia: a prospective study on the incidence, platelet-activating capacity and clinical significance of antiplatelet factor 4/heparin antibodies of the IgG, IgM, and IgA classes. *J Thromb Haemost* 2007;5:1666-73.
8. Lindhoff-Last E, Nakov R, Misselwitz F, Breddin HK, Bauersachs R. Incidence and clinical relevance of heparin-induced antibodies in patients with deep vein thrombosis treated with unfractionated or low-molecular weight heparin. *Br J Haematol* 2002;118:1137-42.
9. Hartman V, Malbrain M, Daelemans R, Meersman P, Zachée P. Pseudo-pulmonary embolism as a sign of acute heparin-induced thrombocytopenia in hemodialysis patients: safety of resuming heparin after disappearance of HIT antibodies. *Nephron Clin Pract* 2006;104: c143–c148.
10. Boon DM, Van Vliet HH, Zietse R, Kappers-Klunne MC. The presence of antibodies against a PF4-heparin complex in patients on hemodialysis. *Thromb Haemost* 1996;76:480.
11. De Sancho M, Lema MG, Amiral J, Rand J. Frequency of antibodies directed against heparin-platelet factor 4 in patients exposed to heparin through chronic haemodialysis. *Thromb Haemost* 1996;75:695–6.
12. Luzzatto G, Bertoli M, Cella G. Platelet count, antiheparin/platelet–factor 4 antibodies and tissue factor pathway inhibitor plasma antigen level in chronic dialysis. *Thromb Res* 1998;89:115–22.
13. Sitter T, Spannagl M, Banas B. Prevalence of heparin induced PF4-heparin antibodies in hemodialysis patients. *Nephron* 1998;79:245–6.
14. Greinacher A, Zinn S, Wizemann S, Birk UW. Heparin induced antibodies as a risk for thromboembolism and hemorrhage in patients undergoing hemodialysis. *Lancet* 1996;348:764.
15. Yamamoto S, Koide M, Matsuo M. Heparin-induced thrombocytopenia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996;25:82–5.
16. O'Shea SI, Sands JL, Nudo SA, Ortel TL. Frequency of antiheparin platelet factor 4 antibodies in hemodialysis patients and correlation with recurrent vascular access thrombosis. *Am J Hematol* 2002;69:72–3
17. Warkentin TE, Sheppard JA. Testing for heparin-induced thrombocytopenia antibodies. *Transfus Med Rev* 2006;20(4):259–72.
18. Bryant A, Low J, Austin S, Joseph JE. Timely diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia in a frequent request, low incidence single centre using clinical 4T's score and particle gel immunoassay. *Br J Haematol* 2008;143(5):721–6.
19. Palomo I, Pereira J, Alarcon M. I sur. Prevalence of heparin-induced antibodies in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis. *J Clin Lab Anal* 2005;19:189-95.
20. Hutchison CA, Dasgupta I. National survey of heparin-induced thrombocytopenia in the haemodialysis population of the UK population. *Nephrol Dial Transplant* 2007 Jun;22(6):1680-4.
21. Kelton, JG, Warkentin, TE. Heparin-induced thrombocytopenia: a historical perspective. *Blood* 2008;112: 2607–15.
22. Warkentin, TE, Kelton, JG. Delayed onset heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Ann Intern Med* 2001;135: 502–6.
23. Matsuo T, Kobayashi H, Matsuo M. i sur. Frequency of anti-heparin-PF4 complex antibodies (HIT antibodies) in uremic patients on chronic intermittent hemodialysis. *Pathophysiol. Haemost Thromb* 2006;35:445–50.
24. Keeling D, Davidson S, Watson H. Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. The management of heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2006;133:259-69.

## SUMMARY

### PATIENT WHO DEVELOPED HEPARIN-INDUCED THROMBOCYTOPENIA TYPE II AFTER 24 YEARS ON HEMODIALYSIS

B. BRUNETTA GAVRANIĆ, N. BAŠIĆ JUKIĆ, P. KES

Department for nephrology, arterial hypertension, dialysis and transplantation,  
University Hospital Centre Zagreb, Zagreb, Croatia

Heparin-induced thrombocytopenia type II (HIT) is a clinicopathologic syndrome in which one or more clinical events are temporally related to heparin administration and caused by HIT antibodies. There are at least five different types of clinical events that are associated with HIT: thrombocytopenia; thrombosis; skin necrosis at heparin injection site; venous limb gangrene; and an acute systemic reaction that occurs 5–30 min after intravenous bolus of heparin.

HIT typically presents 5–14 days after initiation of heparin therapy, later onset is unusual. Heparin is a routine anticoagulant in hemodialysis but administration is different than in surgical and other medical population. Doses are lower and administered every other day, yet hemodialysis patients receive heparin for years. Relationship between dialysis vintage and HIT-antibody positivity has been analyzed in two studies. In national survey of HIT in hemodialysis population of the United Kingdom mean time between starting hemodialysis and development of HIT was 61 days (5–390 days). Japanese authors also found greatest incidence of HIT antibody positivity in patients who were on hemodialysis for less than 1 year, none of patients on hemodialysis for more than 10 years was HIT-antibody positive.

We present a case of 70-years old female who developed HIT after 24 years of hemodialysis and exposure to heparin. First 22 years she was receiving unfractionated heparin for anticoagulation during hemodialysis sessions. Afterwards her therapy was changed to low molecular weight heparin. Last 12 years she has tunneled cuffed catheter which was also filled with unfractionated heparin. She had a history of severe renal osteodystrophy and severe aortal valve stenosis, hypothyreosis, thrombosis of both subclavian veins and partial colon resection due to mesenterial artery thrombosis. Her thrombocyte count was low, but despite extensive work-up which included HIT antibody detection, no cause could be identified. She started complaining of flushing, dyspnea and chest pain that developed several minutes after start of hemodialysis and stopped spontaneously during or after hemodialysis. Symptoms were attributed to her heart disease and she was hospitalized for cardiac reevaluation. Thrombosis of right superficial and commune femoral vein was diagnosed as well as further worsening of thrombocytopenia. HIT antibodies were assessed again and they were positive. Anticoagulation during hemodialysis was changed to fondaparinux and catheter filling to citrate. Afterwards symptoms during hemodialysis disappeared and thrombocyte count recovered.

HIT type II is a rare but potentially fatal syndrome that can develop years after start of heparin therapy. To our knowledge, this is the patient with longest hemodialysis vintage and newly diagnosed HIT. This is also the first case of patient on hemodialysis that developed HIT in Croatia published to date.

Key words: heparin-induced thrombocytopenia, hemodialysis, epidemiology

# PERITONEJSKA DIJALIZA U BOLESNICE S DESNOSTRANOM HEMIPAREZOM, LUPUS NEFRITISOM, ZNAČAJNOM INSUFICIJENCIJOM ARTERIJA LUKA AORTE I GLUTENSKOM ENTEROPATIJOM

## Prikaz slučaja

KARMELA ALTABAS<sup>1</sup>, NATAŠA ČRNE<sup>1</sup>, BJÖRN DARIO FRANJIC<sup>2</sup>, DRAŠKO PAVLOVIĆ<sup>1</sup>, JOSIPA JOSIPOVIĆ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika za unutarnje bolesti, KBC „Sestre milosrdnice“, Zagreb

<sup>2</sup>Klinika za kirurgiju, KBC „Sestre milosrdnice“, Zagreb

Peritonejska dijaliza (PD) je metoda izbora kod bolesnika u kojih je otežano kreiranje krvožilnog pristupa za hemodijalizu. Tridesetogodišnja bolesnica javila se u našu Ustanovu u fazi terminalnog bubrežnog zatajenja nepoznate geneze zbog kreiranja AV fistule. Zbog preboljelog moždanog udara 1993. godine, bolesnici je zaostala desnostrana hemipareza s kontrakturom šake i epilepsija. Učinjenom obradom dijagnosticirali smo lupus nefritis s fosfolipidnim sindromom, okluziju trunkusa brahiocefalikusa, zajedničkih karotidnih arterija, te lijeve arterije subklavije. Također smo dokazali glutensku enteropatiju i značajnu anemiju. Kreiranje AV fistule na ruci nije bilo moguće, kao niti asistirana peritonejska dijaliza, a zbog desnostrane hemipareze i kontrakture desne šake bila je upitna mogućnost samostalnog provođenja peritonejskih izmjena. Unatoč tom hendikepu bolesnica je, uz jaku motivaciju, uspjela samostalno savladati tehniku peritonejske dijalize. Iako je procijenjeno da ima visok operativni rizik, zahvat postavljanja peritonejskog katetera je prošao bez komplikacija. Zbog komorbiditeta, u prvom redu zbog značajnih stenoza i okluzija arterija luka aorte, odustalo se od transplantacije bubrega. Bolesnica već petnaest mjeseci samostalno provodi peritonejsku dijalizu bez infektivnih komplikacija, osjeća se dobro, zadovoljna je kvalitetom života, sekvele kronične bubrežne bolesti zadovoljavajuće su kontrolirane, sustavni eritemski lupus je, uz malu dozu kortikosteroida, u fazi mirovanja, pothranjenost je korigirana, ali je i dalje prisutna hipoalbuminemija.

**Ključne riječi:** peritonejska dijaliza, lupus nefritis, kronična bubrežna bolest, glutenska enteropatija

Adresa za dopisivanje: Dr.sc. Karmela Altabas,  
Klinika za unutarnje bolesti,  
Vinogradska cesta 29,  
10 000 Zagreb,  
e-mail: karmela.altabas@gmail.com

## UVOD

U liječenju završne faze kronične bubrežne bolesti nadomještanjem bubrežne funkcije, hemodijaliza (HD) i peritonejska dijaliza (PD) imaju svojih prednosti i mana te svoje mjesto primjene kod svakog bolesnika individualno. Prednosti PD su očuvanje rezidualne bubrežne funkcije, bolje liječenje anemije, te bolja kvaliteta života. (1). Kod izbora bolesnika za liječenje PD-om, apsolutna kontraindikacija su priraslice u trbušnoj šupljini (kao posljedica prethodnih operacija i/ili upale). Relativne kontraindikacije su trbušne hernije (uz mogućnost operativnog liječenja prije početka PD), progresivne neurološke bolesti, bolesti kretanja i teški artritis, kronična opstruktivna bolest pluća, divertikuloza debelog crijeva i teži psihološki ili socijalni problemi (2). U donošenju odluke o izboru metode izrazito je važna motiviranost bolesnika, kao i podrška okoline. Lupus nefritis (LN) je jedan od mogućih uzroka kroničnog bubrežnog zatajenja. Incidencija klinički prepoznatljivog LN u sustavnom eritemskom lupusu iznosi 25-85%, ovisno o istraživanoj populaciji. Promjene na bubrežima, osim glomerula, zahvaćaju i krvne žile, tubule i intersticij. One mogu biti blage, bez kliničke slike, ali i vrlo opsežne te uzrokovati zatajenje funkcije bubrega (3).

Liječenje mora biti usmjereno ka sprječavanju bubrežne insuficijencije, no, u slučaju progresije bolesti i nadomještanju bubrežne funkcije. Indikacije za početak nadomjesnog liječenja su iste kao i u drugih bolesnika. Aktivnost same bolesti se čak može smanjiti ili zaustaviti samom dijalizom, ali može i perzistirati, posebno tijekom prve godine. Kada je moguće, trebalo bi ukinuti imunosupresivnu terapiju i terapiju kortikosteroidima, zbog povećane učestalosti komorbiditeta poput infekcija i kardiovaskularnih bolesti, kao nuspojava terapije (4,5).

U ovom radu ćemo prikazati bolesnicu koja se u prvom dolasku u našu Kliniku prezentirala kliničkom slikom završne faze kroničnog bubrežnog zatajenja, bez jasno definiranog uzroka, zbog potrebe početka nadomjesne bubrežne terapije.

## PRIKAZ BOLESNICE

Bolesnica u dobi od 38 godina javila se u Kliniku radi pripreme za nadomještanje bubrežne funkcije. U obiteljskoj anamnezi navodi da joj je majka preboljela moždani udar u 44.oj godini života. Sama bolesnica od djetinjstva boluje od kronične upale sluznice nosa. Godine 1993. je

preboljela moždani udar s posljedičnom desnostranom hemiparezom i epilepsijom, tada je postavljena sumnja na Takayasu arteritis i dijagnosticirana je arterijska hipertenzija. Godine 2003. su kirurški odstranjene putridne mase iz nosa. Od te godine se u laboratorijskim nalazima prati blago povišenje kreatinina, proteinurija i anemija. Godine 2008. bolesnica je imala spontani pobačaj (smrt čeda in utero). Druga trudnoća je također završila pobačajem u 23. tjednu trudnoće, 2009.g. (mrtav ženski plod bez vanjskih znakova malformacije). U listopadu 2010.g. učinjena je biopsija bubrega u vanjskoj ustanovi, nalaz ukazuje na intersticijsku fibrozu i tubularnu atrofiju koja zahvaća oko 70% kore, pauci imunog tipa glomerulonefritisa. Nalaz elektronske mikroskopije nije bio dostupan. U više navrata su rađeni imunološki testovi, ali rezultati koji su bili navedeni u medicinskoj dokumentaciji (koji su bili navedeni tek za dio učinjenih pretraga) nisu upućivali na sistemnu imunološku bolest. U siječnju 2011.g. bolesnica se javila na kontrolni pregled u nadležnu ustanovu, u laboratorijskim nalazima je nađen klirens kreatinina 0,2 mL/s, proteinurija 1,8 g/24h. Zbog anemije bolesnica je tada primila 2 doze deplazmatiziranih eritrocita. Bolesnica je upućena vaskularnom kirurgu u našoj ustanovi radi kreiranja AV fistule. Zbog kliničkih i doplerskih znakova arterijske insuficijencije gornjih ekstremiteta uz predhodnu pripremu, učinjena je CT angiografija torakalne i abdominalne aorte, kojom je verificirana okluzija trunkusa brahiocefalikusa, desne i lijeve zajedničke karotidne arterije, te lijeve arterije subklavije uz filiformni prikaz renalnih arterija. Krv do arterija mozga dolazila je u prvom redu retrogradno iz desne vertebralne arterije. Kirurg je bolesnicu, zbog nemogućnosti kreiranja AV fistule na rukama, uputio na pregled nefrologu zbog procjene mogućnosti provođenja peritonejske dijalize.

Iako bolesnica živi sa suprugom, on je veoma često odsutan zbog rada na terenu, te je jedina mogućnost bila da bolesnica sama provodi peritonejske izmjene. Zbog izražene desnostrane hemipareze s kontrakturom desne šake bilo je upitno da li je to moguće.

U fizikalnom statusu kod dolaska ističe se pothranjenost (indeks tjelesne mase 17,3 kg/m<sup>2</sup>), naglušost, disfonija i sedlast nos. Pri auskultaciji srca čujan je sistolički šum jačine 2/6 prekordijalno, najviše nad aortnim ušćem (kasnije učinjen nalaz ehokardiografije je uredan). Desna ruka je paretična, uz kontrakturu šake, a arterijske pulzacije na rukama su slabo palpabilne ili odsutne. U laboratorijskim nalazima utvrđena je normocitna anemija, ubrzana sedimentacija, snižen klirens kreatinina (0,2mL/s), sa značajnom proteinurijom (2,30 g/24h), blaže povišene vrijednosti urata i fosfata, uz uredan elektrolitski status. Pri obradi anemije na eritrocitima dokazana su antieritrocitna antitijela iz RH sustava krvnih grupa anti E specifičnosti, iz Kell sustava krvnih grupa anti K specifičnosti, iz Kid sustava anti Jk specifičnosti, te autoprotutijela IgG

klase. Učinjenom obradom nije nađeno elemenata za aktivnu autoimunu hemolitičku anemiju, već je nađen deficit željeza. U sklopu imunološke obrade nađena su pozitivna antinuklearna antitijela, antitijela na DNA, antitijela na nukleosome i antitijela na SS-A (Ro) antigen, uz povišene vrijednosti antikardiolipinskih antitijela IgG i snižene vrijednosti C3 komponente komplemента. Postavljena je dijagnoza sustavnog eritemskog lupusa i lupus nefritisa. Kako su ultrazvučnim pregledom abdomena nađeni smanjeni bubrezi, hiperehogenog parenhima, biopsija bubrega nije ponovljena. Konzultiran je patolog radi revizije ranijeg nalaza koji je konstatirao da je ranije učinjenom biosijom dobiven oskudan materijal s uznapređovalom atrofijom kore bubrega. Zbog značajne anemije učinjena je ezofagogastroduodenoskopija kojom je postavljena sumnja na celijakiju te je učinjena biopsija sluznice duodenuma. Patohistološkim nalazom bioptata i pozitivnim nalazom protutijela na humanu transglutamazu ta sumnja je i potvrđena. Zbog metroragija bolesnica je pregledana od stranje ginekologa koji nije našao ginekološke patologije. U pripremi za postupak implantacije peritonejskog katetera, zbog disfonije, učinjen je i pregled otorinolaringologa koji je utvrdio vezivne promjene na početnome dijelu subglotične sluznice. Zahvat postavljanja peritonejskog katetera nije bio učinjen odmah jer nije bilo potrebe za hitnim započinjanjem nadomještanja bubrežne funkcije (bolesnica nije bila kardijalno dekompenzirana, nije bila ugrožena hiperkalemijom niti je imala simptome uremije), već je započeta terapija bezglutenskom dijetom, parenteralnim pripravkom željeza, eritropoetinom, kortikosteroidom, urapidilom, kalcijevim karbonatom, acetilsalicilnom kiselinom, inhibitorom protonske pumpe, statinom, uz antiepileptik, na što je došlo do značajnog poboljšanja krvne slike i normalizacije vrijednosti sedimentacije eritrocita uz bolje opće stanje bolesnice. U sljedećoj hospitalizaciji, uz antibiotsku profilaksu i propofolsku anesteziju, postavljen je ravni Tenckhoffov kateter za peritonejsku dijalizu s dvije obujmice. Postproceduralni tijek prolazi uredno. Bolesnica je, unatoč desnostranoj hemiparezi, nakon edukacije u potpunosti samostalno ovladala tehnikom kontinuirane ambulantne peritonejske dijalize (CAPD). Bolesnica ju samostalno provodi od svibnja 2011. godine i do sada bez infektivnih komplikacija unatoč tjelesnom hendikepu, imunosupresivnoj terapiji i glutenskoj enteropatiji. Provedena je obrada za transplantaciju bubrega, ali se od iste odustalo zbog komorbiditeta.

Bolesnica se osjeća dobro, zadovoljna je kvalitetom svog života, sekvele kronične bubrežne bolesti zadovoljavajuće su kontrolirane uz tri CAPD izmjene dnevno. Sustavni eritemski lupus je, uz malu dozu kortikosteroida, u fazi mirovanja, bolesnica je dobila na tjelesnoj težini, ali je i dalje prisutna hipoalbuminemija koja je jednim dijelom posljedica još uvijek povremeno prisutnih proljevastih stolica zbog ne pridržavanja bezglutenske dijete.



## RASPRAVA

Bolesnica je, u trenutku prezentacije u našoj Ustanovi, već imala uznapredovalu bubrežnu bolest s terminalnim renalnim zatajenjem. Učinjenom obradom smo postavili dijagnozu lupus nefritisa, na temelju kliničke slike i laboratorijskih nalaza. CT angiografijom nađene su značajne stenoze/ okluzije velikih krvnih žila, luka aorte, koje su najvjerojatnije bile uzrok moždanom udaru. Nije sasvim jasno da li su te promjene dio Takayasu arteritisa ili su posljedica fosfolipidnog sindroma u sklopu sustavnog eritemskog lupusa. Kod naše bolesnice, prema mišljenju vaskularnog kirurga i neurologa, nije indicirano operativno liječenje, formiranje prenosnica između aorte i promjenjenih arterija luka aorte, jer je riječ o opsežnom zahvatu u osobe s visokim operativnim rizikom s upitnim krajnjim rezultatom. U prevenciji trombotskih procesa u budućnosti odlučili smo se za acetilsalicilnu kiselinu, a ne za antikoagulantnu terapiju zbog metroragija. Započeto je imunosupresivno liječenje kortikosteroidom. Uz korekciju željeza u serumu, eritropoetin i bezglutensku dijetu došlo je do značajnog poboljšanja anemije.

Zbog arterijske insuficijencije gornjih ekstremiteta i nemogućnosti kreiranja AV fistule na rukama razmatralo se nadomještanje bubrežne funkcije peritonejskom dijalizom. Procijenilo se da kreiranje AV fistule na nozi ili provođenje hemodijalize putem centralnog venskog katetera nosi puno veće rizike od peritonejske dijalize, u smislu povećanog morbiditeta i mortaliteta. Problem je bio što bolesnica zbog svoje socijalne situacije nije imala mogućnost asistiranje peritonejske dijalize, a zbog svog tjelesnog hendikepa provođenje peritonejske dijalize činilo se upitno. Sam zahvat postavljanja peritonejskog katetera je bio visokog rizika, u prvom redu zbog arterijske insuficijencije mozga, ali i ostalog komorbiditeta (bolesnica je klasificirana u ASA IV grupu). Uz adekvatnu pripremu zahvat i postoperativni period su protekli bez komplikacija. Kako je bolesnica bila iznimno motivirana, uz adekvatnu edukaciju, savladala je metodu i samostalno provodi peritonejske izmjene. Imunosupresivna terapija, iako u maloj dozi, povećava opasnost od infekcija. Procijenjeno je da je rizik od peritonitisa manji nego rizik od kateter sepse ili pneumonije, ukoliko bi se bolesnica hemodijalizirala putem centralnog venskog katetera. Bolesnica je teško shvaćala bezglutensku dijetu, i nije ju striktno provodila, te je učestalo imala proljevaste stolice. Proljevaste stolice su faktor rizika za nastanak peritonitisa u bolesnika na peritonejskoj dijalizi (6). Unatoč svemu tome, ona u više od godinu dana nije imala upalu potrbušnice. Peritonejska dijaliza, sa gubitkom proteina dijalizatom, uz značajan gubitak proteina urinom, te glutensku enteropatiju i pothranjenost prisutnu na početku nadomještanja bubrežne funkcije, nosila je rizik od pogoršanja proteinskog statusa. Uz tri CAPD izmjene dnevno sekvele kronične bubrežne bolesti su zadovoljavajuće kontrolirane. Bolesnica je dobila na tjelesnoj težini, dobro se osjeća i prema svojoj procjeni ima dobru kvalitetu života.

Iako bi najbolja metoda nadomještanja bubrežne funkcije za bolesnicu bila transplantacija bubrega, od toga se odustalo nakon opsežne obrade i rasprave na konziliju transplantacijskog tima zbog izuzetno visokog operativnog i postoperativnog rizika, u prvom redu zbog značajne arterijske insuficijencije mozga.

Danas se smatra da se kućna dijaliza, što se velikim dijelom odnosi na PD, prerijetko koristi. Opisan je široki raspon medicinskih i socijalnih kontraindikacija peritonejskoj dijalizi, no istraživanja su pokazala da većina bolesnika koji započinju liječenje dijalizom su podobni za PD. Pretpostavlja se da je PD izvediva u mnogim okruženjima i uvjetima koja su ranije smatrana nepodobnima. Iz tog razloga nefrolog mora razlučiti koje su nepremostive prepreke u provođenju PD, razjasniti značenje relativnih kontraindikacija u pojedinih bolesnika i prepoznati povoljne socio-psihološke uvjete bolesnika (7,8).

Uvođenjem asistirane peritonejske dijalize (aPD), u kojoj sudjeluju medicinske sestre u zdravstvenoj njezi u kući, povećao bi se broj bolesnika kod kojih bi se mogla provoditi peritonejska dijaliza, za bolesnike koji nisu sposobni samostalno izvoditi postupak dijalize ili u slučaju odsutnosti članova obitelji koji inače provode taj postupak. Kliničko iskustvo je pokazalo da je preživljenje kod bolesnika koji koriste aPD jednako kao i u bolesnika koji su sposobni samostalno provoditi PD (9).

Ovim radom smo htjeli prikazati bolesnicu u čijem se slučaju koristio individualni pristup. Pokazalo se da je motivacija bolesnice nadišla njezina tjelesna ograničenja, uz adekvatnu potporu njezine okoline. Uz to, njezina osnovna bolest je pokazala tendenciju smanjene aktivnosti. Možemo reći da je ovo primjer kako se kod svakog bolesnika relativne kontraindikacije trebaju pomno ispitati, kao i volja bolesnika za ovakvim načinom liječenja, u svrhu pružanja bolje kvalitete života.

## LITERATURA

1. Alloati S, Manes M, Paternoster G, Gaiter AM, Molino A, Rosati C. Peritoneal dialysis compared with hemodialysis in the treatment of end-stage renal disease. *J Nephrol.* 2000; 13:331-42.
2. Ryckelinc JP; Abbadie O, Castrale C, Lavainne F, Fakhouri F, Lobbedez T. Why and how to promote peritoneal dialysis? *Presse Med.* 2011;40:1053-8.
3. Vrhovac B. *Interna medicina.* Naklada Ljevak, 2008.
4. Banfi G, Leoni A, Moroni G. Treatment of lupus nephritis associated with end-stage renal disease. *G Ital Nefrol.* 2008; 25 Suppl 44:S68-S75.
5. Moroni G, Tantardini F, Ponticelli C. Renal replacement therapy in lupus nephritis. *J Nephrol.* 2003; 16:787-91.
6. Tao Li PK, Szeto CC, Piraino B, Bernardini J, Figueiredo AE, Gupta A. International Society for Peritoneal Dialysis. Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2010 update. *Perit Dial Int.* 2010;30:393-423.

7. Durand PY, Rusterholz T. Supreme Healthcare authority of France. French 2008 guidelines on peritoneal dialysis: indications and non-indications. *Nephrol Ther.* 2009; 5 (Suppl 4): S281-5.
8. Pérez Fontán M, Rodríguez-Carmona A, López-Muñiz A, García-Falcón T. Getting the right patient on the right renal replacement therapy. *Contrib Nephrol.* 2012;178:40-6.
9. Dimkovic N, Aggarwal V, Khan S, Chu M, Bargman J, Oreopoulos DG. Assisted peritoneal dialysis: what is it and who does it involve? *Adv Perit Dial.* 2009;25:165-70.

## SUMMARY

### PERITONEAL DIALYSIS IN A PATIENT WITH RIGHT HEMIPARESIS, LUPUS NEPHRITIS, SIGNIFICANT INSUFFICIENCY OF ARTERIES OF AORTIC ARCH AND CELIAC DISEASE:

#### Case report

KARMELA ALTABAS<sup>1</sup>, NATAŠA ČRNE<sup>1</sup>, BJÖRN DARIO FRANJIĆ<sup>2</sup>,  
DRAŠKO PAVLOVIĆ<sup>1</sup>, JOSIPA JOSIPOVIĆ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, and <sup>2</sup>Department of Surgery,  
University Hospital Centre „Sestre Milosrdnice“, Zagreb, Croatia

Peritoneal dialysis (PD) is a method of choice in patients in whom there are difficulties concerning creation of AV fistula. A 38-year old female patient came to our hospital because of a need of making an AV fistula. She had end-stage renal insufficiency of unknown origin. She had a right hemiparesis with a contracture of the right fist and epilepsy because of the stroke she suffered in 1993. After doing the diagnostics, we have found that patient had lupus nephritis, occlusion of brachiocephalic trunk, right and left common carotid artery and left subclavian artery. We also diagnosed celiac disease and a significant anemia. It was not possible to form an AV fistula, as it was not possible to do an assisted PD. Because of the right hemiparesis and contracture of the right fist, the possibility of performing PD independently was questionable. Despite the handicap, the patient had strong motivation and she managed to master the technique of PD independently. Even though it was estimated that she had a high risk score for applying anesthesia (ASA IV), the insertion of the peritoneal catheter went without complications. Because of the comorbidity, especially because of the significant stenosis and occlusions of the arteries of aortic arch, the kidney transplantation will not be performed. In the last fifteen months, the patient is performing PD independently, without any infectious complications, she is feeling well and is satisfied with the quality of her life. The consequences of the renal insufficiency are under control, systemic lupus erythematosus is, with a low dose of corticosteroids, in a steady state, malnutrition is corrected, but there is still hypoalbuminemia noted.

Key words: peritoneal dialysis, lupus nephritis, chronic kidney disease, celiac disease

## LIJEČENJE ASEPTIČNE NEKROZE GLAVICE FEMURA U BOLESNIKA S BUBREŽNIM TRANSPLANTATOM METODOM DEKOMPRESIJE

STELA ŽIVČIĆ-ĆOSIĆ<sup>1</sup>, HRVOJE ŠTALEKAR<sup>2</sup>, MIHAELA MAMULA<sup>3</sup>, DAMIR MILETIĆ<sup>3</sup>, LIDIJA ORLIĆ<sup>1</sup>, SANJIN RAČKI<sup>1</sup>, TEDI CICVARIĆ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Zavod za nefrologiju i dijalizu Klinike za internu medicinu

<sup>2</sup>Zavod za traumatologiju Klinike za kirurgiju

<sup>3</sup>Klinički zavod za radiologiju

Klinički bolnički centar Rijeka, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka, Hrvatska

Aseptična nekroza kosti je relativno rijetka komplikacija u primatelja bubrežnog transplantata. Ona može biti posljedica djelovanja brojnih uzročnih čimbenika, ali se najviše povezuje s liječenjem kortikosteroidima. Prikazat ćemo 62-godišnju bolesnicu s terminalnim bubrežnim zatajenjem, uzrokovanim poststreptokoknim glomerulonefritisom, koja se prije transplantacije bubrega 2,5 godine liječila peritonejskom dijalizom. Dvadeset mjeseci prije presađivanja bubrega, bolesnica je zbog akutnog poliradikuloneuritisa Guillaine Barré liječena visokim dozama kortikosteroida, uz primjenu imunoglobulina i plazmafereze. Kod transplantacije bubrega primijenjen je standardni imunosupresivni protokol, koji uključuje takrolimus, mikofenolat mofetil i kortikosteroid uz indukciju baziliksimumabom. Četiri mjeseca nakon transplantacije, bolesnica počinje osjećati bolove u desnom kuku kod dužeg stajanja. Na radiogramu kuka ustanovljena su subhondralna prosvjetljenja u području lateralnog dijela cirkumferencije glavice, koja su se širila u proksimalni dio vrata desnog femura, dok pregled magnetskom rezonancom (MR) nije pokazao promjene u smislu aseptične nekroze kosti. Bolesnica je zbog progresije bolova i pozitivnog radiografskog nalaza, a unatoč negativnom nalazu MR-a, podvrgnuta kirurškom zahvatu dekompresije glavice bedrene kosti. Nakon zahvata bolovi su prestali i bolesnica se zadovoljavajuće oporavila. Kod primatelja bubrežnog transplantata treba rano posumnjati i utvrditi aseptičnu nekrozu kosti, jer pravodobno liječenje dekompresijom kosti može otkloniti bol te spriječiti ili odgoditi destrukciju kosti koja bi zahtijevala aloartroplastiku.

**Ključne riječi:** transplantacija bubrega, aseptična nekroza glavice femura, dekompresija

Adres aza dopisivanja: Prim.dr.sc. Stela Živčić-Ćosić, dr.med.,  
Zavod za nefrologiju i dijalizu,  
Klinika za internu medicinu,  
Klinički bolnički centar Rijeka,  
Tome Stričića 3, 51000 Rijeka

### UVOD

Uspješna transplantacija bubrega značajno poboljšava kvalitetu života bolesnika, koji se može ponovno vratiti ranijim aktivnostima i zaposlenju. Relativno rijetka, ali značajna komplikacija liječenja je aseptična (avaskularna) nekroza kosti ili osteonekroza, koja uzrokuje progresivne bolove i gubitak pokretljivosti zahvaćenog zgloba, odnosno invaliditet. Patogeneza aseptične nekroze kosti nije dovoljno razjašnjena. U osnovi se radi o poremećaju prokrvljenosti kosti i koštane srži koji dovodi do urušavanja i destrukcije koštane strukture<sup>1</sup>. Ishemija najčešće nastaje u najopterećenijem dijelu glavice femura. Zahvaćen dio gubi mineralizaciju i postupno kolabira. Smanjuje se zona opterećenja glavice i povećava kontaktno opterećenje zgloba, što uzrokuje preuranjene degenerativne (artrotične) promjene. Razvoj bolesti značajno ovisi o biološkim i biomehaničkim čimbenicima. Bolest zahvaća mlađu populaciju, najčešće bolesnike koji primaju dugotrajnu kortikosteroidnu terapiju, alkoholičare, pušače i bolesnike sa sistemnim bolestima (npr. šećerna bolest), a povezuje se i s traumom<sup>2,3</sup>. U primatelja bubrežnog tran-

splantata aseptična nekroza u većini slučajeva zahvaća glavicu bedrene kosti i prezentira se bolovima u kuku ili preponi, osobito prilikom opterećenja, uz ograničenu pokretljivost zgloba<sup>4</sup>. Za uspješno liječenje neophodno je pravovremeno postavljanje dijagnoze, jer se u ranoj fazi aseptične nekroze kosti primijenjuju različite tehnike dekompresije s ciljem da se očuva glavica femura. Ove metode mogu uključivati i električnu stimulaciju te ispunjavanje mjesta dekompresije čimbenicima rasta i diferencijacije<sup>5-8</sup>. Kod umjereno uznapredovalog stadija može se primijeniti presađivanje vaskularizirane kosti, a kod potpuno oštećene glavice femura jedino se može učiniti aloartroplastika<sup>9</sup>.

### PRIKAZ SLUČAJA

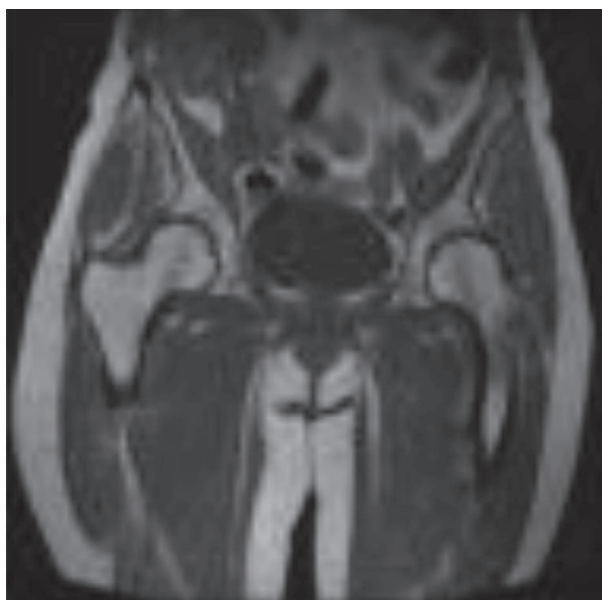
U proteklom 25-godišnjem razdoblju u našem je centru učinjeno 570 transplantacija bubrega te pet kombiniranih transplantacija bubrega i gušterače. Dio bolesnika je nakon osamostaljenja Hrvatske prestao dolaziti na kontrole, jer su se nastavili liječiti u drugim centrima bivše države.

Nakon transplantacije bubrega, kod pet bolesnica ustanovili smo aseptičnu nekrozu glavice bedrene kosti. Sve su bolesnice ranije primale pulsne doze kortikosteroida. Prosječna dob bolesnica bila je kod transplantacije 52,2 godine (raspon od 46 do 62 godine), a liječenje dijalizom trajalo je, prije presađivanja bubrega, prosječno 9,2 godine (raspon od 2,5 do 21,2 godine). Razdoblje od transplantacije bubrega do razvoja kliničke slike aseptične nekroze kosti bilo je prosječno 1,2 godine (raspon od 0,3 do 2,3 godine). Sve bolesnice podvrgnute su kirurškom zahvatu dekompresije svrdlom. Dvije bolesnice tijekom razdoblja praćenja od 17,4 i 7,6 godina nakon zahvata nisu zahtijevale dodatno kirurško liječenje, dok je kod treće bolesnice zahvat dekompresije glavice femura učinjen prije četiri mjeseca. Kod slijedećih dviju bolesnica, zbog uznapredovalog stadija bolesti kod postavljanja dijagnoze, u kasnijem su tijeku ipak ugrađene endoproteze kuka. Prikazat ćemo posljednju bolesnicu s kliničkom slikom aseptične nekroze kosti, 62-godišnju ženu s terminalnim bubrežnim zatajenjem uzrokovanim poststreptokoknim glomerulonefritom koja se 2,5 godine prije transplantacije bubrega liječila peritonejskom dijalizom. Bolesnica je imala sekundarni hiperparatireoidizam, a dvadeset mjeseci prije presađivanja bubrega liječena je zbog akutnog poliradikuloneuritisa Guillaine Barré pulsni dozama kortikosteroida, imunoglobulinima i plazmaferezom. Bolesnica se zadovoljavajuće oporavila i podvrgnuta je transplantaciji bubrega umrle osobe. Primijenjen je standardni imunosupresivni protokol koji uključuje takrolimus, mikofenolat mofetil i kortikosteroid uz indukciju baziliksimumom. Poslijeoperacijski tijek bio je uredan i doza kortikosteroida je brzo smanjivana do doze održavanja. Četiri mjeseca nakon transplantacije bolesnica je, pored tegoba zbog obostrane koksartroze, počela osjećati bolove u desnom kuku kod dužeg stajanja. Bolovi su se postupno pojačavali i postali su sve češći. Bolesnici je učinjen radiogram zdjelice s oba kuka na kojem su u području lateralnog dijela cirkumferencije glavice te u proksimalnom dijelu vrata desnog femura ustanovljeni multipli subhondralni radiolucetni areali, od kojih je najveći (promjera 9 mm) pokazivao sklerotične konture. Širina zglobnog prostora bila je diskretno smanjena, uz vidljivu subhondralnu sklerozu krova acetabuluma (slika 1). Pregled zdjelice magnetskom rezonancom (MR) s 1,5 T (sekvencije: T1 TSE, T2 STIR, PD TSE FS) pokazao je, osim malog rascijepa prednjeg ruba labruma, uredan nalaz i nije ukazivao na promjene u smislu aseptične nekroze (slike 2-4). Bolesnica je zbog daljnje progresije bolova i radiografskog nalaza, a unatoč negativnom nalazu MR-a, podvrgnuta kirurškom zahvatu dekompresije glavice bedrene kosti kanuliranim svrdlom. Zahvat je rađen pod kontrolom dijaskopskog rendgenskog aparata sa C-lukom, kojim je provjeravan položaj Kuerschnerove žice u dva smjera (AP i LL). Kad je postignut ispravan položaj žice, preko nje je postavljeno kanulirano svrdlo promjera 4,0 mm i njime su izvedena dva bužiranja spongioze glavice bedrene kosti do subhondralnog područja. Bolesnica

je drugog poslijeoperacijskog dana vertikalizirana i hodala je uz pomoć štaka šest tjedana, uz djelomično rastećenje noge i fizikalnu terapiju. Naime, nakon zahvata dekompresije potrebno je šest do osam tjedana da kost, koja je sada bolje vaskularizirana, ponovno povрати udio mineralnog sadržaja i očvrstne te se tijekom tog razdoblja mora izbjegavati potpuno opterećenje zgloba. Bolesnica se nakon provedenog liječenja zadovoljavajuće oporavila i više nema bolova.



Slika 1. AP radiogram desnog kuka.  
(AP X-ray of the right hip)



Slika 2. Koronalni presjek kroz zdjelicu u T1 mjerenoj slici.  
(Coronal T1 image of the pelvis.)

## RASPRAVA

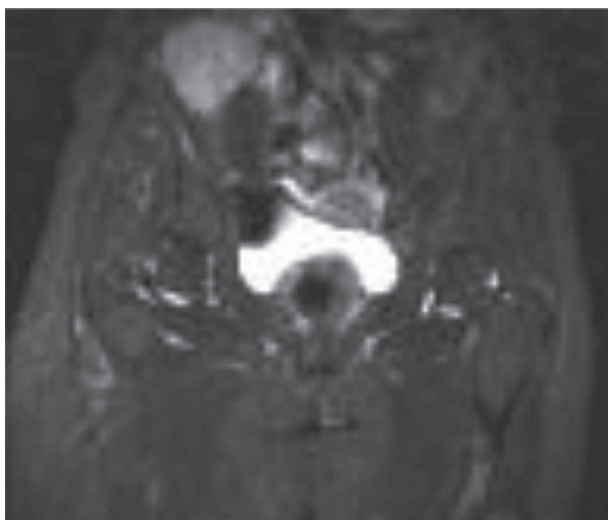
U ranim stadijima aseptične nekroze radiografske promjene ne moraju biti prisutne ili su minimalne. Kod prijetjećeg kolapsa subhondralne kosti, konvencionalni radiogram može pokazivati karakteristične promjene u vidu polumjesečaste subhondralne transparentije. Osim standardnog



AP radiograma, potrebno je učiniti dodatne snimke, prvenstveno aksijalnu snimku po Lauensteinu ili "frogleg view", koje bolje prikazuju opisanu transparentciju, budući da ne dolazi do superpozicije prednjeg i stražnjeg ruba acetabuluma i superiornog dijela glavice femura, gdje se promjena najčešće događa. Uvijek treba snimati oba zgloba kuka jer se u 30-70% slučajeva bolest javlja obostrano, a može se manifestirati istovremeno ili odgođeno<sup>10,11</sup>.

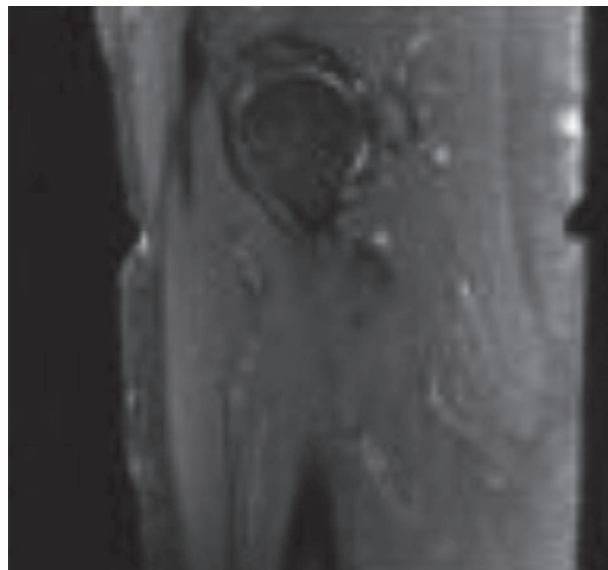
MR je vrlo osjetljiva metoda kojom se mogu neinvazivno ustanoviti asimptomatske lezije koje nisu detektabilne na konvencionalnim radiogramima<sup>12,13</sup>. Već se u ranom stadiju aseptične nekroze kosti mogu utvrditi specifične promjene te procijeniti stadij i veličina lezije. U neutralnom položaju kukova učini se pregledna koronarna sekvenca zdjelice i sagitalni presjeci kroz zahvaćeni kuk (u T1 i T2 mjerenoj slici te tehnicama sa supresijom masti), na kojima se mogu utvrditi promjene signala karakteristične za aseptičnu nekrozu glavice femura. Patognomičan MR pokazatelj aseptične nekroze je znak dvostruke linije. Trakasta zona koja se vidi na MR-u odgovara reaktivnom graničnom području između vitalnog i nekrotičnog koštanog tkiva i karakteristična je za osteonekrozu<sup>14-16</sup>. Osim toga, mogu se razlučiti i česte popratne promjene, kao što su zglobni izljevi i koštani edem te sekundarni osteoartritis.

Za razliku od MR-a, kompjutorizirana tomografija (CT) u ranom stadiju aseptične nekroze kosti ne pokazuje specifične promjene na kostima (osteopenija), ali je CT najosjetljivija slikovna metoda prikazivanja za utvrđivanje subhondralne frakture kosti. Kod aseptične nekroze scintigrafija kosti ima visoku osjetljivost, ali u usporedbi s MR-om manju specifičnost. Promjene se vide ranije nego na konvencionalnom radiogramu. Scintigrafija kosti koristi se osobito u slučajevima kada je kontraindicirana MR (npr. elektrostimulator srca). U ranoj fazi aseptične nekroze može se vidjeti difuzno pojačano nakupljanje izotopa ili smanjeno nakupljanje ("cold spot"). Pojava "cold in hot spot" smatra se patognomoničnom za aseptičnu nekrozu glavice femura u ranom stadiju bolesti.



Slika 3. Koronalni presjek kroz zdjelicu u T2 STIR tehnici.  
(Coronal T2 STIR image of the pelvis.)

Pozitronska kompjutorska tomografija (SPECT) je scintigrafska metoda koja omogućuje tomografsko prikazivanje s boljom rezolucijom zahvaćenog područja. U dijagnostici aseptične nekroze glavice femura SPECT ima veću osjetljivost od planarne scintigrafije, ali manju osjetljivost i specifičnost od MR-a. Međutim, zbog manje dostupnosti, ionizirajućeg zračenja i visoke cijene SPECT se koristi rjeđe.



Slika 4. Sagitalni presjek kroz desni kuk u pd tehnici sa supresijom masti.  
(Sagittal pd fs image of the right hip.)

Prognoza aseptične nekroze kosti ovisi o etiologiji, lokalizaciji, veličini i stupnju nekroze. Razvijene su različite metode mjerenja i klasifikacijski sustavi. Ranije klasifikacije uključivale su pored radioloških promjena i kliničku sliku (Ficat i Arlet), dok se novije podjele oslanjaju na lokalizaciju i veličinu nekroze glavice femura prema nalazima dobivenim radiografskim, CT, MR i scintigrafskim ispitivanjem. U Europi se prvenstveno koristi ARCO (Association Internationale de Recherche sur la Circulation Osseuse) klasifikacija, a u Sjevernoj Americi Steinberg- (Pennsylvania-) klasifikacija 17-20. U početnom stadiju (ARCO 0) bolesnik nema simptoma, a bolest se može dokazati samo histološki. U reverzibilnom ranom stadiju (ARCO 1) bolesnik ne mora imati simptome, nalazi radiograma i CT-a nisu specifični, ali se mogu vidjeti promjene kod ispitivanja MR-om i scintigrafijom kosti. U ireverzibilnom ranom stadiju (ARCO 2) može se na radiogramu vidjeti osteopenija, osteoskleroza i/ili ciste, ali nema subhondralne radiolucidentnosti i subhondralnog kolapsa, koji se pojavljuju tek u prijelaznom stadiju (ARCO 3). U kasnom stadiju (ARCO 4) dolazi do kolapsa kosti uz nepravilnost zglobne pukotine, osteoartrozu, sklerozu zglobnih tijela susjednih kosti i razvitak rubnih osteofita. Kod naše bolesnice MR nalaz zdjelice nije pokazivao promjene karakteristične za aseptičnu nekrozu, ali su na radiogramu ustanovljeni multipli subhondralni radiolucentni areali. Ove promjene mogu

ukazivati na aseptičnu nekrozu kosti, ali se mogu javiti i kod koksartroze. Na temelju kliničke slike i pozitivnog radiografskog nalaza, učinjen je kirurški zahvat dekompresije kosti, nakon kojeg su bolovi prestali.

U primatelja bubrežnog transplantata pravovremeno treba posumnjati na aseptičnu nekrozu kosti, jer kod većine bolesnika dekompresija glavice femura u ranom stadiju bolesti (ARCO 1 i 2) može otkloniti bol i dovesti do oporavka, odnosno spriječiti ili odgoditi destrukciju kosti koja bi zahtijevala aloartroplastiku<sup>9,21-23</sup>. Kada se na temelju kliničke slike posumnja na aseptičnu nekrozu kosti, a radiografski ili standardni MR nalaz je negativan, treba učiniti dodatna ispitivanja (npr. SPECT ili MR uz primjenu kontrasta) te potvrditi ili isključiti ovu dijagnozu. U kasnoj fazi bolesti više nije moguće postići trajno poboljšanje poštednom metodom dekompresije glavice femura, nego je neophodan kirurški zahvat u smislu "resurfacing" postupka ili umetanja vaskulariziranog koštanog grafta u mlađih bolesnika ili pak ugradnja totalne endoproteze kuka

## LITERATURA

1. Mont MA, Hungerford DS. Non-traumatic avascular necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am* 1995; 77:459-74.
2. Lavernia CJ, Sierra RJ, Grieco FR. Osteonecrosis of the femoral head. *J Am Acad Orthop Surg* 1999; 7:205-61.
3. Colwell CW Jr, Robinson CA, Stevenson DD i sur. Osteonecrosis of the femoral head in patients with inflammatory arthritis or asthma receiving corticosteroid therapy. *Orthopedics* 1996; 19:941-6.
4. Chang CC, Greenspan A, Gershwin ME. Osteonecrosis: current perspectives on pathogenesis and treatment. *Semin Arthritis Rheum* 1993; 23(1):47.
5. Gangji V, Hauzeur JP. Treatment of osteonecrosis of the femoral head with implantation of autologous bone-marrow cells. Surgical technique. *J Bone Joint Surg Am* 2005; 87 (Supl. 1):106-12.
6. Hernigou P, Beaujean F. Treatment of osteonecrosis with autologous bone marrow grafting. *Clin Orthop Relat Res* 2002; 405:14-23.
7. Steinberg ME, Brighton CT, Corces A i sur. Osteonecrosis of the femoral head. Results of core decompression and grafting with and without electrical stimulation. *Clin Orthop Relat Res* 1989; 249:199-208.
8. Steinberg ME, Larcom PG, Strafford B i sur. Core decompression with bone grafting for osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res* 2001; 386:71-8.
9. Marker DR, Seyler TM, Ulrich SD, Srivastava S, Mont MA. Do modern techniques improve core decompression outcomes for hip osteonecrosis? *Clin Orthop Relat Res* 2008; 466:1093-103.
10. Hofmann S, Kramer J, Plenk H. Die Osteonekrose des Huftegelenks im Erwachsenenalter. *Orthopade* 2005; 34:171-83.
11. Steinberg ME. Diagnostic imaging and the role of stage and lesion size in determining out-come in osteonecrosis of the femoral head. *Techn Orthop* 2001; 16:6-15.
12. Lopez-Ben R, Mikuls TR, Moore DS i sur. Incidence of hip osteonecrosis among renal transplantation recipients: A prospective study. *Clin Radiology* 2004; 59:431-8.
13. Karapinar L, Gurkan A, Kacar S, Polat O. Post-transplant femoral head avascular necrosis: A selective investigation with MRI. *Ann Transplant* 2007; 12:27-31.
14. Jergesen HE, Lang P, Moseley M, Genant HK. Histologic correlation in magnetic resonance imaging of femoral head osteonecrosis. *Clin Orthop* 1990; 253:150-63.
15. Lang P, Jergesen HE, Moseley ME i sur. Avascular necrosis of the femoral head: high field-strength MR imaging with histologic correlation. *Radiology* 1988; 196:517-42.
16. Sakamoto M, Shimizu K, Iida S i sur. Osteonecrosis of the femoral head: a prospective study with MRI. *J Bone Joint Surg Br* 1997; 79:213-9.
17. Stoller DW, Maloney WJ, Glick JM. The Hip. U: Stoller DW, ur. *Magnetic Resonance Imaging in Orthopedics and Sports Medicine*. Philadelphia: Lippincott Raven, 1997,93-202.
18. Gardeniers JWM. Report of the committee of staging and nomenclature. *ARCO News Letter* 1993; 5:79-82.
19. Mont MA, Marulanda GA, Jones LC i sur. Systematic analysis of classification systems for osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am* 2006; 88 (Supl. 3):16-26.
20. Steinberg ME, Hayken GD, Steinberg DR. A quantitative system for staging avascular necrosis. *J Bone Joint Surg Br* 1995; 77:34-41.
21. Bellot F, Havet E, Gabrion A, Meunier W, Mertl P, de Lestang M. Core decompression of the femoral head for avascular necrosis. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 2005; 91:114-23.
22. Schneider W, Breitenhofer M, Engel A, Knahr K, Plenk H Jr, Hofmann S. The value of core decompression in treatment of femur head necrosis. *Orthopade* 2000; 29:420-9.
23. Castro FP Jr, Barrack RL. Core decompression and conservative treatment for avascular necrosis of the femoral head: a meta-analysis. *Am J Orthop* 2000; 29:187-94.

## SUMMARY

### THE ROLE OF CORE DECOMPRESSION FOR THE TREATMENT OF FEMORAL HEAD AVASCULAR NECROSIS IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS

ŽIVČIĆ-ĆOSIĆ S<sup>1</sup>, ŠTALEKAR H<sup>2</sup>, MAMULA M<sup>3</sup>, MILETIĆ D<sup>3</sup>, ORLIĆ L<sup>1</sup>, RAČKI S<sup>1</sup>, CICVARIĆ T<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Nephrology and Dialysis, Clinic for Internal Medicine

<sup>2</sup>Department of Traumatology, Clinic of Surgery

<sup>3</sup>Department of Radiology

University Hospital Center Rijeka, School of Medicine, University of Rijeka, Rijeka, Croatia

Avascular bone necrosis is a relatively rare but significant complication in renal transplant recipients because it causes progressive pain and invalidity. It can be the consequence of the action of numerous causative factors, but it is mostly connected to corticosteroid treatment. The underlying pathophysiologic mechanism is a diminished blood flow to the bone leading to necrosis and bone destruction. During the past 25-years period, 570 renal transplantations and five combined kidney and pancreas transplantations were performed in our centre. A part of the patients was lost to follow-up due to the separation of Croatia from the former Republic of Yugoslavia. After transplantation, we revealed aseptic necrosis of the femoral head in five female patients. All patients had a history of treatment with pulse doses of corticosteroids. At transplantation the average age of the patients was 52.2 yrs (range 46 to 62 yrs), and dialytic treatment before transplantation lasted in average 9.2 yrs (range 2.5 to 21.2 yrs). The period between renal transplantation and the development of clinical signs of avascular bone necrosis lasted in average 1.2 yrs (range 0.3 to 2.3 yrs). We will demonstrate our 62-year old female patient with terminal renal failure caused by post-streptococcal glomerulonephritis, who was treated with peritoneal dialysis 2.5 years before renal transplantation. Twenty months before renal transplantation the patient received pulse doses of corticosteroids, together with immunoglobulins and plasmapheresis, for the treatment of an acute polyradiculoneuritis Guillaine Barré. After transplantation a standard immunosuppressive protocol was applied which included tacrolimus, mycophenolate mofetil, corticosteroids and induction with basiliximab. Four months after transplantation the patient started to feel pain in the right hip after longer standing, in addition to the earlier long-lasting problems caused by bilateral coxarthrosis. The pelvic radiograph showed subchondral radiolucencies in the lateral part of the head circumference spreading into the proximal part of the neck of the right femur, which indicated the presence of aseptic necrosis, but these changes could have also been caused by coxarthrosis. Unexpectedly, magnetic resonance imaging (MRI) did not reveal changes characteristic for avascular bone necrosis. Due to the progressively worsening of pain and the radiographic finding, the patient was submitted to decompression surgery of the femoral head. The surgical procedure was performed under diascopic guidance (C-arm) which allowed the correct positioning of a Kuerschner wire. A cannulated drill (diameter 4.0 mm) was placed over the wire and we performed two drillings of the spongiosis of the femoral head through to the subchondral area. Postoperatively, the patient was soon verticalized and advised to walk with crooks during a period of six weeks. This time is necessary to allow the mineralisation and strengthening of the bone which is now better vascularised. The patient recovered well and had no more pain.

In renal transplant recipients it is most important to raise suspicion and verify the presence of avascular bone necrosis early, because timely bone decompression surgery can eliminate pain and cure the patient or it can prevent or delay bone destruction. When clinical signs of avascular bone necrosis arise and radiographic or standard MRI findings are negative, additional investigations (i.e. SPECT or MRI with contrast) should be performed to confirm or exclude the diagnosis. In latter phases of the disease, surgical decompression of the femoral head cannot lead to permanent amelioration, and it is inevitable to perform more invasive surgical procedures like “resurfacing” or bone grafting in younger patients, or the implantation of total hip endoprostheses.

Key words: renal transplantation, avascular necrosis of the femoral head, core decompression

## DUGOGODIŠNJE PREŽIVLJAVANJE BOLESNIKA NA LIJEČENJU HEMODIJALIZOM-PRIKAZ SLUČAJA

LIDIJA ORLIĆ<sup>1/2</sup>, BRANKA SLADOJE-MARTINOVIĆ<sup>1</sup>, STELA-ŽIVČIĆ ĆOSIĆ<sup>1/2</sup>,  
IVICA MALETA<sup>1</sup>, SRETENKA VUKSANOVIĆ-MIKULIČIĆ<sup>1</sup>, IVAN BUBIĆ<sup>1/2</sup>,  
MARTINA PAVLETIĆ-PERŠIĆ<sup>1/2</sup>, SANJIN RAČKI<sup>1/2</sup>

<sup>1</sup>Zavod za nefrologiju i dijalizu, Interna klinika, KBC Rijeka

<sup>2</sup>Medicinski fakultet Rijeka, Rijeka, Hrvatska

Liječenje bolesnika s terminalnim kroničnim bubrežnim zatajenjem dijalizom povezano je s kraćim očekivanim trajanjem života i smanjenu kvalitetu u odnosu na opću populaciju. Cilj rada bio je prikazati bolesnika na nadomjesnom liječenju hemodijalizom koji se dijalizira više od 38 godina.

Naš bolesnik je 1974. godine, u 28. godini života, započeo liječenje redovitim hemodijalizom zbog terminalnog kroničnog bubrežnog zatajenja uzrokovanog glomerulonefritisom. Prije početka liječenja konstruirana mu je arterio-venska fistula, koja je bila funkcionalna punih 30 godina. Kada je započeo liječenje hemodijalizom dijalizirao se na Killovim dijalizatorima i prve dijalize trajale su po 12 sati dva puta tjedno. Posljednjih petnaest godina je na hemodijafiltraciji. U dva navrata bio je podvrgnut transplantaciji bubrega, ali je transplantat funkcionirao prvi puta mjesec dana, a kod druge transplantacije svega četiri dana. Godine 1983. učinjena mu je paratireidektomija. Tegobe s lokomotornim aparatom javile su se prije 15 godina u vidu bolova i zakočenosti. Godine 2002. zadobio je patološki prijelom kuka od tada je u kolicima. Zbog bolova koristi analgetike, sedative uključujući i opijate. Posljednja komplikacija koju je bolesnik imao je perforacija crijeva, koja je uspješno kirurški sanirana.

Liječenje dijalizom može značajno produljiti trajanje života i poboljšati kvalitetu života, ponekad daleko više od očekivanog u toj grupi bolesnika.

**Ključne riječi:** hemodijaliza, preživljavanje, kvaliteta života

Adresa za dopisivanje: Lidija Orlić

Zavod za nefrologiju i dijalizu, Interna klinika

KBC Rijeka

T. Stržića 3

51000 Rijeka

Hrvatska

Fax: +38551407156

E-mail: lidija.orlic@ri.t-com.hr

### UVOD

Poznato je kako je smrtnost bolesnika sa kroničnom bubrežnom bolesti, posebno onih na nekom obliku nadomjesnog liječenja vrlo velika. Dok je početkom šezdesetih godina prošlog stoljeća osnovni cilj bio produžiti život bolesnicima s terminalnim zatajenjem bubrežne funkcije kasnije je cilj postao omogućiti tim bolesnicima i zadovoljavajuću kvalitetu života. Neosporno je kako su napredak tehnike (bolji aparati, kvalitetnije membrane) te novi lijekovi, na prvom mjestu lijekovi koji stimuliraju eritropoezu, omogućili kvalitetnije liječenje ovih bolesnika. Nažalost njihova smrtnost je ostala i dalje vrlo velika i njihovo očekivano trajanje života je kraće u odnosu na opću populaciju (1). Socijalna komponenta kao i kvaliteta života znatno su promijenjene zbog ograničenja koja su povezana s liječenjem dijalizom (2,3,4). U radu prikazujemo bolesnika na nadomjesnom liječenju hemodijalizom preko 38 godina, u kojeg je pored brojnih komplikacija kvaliteta života bila zadovoljavajuća.

### PRIKAZ BOLESNIKA

Naš bolesnik rođen je 5.12.1946. godine. U djetinjstvu je imao angine i grlobolje, ali ne više od druge djece. Drugih bolesti nije imao. Njegove tri sestre bile su zdrave kao i ostali članovi uže obitelji. Završio je gimnaziju, upisao fakultet u drugom gradu, bavio se sportom. U dvadesetoj godini života dobio je jaku grlobolju, uz otežano gutanje, visoku tjelesnu temperaturu. Osjećao se uznemireno, nije imao apetita, brzo se zamario. Javio se liječniku te je dobio sedative. Kako mu nije bilo bolje otišao je kući, a potom na pregled kod drugog liječnika. Na pregledu mu je izmjeren krvni tlak od 250/150 mmHg, a u laboratorijskim nalazima: bjelanjčevine u mokraći +++, sediment dosta E, L i fino granuliranih cilindara. Postavljena je dijagnoza akutne upala bubrega. Preporučeno mu je liječenje u kliničkoj bolnici. Najprije me je učinjena tonzilektomija. Potom je liječen antibioticima, stabilizirao mu se krvni tlak, sjećao se bolje. Nije mu učinjena biopsija bubrega. Započeta je terapija Pronisonom



(koji je uzimao ukupno 4 godine) i Extencillinom. Završio je prvu godinu studija. U urinu je bila stalno prisutna proteinurija. Nastavio se redovito kontrolirati, ali nije bio svjestan da boluje od kronične bolesti bubrega. Diplomirao je, nakon studija se oženio, vratio u rodni grad, gdje je radio. Jedne zime upao je u hladan potok, dobio je visoku temperaturu, a u učinjenim laboratorijskim nalazima bila je izrazito visoka ureja. Ponovno odlazi u kliničku bolnicu na kontrolu kod profesora koji ga je liječio ranije. Tada je po prvi put u životu vidio Killove dijalizatore. Saopćeno mu je da bi bilo najbolje da kupi takav dijalizator, a netko će ga uključivati i isključivati. Konstruirana mu je arteriovenska (AV) fistula na lijevoj podlaktici, koja je funkcionira ukupno 30 godina uz jednu reviziju. Upućen je na liječenje u Centar za dijalizu u veći grad koji je bio najbliži mjestu njegovog stanovanja. Liječenje dijalizom započeo je 15. svibnja 1974. godine. Već nakon nekoliko dijaliza počeo se bolje osjećati. Dijalize su u početku trajale po 12 sati dva puta tjedno, a otopina za dijalizu korištena je više puta. Istu otopinu za dijalizu koristio je bolesnik prije njega, a potom on, ali su ih i mijenjali (jedan put je on bio prvi, a drugi put taj bolesnik).

Zbog udaljenosti imao je problema sa prijevozom iz mjesta stanovanja do Centra za dijalizu. Odlučio se preseliti u veći grad koji je imao Centar za dijalizu i transplantaciju. Majka je bila srčani bolesnik, a sestra je imala povišene jetrene nalaze te je otpala mogućnost transplantacije bubrega od živog donora. Prva transplantacija bubrega učinjena mu je krajem 1974. godine. Darovatelj je bio mladi nastradali radnik. Ubrzo nakon transplantacije javila se kriza odbacivanja, bubreg nije profunkcionirao, a nakon mjesec dana dijagnostificirana je i tromboza transplantata te je učinjena graftektomija.

U tom periodu počeo se dijalizirati dijalizatorima za jednokratnu upotrebu, dijalize su trajale po devet sati. Počeo se osjećati bolje. Kasnije su u upotrebu došli dijalizatori boljih karakteristika. Dijalizirao se po šest sati tri puta tjedno iako se većina bolesnika dijalizirala četiri sata tri puta tjedno. Nakon deset godina od početka liječenja dijalizom, postaje nezadovoljan svojim stanjem. Odlučio se i uz pomoć prijatelja planirao otići na transplantaciju u neku europsku zemlju. Godine 1985. učinjena mu je druga transplantacija bubrega u Lyonu. Tada se doznalo o važnosti DR lokusa. Transplantacija je prošla bez komplikacija. Bubreg je odmah proradio i dobro je funkcionirao prva četiri dana. Petog dana postao je anuričan i odmah je učinjena je transplantektomija. Tada se zarekao samom sebi da se više nikada neće transplantirati. Iako transplantacija bubrega nije uspjela odlazak u Lyon ostalo mu je u lijepom sjećanju zbog drugih stvari. Vidio je kako se dijalize rade u drugim centrima van svoje države, također se upoznao s nekim novim dijagnostičkim mogućnostima kao doppler i scintigrafija koje tada nisu bile dostupne kod nas. Ostao je na njihovoj „listi čekanja“. Više godina kasnije došao mu je poziv iz Francuske za transplantaciju, davalac je imao 6 kompatibilnosti. Odbio je ponudu i danas kaže da je to možda jedina stvar za kojom žali.

Po dolasku nastavio se liječiti hemodijalizom. Od 1984. godine je na bikarbonatnoj dijalizi. Zadnjih 15 godina je na hemodijafiltraciji. Dijalizira se sati 15-20 sati tjedno. Postao je HCV pozitivan, vjerojatno zbog transfuzija koje je primao prvih godina liječenja. Od 1993. godine je na terapiji eritropoetskim preparatima. Nakon 30 godina prva konstruirana AV fistula je prestala funkcionirati zbog tromboze. Implantiran mu je AV graft lijeve podlaktice u Njemačkoj. Nakon prestanka funkcije grafta, u matičnoj ustanovi implantiran mu je novi graft na lijevoj nadlaktici koji je funkcionirao šest godina. Dalje se dijalizira putem centralnog venskog katetera. Učinjena je nova AV fistula na desnoj podlaktici 2010. godine koja je funkcionalna, ali ima nedovoljno razvijeni venski segment iako je naknadno učinjena superficijalizacija vene, te se i dalje ne može koristiti za hemodijalizu.

Tegobe s lokomotornim sustavom su počele otprilike prije 15 godina. Još 1983. godine učinjena mu je paratireoidektomija. Potom su se vrijednosti PTH kretale od 30-55 pmol/L, a vrijednosti kalcija i fosfata uz terapiju vezača fosfata bile su u referentnim vrijednostima. Prvi simptomi koji su se javili od strane lokomotornog aparata bili su osjećaj zakočenosti u području kralježnice, morao bi stati, sjesti i „uhvatiti položaj“. Kasnije su se javili bolovi u šakama, kičmi i nogama. Godine 2002. zadobio je patološki prijelom kuka, bez pomaka. Nije odmah učinjen operativni zahvat, javila se nekroza kosti i sepsa. Naknadno je operiran u Njemačkoj. Zadnjih deset godina najveći mu je problem kretanje. Sada ne može samostalno učiniti niti jedan korak. Od 2002.g. i operacije kuka ograničeno je pokretan i vezan je uz kolica. Ima izražene aterosklerotske promjene na krvnim žilama i oslabljenu cirkulaciju te često imao ulkuse i infekcije na prstima šaka. Zbog bolova u lokomotornom sustavu koristi duži niz godina različite analgetike, sedative uključujući i opijate. Opstipiran je, koristi mikrokлизme. Zadnja komplikacija koju je bolesnik imao bila je perforacija crijeva koja je uspješno kirurški riješena. Socijalna anamneza: Nakon završene gimnazije upisao je fakultet koji je završio. Oženio se, dobio jedno dijete. U početku je radio u struci. Po preseljenju u drugi grad i nakon početka liječenja dijalizom radio je kao predstavnik jedne firme. Nakon neuspjelih transplantacija počeo je razmišljati o egzistencijalnim problemima. Zajedno sa drugim bolesnikom koji se također liječio dijalizom, digao je kredit i otvorio kasino. Posao je jako dobro krenuo. Pomagali su sebi i pacijentima. Osnovali su udrugu za bolesnike 1985. godine. Na taj način se lakše surađivalo s vlastima. Pokušao je pokrenuti posao sa turističkom dijalizom ranih osamdesetih godina prošlog stoljeća, ali nije uspio. Kasnije 1989. godine uspio je sa kolegama također bolesnicima otvoriti prvi privatni Centar za hemodijalizu koji je imao dozvolu od Sekretarijata za zdravstvo. Centar je radio uspješno dugi niz godina, a prije dvije godine je prodan i od tada je u mirovini.

## RASPRAVA

Nadomjesno liječene dijalizom omogućilo je značajno produženje života bolesnika s terminalnim bubrežnim zatajenjem. U odnosu na dijalizu svakako da transplantacija bubrega najviše produljuje očekivano trajanje života i pruža bolju kvalitetu života (5). Koliko samo liječenje hemodijalizom produljuje očekivano trajanje života teško je procijeniti. Svakako da je ono u prvom redu ovisno o životnoj dobi, ali i o pratećim bolestima. Bolesnici s dijabetesom na liječenju dijalizom imaju značajno kraće preživljavanje u odnosu na bolesnike iste dobi a dugog uzroka bubrežne bolesti.

U literaturi je opisan mali broj bolesnika koji se liječe dijalizom više od 35 godina, a da nisu imali kroz duže razdoblje funkcionalni bubrežni transplantat. Prema podacima iz literature bolesnik iz Danske preživio je 40 godina liječeći se hemodijalizom, a da je imao samo kratko vrijeme funkcionalni bubrežni transplantat (6). Kurkus i suradnici opisali se dva bolesnika na liječenju hemodijalizom, više od 35 godina, a da su također vrlo kratko imali funkcionalni bubrežni transplantat (7). Svakako da napredak u liječenju dijalizom tijekom godina, nove tehničke mogućnosti, razumijevanje patofiziologije kronične bubrežne bolesti u terminalnoj fazi i novije mogućnosti u liječenju, a na koncu i samo iskustvo liječnika stečeno tijekom godina u liječenju ove grupe bolesnika omogućit će sigurno još i duže preživljavanje ove skupine bolesnika u budućnosti.

Promjene u lokomotornom aparatu koje se javljaju tijekom dugogodišnjeg liječenja dijalizom, najveći su problem u našeg prikazanog bolesnika. Ograničeno je pokretan i zadnjih 10 godina vezan je uz kolica. Svakako da su promjene na lokomotornom aparatu jedan od ključnih faktora koji utječu na kvalitetu života i radnu sposobnost. Bez obzira na često uredne laboratorijske parametre koštanog metabolizma (8,9), tijekom dugotrajnog liječenja dijalizom dolazi do smanjenja mineralne gustoće skeleta i gubitka koštane mase, a na biopsijama skeleta mogu se vidjeti promjena kao osteitis fibroza cistika, osteomalacija ili mješana forma (8). Uz to dugotrajno liječenje hemodijalizom, povezano je za razvojem zglobno-koštane amiloidoze koja dodatno utječe na promjene u lokomotornom aparatu, koje rezultiraju smanjenom pokretljivošću i pojavom bolova (9).

Kardiovaskularne bolesti su najčešći uzrok smrtnosti bolesnika na liječenju dijalizom (10). Također veliki broj bolesnika na dijalizi ima ishemičnu bolest srca pogotovo oni koji se dijalizom liječe duži vremenski period (9,11). Naš bolesnik nije prebolio srčani infarkt niti je imao drugih oblika ishemijske bolesti srca. Kod njega su dominantni problemi vezani uz perifernu vaskularnu bolest, koja se također javlja u velikom broju bolesnika na dijalizi.

Unatoč dugogodišnjem liječenju hemodijalizom i ograničenjima koji prati takav vid liječenja naš bolesnik je bio

radno aktivan dugi niz godina. U početku je uspješno radio u svojoj struci, a kasnije se uspješno okušao i u drugim poslovima. Nažalost u našoj zemlji početak liječenja dijalizom gotovo uvijek je povezano s prestankom bavljenja aktivnim radom i odlaskom u mirovinu. Samo mali broj bolesnika nastavlja raditi nakon početka liječenja dijalizom. Prema podacima iz našeg centra od prije 10 godina, od analiziranih bolesnika na hemodijalizi koji bi po dobi spadali u radno aktivne, samo je njih 12,8% radilo (12).

## ZAKLJUČAK

Iz prikazanog slučaja možemo zaključiti da liječenje dijalizom nekada može značajno produljiti životni vijek, tj. daleko više od očekivanog u toj grupi bolesnika. Bez obzira na komplikacije koje prate dugogodišnje liječenje dijalizom naš bolesnik je primjer da se unatoč bolesti i komplikacijama koje prate dugogodišnje liječenje može biti radno aktivan dugi niz godina i živjeti relativno kvalitetno.

## LITERATURA

1. Wiggins J. Geriatrics. *Am J Kidney Dis* 2005;46:147-58.
2. Finkelstein FO, Wuert D, Finkelstein SH: Health related quality of life and the CKD patients: challenges for the nephrology community. *Kidney Int* 2009; 76:946-52.
3. Soni RK, Weisbord SD, Unruh ML: Health-related quality of life outcomes in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010;19:153-9.
4. Spiegel BM, Melmed G, Robbins S, Esrailian E: Biomarkers and health-related quality of life in end-stage renal disease: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1759-68.
5. Muehrer R, Becker B. Life After Transplantation: New transitions in quality of life and psychological distress. *Sem Dial* 2005; 18:124-31.
6. Heaf J, Nielsen AH, Hansen HP. Long-term haemodialysis survival. *Clin Kidney J* 2012; 5:168-9.
7. Kurkus J, Nykvist M, Lindergard B, Segelmark M. Thirty-five years on hemodialysis: Two case reports as a tribute to Nils Alwal. *Am J Kidney Dis* 2007;49:471-6.
8. Golder R, Delmez J, Klahr S. bone disease in long-term dialysis. *Am J Kidney Dis* 1996;28:918-23.
9. Piccoli GB, Mezza E, Anania P i sur. Patients on renal replacement therapy for 20 or more years: a clinical profile. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1440-9.
10. United States Renal Data System. *USRD 2008 Annual Data Report*. Dostupno na: <http://www.usrds.org>. Pristupljeno 15.7.2012.
11. Uhlig K, Levey AS, Sarnak MJ. Traditional cardiac risk factors in individuals with chronic kidney disease. *Sem Dial* 2003;16(2).118-27.
12. Orlić L, Matić-Glažar Đ, Sladoje-Martinović B, Vlahović A. Radna sposobnost bolesnika na hemodijalizi. *Acta med Croatica* 2003;58:67-71.

## SUMMARY

### LONG TERM SURVIVAL PATIENT ON HEMODIALYSIS - CASE REPORT

L.Orlić<sup>1/2</sup>, B. Sladoje-Martinović<sup>1</sup>, S. Živčić-Ćosić<sup>1/2</sup>, I. Maleta <sup>1</sup>, S. Vuksanović-Mikuličić <sup>1</sup>,  
I. Bubić <sup>1/2</sup>, M. Pavletić-Peršić <sup>1/2</sup>, S. Rački <sup>1/2</sup>

<sup>1</sup>Department of Nephrology and Dialysis, University Hospital Rijeka,

<sup>2</sup>School of Medicine Rijeka, Rijeka, Croatia

**Background and aim:** The mortality of chronic kidney disease patients is very high. Patients on chronic renal replacement therapy are also at very high mortality risk. Nevertheless, by the advance in renal replacement therapy the surveillance of these patients could be long with reasonable quality of life. The present patient on renal replacement therapy for more than 38 years.

**Case history:** Our patient was born in 1946. Twenty years later acute glomerulonephritis was diagnosed and he was treated with corticosteroid therapy for four years. Despite treatment his renal function deteriorated and haemodialysis was started in 1974. At that time, the haemodialysis regime was 12 hours two times per week and Kill dialyzer were used. Bicarbonate dialysis was introduced in 1984. Last 15 years our patient is on the hemodiafiltration. The treatment by erythropoietin was started in 1993.

During this 38 years, he received two cadaveric kidney transplants. The first transplantation was in December 1974 in our hospital. Few days after transplantation he got rejection and transplant kidney never functioned. After one month he got thrombosis of the graft and transplantectomy was performed. The second cadaveric transplantation was performed abroad in 1985. Transplant kidney functioned only four days and fifth days urgent transplantectomy was performed. After these experience our patient decline any new kidney transplantation.

First arteriovenous fistula was created at the time of start haemodialysis and was functional for 30 years. First arteriovenous graft was created after 30 years on the left forearm few years later on the left upper arm. Last graft has been in good function for six years. The last two years he has a central venous catheter.

A subtotal parathyroidectomy was performed in 1983. After parathyroidectomy parathyroid hormone values were between 30 to 55 pmol/L, and the values of serum calcium and serum phosphate were in reference values. Last 15 years he had bone pain and before 10 years he had pathological hip fracture. Due to vascular disease he often had skin ulcers and infections, particularly on the both hands. Very often he was treated by analgetics, sedatives, including opiates. Last severe complications was a bowel perforation, successfully treated by surgical intervention.

**Social history:** Our patient graduated on the university. He is married and had one child. He has worked in the profession for several years. He was founder of association for dialysis and kidney transplant patients. Last twenty years he and colleagues conducted a private centre for haemodialysis. It was the first private centre in the country.

**Conclusion:** Dialysis treatment sometimes can significantly prolong life, i.e. far more than expected in this group of patients and can offer appreciable quality of life.

**Key words:** survival, haemodialysis, quality of life

# **DiaTransplant 2012**

**5. hrvatski simpozij o nadomještanju bubrežne funkcije  
s međunarodnim sudjelovanjem**

**5<sup>th</sup> Croatian Symposium on Renal Replacement Therapy  
with international participation**

*Opatija, 11.- 14. listopada*

## **SAŽECI / ABSTRACTS**

O - Usmeno prićenje

PN - Posteri nefrologija

PD - Posteri dijaliza

PT - Posteri transplantacija

S - Sažeci Simpozija "Studenti u nefrologiji"

MST – Sažeci 6. Simpozija medicinskih sestara i tehničara,  
nefrologije, dijalize i transplantacije bubrega





## O-1

### SMANJIVANJE INCIDENCIJE I PREVALENCIJE NADOMJEŠTANJA BUBREŽNE FUNKCIJE U HRVATSKOJ

*Svjetlana Čala*

*Zavod za nefrologiju i dijalizu, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar  
„Sestre milosrdnice” Zagreb, Hrvatska*

**UVOD:** Nakon zabrinjavajuće brzog porasta broja osoba kojima se nadomješta bubrežna funkcija (NBF), nedavno je zamijećen prestanak porasta incidencije NBF zbog konačnog zatajenja bubrega u nekim europskim državama, SAD i Japanu. Cilj ovog istraživanja je upoznati trendove incidencije i prevalencije NBF u Hrvatskoj.

**METODE:** Analizirani su podaci Hrvatskog registra nadomještavanja bubrežne funkcije (HRNBF) od 2000 do 2011. godine. HRNBF obuhvaća individualne podatke svih bolesnika liječenih hemodijalizom, peritonejskom dijalizom i transplantacijom bubrega zbog kronične renalne insuficijencije. Incidencijom je označen broj bolesnika koji su započeli s NBF tokom godine dana i bili živi na NBF nakon 90 dana, izražen na milijun stanovnika. Prevalencija označava broj bolesnika na NBF na dan 31. prosinca, izražen na milijun stanovnika. Incidencija i prevalencija su prilagođene prema dobi i spolu procijenjene populacije Hrvatske sredinom godine. Vremenski trendovi su analizirani pomoću Poisson i Joinpoint metoda regresije.

**REZULTATI:** Incidencija NBF bila je 106,1 na milijun stanovnika (pmp) godine 2000., rasla do najviše vrijednosti od 140,4 pmp u 2004. godini, a u 2011. godini je iznosila 113,3 pmp. Godina 2004. bila je prijelomnica dva suprotna trenda incidencije. Od 2000. do 2004. godišnji porast incidencije (annual percentage change, APC) je bio 7,8% (95%CI 2,4; 13,5), a u razdoblju od 2004. do 2011. bilježi se godišnji pad incidencije od -2,2% (95%CI -4,3; -0,0). Prevalencija je rasla od 598,7 pmp u 2000. godini, do 785,6 u 2004. godini, uz godišnji rast od 7,6% (95% CI 6,3, 9,0). U periodu 2004.-2011., godišnji porast prevalencije NBF se usporio na 2,2% (95% CI 1,7; 2,8), a prevalencija NBF je dosegla 927,1 pmp na kraju 2011. godine.

**ZAKLJUČAK:** Nakon brzog porasta incidencije NBF u Hrvatskoj od 2000. do 2004. godine, uslijedilo je smanjivanje incidencije tokom razdoblja 2004.-2011. Istovremeno se porast prevalencije smanjio trostruko. Smanjivanje incidencije nakon 2004. godine, uz slobodan pristup NBF upućuje na manju učestalost konačnog zatajenja bubrega. Čini se da postupci prevencije i liječenja kronične bubrežne bolesti daju pozitivne rezultate. To su iste mjere koje se koriste za sprečavanje i liječenje kardiovaskularnih bolesti. Kardiovaskularna smrtnost se posljednjih desetljeća uspješno smanjuje u razvijenim dijelovima svijeta i u Hrvatskoj. Liječeći srce i krvne žile, djelujemo jednako povoljno i na kroničnu bubrežnu bolest i obrnuto, liječeći bubrege liječimo i srce. Istovremeno se poboljšava kardiovaskularno preživljavanje i „preživljavanje“ bubrega.

## O-2

### DUGOGODIŠNJE PREŽIVLJAVANJE BOLESNIKA NA LIJEČENJU HEMODIJALIZOM - PRIKAZ SLUČAJA

*Ivica Maleta, Lidija Orlić, Branka Sladoje-Martinović, Stela Živčić-Čosić, Sretenka Vuksanović-Mikuličić,  
Ivan Bubić, Martina Pavletić-Peršić, Sanjin Rački*

*Zavod za nefrologiju i dijalizu, Klinika za internu medicinu, KBC Rijeka, Hrvatska*

**Uvod:** Liječenje bolesnika s terminalnim kroničnim bubrežnim zatajenjem dijalizom povezano je sa skraćenim očekivanim trajanjem života u odnosu na opću populaciju. Cilj rada bio je prikazati bolesnika na nadomjesnom liječenju hemodijalizom koji se dijalizira više od 38 godina.

Prikaz bolesnika: Naš bolesnik je u 28 godini života, 1974.godine, započeo liječenje redovitom hemodijalizom zbog terminalnog kroničnog bubrežnog zatajenja uzrokovanog glomerulonefritisom. Kada je započeo liječenje hemodijalizom dijalizirao se na Killovim dijalizatorima i prve dijalize trajale su po 12 sati. Od 1984. godine je na bikarbonatnoj dijalizi, a zadnjih 15 godina na hemodijafiltraciji. Dijalizira se 15-20 sati tjedno. Postao je HCV pozitivan, vjerojatno zbog transfuzija koje je primao prvih godina liječenja. Od 1993. godine je na terapiji eritropoetinskim preparatima. Prva konstruirana arterio-venska (AV) fistula na lijevoj podlaktici prestala funkcionirati nakon 30 godina. Potom mu je implantiran mu je AV graft lijeve podlaktice, a kasnije graft na lijevoj nadlaktici koji je funkcionirao šest godina. Sada se dijalizira putem centralnog venskog katetera. U dva navrata bio je podvrgnut transplantaciji bubrega. Prva transplantacija bubrega učinjena je krajem 1974. godine kod nas, transplantat je funkcionirao mjesec dana. Potom je učinjena transplantektomija zbog tromboze. Druga transplantacija učinjena je u Lyonu 1985. godine, transplantat je funkcionirao četiri dana. Probleme

s lokomotornim aparatom javili su se prije 15 godina u vidu bolova i zakočenosti. Još 1983.godine učinjena mu je paratireidektomija. Od tada su se vrijednosti PTH kretale od 30-55 pmol/L, a vrijednosti kalcija i fosfata uz terapiju vezača fosfata bile su u referentnim vrijednostima. Patološki prijelom kuka zadobio je 2002. godine i od tada je ograničeno pokretan. Zbog bolova koristi analgetike, sedative uključujući i opijate. Zadnja komplikacija koju je bolesnik imao je perforacija crijeva. Socijalna anamneza: Nakon završene gimnazije upisao je fakultet koji je završio. Oženio se, dobio jedno dijete. U početku je radio u struci. Kasnije je s drugim bolesnikom koji se također liječio dijalizom, digao je kredit i otvorio kasino. Osnovali su udrugu za bolesnike 1985. godine. Godine 1989. uspio je s kolegama također bolesnicima otvoriti prvi privatni Centar za hemodijalizu. Centar je radio uspješno dugi niz godina, prije dvije godine je prodan i od tada je u mirovini.

**Zaključak:** Liječenje dijalizom ponekada može ponekada značajno produžiti trajanje života, tj. daleko više od očekivanog u toj grupi bolesnika, također kvaliteta života može biti vrlo dobra.

### O-3

#### ORTOTOPNA TRANSPLANTACIJA BUBREGA – PRIKAZ SLUČAJA

*Dean Markić<sup>1</sup>, Maksim Valenčić<sup>1</sup>, Anton Maričić<sup>1</sup>, Romano Oguić<sup>1</sup>, Stanislav Sotošek<sup>1</sup>, Josip Španjol<sup>1</sup>, Anton Gršković<sup>1</sup>, Nino Rubinić<sup>1</sup>, Branka Sladoje-Martinović<sup>2</sup>, Željko Fućkar<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Klinika za urologiju, KBC Rijeka, <sup>2</sup>Zavod za nefrologiju i dijalizu, KBC Rijeka, Hrvatska*

Zbog boljega kratkoročnoga i dugoročnoga preživljenja pacijenata u usporedbi s dijalitičkim liječenjem transplantacija bubrega predstavlja metodu izbora u bolesnika u terminalnim stadiju kroničnoga bubrežnoga zatajivanja. Pritom se bubreg u pravilu implantira u područje ilijačne jame. Nekim pacijentima s kroničnim bubrežnim zatajivanjem nije moguće učiniti uobičajenu heterotopnu transplantaciju bubrega zbog izražene ateroskleroze ilijačnih arterija, tromboze donje šuplje vene, aortoilijačnih prenosnica, pretilosti, stanja po ranijoj transplantaciji bubrega i dr. Ortotopna transplantacija bubrega predstavlja u takvih pacijenata jednu od alternativnih mogućnosti operacijskoga liječenja. Prikazat ćemo bolesnika s opsežnom aterosklerozom obiju ilijačnih arterija, kod kojega smo se odlučili za ortotopnu transplantaciju bubrega.

### O-4

#### COMPARISON OF ANTI-HLA ANTIBODY SCREENING RESULTS PERFORMED BY CDC AND LUMINEX TECHNOLOGY IN TISSUE TYPING LABORATORY RIJEKA

*Aida Mujić, Marina Fućak, Nataša Katalinić, Helena Kurtović, Sanja Balen*

*Clinical Unit for Tissue Typing, Department of Transfusion Medicine, Clinical Hospital Center Rijeka, Croatia*

Tissue Typing Laboratory Rijeka has been performing anti-HLA antibody screening in the sera of the patient on the waiting list for an organ transplantation using complement dependent cytotoxicity - CDC method since 1972. On 2011 we started to use Luminex technology as screening additional technique. Based on the other Tissue typing centres experience, Luminex is now established as a method more sensitive and specific in regard to CDC. The aim of our study was to compare the panel reactive antibody (PRA) test results using CDC and Luminex method. In June 2012 we performed a screening for 48 patient on our centre waiting list ( kidney and liver) using CDC and Luminex technology. For CDC testing we used a panel of 50 cells typed for HLA- A, B and C locus ( Class I HLA).

For Luminex technology we used Gen-Probe tests ( Lifecodes Lifescreen Deluxe and Lifecodes Single Antigen kits for class I and class II). CDC testing revealed 7 (14,6%) sensitized patients and 41 (85,4%) negative patients. Among sensitized patients 5 of them (10,4%) were patients waiting for second transplant and 2 of them ( 4,2%) were waiting for the first transplant. Anti-HLA antibodies were detected in 10 patients (20,8) by Luminex technology while 38 (79,2%) were negative. Between the sensitized patients 6 ( 12,5 %) were waiting for second transplantation and 4 ( 8,3%) of them were waiting for first transplant.

These results demonstrated that the Luminex assay has a higher sensitivity compared to CDC.

It gives more specific anti-HLA antibody results. In addition it enables to distinguish antibodies to HLA antigens class I and class II. In order to reduce the risk of graft failure by selecting the best possible kidney donor we intend to incorporate the Luminex assay into our screening strategy as a routine test.

## O-5

### METABOLIČKE KOMPLIKACIJE U PRIMATELJA BUBREŽNOG PRESATKA

*Ivana Mikolašević<sup>1</sup>, Ita Jelić<sup>1</sup>, Branka Sladoje-Martinović<sup>1</sup>, Lidija Orlić<sup>1</sup>, Stela Živčić-Ćosić<sup>1</sup>, Sretenka Vuksanović-Mikulčić<sup>1</sup>, Maja Mijić<sup>2</sup>, Sanjin Rački<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Zavod za nefrologiju i dijalizu, Klinika za Internu medicinu, KBC Rijeka,

<sup>2</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Hrvatska

**UVOD:** Tradicionalni čimbenici rizika za razvoj srčanožilnih bolesti (SŽB) kao što su to arterijska hipertenzija (AH), novonastala šećerna bolest i poremećaj metabolizma masnoća i do 50 puta su učestaliji u primatelja bubrežnog presatka nego u općoj populaciji. Cilj istraživanja bio je analizirati učestalost navedenih metaboličkih poremećaja u primatelja bubrežnog presatka, analizirati utjecaj primijenjene immunosupresivne terapije na pojavnost spomenutih metaboličkih poremećaja te analizirati broj i vrstu primijenjene antihipertenzivne terapije.

**ISPITANICI I METODE:** U istraživanje je uključeno 53 bolesnika, 41,5% žena i 58,5% muškaraca, prosječne životne dobi 49,81±11,26 godina kojima je zbog završnog stadija kronične bubrežne bolesti transplantiran bubreg u KBC Rijeka. Prosječno vrijeme liječenja dijalizom prije učinjene transplantacije iznosilo je 56,00±41,88 mjeseci. Svi su pacijenti primali trojnu immunosupresivnu terapiju (ciklosporin/MMF/glukokortikoid ili takrolimus/MMF/glukokortikoid). Kriterij za definiranje AH je bila vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka > 140 mmHg, te dijastoličkog krvnog tlaka veća od 90 mmHg ili upotreba antihipertenzivnih lijekova. Novonastalu šećernu bolest smo definirali vrijednostima glukoze natašte iznad 7 mmol/L odnosno neovisno o vremenu proteklom od obroka >11,1 mmol/L. U bolesnika koji su imali vrijednosti kolesterola  $\geq$  5.65 mmol/L i/ili LDL-kolesterol  $\geq$  2.59 mmol/L smo primijenili terapiju statinima. Bolesnici su praćeni tijekom dvije godine.

**REZULTATI:** Nakon transplantacije 92,5% bolesnika imalo je evidentiranu AH. Bolesnici koji su primali ciklosporin imali su statistički značajno veću incidenciju AH u odnosu na bolesnike koji su primali takrolimus, (p=0,025). Devet bolesnika (17%) postiglo je ciljnu vrijednost arterijskog tlaka (<130/80 mmHg). Osam bolesnika je u terapiji imalo 1 lijek (antihipertenziv), 24 bolesnika 2 lijeka, 15 bolesnika 3 lijeka, 2 bolesnika su uzimala više od 3 lijeka dok 4 bolesnika nije primalo antihipertenziv. Najčešće upotrijebljeni antihipertenziv bio je inhibitor kalcijevih kanala (40,4% bolesnika), potom slijede  $\beta$  blokatori (26,6% bolesnika) i inhibitori RAS sustava (ACE inhibitore primalo je 9,2% bolesnika, ARB blokatore 16,5% bolesnika). U šest bolesnika (11,3%) dijagnosticirana je novonastala šećerna bolest, a u 21 bolesnika (39,62%) dijagnosticiran je poremećaj metabolizma masnoća. Nije bilo statistički značajne razlike u pojavnosti šećerne bolesti i poremećaja metabolizma masnoća između bolesnika koji su kao dio trojne immunosupresivne terapije primali ciklosporin, u odnosu na bolesnike koji su primali takrolimus.

**ZAKLJUČAK:** Potrebno je provoditi redovitu i stalnu provjeru zdravstvenog stanja bolesnika s bubrežnim presatkom. Uz kontrolu laboratorijskih parametara funkcije presatka, vrlo važne su kontrole krvnog tlaka, metabolizma glukoze i masnoća uz ostale važne parametre, kako bi se na vrijeme uočila pojava metaboličkih komplikacija i započelo njihovo liječenje sa svrhom sprječavanja razvoja SŽB, smanjenja mortaliteta ovih bolesnika kao i očuvanja dobre funkcije presatka, a time i kvalitete života.

## O-6

### BEZBOLNA EGZULCERIRANA TUMORSKA MASA NA BRADI KAO PRVI ZNAK TUMORA VLASTITOG BUBREGA DESET GODINA NAKON TRANSPLANTACIJE

*Ines Mesar, Nikolina Bašić Jukić, Petar Kes*  
Klinički bolnički centar Zagreb, Hrvatska

Bolesnik star 57 godina od 1996. godine je uključen u kronični program hemodijalize zbog nefroangioskleroze. 2002. godine mu je učinjena kadaverična transplantacija bubrega. Funkcija presatka je čitavo vrijeme bila stabilna, s vrijednostima kreatinina oko 120  $\mu$ mol/l uz standardnu trojnu immunosupresivnu terapiju ciklosporinom, mikofenolat-mofetilom i steroidima.

U 5. mjesecu ove godine bolesnik je primijetio bezbolnu kvržicu na bradi koja je postepeno rasla te egzulcerirala. Nije se javljao liječniku. Mjesec dana kasnije razvija neurološke simptome u vidu lijevostrane supranuklearne faciopareze, pareze lijeve ruke te parcijalnih motoričkih ataka. Obzirom na navedenu kliničku sliku bolesnik je shvaćen kao ishemijski cerebrovaskularni inzult i u tom smislu je započeto i liječenje. Tijekom rehabilitacije dolazi do progresije neuroloških



simptoma, razvija plegiju lijeve ruke, parezu lijeve noge uz učestalo povraćanje i povremene abortivne motoričke atake u vidu trzajeva mimičke muskulature. CT-om mozga se verificira solitarna metastatska promjena subkortikalno frontoparijetalno desno uz opsežan perifokalni edem. Po ordiniranoj antiedematoznoj terapiji prati se oporavak motoričkog deficita.

Navedena egzulcerirana tumorska tvorba submentalne regije se ekstirpira, a patohistološkom analizom se verificira metastaza karcinoma koja prema morfološkom izgledu i imunohistokemijskom profilu tumorskih stanica može odgovarati metastazi karcinoma bubrega.

U daljnjem tijeku dijagnostičke obrade učinjen je CT toraksa, abdomena i zdjelice kojim se potvrdi ekspanzivni proces vlastitog desnog bubrega, s već infiltriranim bubrežnim venama i donjom šupljom venom, također se verificiraju multiple metastaze u plućnom parenhimu i limfnim čvorovima medijastinuma. Obzirom na uznapredovalu bolesti ne indicira se kirurško liječenje već samo palijativno zračenje mozga. Ciklosporin je zamijenjen sirolimusom. Bolesnikovo stanje je trenutno stabilno s urednom funkcijom presatka.

## O-7

### UTJECAJ MIKOFENOLAT MOFETILA (MMF) NA PROGRESIJU KRONIČNE DISFUNKCIJE ALOGRAFTA

*Karlo Mihovilović<sup>1</sup>, Mladen Knotek<sup>1</sup>, Bojana Maksimović<sup>1</sup>, Ivana Kovačević-Vojtušek<sup>1</sup>, Sonja Gracin<sup>1</sup>, Mirjana Sabljar-Matovinović<sup>1</sup>, Danica Galešić-Ljubanović<sup>2</sup>, Branko Kocman<sup>3</sup>, Željko Vidas<sup>4</sup>, Denis Guštin<sup>5</sup>*  
*<sup>1</sup>Zavod za nefrologiju, KB Merkur, Zagreb, <sup>2</sup>Zavod za patologiju, KB Dubrava, Zagreb, <sup>3</sup>Klinika za kirurgiju, KB Merkur, Zagreb, <sup>4</sup>Odjel za kirurgiju, KB Merkur, Zagreb, <sup>5</sup>Odjel za anesteziologiju, KB Merkur, Zagreb, Hrvatska*

**UVOD:** Kronična disfunkcija alografta nakon transplantacije bubrega glavni je razlog gubitka transplantiranog bubrega. Intersticijska fibroza i tubularna atrofija (IF/TA) su značajne histološke odrednice kronične disfunkcije grafta. Istraživanja na životinjama su pokazala da bi MMF mogao imati pozitivan efekt na bubrežno oštećenje preko direktnih antifibrotičkih mehanizama te antiproliferativne uloge. Cilj naše studije je bio ispitati utjecaj MMF-a na progresiju kronične disfunkcije alografta.

**METODE:** Kohorta od 79 transplantiranih bolesnika uključila je bolesnike sa transplantiranim bubregom (KT) te bubregom i gušteračom (SPKT). Inicijalna imunosupresija sastojala se od anti-IL2 protutijela, kalcineurinskog inhibitora (takrolimus ili ciklosporin), MMF-a. Protokolarne biopsije rađene su na dan implantacije te 1, 3, 6 i 12 mj. poslije transplantacije i skorirane su prema Banff 07 klasifikaciji. Progresija intersticijske fibroze ( $\Delta ci$ ) i tubularne atrofije ( $\Delta ct$ ) izračunata je oduzimanjem kroničnih skorova na dan implantacije od skorova na 12 mj. poslije transplantacije. Ekspozicija dozi MMF-a tijekom 1 god. od transplantacije izračunata je kao prosjek doze MMF-a na 1, 3, 6 i 12 mj. Univarijatnom i multiplom regresijskom analizom testirana je korelacija neovisnih varijabli sa eCrcl na 12 mj. te s  $\Delta ci$  i  $\Delta ct$ .

**REZULTATI:** Prosječna doza MMF-a tijekom 1 god. nakon transplantacije bila je  $2244 \pm 585$  mg(1062-4000). eCrcl na 12 mj. poslije transplantacije je veća u bolesnika sa SPKT u odnosu na KT ( $71.38 \pm 13.45$  ml/min vs.  $57.88 \pm 16.47$  ml/min;  $p < 0.01$ ) te u bolesnika koji nisu imali odgođenu funkciju presatk ( $64.08 \pm 15.87$  ml/min vs.  $56.15 \pm 17.55$  ml/min;  $p < 0.05$ ). Dob donora ( $R = -0.46$ ;  $p < 0.01$ ) i primatelja ( $R = -0.46$ ;  $p < 0.01$ ) bili su u negativnoj korelaciji sa eCrcl na 12 mj., dok nije bilo korelacije eCrcl sa konc. kalcineurinskog inhibitora, tkivnom nepodudarnošću, spolom donora i primatelja, tipom darivatelja (preminuli vs. živi), prisutnošću steroida u imunosupresiji i epizodom akutnog odbacivanja. U univarijatnoj analizi bubrežna funkcija je bila također u negativnoj korelaciji sa ci ( $R = -0.34$ ;  $p < 0.01$ ) i ct ( $R = -0.35$ ;  $p < 0.01$ ) na 12 mj. poslije transplantacije. U multivarijatnoj analizi prosječna doza MMF ostala je neovisni prediktor eCrcl na 12 mj. ( $p < 0.05$ ).

U univarijatnoj analizi  $\Delta ci$  ( $R = -0.37$ ;  $p < 0.01$ ) i  $\Delta ct$  ( $R = -0.38$ ;  $p < 0.01$ ) signifikantno su negativno povezani sa dozom MMF-a. Sporija progresija  $\Delta ci$  ( $1.09 \pm 0.87$  vs.  $0.47 \pm 0.74$   $p < 0.01$ ) te  $\Delta ct$  ( $1.07 \pm 0.83$  vs.  $0.58 \pm 0.73$   $p = 0.01$ ) opažena je u bolesnika s brzim ukidanjem steroida. Također, sporija progresija  $\Delta ci$  ( $1.19 \pm 0.98$  vs.  $0.62 \pm 0.74$ ,  $p < 0.05$ ) i  $\Delta ct$  ( $1.15 \pm 0.92$  vs.  $0.69 \pm 0.72$ ,  $p < 0.05$ ) opažena je u bolesnika koji nisu imali odgođenu funkciju presatka. U multivarijatnoj analizi veća prosječna doza MMF-a ostala je neovisni čimbenik manje  $\Delta ci$  i  $\Delta ct$  ( $p < 0.05$ ).

**ZAKLJUČAK:** Veća doza MMF-a tijekom 1 god. nakon transplantacije bubrega povezana je sa boljom bubrežnom funkcijom te sporijom progresijom IF/TA-e.

## O-8

### IZRAŽAJ KOŠTANIH MORFOGENETSKIH PROTEINA U TKIVU GRAFTEKTOMIRANIH BUBREGA

*Vesna Furić Čunko<sup>1</sup>, Petar Kes<sup>1</sup>, Marijana Ćorić<sup>2</sup>, Tvrtko Hudolin<sup>3</sup>, Željko Kaštelan<sup>3</sup>,  
Josip Pasini<sup>3</sup>, Nikolina Bašić-Jukić<sup>1</sup>*

*1Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju, KBC Zagreb,  
2Klinički zavod za patologiju i citologiju, KBC Zagreb, 3Klinika za urologiju, KBC Zagreb, Hrvatska*

U Republici Hrvatskoj oko 450000 osoba boluje od kronične bolesti bubrega ili ima povećani rizik za njezin razvoj. Transplantacija bubrega je metoda izbora u liječenju završnog stadija kroničnog zatajenja bubrega. Motiv ovog istraživanja bila je potraga za čimbenicima koji su uključeni u proces oštećenja i gubitka funkcije presatka.

Cilj istraživanja bio je ispitati povezanost uzorka izražaja koštanih morfogenetskih proteina (BMP) i uzroka poremećaja funkcije presatka i posljedičnog kirurškog odstranjenja. Istraženo je tkivo 50 bubrežnih presađaka koji su kirurški uklonjeni iz bolesnika zbog različitih indikacija nakon transplantacije. Imunohistokemijskom metodom prikazan je izražaj proteina BMP-2, BMP-4, BMP-6 i BMP-7 u tkivu transplantiranih bubrega i u normalnom tkivu bubrega kontrolne skupine. Razlika u izražaju koštanih morfogenetskih proteina utvrđena je korištenjem Fisherovog testa.

Ovim istraživanjem je pokazano da je izražaj BMP-6 u tkivu transplantiranih bubrega uklonjenih u prva tri posttransplantacijska mjeseca u epitelnim stanicama kanalića bubrežnog parenhima statistički značajno jači u odnosu na izražaj BMP-6 u epitelnim stanicama kanalića bubrežnog parenhima kontrolne skupine. U tkivu bubrega transplantiranom duže od 12 mjeseci postoji statistički značajno slabiji izražaj BMP-4 i BMP-7 u epitelnim stanicama kanalića bubrežnog parenhima u odnosu na izražaj u normalnom tkivu bubrega. U uzorcima tkiva transplantiranih bubrega koji su kirurški uklonjeni zbog tromboze velikih krvnih žila presatka BMP-6 je bio statistički značajno jače izražen u epitelnim stanicama kanalića bubrežnog parenhima u odnosu na kontrolnu skupinu. U tim uzorcima se izražaj BMP-2, BMP-4, BMP-7 nije razlikovao u uzrocima transplantiranog tkiva bubrega i kontrolnoj skupini. U uzrocima tkiva transplantiranih bubrega uklonjenih zbog životno ugrožavajuće infekcije koja je zahtijevala ukidanje imunosupresije BMP-4 i BMP-6 su bili statistički značajno jače izraženi u epitelnim stanicama kanalića bubrežnog parenhima u odnosu na kontrolnu skupinu. Koštani morfogenetski proteini 4 i 7 su statistički značajno slabije izraženi u epitelnim stanicama kanalića bubrežnog parenhima tkiva presađaka bubrega uklonjenih zbog kronične disfunkcije presatka u odnosu na kontrolnu skupinu.

Iz provedenog istraživanja može se zaključiti da jačina i uzorak izražaja koštanih morfogenetskih proteina u tkivu presađenog bubrega ovisi o vremenskom periodu koliko je presađak bio u primatelju bubrega, o kliničkoj indikaciji za kirurško uklanjanje presatka i o postojanju intersticijske fibroze i tubularne atrofije u tkivu presatka.

## O-9

### ADHEZIOLIZA I PARCIJALNA RESEKCIJA TERMINALNOG ILEUMA U BOLESNICE S TRANSPLANTIRANIM BUBREGOM I TEŠKIM SKLEROZIRAJUĆIM PERITONITISOM – PRVA HRVATSKA ISKUSTVA

*Tihomir Kekez<sup>1</sup>, Nikolina Bašić-Jukić<sup>2</sup>, Ivana Jurić<sup>2</sup>, Petar Kes<sup>2</sup>, Josip Pasini<sup>3</sup>, Vesna Lovčić<sup>4</sup>*

*<sup>1</sup>Klinika za kirurgiju, KBC Zagreb,*

*<sup>2</sup>Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju KBC Zagreb,*

*<sup>3</sup>Klinika za urologiju, KBC Zagreb, <sup>4</sup>Odjel za internu medicinu, OB Bjelovar*

Sada dvadesetjednogodišnja bolesnica od 2001. godine zna za potkovasti bubreg. Od travnja 2005. godine se liječi pritonejskom dijalizom. U lipnju 2009. je učinjena transplantacija bubrega s umrle osobe, ali je dva mjeseca kasnije bilo neophodno učiniti graftektomiju zbog teške gljivične infekcije uz razvoj akutnog odbacivanja presatka. Bolesnica je vraćena na peritonejsku dijalizu. U ožujku 2011. je učinjena druga transplantacija uz dobru funkciju presatka. Devet mjeseci kasnije dolazi do razvoja ascitesa uz difuzne bolove u abdomenu. MSCT-om se verificira opsežni sklerozirajući peritonitis uz dilataciju terminalnog ileuma do 9 cm, a distalnije od distenzije nađeo je 25-30 cm terminalnog ileuma u bloku. Unatoč parenteralnoj prehrani stanje bolesnice se pogoršavalo te se u travnju 2012. godine pristupilo operativnom zahvatu. Medijanom laparotomijeom se nađe tanko crijevo prekriveno čvrstom fibroznom pločom uz opsežne priraslice. Učini se opsežna adhezioliza s lateralnih strana u području retroperitoneuma prema sagitalnoj liniji, presiječe se ileum ispred opisanog bloka otprilike 25-30 cm od ileocekalne valvule, a potom se presiječe i transverzom i formira laterolateralna anastomoza terminalnog ileuma i transverzuma produženim šavom u dva sloja. Postavi se abdominalni dren. Postoperativni tijek se komplicira febrilitetom pa se osam dana nakon prvog operativnog zahvata učini eksplorativna relaparotomija i evakuira

se sadržaj iz apsesne šupljine. Bolesnica je liječena antibioticima širokog spektra, a zbog zatajivanja funkcije presatka i hemodijalizom. Nakon mjesec dana bolesnica ponovno postaje febrilna, MSCT-om se postavi sumnja na apsces, ali se eksplorativnom laparotomijom ne nađe kolekcija u abdomenu. Reočitavanje MSCT-a pokaže da se radi o edematoznom transplantiranom bubregu. Učini se grafektomija. Bolesnica se dobro oporavila i nastavila liječenje hemodijalizom u matičnom centru.

## O-10

### ASISTIRANA PERITONEJSKA DIJALIZA

*Dragan Klarić<sup>1</sup>, Danijela Dušević-Santini<sup>1</sup>, Vera Klarić<sup>2</sup>, Lada Gilić Šipicki<sup>1</sup>, Dario Nakić<sup>1</sup>,  
Petra Grbić Pavlović<sup>1</sup>, Jasna Vukić<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Odsjek za nefrologiju i Centar za dijalizu, Odjel za internu medicinu, Opća bolnica Zadar;

<sup>2</sup>Odjel za psihijatriju, Opća bolnica Zadar; Hrvatska

**Uvod:** Stariji pacijenti imaju često problem u terapiji kroničnom hemodijalizom. To se očituje najčešće kao problem od strane pacijenta ili socijalnog suporta. Od strane pacijenta to su najčešće: loši krvnožilni pristupi, nemogućnost aplikacije AV fistule, loša njega izlazišta CV katetera, te često i drugi komorbiditeti, kao npr. promjene ličnosti i razni psihički problemi. Osim toga, mogu postojati socioekonomski problemi, stalna briga obitelji, sanitetski prijevoz na HD, pratnja medicinskog osoblja, cijena postupka.

**Ispitanici i metode:** U radu smo pokazali 100 pacijenata koje smo pratili u našem Centru. Kod 77 pacijenata liječenje peritonejskom dijalizom (PD) završilo je na bilo koji način.

**Rezultati:** Od ukupnog broja bez ishoda bilo je 23 (23%) s ishodom 77 (77%) pacijenata. Podjela pacijenata na PD s ishodom prema spolu (N=77): muškarci 50 (64.93 %), žene 27 (35.07%). Prosječna dob za muškarce:  $X \pm SD = 61.4 \pm 15.9$ . Raspon min-max: 27 – 90 godina, medijan: 63.5 godina. Prosječna dob za žene:  $X \pm SD = 67.5 \pm 13.4$ . Raspon min-max: 40 – 86 godina, medijan 70 godina. Broj peritonitisa nije utjecao na gubitak metode, 61% pacijenata su imali peritonitis i nisu izgubili metodu. Obzirom na način izvođenja, više peritonitisa su imali neasistirani pacijenti i češće su gubili metodu (70%). Od ukupnog broja pacijenata koji su umrli metodu su izgubila tri pacijenta (10.71%), a metodu nije izgubilo 25 pacijenata (89.29%). Asistirani pacijenti su manje puta izgubili metodu zbog neadekvatnosti, tek 25.93% je prešlo na HD.

**Zaključak:** Asistirana PD može biti metoda izbora kod starijih pacijenata. U našem radu stariji pacijenti su imali manje peritonitisa i po broju i po učestalosti. Smrtnost ili prekid metode kod pacijenata obzirom na asistenciju i dob su bili manji. Od PD ne treba zazirati kod starijih bolesnika. Većina ih bolje podnosi liječenje u svom okruženju, bilo u kući bilo u Domu-organiziranoj zajednici sličnih, kao npr. boravak za stare i nemoćne ili boravak za APD pacijente.

## O-11

### LIJEČENJE INFEKCIJE TUNELA PERITONEJSKOG KATETERA UZ OČUVANJE KATETERA I NASTAVAK METODE KORIŠTENJEM ISTOG KATETERA

*Ivana Jurić, Nikolina Bašić-Jukić, Petar Kes  
Klinički bolnički centar Zagreb, Hrvatska*

**UVOD:** Infekcije su najčešći uzrok morbiditeta i mortaliteta bolesnika liječenih peritonejskom dijalizom. Infekcija tunela peritonejskog katetera je uz akutni peritonitis najčešća komplikacija peritonejske dijalize i najčešći uzrok gubitka peritonejskog katetera i gubitka same metode.

**PRIKAZ SLUČAJA:** Bolesnica u dobi od 31 godine neposredno nakon poroda prezentirala se puerperalnom sepsom uz razvoj trombotske mikroangiopatske hemolitičke anemije s posljedičnim zatajenjem bubrežne funkcije. Liječena je plazmaferezama, no bez značajnijeg uspjeha te je uključena u kronični program hemodijalize. Kako je izrazito loše podnosila hemodijalizu uveden je peritonejski kateter te je započeto liječenje peritonejskom dijalizom. Peritonejska dijaliza protjecala je bez komplikacija. Pet mjeseci nakon postavljanja katetera bolesnica je hospitalizirana zbog crvenila, bolnosti i otoka u području izlazišta i tunela peritonejskog katetera, bez febriliteta uz bistar dijalizat. Odmah po prijemu započeta je empirijska antibiotska terapija ciprofloksacinom. Učinjen je MSCT abdomena na kojemu se opisuje mala kolekcija gustog tekućeg sadržaja širine 11 mm u potkožnom tkivu uz kateter. U općoj anesteziji učinjena je incizija, evakuacija i drenaža kolekcije. Bris izlazišta katetera, sadržaja kolekcije kao i dijalizat ostali su sterilni, uz trajno mirne upalne parametre. Uz svakodnevnu toaletu i nastavak empirijski započete antibiotske terapije došlo je do sanacije upalnog zbivanja te se nastavilo s redovitim CAPD izmjenama putem postojećeg katetera. Bolesnica je otpuštena kući u dobro općem stanju te je nastavila liječenje peritonejskom dijalizom.

**ZAKLJUČAK:** Infekcija tunela peritonejskog katetera najčešći je uzrok gubitka katetera. Naš prikaz slučaja ukazuje na mogućnost poštenog pristupa liječenju infekcije tunela peritonejskog katetera uz mogućnost nastavka metode bez potrebe za vađenjem inflamiranog i postavljanjem novog katetera na drugo mjesto.

## PD-1

### VISFATIN IN DIABETIC AND HIPERTENSIVE PATIENTS ON DIALYSIS

*Karmela Altabas, Ivana Čelap, Ana Marija Šimundić, Nora Nikolac, Dajana Katičić, Siniša Šefer*  
*Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice", Zagreb, Hrvatska*

**AIM:** Visfatin is an adipocytokine that has recently gained strong interest. On the cellular level visfatin binds to insulin receptors through a region different than insulin. It was shown visfatin exerts insulin-mimetic effects in cultured cells, lowers plasma glucose, stimulates glucose uptake in adipocytes and myocytes, and inhibits glucose release from the liver. Current evidence suggests a role for visfatin in the regulation of inflammatory response.

The aim of the study was to analyze visfatin levels in correlation with type 2 diabetes mellitus, markers of endothelial dysfunction and inflammation, therapy and dialysis parameters in haemodialysed patients.

**METHODS:** A total of 66 patients on chronic haemodialysis ( HD ) were studied. All subjects (from 27 years to 84 years, median age 68 years, 40 males, 26 females, median time on haemodialysis 30 months ) provided blood samples ( HD patients after 3 days without dialysis ). 23 patients had type 2 diabetes mellitus and 12 were on insulin therapy. 45 patients had hypertension.

**RESULTS:** Serum visfatin was increased in the group of diabetic patients receiving insulin therapy compared to non-diabetics and diabetics without insulin therapy (  $P = 0.0175228$  ). Patients on insulin therapy had higher BMI compared to patients who were not treated with insulin. Patients with history of hypertension had statistically significant higher visfatin levels in serum compared to patients without hypertension (  $P = 0,010668$  ). Visfatin levels did not correlate with values of blood pressure, plasma glucose, HbA1C, total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides, hsCRP, creatinine, PAI, fibrinogen, and BMI. We did not find that time on dialysis and remaining diuresis influence visfatin concentrations in dialysed patients.

**CONCLUSION:** We still face many unknowns when understanding the effects that adipokines exert in the uremic milieu. Higher visfatin levels in diabetic patients on insulin therapy are probably related to higher BMI, and probably more fat tissue in that group. The role of visfatin in hypertension is still unclear. Interventional studies are needed to move forward in this area.

## PD-2

### KRVOŽILNI PRISTUP ZA HEMODIJALIZU U „STARIH“ STARIJIH BOLESNIKA: ARTERIOVENSKA FISTULA ILI CENTRALNI VENSKI KATETER?

*Ivana Jurić<sup>1</sup>, Nikolina Bašić Jukić<sup>1</sup>, Vesna Lovčić<sup>2</sup>, Petar Kes<sup>1</sup>*  
*<sup>1</sup>Klinički bolnički centar Zagreb, <sup>2</sup>OB Bjelovar, Bjelovar, Hrvatska*

**UVOD:** Povećanje očekivane životne dobi u općoj populaciji u razvijenim zemljama za posljedicu ima sve veći broj bolesnika s navršениh 80 i više godina, tzv. „starih“starijih sa završnim stadijem bubrežnog zatajenja koji zahtijevaju nadomještanje bubrežne funkcije.Značajan problem u ovih bolesnika je osiguranje krvožilnog pristupa za hemodijalizu i pridružene komplikacije.

**REZULTATI:** U razdoblju od veljače 2002. do kolovoza 2012. godine u kronični program hemodijalize u dva Centra u RH uključena su 34 bolesnika s navršениh 80 i više godina. Prosječna životna dob bila je 82.79 godine, a najstariji bolesnik imao je 91 godinu u trenutku početka liječenja. Najčešća osnovna bolest bila je arterijska hipertenzija (13) i šećerna bolest (7). Slijede glomerulonefritis bez biopsije (5), nefrolitijaza (3), karcinom bubrega (2), plazmocitom (2), embolija renalne arterija (1) te intersticijski nefritis (1). Svi bolesnici imali su brojne komorbiditete, najčešće se radilo o bolestima srčano-žilnog sustava. U 8 bolesnika liječenje hemodijalizom započeto je ambulantno, putem prethodno konstruirane AVF, a u 26 bolesnika u bolničkim uvjetima, putem privremenog CVK. U svih bolesnika učinjen je UZV+CD krvnih žila podlaktica s ciljem procjene mogućnosti konstrukcije arterio-venske fistule. U 22 bolesnika konstruirana je AVF, pri čemu je u 16 bolesnika AVF ostala trajni krvožilni pristup, dok je u 6 bolesnika došlo do zatajenja fistule. U 18 bolesnika kao trajni krvožilni pristup postavljen je centralni venski kateter, Hickman kateter u 12 i Tesio kateter u 6 bolesnika. Tijekom prosječnog vremena praćenja od 38.85 mjeseci zabilježeno je 39 hospitalizacija (0-4 po bolesniku). 19 hospitalizacija (48.72%) bilo je posljedica komplikacija s krvožilnim pristupom. 10 hospitalizacija bilo je posljedica insuficijencije/rupture/perforacije CVK, 6 tromboze/insuficijencije AVF, 2 infekcije i 1 tromboze desnog atrija. U svega dva slučaja radilo se o bolesnicima s AVF kao trajnim pristupom za hemodijalizu. 15 bolesnika imalo je antikoagulantnu ili antiagregacijsku terapiju. U 7 od 10 slučajeva insuficijencije katetera i/ili tromboze bolesnici su bili bez antiagregacijske/antikoagulantne



terapije. Prosječno preživljenje bolesnika je 32.33 mjeseca (3-112 mjeseci). Najčešći uzrok smrti bile su srčano-žilni i moždano-žilni incidenti (7 bolesnika), slijede zloćudne bolesti (5 bolesnika) i infekcije (5 bolesnika). Jedan bolesnik umro je od posljedica profuznog krvarenja iz probavnog sustava, a jedan nakon prijeloma.

**ZAKLJUČAK:** Najčešći uzrok pobola i posljedično hospitalizacija u „starih“ starijih bolesnika na kroničnom programu hemodijalize su komplikacije s krvožilnim pristupom. Visok udio bolesnika s funkcionirajućom AVF našem centru uz istovremeno najveći broj hospitalizacija u vezi s komplikacijama s centralnim venskim katetrom jasan je pokazatelj kako je čak i za ovu skupinu bolesnika AVF najbolji izbor trajnog krvožilnog pristupa za hemodijalizu.

### PD-3

#### RAZVOJ HEPARINOM INDUCIRANE TROMBOCITOPENIJE NAKON 24 GODINE PROGRAMA KRONIČNE HEMODIJALIZE

*Bruna Brunetta Gavrančić, Nikolina Bašić Jukić, Petar Kes*  
*Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska*

Heparinom inducirana trombocitopenija tip II (HIT) je kliničko-patološki sindrom u kojem postoji vremenska povezanost primjene heparina, pojave HIT protutijela i jednog ili više kliničkih događaja. Barem 5 različitih tipova kliničkih događaja povezani su s HIT-om: trombocitopenija; tromboza; nekroza kože u području injiciranja heparina; venska gangrena ekstremiteta; i akutna sistemska reakcija koja se pojavljuje 5-30 min nakon intravenske primjene heparina. Heparin se rutinski primjenjuje tijekom hemodijalize, ali način primjene je drugačiji nego u općoj bolničkoj populaciji. Bolesnici na programu kronične hemodijalize izloženi su heparinu godinama, no doze su manje i primjenjuju se najčešće samo 3 puta tjedno. U literaturi ima vrlo malo podataka o vezi između pojave HIT-a i početka programa kronične hemodijalize. Većina bolesnika u objavljenim studijama razvila je HIT tijekom prve godine kronične hemodijalize (prosječno 61 dan; raspon 5-390 dana). Niti jedan bolesnik nije razvio HIT nakon 10 godina programa kronične hemodijalize. U općoj bolničkoj populaciji HIT se u najčešće prezentira 5-14 dana od početka primjene heparina.

Prikazujemo slučaj 70-godišnje bolesnice koja je razvila HIT nakon 24 godina kronične hemodijalize i primjene heparina. Bolesnica je većinom primala nefrakcionirani heparin, zadnje 2 godine terapija je promijenjena u niskomolekularni heparin. Krakovi centralnog venskog katetera, putem kojeg se bolesnica hemodijalizira, također su bili punjeni nefrakcioniranim heparinom. Uz terminalno zatajenje bubrega bolesnica boluje i od hipotireoze, teške aortne stenoze, uznapredovale renalne osteodistrofije, a imala je i parcijalnu resekciju kolona zbog tromboze mezenterijske arterije. Duži niz godina bolesnica ima i trombocitopeniju čiji uzrok nije otkriven usprkos opsežnoj obradi koja je uključila i određivanje HIT protutijela. Bolesnica se počela žaliti na dispneju, bolove u prsištu, glavobolju i vrućinu koja se pojavljuje ubrzo nakon početka hemodijalize i spontano prestaje tijekom ili nakon hemodijalize. Tegobe su pripisane srčanoj bolesti, te je hospitalizirana zbog dodatne kardiološke obrade. Tijekom hospitalizacije dijagnosticirana je tromboza desne površne i zajedničke femoralne vene, kao i pogoršanje trombocitopenije. Ponovno je određena razina HIT protutijela koja su ovaj put bila pozitivna. Ukinuta je terapija heparinom, započeta je primjena fondaparinuxa tijekom hemodijalize dok se centralni venski kateter puni citratom. Nakon toga došlo je do oporavka broja trombocita i prestanka tegoba tijekom hemodijalize.

HIT je rijedak sindrom koji se obično pojavljuje tijekom prve godine programa kronične hemodijalize, no može se razviti i godinama nakon njenog početka. Prema našem saznanju, ovo je i najdulji period između početka kronične hemodijalize i pojave HIT-a do sada objavljen u literaturi. Također, ovo je prvi objavljen slučaj bolesnice na programu kronične hemodijalize koja je razvila HIT u Hrvatskoj.

### PD-4

#### ADEKVATNOST PERITONEJSKE DIJALIZE I LABORATORIJSKI POSTUPCI

*Dragan Klarić<sup>1</sup>, Gorana Predovan<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*Odjel za unutarnje bolesti, Odsjek za Nefrologiju i Centar za dijalizu,*

<sup>2</sup>*Odjel za laboratorijsku dijagnostiku, Odsjek za medicinsku biokemiju, Opća bolnica Zadar, Hrvatska*

Prognostički efekt doze dijalize na ishode kod bolesnika liječenih peritonejskom dijalizom uglavnom je promatran iz retrospektivnih podataka.

Kako kontrolirati učinkovitost dijalize i kakav je utjecaj iste na preživljavanje bolesnika i metode, pokušali smo istražiti u našem desetogodišnjem retrospektivnom radu. Komparirali smo kliničko stanje pacijenta, laboratorijske pokazatelje

doze dijalize (Kt/V) i transportne funkcije peritonealne membrane (PET). Pacijenti su podijeljeni prema vrijednostima Kt/V manje od 1,7 te od 1,7-2,2 i više. Prema nalazima PET-a podijeljeni su u četiri standardne grupe. Kt/V i PET su nezaobilazni čimbenici evaluacije peritonealne membrane i preskripcije otopina za dijalizu.

Vremenom i upalnim procesima mijenjaju se transportne, ultrafiltracijske i druge karakteristike membrane. U bilo kojem izračunu adekvatnosti bitno je razlučiti bolesnike koji mokre i anurične bolesnike.

## PD-5

### DOB I ARTERIJSKA HIPERTENZIJA U BOLESNIKA NA HEMODIJALIZI

*Davor Marinac<sup>1</sup>, Josipa Josipović<sup>2</sup>, Draško Pavlović<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Neuropsihijatrijska bolnica Popovača, Popovača, <sup>2</sup>Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb, Hrvatska*

Hipertenzija je uobičajena u starijoj dobi zahvaćajući 60-70% ove populacije. Među bolesnicima na redovitoj hemodijalizi ovi postotci su još veći. Izolirana sistolička hipertenzija (ISH) tj. sistolički tlak  $\geq 140$ , dijastolički  $< 90$  mmHg predstavlja najčešći podtip hipertenzije u starijoj populaciji. Cilj ove presječne studije je istražiti promjene karakteristika krvnog tlaka po dobi te utvrditi važnost volumnog opterećenja (mjereno kao interdijalitički prirast tjelesne težine) u razvoju ISH. 687 bolesnika je konačno uključeno u studiju. Bolesnici su podijeljeni u 4 skupine prema krvnom tlaku: normotenzivni, bolesnici sa sistoličko-dijastoličkom (SDH), izoliranom sistoličkom i izoliranom dijastoličkom hipertenzijom (IDH); te u 5 dobnih skupina:  $< 50$ , 50-59, 60-69, 70-79 i 80+. Krvni tlak nije zadovoljavajuće kontroliran u preko 70% bolesnika. Sa porastom dobi ISH postaje predominantni tip hipertenzije. Skupine starije od 60 godina imale su 1,875 (95%CI=1,064-3,305;  $p=0,030$ ), 1,981 (95%CI=1,116-3,519;  $p=0,020$ ), odnosno 3,963 (95%CI=1,667-9,421;  $p=0,002$ ) puta veći rizik za ISH. Dijabetičari su imali 1,833 (95%CI=1,106-3,039;  $p=0,019$ ) puta veći rizik za ISH. Porast tjelesne težine za više od 3% između dva postupka hemodijalize predstavljao je 1,543 (95%CI=1,074-2,217  $p=0,019$ ) puta veći rizik za ISH. Kod SDH ovakve povezanosti nismo pronašli (OR=1,225; 95%CI=0,819-1,832;  $p=0,323$ ). ISH je česti oblik arterijske hipertenzije u bolesnika na hemodijalizi. Za zadovoljavajuću kontrolu krvnog tlaka potrebni su različiti pristupi. Volumno opterećenje je jedan od patofizioloških faktora kod bolesnika sa terminalnom bubrežnom bolešću. Postoji mogućnost da bi mjera ograničenja unosa soli i tekućine mogla biti korisnija bolesnicima sa ISH negoli onima sa SDH.

## PD-6

### DA LI ZNAMO SVE O UČINCIMA HEPARINA U BOLESNIKA LIJEČENIH HEMODIJALIZOM?

*Milenka Šain, Dragan Ljutić, Vedran Kovačić, Josipa Radić, Ivo Jeličić*

*Klinički odjel za nefrologiju i dijalizu, Klinički bolnički centar Split, Medicinski fakultet, Sveučilište u Splitu, Hrvatska*

Heparinizacija izvantjelesnog krvotoka tijekom hemodijalize (HD) rabi se u svrhu protukoagulacije. Heparin je prirodni protukoagulant, proizvode ga bazofilni leukociti i mastociti, dok su heparinu slične supstancije prisutne na površini endotelnih stanica. Nefrakcionirani heparin (NFH) bio je dugovremena lijek izbora. Zadnjih 20-ak godina niskomolekularni heparini (NMH) sve češće upotrebljavaju se u protukoagulaciji tijekom HD i čine značajan terapijski napredak zbog svojih prednosti i jednostavnosti primjene. Nedovoljna protukoagulacija tijekom postupaka HD nosi rizik zgrušavanja izvantjelesnog krvotoka, dok prekomjerna primjena heparina može izazvati okultno ili manifestno krvarenje, najčešće iz probavnog sustava, na što utječu: doza, način primjene, protukoagulacijski odgovor i osobitosti svakog bolesnika. Doze heparina na HD razlikuju se od bolesnika do bolesnika, a tijekom vremena dolazi do njihove promjene.

Bolesnici liječeni HD izloženi su učincima NFH i NMH godinama, te su uz hemoragijske, važni i njihovi drugi učinci: heparinom izazvana trombocitopenija (neimunološki oblik – tip 1 i imunološki oblik – tip 2), osteoporozna, povećane vrijednosti serumskih transaminaza, hiperkalemija, hipoaldosteronizam (asimptomatski ili udružen s hiperkalemijom i/ili hiponatemijom), alergijske reakcije, smanjen broj leukocita na početku postupka HD koji se normalizira tijekom iste HD, eozinofilija reverzibilna nakon prestanka uporabe heparina, dislipidemija, rijetki slučajevi priapizma, srčane aritmije, nekroza kože, alopecija, smanjenje vrijednosti arterijskog krvnog tlaka, smanjenje učestalosti hipotenzivnih epizoda tijekom i između postupaka HD, usporavanje procesa koji dovode do vaskularne demencije i Alzheimerove bolesti, kao i plejotropni učinci heparina na intrinzičke biološke sustave čime oni reguliraju životne funkcije i tijekom brojnih kroničnih i malignih oboljenja. Svi ovi učinci zahtijevaju nova sveobuhvatna istraživanja s pojedinačno prilagođenim dozama heparina.

## PD-7

### PARICALCITOL U LIJEČENJU RECIDIVA SEKUNDARNOG HIPERPARATIREOIDIZMA

*Milena Tenčić<sup>1</sup>, Draško Pavlović<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Dom zdravlja Labin, Labin, <sup>2</sup>Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“, Zagreb, Hrvatska*

Sekundarni hiperparatireoidizma (SHPT) je jedna od najčešćih komplikacija u bolesnika sa kroničnom bubrežnom bolesti. Dugi niz godina vezači fosfata i aktivni metabolit vitamina D su bili zlatni standard u prevenciji i liječenju SHPT. Nažalost liječenje nije bilo uvijek uspješno i u nekih bolesnika bilo je potrebno provesti kirurško liječenje. Bolesnik rođen 1971. g., započeo je s kroničnom intermitentnom hemodijalizom u siječnju 1994. g. Nakon četiri mjeseca učinjena je transplantacija bubrega. U listopadu 2004. zbog odbacivanja transplantata u bolesnika je nastavljeno redovitim hemodijalizama. Od srpnja 2005. godine prati se porast PTH, od 83,3 pmol/l do 148 pmol/l u listopadu 2007. godine. Bolesnik je u tom periodu liječen kalcij karbonatom u dozi do 3 g dnevno te pulsnom terapijom kalcitriolom (2 x tjedno po 2 mcg). U siječnju je ultrazvučnom pretragom vrata nađen hipoehogeni čvor u desnom režnju štitne žlijezde. Nakon 2 mjeseca zbog suspektnog karcinoma štitnjače učinjena je totalna tireoidektomija te subtotalna paratireoidektomija (odstranjena je gornja lijeva paratireoidna žlijezda). Postoperativno se razina PTH smanjila, da bi tijekom naredne tri godine postepeno rasla od 65,9 pmol/l do 186,0 pmol/l i pored toga što je liječen pulsnom terapijom kalcitriolom te kalcij karbonatom. Ultrazvučnom pretragom te SPECT CT-om vrata nisu nađene povećane paratireoidne žlijezde. U siječnju započeli smo liječenje paricalcitolom, parenteralno u dozi 3x tjedno 1 amp. a 1 mcg. Nakon 3 mjeseca razina PTH je bila 86,4 pmol/l, dva mjeseca kasnije 54,1 pmol/l da bi sedam mjeseci nakon početka liječenja paricalcitolom koncentracija PTH bila 30,8 pmol/l. Istovremeno vrijednost alkalne fosfataze od početne 192 U/L se smanjila tijekom sedam mjeseci liječenja na 64 U/L. Tijekom sedam mjeseci nije bilo hiperkalcemije. Liječenje bolesnika je nastavljeno peroralnim oblikom paricalitola u dozi od 2 mcg tri puta tjedno.

Prevencija i liječenje sekundarnog hiperparatireoidizma su još uvijek veliki stručni izazov. Novi lijekovi kao što je analog vitamina D, paricalcitol, sigurno predstavljaju napredak u liječenju. U našeg bolesnika sa značajnim sekundarnim hiperparatireoidizmom (PTH dvadeset puta iznad referentne vrijednosti, povišena aktivnost alkalne fosfataze) parenteralnom primljenom paricalcitolom smanjena je razina PTH skoro u ciljne, optimalne vrijednosti za bolesnika sa kroničnom renalnom insuficijencijom.

## PD-8

### PREŽIVLJAVANJE BOLESNIKA LIJEČENIH ONLINE HEMODIJAFILTRACIJOM U ODNOSU NA STANDARDNU HEMODIJALIZU

*Iva Mesaroš Devčić<sup>1</sup>, Irena Tomljanović<sup>1</sup>, Štefica Dvornik<sup>2</sup>, Sanjin Rački<sup>3</sup>*

*<sup>1</sup>Poliklinika Fresenius Medical Care, Delnice, <sup>2</sup>Zavod za laboratorijsku dijagnostiku, KBC Rijeka,*

*<sup>3</sup>Zavod za nefrologiju i dijalizu, KBC Rijeka*

Uvod: Danas se u svijetu više od milijun bolesnika liječi hemodijalizom (HD). Zahvaljujući ubrzanom razvitku dijalizne tehnologije u posljednja 4 desetljeća, nadomještanje bubrežne funkcije dijalizom postao je rutinski postupak, no unatoč tome pobol i smrtnost bolesnika liječenih dijalizom i dalje su vrlo visoki. Srčanožilne bolesti su vodeći uzrok pobola i smrtnosti bolesnika u završnoj fazi kronične bubrežne bolesti, zbog izloženosti brojnim srčanožilnim čimbenicima rizika. Primjena novijih postupaka dijalize može djelovati srčanozaštitno. Primjena „Online hemodijafiltracije“ (OLHDF) je jedan od takvih postupaka čija bi primjena mogla utjecati na preživljavanje bolesnika liječenih hemodijalizom.

Cilj: Ispitati postoji li razlika u preživljavanju bolesnika liječenih OLHDF u odnosu na standardnu hemodijalizu.

Ispitanici i metode: U istraživanje je uključeno 85 bolesnika liječenju standardnom hemodijalizom (43 bolesnika) i OLHDF (42 bolesnika) iz 3 dijalizna centra (KBC Rijeka, Poliklinike za hemodijalizu Fresenius Medical Care, Delnice i Đakovo). Prosječna dob bolesnika bila je 58,45 g. (32-82) u OLHDF skupini te 62,02 g. (31-85) u HD skupini. Prosječno vrijeme nadomještanja bubrežne funkcije hemodijalizom bilo je 99,69 mj. (5,98-412,24) u OLHDF skupini te 84,90 mj. (12.03-400,24) u HD skupini. U skupini bolesnika liječenih OLHDF-om bilo je 24 muškaraca i 18 žena, a u skupini bolesnika liječenih HD bilo je 26 muškaraca i 17 žena. Praćeno je preživljavanje u periodu od 36 mjeseci.

Svi bolesnici dijalizirani su 3 puta tjedno u trajanju od 4 sata na sintetskim biokompatibilnim membranama. Bolesnici iz HDF skupine dijalizirani su na visokoprotlačnim Helixone® membranama (Fx-High Flux). Bolesnici iz HD skupine dijalizirani su na niskoprotlačnim polisulfonskim membranama te niskoprotlačnim Helixone® membranama. Razlika u preživljavanju bolesnika analizirana je Kaplan-Meyerovom metodom izračunavanja rizika smrtnosti.

**Rezultati:** Ispitivanje je pokazalo statistički značajno bolje rezultate preživljavanja bolesnika liječenih OLHDF-om u odnosu na one liječene konvencionalnom HD-om. Analizom 4 važna kriterija (duljina trajanja dijalize, starosna dob, status uvrštenosti na listu čekanja za transplantaciju bubrega te prisustvo ili odsustvo šećerne bolesti) dobiveni su statistički značajno bolje rezultati preživljavanja bolesnika liječenih OLHDF-om u skupini dijabetičara ( $P=0,0449$ ), u skupini bolesnika koji nisu na listi čekanja za transplantaciju bubrega ( $P=0,0311$ ), u skupini bolesnika koji se duže od 5 godina liječe hemodijalizom ( $P=0,0097$ ) te u skupini bolesnika starijoj od 65 godina ( $P=0,0200$ ). U skupini nedijabetičara, bolesnika koji se liječe dijalizom kraće od 5 godina te u bolesnika mlađih od 65 godina dobiveni su bolji rezultati preživljavanja u OLHDF skupini, ali razlika nije bila statistički značajna.

Kod bolesnika na listi čekanja za transplantaciju bubrega rezultati preživljavanja bili su bolji u skupini liječenoj standardnom, konvencionalnom HD, ali razlika nije bila statistički značajna ( $P=0,3417$ ).

**Zaključak:** Liječenje OLHDF-om može dovesti do boljeg preživljavanja u nekim subpopulacijama bolesnika liječenih hemodijalizom. Potrebna su daljnja istraživanja na većem broju dijabetičara, bolesnika na listi čekanja za transplantaciju bubrega te mlađih bolesnika.

## PD-9

### INKAPSULIRAJUĆI SKLEROZIRAJUĆI PERITONITIS-ISKUSTVO JEDNOG CENTRA

*Nikolina Bašić Jukić, Ivana Jurić, Petar Kes  
Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska*

**UVOD:** Inkapsulirajući sklerozirajući peritonitis je rijetka, no potencijalno fatalna komplikacija peritonejske dijalize. Etiologija još uvijek nije u potpunosti razjašnjena. Poznati čimbenici rizika su duljina liječenja peritonejskom dijalizom, epizode peritonitisa i primjena otopina s visokom koncentracijom glukoze.

**REZULTATI:** U našem Centru od 1983. do 2012. u program peritonejske dijalize uključeno je 550 bolesnika. U 16 bolesnika došlo je do razvoja inkapsulirajućeg sklerozirajućeg peritonitisa (IPS). Prosječna životna dob u trenutku postavljanja dijagnoze IPS bila je 51.56 godine. Bolesnici su liječeni peritonejskom dijalizom prosječno 121.44 mjeseca. 11 bolesnika prezentiralo se simptomima crijevne opstrukcije, 2 pojavom krvavog ascitesa, 2 sterilnim peritonitom, a jedan perforacijom apendiksa. U 6 bolesnika dijagnoza IPS postavljena je nakon transplantacije bubrega. Dijagnoza je u svih postavljena na temelju kliničke sumnje, što je u 15 bolesnika potkrijepljeno karakterističnim radiološkim nalazom zadebljanja i kalcifikacija peritoneuma i stijenke crijeva. U 9 bolesnika učinjena je laparotomija s karakterističnim histološkim nalazom fibroze i kalcifikacija u 8 bolesnika, te gangrenoznima apendicitisom u jednog bolesnika. Prema nalazima PET testa 10 bolesnika bili su „high transporteri“, a 6 bolesnika bili su „high average transporteri“ prije postavljanja dijagnoze. U 15 bolesnika dijagnozi je prethodila barem jedna epizoda bakterijskog peritonitisa, a u 4 bolesnika jedna ili više epizoda sterilnog peritonitisa. Svima je odstranjen peritonejski kateter. Svi su liječeni kortikosteroidima, a 7 bolesnika liječeno je tamoksifenom. Kirurškom liječenju podvrgnuto je 9 bolesnika, no samo u jedne bolesnice sa značajnim kliničkim uspjehom. Svi bolesnici su zahtijevali nutritivsku potporu, od toga su tri bila na TPN. Šest bolesnika završilo je smrtnim ishodom nakon prosječnog vremena praćenja od 21.6 mjeseci. Uzroci smrti bili su srčano zatajenje, komplikacije nakon obostrane natkoljениčne amputacije zbog teške generalizirane ateroskleroze, malnutricija, CVI te posljedice sepse nakon hitne operacije mehaničkog ileusa. Ostali bolesnici su živi, uz prosječno vrijeme praćenja 20.6 mjeseci, pri čemu 5 bolesnika ima funkcionalan bubrežni presadak, a 5 ih je na hemodijalizi.

**ZAKLJUČAK:** Prevalencija inkapsulirajućeg sklerozirajućeg peritonitisa povećana je u bolesnika koji su dulje vremena liječeni peritonejskom dijalizom. Riječ je o komplikaciji s ograničenim mogućnostima i uspjehom liječenja i posljedično visokom stopom smrtnosti, te ju treba uzeti u obzir u svih bolesnika koji su na programu peritonejske dijalize dulje od 6 godina, u svih bolesnika sa slabom ultrafiltracijom i simptomima smetnje pasaže kao i u bolesnika s recidivirajućim epizodama peritonitisa bez izoliranog uzročnika. Zbog sistemske prirode upale značajnu ulogu u liječenju uz kiruršku terapiju imaju imunosupresivi. Prevencija i rano dijagnosticiranje čine osnovu liječenja.



## PD-10

### PERITONEJSKA DIJALIZA U BOLESNICE S DESNOSTRANOM HEMIPAREZOM, LUPUS NEFRITISOM, ZNAČAJNOM INSUFICIJENCIJOM ARTERIJA LUKA AORTE I GLUTENSKOM ENTEROPATIJOM

*Karmela Altabas, Nataša Črne, Bjorn Dario, Draško Pavlović, Josipa Josipović  
Klinika za unutarnje bolesti, KBC „Sestre milosrdnice“, Zagreb, Hrvatska*

Peritonejska dijaliza (PD) je metoda izbora kod bolesnika u kojih je otežano kreiranje krvožilnog pristupa za hemodijalizu. Tridesetogodišnja bolesnica javila se u našu Ustanovu u fazi terminalnog bubrežnog zatajenja nepoznate geneze zbog kreiranja AV fistule. Zbog preboljelog moždanog udara 1993. godine, bolesnici je zaostala desnostrana hemipareza s kontrakturom šake i epilepsija. Učinjenom obradom dijagnosticirali smo lupus nefritis s fosfolipidnim sindromom, okluziju trunkusa brahiocefalikususa, desne i lijeve zajedničke karotidne arterije, te lijeve arterije subklavije. Uz to smo dokazali glutensku enteropatiju i značajnu anemiju. Kreiranje AV fistule na ruci nije bilo moguće, kao niti asistirana peritonejska dijaliza, a zbog desnostrane hemipareze i kontrakture desne šake bila je upitna mogućnost samostalnog provođenja peritonejskih izmjena. Unatoč tom hendikepu bolesnica je, uz jaku motivaciju, uspjela samostalno savladati tehniku peritonejske dijalize. Iako je procijenjeno da ima visok operativni rizik (ASA IV), zahvat postavljanja peritonejskog katetera je prošao bez komplikacija. Zbog komorbiditeta, u prvom redu zbog značajnih stenoza i okluzija arterija luka aorte, odustalo se od transplantacije bubrega. Bolesnica već petnaest mjeseci samostalno provodi peritonejsku dijalizu bez infektivnih komplikacija, osjeća se dobro, zadovoljna je kvalitetom života, sekvele kronične bubrežne bolesti zadovoljavajuće su kontrolirane, sustavni eritemski lupus je, uz malu dozu kortikosteroida, u fazi mirovanja, pothranjenost je korigirana, ali je i dalje prisutna hipoalbuminemija.

## PD-11

### PROSPEKTIVNO, NE-INTERVENCIJSKO, OPSERVACIJSKO, MULTICENTRIČNO ISTRAŽIVANJE UČINKOVITOSTI I SIGURNOSTI LIJEČENJA BUBREŽNE ANEMIJE EPOETINOM-BETA (NEORECORMON®) U KRONIČNIH BUBREŽNIH BOLESNIKA KOJI SU ZAPOČELI LIJEČENJE HEMODIJALIZOM

*Kes P<sup>1</sup>, Klarić D<sup>2</sup>, Lovčić V<sup>3</sup>, Leko N<sup>4</sup>, Petrić P<sup>5</sup>, Iskra B<sup>6</sup>, Rožanković S<sup>7</sup>, Crnogorac M<sup>7</sup>*

*<sup>1</sup>Klinika za unutarnje bolesti KBC Zagreb, <sup>2</sup>OB Zadar, <sup>3</sup>OB Bjelovar,*

*<sup>4</sup>OB Slavonski Brod, <sup>5</sup>OB Požega, <sup>6</sup>OB Virovitica, <sup>7</sup>OB Sisak*

**UVOD:** Anemija je važan čimbenik u nastanku bolesti srca i krvnih žila u bolesnika s kroničnim bolestima bubrega (KBB). Uspješno se liječi lijekovima koji stimuliraju eritropoezu (LSE).

**CILJ ISTRAŽIVANJA:** Utvrditi učinkovitost liječenja anemije pomoću epoetina-beta (NeoRecormon®) u bolesnika koji su počeli liječenje hemodijalizom, ispitati sigurnost lijeka i istražiti razliku između srednjih tjednih doza lijeka u stadiju ispravka anemije i stadiju održavanja ciljnog hemoglobina (Hb).

**ISPITANICI I METODE:** U istraživanje je uključeno 286 bolesnika s KZB u 30 centara za dijalizu u Hrvatskoj. Istraživanje je trajalo od lipnja 2006. do prosinca 2008. godine. Svi bolesnici liječeni su supkutano s epoetinom-beta (NeoRecormon®). Evidentirani su dob, spol, vrijeme u skrbi nefrologa, primarna bubrežna i pridružene bolesti, prethodno liječenje anemije i ostala terapija. Prospektivno su praćeni: suha tjelesna težina (kg), pokazatelji anemije (E, Hb, Htc), raspoloživost željeza (Fe, feritin, TIBC, TSAT), tjedna doza i učestalost primjene epoetina-beta, biokemijski nalazi i doza dijalize (kreatinin, ureja prije i nakon HD, Kt/V), te broj, učestalost i vrsta nuspojava. Analiza podataka napravljena je deskriptivnim statističkim metodama.

**REZULTATI:** Prosječni Hb na početku liječenja bio je  $86.6 \pm 1.2$  g/L, a prosječni hematokrit i broj eritrocita  $26.2 \pm 0.4\%$ , odnosno  $2.90 \pm 0.04 \times 10^{12}$ . Nakon 3 mjeseca liječenja došlo je do bitnog porasta razine Hb na  $107.6 \pm 1.4$  g/L, kao i Htc  $32.2 \pm 0.4\%$  i E  $3.53 \pm 0.05 \times 10^{12}$ . Uprvih 12 tjedanaprosječne tjedne doze epoetina-beta bile su:  $7321 \pm 304$  IU (1. mjesec liječenja), odnosno  $6848 \pm 318$  IU (2. mjesec liječenja). Za održavanje razine Hb u 9 mj. doze su bile bitno niže u odnosu na doze lijeka u stadiju ispravka bubrežne anemije. Tijekom istraživanja nisu zabilježene značajnije nuspojave liječenja epoetinom-beta.

**ZAKLJUČAK:** Epoetin-beta je lijek pomoću kojeg je moguće učinkovito i sigurno ispraviti bubrežnu anemiju i održavati postignute ciljne vrijednosti Hb.

## PN-1

### UČINAK TRIMETAZIDINA NA PRODULJENI QT INTERVAL U BOLESNIKA S KRONIČNOM BUBREŽNOM BOLESTI III-IV STUPNJA (PREDIJALIZNA KBB)

*Ingrid Prkačin<sup>1</sup>, Diana Balenović<sup>2</sup>, Gordana Cavrić<sup>1</sup>, Ivan Horvat<sup>2</sup>, Darko Počanić<sup>1</sup>, Ines Baotić<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Klinička bolnica Merkur, Klinika za Unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilište u Zagrebu,*

*<sup>2</sup>Opća bolnica "Dr. Ivo Pedišić", Sisak, Klinika za Unutarnje bolesti, Sisak, Hrvatska*

Produljeni QT interval je predskazatelj kardiovaskularne smrtnosti. Ukazuje na odgođenu repolarizaciju miokarda ventrikula i smatra se prethodnikom malignih srčanih aritmija i iznenadne srčane smrti. Povišen kardiovaskularni (KV) rizik u prisutnosti produljenog QT intervala korigiranog prema srčanoj frekvenciji (QTc) pripisuje se ventrikulskoj električnoj nestabilnosti. Bolesnici s kroničnom bubrežnom bolesti (KBB) najčešće umiru od iznenadne srčane smrti i prije nego što dostignu završni stupanj, odnosno konačnu kroničnu bubrežnu bolest (V stupanj KBB). Istražili smo da li bolesnici s KBB III-IV stupnja imaju produljen QT interval, koji su mogući uzroci tog produljenja, te da li u ovoj populaciji bolesnika primjena trimetazidina može utjecati na smanjenje produljenja QT intervala.

Naše istraživanje je pokazalo kako četvrtina predijaliznih bolesnika, uglavnom asimptomatskih, ima produljen QT interval pa su rizičniji za KV događaje. Uvođenje trimetazidina uz standardnu terapiju može smanjiti pojavnost iznenadne srčane smrti, a izračunavanje QTc indeksa bi bila korisna i ekonomična metoda u probiru i praćenju visokorizičnih bolesnika.

## PN-2

### UTJECAJ GLOMERULARNE HIPERFILTRACIJE NA PROGRESIJU BUBREŽNE BOLESTI

*Ingrid Prkačin, Tomislav Bulum*

*Klinička bolnica Merkur, Zagreb, Hrvatska*

Mikroalbuminurija je najraniji pokazatelj koji upućuje na bubrežni i sistemski mikrocirkulacijski poremećaj. Prepoznata je važnost mikroalbuminurije kao rizičnog faktora povišenog kardiovaskularno/bubrežnog mortaliteta. Bez adekvatnog liječenja 20-40% bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i mikroalbuminurijom razviti će se dijabetičku nefropatiju koja će tijekom slijedećih 20 godina u oko 20% bolesnika napredovati do završnog stadija kronične bubrežne bolesti. Stoga je izuzetno bitno utjecati na sve čimbenike koji mogu prevenirati razvoj mikroalbuminurije uključujući i glomerularnu hiperfiltraciju. U ovom radu je istraživana utjecaj glomerularne hiperfiltracije na rizik razvoja mikroalbuminurije u bolesnika sa i bez šećerne bolesti. Istraživanje je obuhvatilo 30 bolesnika inicijalno sa glomerularnom hiperfiltracijom (15 sa šećernom bolešću tipa 2, 15 bez šećerne bolesti) koji su praćeni tijekom 10 godina. Za procjenu glomerularne filtracije korištena je Cockcroft Gault-ova formula, a glomerularna hiperfiltracija je definirana kao klirens kreatinina viši od 140 ml/min/1,73m<sup>2</sup> ili viši od 2.3 ml/s. Isključeni su bolesnici koji su imali mikroalbuminuriju ili proteinuriju na početku praćenja. Tijekom praćenja obje skupine bolesnika, u onih koji su snizili glomerularnu hiperfiltraciju tijekom prve godine kasnije je došlo do sporije progresije bubrežnog oštećenja. U ispitanika s lošije reguliranim krvnim tlakom, nižim HDL-kolesterolom i koji su bili pušači, bez obzira na regulaciju glikemije mjerenu HbA1c-om, došlo je do pojave mikroalbuminurije statistički značajno više nego u onih koji su imali normalni HDL-kolesterol i nisu bili pušači. Glomerularna hiperfiltracija predstavlja povećani rizik razvoja mikroalbuminurije i progresije kronične bubrežne bolesti. Kontrola krvnog tlaka, razina HDL-kolesterola te prestanak pušenja važni su čimbenici rizika progresije bubrežne bolesti na koje se treba utjecati već i u stanju normalne bubrežne funkcije.

### PN-3

## UČESTALOST, UZROK I LIJEČENJE REZISTENTNE HIPERTENZIJE U NEDIJABETIČKIH KRONIČNIH BUBREŽNIH BOLESNIKA (I-IV STADIJ)

*Ingrid Prkačin<sup>1</sup>, Diana Balenović<sup>2</sup>, Petra Prkačin<sup>2</sup>, Andrija Jurina<sup>1</sup>, Luka Šantek<sup>1</sup>,  
Dino Kasumović<sup>1</sup>, Gordana Cavrić<sup>1</sup>, Tomislav Bulum<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Klinička bolnica Merkur, Klinika za Unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilište u Zagrebu,

<sup>2</sup>Opća bolnica "Dr. Ivo Pedišić", Sisak, Klinika za Unutarnje bolesti, Sisak, Hrvatska

Prava prevalencija rezistentne hipertenzije (RH) nije poznata. Temeljem studija može se zaključiti da je prisutna u 10-15% bolesnika liječenih zbog hipertenzije, što predstavlja veliki broj bolesnika. RH se definira nemogućnošću postizanja vrijednosti krvnog tlaka (KT) (za opću populaciju <140/90 mmHg, za bolesnike sa šećernom bolešću i kroničnom bubrežnom bolešću <130/80 mmHg) unatoč uzimanja tri ili više antihipertenzivna lijeka u punoj dozi, od kojih je jedan diuretik. Prije postavljanja dijagnoze RH bitno je isključiti druge uzroke (nepridržavanje liječenja, neadekvatno doziranje, nepravilnosti u mjerenju krvnog tlaka, pseudohipertenziju i hipertenziju bijele kute) te sekundarne uzroke hipertenzije. U patogenezi RH istaknuto mjesto zauzima aldosteron svojim vazokonstriktornim učinkom i mogućnošću mijenjanja vaskularne popustljivosti. U ovome smo radu istražili kolika je prevalencija RH u populaciji hipertoničara s kroničnom nedijabetičkom bubrežnom bolesti (I-IV stupnja) i koji su mogući sekundarni uzroci povezani s RH. Istraživanje je uključilo 60 (M/F 46/54%, 55±24 godina), hipertenzivnih, nedijabetičkih, prethodno neprepoznatih kroničnih bubrežnih bolesnika (KBB) (I-IV stadij) koji su zadovoljavali kriterije za RH. Istražena je pojavnost sekundarnih uzroka RH (koarktacija aorte, Cushingov sindrom, obstructive sleep apnea (OSA: apnea-hipopnea index >15 događaja/h), lijekovi, feokromocitom (F), primarni aldosteronizam (PA), renoparenhimni uzrok (RP), renovaskularni (R), hipertireoza i hiperparatiroidizam. Bolesnici kod kojih su isključeni sekundarni uzroci RH svrstani su u dvije skupine: jednu koja je primala spironolakton u dozi od 25 mg dnevno uz ostalu terapiju i drugu koja nije primala spironolakton. Od ukupno 60 bolesnika s kriterijima RH i ranije neprepoznatom KBB I-IV stupnja, u 38 (54%) bolesnika dijagnosticiran je sekundarni uzrok: sindrom OSA bio je prisutan u 13% (8 bolesnika), PA u 11.7% (7), R/RP u 8.3/6.7% (5/4), bolesti štitnjače/paratiroidne žlijezde u 6.7/3.3% (4/2), lijekovi-hormonska nadomjesna terapija u 3.3% (2) bolesnika. Nakon 6 mjeseci u skupini bolesnika koja je primala spironolakton došlo je do pada KT za 10±5/4±3 mmHg, u odnosu na 8±4/3±2 mmHg u skupini bez spironolaktona. Nije zabilježen značajan porast kalija u grupi bolesnika s spironolaktonom, niti progresija bubrežnog oštećenja. Prevalencija sekundarnih uzroka hipertenzije u bolesnika s RH je viša nego u općoj populaciji, a OSA je najčešći sekundarni uzrok. U bolesnika s primarnom RH spironolakton je siguran lijek koji može pridonijeti boljoj kontroli KT u tih bolesnika.

### PN-4

## UČINKOVITOST I SIGURNOST PRIMJENE CERA U LIJEČENJU ANEMIJE U PREDIJALIZNIH BOLESNIKA – HRVATSKO ISKUSTVO

*Ivan Bubić<sup>1</sup>, Ingrid Prkačin<sup>2</sup>, Sanjin Rački<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Zavod za nefrologiju i dijalizu, Klinika za internu medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka,

<sup>2</sup>Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Merkur i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatska

U ovoj opservacijskoj studiji prikazali smo sigurnost i učinkovitost primjene CERA u liječenju anemije kronične bubrežne bolesti (KBB) u predijaliznih bolesnika. U praćenje je bilo uključeno ukupno 27 bolesnika u 4. i 5. stadiju KBB s anemijom u kojih je bilo indicirana primjena lijekova koji stimuliraju eritropoezu (LSE). Svi su bolesnici primili CERA supkutano u dozi od 0,6 µg/kg svaka dva tjedna u razdoblju od korekcije anemije ili jednom mjesečno nakon toga. Bolesnici su praćeni u razdoblju od 3-12 mjeseci. Pod odgovorom na terapiju s CERA podrazumijevalo se ili porast vrijednosti Hb za barem 10 g/L unutra perioda od mjesec dana ili postizanje ciljnih vrijednosti Hb. Godinu dana nakon početka primjene CERA svi su bolesnici imali Hb u rasponu 100-120 g/L, a smanjila se i fluktuacija Hb. Nije bilo statistički značajne razlike u razini Hb ovisno o uzroku osnovne bubrežne bolesti i dobi bolesnika. Na kraju praćenja većina je bolesnika navela bolje podnošenje napora, te bolje spavanje i manju razdražljivost. Osim povišenja arterijskog tlaka koji je uspješno kontroliran primjenom antihipertenzivne terapije, nismo uočili druge nuspojave primjene CERA. Rezultati pokazuju da je primjena CERA učinkovita i sigurna u liječenju anemije u bolesnika s KBB koji nisu započeli liječenje nadomještanjem bubrežne funkcije.

## PN-5

### KLINIČKO ZNAČENJE LIJEČENJA ANEMIJE U BOLESNIKA S KRONIČNOM BUBREŽNOM BOLESTI

*Sretenka Vuksanović-Mikuličić, Ivana Mikolašević, Ita Jelić, Ivan Bubić, Branka Sladoje-Martinović, Sanjin Rački  
Zavod za nefrologiju i dijalizu, Klinika za Internu medicinu, Klinički Bolnički Centar Rijeka,  
Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Hrvatska*

**UVOD:** Anemija je dobro poznata posljedica kronične bubrežne bolesti, a učestalost joj raste s napredovanjem bubrežnog zatajenja, te se u završnom stadiju kronične bubrežne bolesti pojavljuje u čak do 95% bolesnika. Pripravci eritropoetina lijekovi su kojima se posljednjih godina postiže najveći napredak u liječenju bubrežne anemije. Cilj je istraživanja bio analizirati utječe li liječenje bubrežne anemije u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti koji se još ne liječe dijalizom na ishode njihova liječenja, smanjuje li učestalost srčanožilnih bolesti, odgađa li potrebu za liječenjem dijalizom, smanjuje li pobol i smrtnost te smanjuje li učestalost neželjenih kardiovaskularnih događaja.

**ISPITANICI I METODE:** Tijekom dvogodišnjeg perioda analizirali smo 62 bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti. Bolesnici su bili podijeljeni u dvije skupine. U prvoj su skupini (N=31) bolesnici u kojih je u liječenju bubrežne anemije primijenjen eritropoetin, a drugu skupinu (N=31) čine bolesnici u kojih su primijenjene druge mjere liječenja anemije kronične bubrežne bolesti, ali ne eritropoetin, zbog bilo kojeg razloga. Tijekom dvogodišnjega razdoblja u svakog su bolesnika u razmacima od najdulje 6 mjeseci praćeni laboratorijski parametri liječenja kronične bubrežne bolesti i bubrežne anemije. Evidentiran je broj hospitalizacija za svakog pojedinog ispitanika i uzet u obzir uzrok hospitalizacije te broj dana provedenih u bolnici.

**REZULTATI:** U dvogodišnjem razdoblju nije bilo statistički bitne razlike u promjenama biokemijskih pokazatelja (Fe, feritin, CRP, albumini, kalcij, fosfor), kao ni u vrijednostima glomerulske filtracije, između ispitivanih grupa, ali je uočena tendencija sporije progresije bubrežnog zatajenja u bolesnika koji su primali eritropoetin u odnosu na bolesnike koji nisu primali taj pripravak. Uočeno je statistički bitno manje hospitalizacija zbog neželjenih kardiovaskularnih događaja u skupini bolesnika koja je primala eritropoetin.

**ZAKLJUČAK:** Bubrežna anemija povezana je s povećanim morbiditetom i mortalitetom te sa smanjenom kvalitetom života bolesnika. Stoga je neophodno što ranije prepoznavanje i adekvatno liječenje ovih bolesnika da bi im se produljio životni vijek i poboljšala kvaliteta života.



## PT-1

### KOMBINIRANA TRANSPLANTACIJA BUBREGA I SEGMENTA JETRE U BOLESNIKA SA PRIMARNOM HIPEROKSALURIJOM TIP I: PRIKAZ SLUČAJA

*Bojana Maksimović, Branislav Kocman, Karlo Mihovilović, Dinko Škegro, Ivana Kovačević-Vojtušek, Mladen Knotek  
Klinička bolnica Merkur, Zagreb, Hrvatska*

**UVOD:** Primarne hiperoksalurije su rijetke urođene bolesti obilježene enzimatskim defektom koji dovodi do pretjerane proizvodnje oksalata i odlaganja u različite organe. PH tip 1 nastaje zbog genskog defekta za enzim peroksizmalnu alanin glikoksilat aminotransferazu (AGT) koji sudjeluje u pretvorbi glikoksilata u glicin u jetri. Bubrež je organ u kojem se najčešće odlažu oksalati. Simultana transplantacija jetre i bubrega je najbolja terapijska opcija za liječenje bolesnika sa PH1 i završnim stadijem kronične bubrežne bolesti. Transplantacijom jetre se nadomješta enzimatski defekt ATG. Transplantacija samo bubrega, dovodi do brzog gubitka presatka zbog povratka bolesti.

**PRIKAZ SLUČAJA:** Prikazujemo slučaj 21 godišnjeg bolesnika u kojeg je genskim metodama postavljena dijagnoza PH1 sa završnim stadijem kronične bubrežne bolesti, koja je nastala kao posljedica recidivirajućih nefrolitijaza.

U veljači 2012 bolesniku je učinjena simultana transplantacija bubrega i segmenata jetre od umrlog darivatelja. Učinjena je lijevostrana hepatektomija i kolecistektomija primateljeve jetre a nakon toga ortotopna transplantacija drugog i trećeg segmenta jetre darivatelja i transplantacija bubrega. Postoperativno je odmah uspostavljena funkcija oba presatka, ali se bubrežno nadomjesno liječenje hemodijalizom provodilo još pet postoperativnih dana kako bi se ubrzalo uklanjanje kalcij oksalata iz organizma. Mjesec dana nakon transplantacije biopsijom bubrega je nađen uredan bubrežni parenhim uz 5-10% bubrežnih tubula ispunjenih kristalima kalcij-oksalata. Takav nalaz je sličan nalazima biopsija dva naša druga bolesnika u kojih je učinjena ortotopna transplantacija cijele jetre i bubrega zbog PH1. Prilikom kontrolnog pregleda 3 mjeseca nakon transplantacije naš bolesnik je imao i dalje dobru funkcija oba presatka.

**ZAKLJUČAK:** Kombinirana transplantacija bubrega i segmenata jetre dobra je i sigurnija terapijska opcija za bolesnike sa PH1 i završnim stadijem kronične bubrežne bolesti. Transplantacija cijele jetre zahtjeva odstranjenje cijele nativne jetre primatelja koja je funkcionalna u svim drugim aspektima osim u enzimatskom defektu ATG, što predstavlja veći rizik za bolesnika, zbog potencijalnog rizika od zatajenja presatka jetre. Ukoliko transplantiramo samo segment jetre izbjegavamo taj rizik a ujedno nadomještamo dovoljnu količinu enzima ATG koji sprečava recidiv bubrežne bolesti. Ovo je drugi takav slučaj opisan u literaturi.

## PT-2

### SPONTANE RUPTURE TETIVA I TENDINITIS U BOLESNIKA NAKON TRANSPLANTACIJE BUBREGA

*Ivana Jurić, Nikolina Bašić Jukić, Petar Kes  
KBC Zagreb, Hrvatska*

**UVOD:** Spontane rupturi tetiva i tendinitis su rijetke komplikacije koje se najčešće javljaju u bolesnika s kroničnim metaboličkim bolestima, kao što je SLE, reumatoidni artritis, šećerna bolest, kronično bubrežno zatajenje, giht, pretilost i hiperparatireoidizam. Terapija kortikosteroidima i fluorokinolonima dodatno povećava rizik.

**REZULTATI:** Od kolovoza 2007.g do kolovoza 2012.g. spontane rupturi tetiva/tendinitis zabilježeni su u 17 bolesnika s transplantiranim bubregom u našem Centru, 14 muškaraca i četiri žene. Najčešća osnovna bolesti bio je kronični glomerulonefritis bez biopsije (11 bolesnika), refluksna nefropatija (tri bolesnika), SLE (dva bolesnika), a jedan bolesnik imao je aplaziju/hipoplaziju bubrega. Četrnaest bolesnika je prije transplantacije liječeno hemodijalizom, tri peritonejskom dijalizom. Prosječno vrijeme liječenja dijalizom prije transplantacije bilo je 101,7 mjeseci (27-240). U vrijeme transplantacije prosječna dob je bila 47,7 godinu (15-66). Svi bolesnici su bili na trojnoj imunosupresivnoj terapiji, koja je uključivala mikofenolat i kortikosteroide u svih bolesnika te ciklosporin u 16 bolesnika, dok je jedan bolesnik dobivao sirolimus, a šest bolesnika dobilo je indukcijsku imunosupresivnu terapiju. Dva bolesnika liječena su bolusima kortikosteroida u posttransplantacijskom periodu zbog odbacivanja presatka, a dva bolesnika sa SLE su prije razvoja završnog stadija bubrežnog zatajenja liječena visokim dozama kortikosteroida. Prosječna životna dob u vrijeme spontane rupturi tetive/tendinitisa bila je 49,9 godine (22-67). Jedanaest bolesnika je u vrijeme rupturi/tendinitisa liječeno fluorokinolonom. U svih bolesnika došlo je do rupturi/tendinitisa unutar 14 dana od početka terapije. U 12 bolesnika do rupturi je došlo unutar prva dva mjeseca nakon transplantacije, a prosječno vrijeme incidenta bilo je 25 mjeseci (1-174

mjeseca) nakon transplantacije. U devet bolesnika radilo se o tendinitisu, a u osam o rupturi tetive/mišića. U 12 bolesnika bila je zahvaćena Achilova tetiva, od toga u njih pet obostrano. U tri bolesnika radilo se o rupturi m.quadriceps femoris, u jednog bolesnika o m.biceps brachii, u jednog je bila zahvaćena rotatorna manšeta ramena, a u jednog bolesnika radilo se o rupturi križnih ligamenata koljena.

**ZAKLJUČAK:** Bolesnici s transplantiranim bubregom su pod povećanim rizikom za razvoj spontane rupture tetiva/tendinitisa. Rizik je dodatno povećan uz liječenje fluorokinolonima. Fluorokinolonski antibiotici su značajna antimikrobna terapija u primatelja bubrežnog presatka te ih unatoč potencijalnim komplikacijama u ovih bolesnika ne bi trebalo isključiti niti izbjegavati. Potrebno je imati na umu ovu moguću komplikaciju te pratiti bolesnika kako bi se na vrijeme uočili simptomi prijeteće rupture, kao što je bol u području tetive ili mišića. U tom slučaju indicirano je odmah prekinuti terapiju fluorokinolonom.

### PT-3

#### **SPONTANI RETROPERITONEALNI HEMATOM KAO POSLJEDICA KRVARENJA IZ NEPREPOZNATOG TUMORA NATIVNOG BUBREGA U BOLESNIKA S TRANSPLANTIRANIM BUBREGOM**

*Ana Vrdoljak, Nikolina Bašić Jukić, Ljubica Bubić-Filipi*

*Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju, KBC Zagreb, Hrvatska*

Transplantacija je metoda izbora nadomještanja bubreže funkcije za većinu bolesnika u terminalnoj fazi bubrežnog zatajivanja koji nemaju kontraindikacija za primjenu imunosupresijske terapije. Imunosupresijski lijekovi se povezuju s brojnim komplikacijama među kojima je i povećana učestalost tumora. Prikazujemo bolesnika koji je kroz 25 godina liječenja prošao put od dijalize preko dvije transplantacije bubrega, da bi na kraju ponovno započeo liječenje hemodijalizom nakon razvoja spontanog retroperitonealnog hematoma. Tek je prilikom reoperacije otkriveno da se radi o krvarenju iz onkocitoma vlastitog bubrega. Naglašavamo važnost redovitog praćenja vlastitih bubrega što je izuzetno teško zbog izražene fibroze koja otežava prikaz organa ultrazvukom.

### PT-4

#### **SPORADIČNI SLUČAJEVI PNEUMOCYSTIS JIROVECIJ PNEUMONIJE U BOLESNIKA S TRANSPLANTIRANIM BUBREGOM-ZA I PROTIV PROFILAKSE**

*Ines Mesar, Nikolina Bašić Jukić, Petar Kes*

*Zavod za arterijsku hipertenziju, nefrologiju i dijalizu, Klinički bolnički centar Zagreb, Hrvatska*

Pneumocystis jirovecii je značajan patogen nakon transplantacije bubrega budući da smrtnost od pneumonije iznosi oko 50%. Najveća učestalost P. Jirovecii pneumonije je 3-6 mjeseci nakon transplantacije, dok nakon prve godine po transplantaciji učestalost pada. Među faktore rizika za razvoj Pneumocistis jirovecii pneumonije ubraja se imunosupresijska terapija. Učestalost infekcije raste uz uporabu bolusa kortikosteroida. Učestalost je veća kod bolesnika koji u terapiji imaju ciklosporin u odnosu na one liječene azatioprinom, dok je u usporedbi ciklosporina i takrolimusa, incidencija oboljenja je značajno viša u bolesnika liječenih takrolimusom. Nasuprot njima mikofenolat mofetil djeluje protektivno što se objašnjava njegovom sposobnošću inaktivacije inozin monofosfat dehidrogenaze pneumocistisa. Suvremene preporuke nalažu uključivanje profilakse pneumocistisa od drugog posttransplantacijskog dana. Uobičajena je profilaksa trimetoprim sulfametoksazolom (TMP SMX) u dozi 480 mg svaki drugi dan, a preporuka je trajanje profilakse minimalno prva 4 mjeseca po transplantaciji. Valja spomenuti i povoljan utjecaj TMP SMX u profilaksi urinarnih infekcija koje su učestale kod bolesnika sa transplantiranim bubrezima.

U posljednje 2 godine u našem centru zabilježena su tri slučaja pneumocistis jirovecii pneumonije među bolesnicima s transplantiranim bubregom. U jednom od navedena tri slučaja radilo se o koinfekciji pneumocistis jirovecii i citomegalovirusa. Dva od tri bolesnika su preživjela. S obzirom na pojavu P. jirovecii pneumonije, u našem centru prihvaćene su navedene smjernice dok je dužina trajanja profilakse 6 mjeseci po transplantaciji. Što se tiče samog liječenja pneumocistis jirovecii pneumonije u našem centru primjenjuje se TMP SMX, doza se prilagođava renalnoj funkciji a trajanje liječenja je između 14-21, što odgovara i smjernicama, a potom se nastavlja sa profilaktičkom dozom 480 mg kroz 6 mjeseci.

Među moguće neželjene učinke TMP SMX ubraja se mijelosupresija, porast serumskog kreatinina i hiperkalijemija. Iako nismo zabilježili veći broj oboljelih od pneumocistis jirovecii pneumonije smatramo da je profilaktička terapija TMP SMX opravdana prvih 6 mjeseci po transplantaciji kada je imunosupresivna terapija visoka obzirom na vrlo visoku smrtnost u slučaju oboljenja.

## PT-5

### LIJEČENJE ASEPTIČNE NEKROZE GLAVICE FEMURA U BOLESNIKA S BUBREŽNIM TRANSPLANTATOM METODOM DEKOMPRESIJE

*Stela Živčić-Čosić<sup>1</sup>, Hrvoje Štalekar<sup>2</sup>, Mihaela Mamula<sup>3</sup>, Damir Miletić<sup>3</sup>, Lidija Orlić<sup>1</sup>, Sanjin Rački<sup>1</sup>, Tedi Cicvarić<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Zavod za nefrologiju i dijalizu Klinike za internu medicinu, <sup>2</sup>Zavod za traumatologiju Klinike za kirurgiju,

<sup>3</sup>Klinički zavod za radiologiju, Klinički bolnički centar Rijeka, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Hrvatska

Aseptična nekroza kosti je relativno rijetka komplikacija u primatelja bubrežnog transplantata. Ona može biti posljedica djelovanja brojnih uzročnih čimbenika, ali se najviše povezuje s liječenjem kortikosteroidima. Prikazat ćemo 62-godišnju bolesnicu s terminalnim bubrežnim zatajenjem, uzrokovanim poststreptokoknim glomerulonefritsom, koja se prije transplantacije bubrega 2,5 godine liječila peritonejskom dijalizom. Dvadeset mjeseci prije presađivanja bubrega, bolesnica je zbog akutnog poliradikuloneuritisa Guillaine Barré liječena visokim dozama kortikosteroida, uz primjenu imunoglobulina i plazmafereze. Kod transplantacije bubrega primijenjen je standardni imunosupresivni protokol, koji uključuje takrolimus, mikofenolat mofetil i kortikosteroid uz indukciju baziliksimumabom. Četiri mjeseca nakon transplantacije, bolesnica počinje osjećati bolove u desnom kuku kod dužeg stajanja. Na radiogramu kuka ustanovljena su subhondralna prosvjetljenja u području lateralnog dijela cirkumferencije glavice, koja su se širila u proksimalni dio vrata desnog femura, dok pregled magnetskom rezonancom (MR) nije pokazao promjene u smislu aseptične nekroze kosti. Bolesnica je zbog progresije bolova i pozitivnog radiografskog nalaza, a unatoč negativnom nalazu MR-a, podvrgnuta kirurškom zahvatu dekompresije glavice bedrene kosti. Nakon zahvata bolovi su prestali i bolesnica se zadovoljavajuće oporavila. Kod primatelja bubrežnog transplantata treba rano posumnjati i utvrditi aseptičnu nekrozu kosti, jer pravodobno liječenje dekompresijom kosti može otkloniti bol te spriječiti ili odgoditi destrukciju kosti koja bi zahtijevala aloartoplastiku.

## PT-6

### TRANSPLANTACIJA BUBREGA – 110 – GODIŠNJA USPJEŠNA PRIČA

*Dean Markić<sup>1</sup>, Maksim Valenčić<sup>1</sup>, Anton Maričić<sup>1</sup>, Josip Španjol<sup>1</sup>, Sanjin Rački<sup>2</sup>, Željko Fučkar<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Klinika za urologiju, Klinički bolnički centar Rijeka,

<sup>2</sup>Zavod za nefrologiju i dijalizu, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka, Hrvatska

Transplantacija organa ubraja se u najveća medicinska dostignuća 20. stoljeća. Emerich Ullmann učinio je 7. ožujka 1902. godine, u Beču, prvu uspješnu eksperimentalnu transplantaciju bubrega kod psa. Bila je to autotransplantacija, a Ullmann je eksperimentalnoj životinji presadio bubreg u predio vrata. Taj je bubreg funkcionirao 5 dana. Nešto kasnije iste godine je i Alexis Carrel, u Lyonu, učinio uspješnu autotransplantaciju bubrega na psu. Carrel je proučavao postupak anastomoziranja krvnih žila, te je razvio tzv. triangulacijsku tehniku uz primjenu Carrelovoga patcha. Objje se tehnike koriste i danas u transplantaciji bubrega. Za svoj doprinos transplantacijskoj i vaskularnoj kirurgiji, Carrel je 1912. godine dobio Nobelovu nagradu za fiziologiju i medicinu. Ove uspješne eksperimentalne transplantacije bubrega prethodile su transplantaciji bubrega u čovjeka koja je postala rutinskom operacijom.

## PT-7

### UČESTALOST NOVONASTALE ARTERIJSKE HIPERTENZIJE U BOLESNIKA S BUBREŽNIM PRESATKOM

*Ivana Plavšić<sup>1</sup>, Sanjin Rački<sup>2</sup>, Ivan Bubić<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci,

<sup>2</sup>Zavod za nefrologiju i dijalizu, Klinika za internu medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka, Hrvatska

**UVOD:** Arterijska hipertenzija (AH) je česta komplikacija nakon transplantacije bubrega. Potreba za optimalnom kontrolom krvnog tlaka u transplantiranih bolesnika očituje se u saznanju da većina bolesnika s funkcionirajućim presatkom umire

od srčanožilnih komplikacija. Uvođenjem novih imunosupresivnih protokola, pogotovo onih koji podrazumijevaju primjenu kalcineurinskih inhibitora povećao se broj bolesnika s neimunološkim komplikacijama, među kojima je i AH. Zbog raznolikosti čimbenika koji se spominju kao uzrok AH, velik broj bolesnika uzima kombinacije antihipertenziva kako bi se postigle ciljne vrijednosti tlaka.

**CILJ:** Ispitati učestalost novonastale hipertenzije u bolesnika s bubrežnim presatkom i učinkovitost antihipertenzivne terapije u kontroli povišenog krvnog tlaka te potencijalni učinak antihipertenziva na bubrežnu funkciju presatka u vremenskom razdoblju od dvije godine nakon transplantacije.

**ISPITANICI I METODE:** Ovom retrospektivnom studijom obuhvaćeno je 69 ispitanika, transplantiranih u KBC-u Rijeka, u periodu od 1993. do 2009. godine. Ispitanici su podijeljeni u dvije skupine, gdje su prvu skupinu činili bolesnici koji nisu imali AH prije transplantacije, dok su u drugoj oni s AH dijagnosticiranom prije transplantacije. Među pokazateljima za statističku obradu, korištene su vrijednosti ureje i kreatinina u serumu, vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka te podatak o vrsti imunosupresivne i antihipertenzivne terapije. **REZULTATI:** U prvoj skupini bolesnika koji nisu imali AH prije transplantacije (N=19), nakon godine dana ona se javlja u 84,2% bolesnika. Nakon 24 mjeseca 72% bolesnika unutar prve skupine, imalo je tlak unutar ciljnih vrijednosti, dok su u skupini bolesnika s AH prije transplantacije ciljne vrijednosti postignute u 52% bolesnika. Među skupinama antihipertenziva najčešće su korišteni blokatori kalcijevih kanala (95,58%), kojima se postigla optimalna kontrola krvnog tlaka u najvećem broju bolesnika (68,2%). Zatim slijede inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACEI) koje je u terapiji primalo 40% bolesnika i blokatori angiotenzinskih receptora (ARB) koje je primalo 60% bolesnika. Prosječne vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog tlaka bile su statistički značajno više u bolesnika koji su u terapiji uzimali ARB u usporedbi s ACEI, dok su vrijednosti serumskog kreatinina značajno bile niže od 6 mjeseca nakon transplantacije na dalje, u bolesnika koji su u antihipertenzivnoj terapiji uzimali ARB.

**ZAKLJUČAK:** Arterijska hipertenzija se godinu dana nakon transplantacije javlja u ¾ bolesnika koji nisu imali AH prije transplantacije. Međutim i postizanje ciljnih vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka statistički je značajno uspješnije u toj skupini bolesnika naspram bolesnika s AH prije transplantacije. Najučinkovitiji u kontroli krvnog tlaka bili su blokatori kalcijevih kanala. Nefroprotektivni učinak ARB neovisan je o kontroli krvnog tlaka.

## PT-8

### TISSUE TYPING LABORATORY RIJEKA JOINING EUROTRANSPLANT

*Tajana Crnić, Nataša Katalinić, Milena Ćurković, Sanja Balen*

*Clinical Unit for Tissue Typing, Clinical Institute for Transfusion Medicine, University Hospital Centre Rijeka, Croatia*

Croatia has become a member of Eurotransplant on 2007. One year later Tissue Typing Laboratory Rijeka became the second, after the HLA laboratory in Zagreb, to be EFI accredited laboratory and a part of Eurotransplant in Croatia. Eurotransplant is non-profit organization who connects transplantation centers and donors hospitals coordinating organ transplants. Seven states are members: Benelux countries, Germany, Austria, Slovenia, Croatia with almost 125 million of the habitants, 72 transplant centers, about 16 000 awaiting organ transplant list and 7000 donated organs during 2011. The goal of this work is the analysis of the tests performed for organ transplantation before and after joining Eurotransplant, including number of renal transplantations, awaiting organ transplant list patients and a number of cadaveric organ donors from 2003 to august 2012. During the covered period the less transplantation were performed on 2007. The most transplatations were registered during 2011. The maximum increase over the previous year was recorded in 2010 (46,7%). The smallest number of patients on waiting list was registered during 2012 while the largest waiting list has been during 2004. The maximum decrease of the patient number was observed from 2009 to 2010 (30,3%). The most HLA typings of the new renal transplant candidates from 2008, has been reported on 2011, and the less on 2009,2010.

The waiting time from the first dialysis to transplantations is showing a decreasing tendency.

HLA typings of deceased donors from the donor hospitals UHC Rijeka, General hospital Pula and General Hospital Zadar has been rare during 2007 and the most intensive during 2010. Compared to 2009 the increase was 160%. In Croatia, on 2010, the record increase of the number of the donors (64%) and all transplantations (54%) has been observed. In our laboratory the same tendency of transplant activities has been demonstrated, especially regarding the year 2011. From the reported statistics is evident the positive consequence of the integration in ET.



## PT-9

### INTERLABORATORY COMPARISON OF THE GEN PROBE LIFECODES TEST RESULTS

*Nataša Katalinić<sup>1</sup>, Renata Žunec<sup>2</sup>, Sanja Balen<sup>1</sup>, Marina Fućak<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup> Clinical Institute for Tissue Typing, University Hospital Centre Rijeka,*

*<sup>2</sup> Tissue Typing Center, University Hospital Centre Zagreb, Croatia*

Clinical Unit for Tissue Typing (CUTT) Rijeka and the Center for Tissue Typing (CTT) Zagreb have carried out the same sera sample testing using Gen Probe Lifecode Identification and Single Antigen Tests by Luminex. The test results has been compared afterward.

CUTT Rijeka has been using the Luminex technology as anti HLA antibody screening method for almost two years while CTT Zagreb has implemented Luminex four years ago.

The purpose of interlaboratory comparisons has been the validation of the Luminex technology and the Gen Probe Lifecodes tests. The objective was to determine the accuracy, precision, reliability and reproducibility of the tests.

Both laboratories tested ten identical serum samples of the CTT Zagreb transplant waiting list patients. Identification and specificity of anti-HLA antibodies was determined by Luminex using Gen-Probe tests: Lifecodes ID Class I, Class II, and Lifecodes LSA Class I, Class II.

The test results has been carefully evaluated and compared. Inconsistencies were found between Lifecodes ID and LSA test results, as well as between the test results at both centers.

Lifecodes ID test validation revealed one inconsistency in anti HLA antibody Class I detection and one in Class II detection. In one serum ID Class I has been negative, and Class II positive, while LSA test has been positive for Class I and negative for Class II.

Interlaboratory comparison of the Lifecodes LSA test validation results showed 5 different results (94,9% concordant results) for anti HLA antibody Class I specification and two (95,6% concordant results) for Class II. All inconsistencies has been related to the antibodies detected in Zagreb while in our laboratory have not been proven or present in titers that are not considered to be positive.

The probable causes of non-compliance can be derived from parameters such as differences in technicians work, the Luminex apparatus characteristics, accuracy and precision of the tests etc.

In order to improve Luminex analysis and to see if the inconsistencies are removed or changed it would be advisable to repeat validation following a one-two years and a larger number of tests performed in our laboratory.

Luminex technology proved to be more sensitive and specific antibody testing regarding to CDC, but the question remains about clinical relevance of antibody detected. So the final conclusion about patient anti HLA sensitisation must be summary of the CDC results, Luminex assay results and the clinical relevant informations.

# **DiaTransplant 2012**

## **Simpozij ‘‘Studenti u nefrologiji’’**

**Opatija, 14. listopada 2012.**

### **SAŽECI / ABSTRACTS**

## S-1

### KOMPENZIRANA METODA ZA KREATININ I PROCJENA GLOMERULARNE FILTRACIJE U HETEROGENOJ POPULACIJI BOLESNIKA

*Marija Brzak<sup>1</sup>, Franciska Soldo<sup>1</sup>, Nada Vrkić<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Farmaceutsko-biokemijski fakultet Zagreb, <sup>2</sup>Klinički zavod za kemiju, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb, Hrvatska*

**Uvod:** Kreatinin se izlučuje uglavnom glomerularnom filtracijom što ga čini važnim endogenim pokazateljem funkcije bubrega. Klirens kreatinina definira se kao omjer koncentracije kreatinina u mokraći i u serumu, a u našoj kliničkoj praksi isključivo se klirens kreatinina rutinski primjenjuje za procjenu brzine glomerularne filtracije (GFR). Stoga, kreatinin i klirens kreatinina imaju vodeću ulogu u ranoj dijagnostici, praćenju i stupnjevanju težine kronične bubrežne bolesti (KBB). Za pouzdanost procjene vrlo je važna analitička točnost i pouzdanost metode za kreatinin. Rutinska fotometrijska metoda po Jafféu nije dovoljno specifična zbog reaktivnosti nekreatinskih supstanci iz seruma. Novija usavršena inačica Jafféove metode jest kompenzirana kinetička metoda standardizirana prema referentnoj metodi IDMS i referentnom kalibratoru. Cilj je ovoga rada ocijeniti kako će se uvođenje kompenzirane metode odraziti na rezultate i interpretaciju kreatinina u serumu te kako će utjecati na procjenu GFR i na klasificiranje bolesnika u stupnjeve KBB.

**Ispitanici i metode:** Ispitivana je skupina od 130 muškaraca i 142 žene (20 - 87 god.) kojima je u periodu od 20 dana u KBC Sestre milosrdnice ordinirana pretraga klirensa kreatinina. Serumski kreatinin, klirens kreatinina i procjena GFR (eGFR) prema MDRD jednadžbi koja se temelji na serumskom kreatininu, spolu i dobi, određeni su paralelno s kompenziranom i s nekompenziranom metodom za kreatinin. Obje su metode sljedive prema referentnoj metodi.

**Rezultati:** Kompenzirana metoda statistički se razlikovala od nekompenzirane ( $P < 0,01$ ), ali uz pripadajuće referentne intervale istovjetno je kategorizirala bolesnike u patološki/fiziološki razred ( $\chi^2$  test M:  $P = 0,296$ ;  $\bar{Z}$ : 0,950). Primjena različitih metoda za serumski kreatinin utjecala je na rezultate klirensa i eGFR. Usporedba klirensa, kao i eGFR, u odnosu na primijenjenu metodu, regresijskim linearnim modelom pokazala je značajne statističke konstantne i proporcionalne razlike te odstupanje od linearnosti ( $P < 0,01$ ). Vrijednosti GFR s kompenziranom metodom značajno su više, osobito u području  $> 30$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>.

Prema vrijednostima klirensa, odnosno eGFR, razvrstani su ispitanici u odgovarajuće stupnjeve KBB. Muškarci su bili podjednako razvrstani neovisno o metodi ( $P = 0,922$  prema klirensu;  $P = 0,230$  prema eGFR), dok su žene bile statistički značajno drugačije klasificirane u stupnjevima 1 do 3 ( $P < 0,016$  prema klirensu;  $P < 0,001$  prema eGFR).

Usporedba rezultata klirensa nekompenziranom metodom (postojeća praksa) s rezultatima eGFR temeljenih na serumskom kreatininu kompenziranom metodom, pokazala je statistički usporedive rezultate prema kojima su bolesnici bili jednakovrijedno razvrstani u stupnjeve KBB ( $P = 0,921$ ).

**Zaključak:** Primjena kompenzirane metode za kreatinin i sukladno tomu i za eGFR prema MDRD jednadžbi, prikladna je za kliničku praksu (ne sakuplja se dnevna mokraća) i najmanje jednako pouzdana kao klirens kreatinina kojim se u nas procjenjuje GFR i stupanj KBB.

## S-2

### DIJAGNOSTIKA ALBUMINURIJE

*Matko Gulin<sup>1</sup>, Josipa Josipović<sup>2</sup>, Draško Pavlović<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, <sup>2</sup>Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb, Hrvatska*

Albuminuria je snažan pokazatelj povećanog rizika za kardiovaskularno i bubrežno oboljenje u pojedinaca s dijabetesom, hipertenzijom, kao i u općoj populaciji. U zdrave populacije proteini niske molekulske težine i albumin su filtrirani iz plazme i gotovo u potpunosti reapsorbirani i katabolizirani u proksimalnom kanaliću. Kao rezultat toga, dnevna ekskrecija proteina u urinu je manja od 150 mg/dan, odnosno oko 10 mg albumina. Rana bubrežna bolest karakterizirana je albuminurijom niskog stupnja ( low-grade albuminuria ) tj. mikroalbuminurijom. Izlučivanje albumina veće od 300 mg/dan predstavlja jasnu proteinuriju, proteinuriju visokog stupnja ( high-grade albuminuria ) ili makroalbuminuriju. Albuminurija može biti izmjerena i izražena na nekoliko načina: kao koncentracija albumina ( mg/L ) u prvom jutarnjem mlazu urina ili omjer albumin:kreatinin ( mg/mmol ) te kao izlučivanje albumina u 24-satnom prikupljanju urina ( mg/24 sati ). Ipak, jos uvijek nije ustanovljeno koja je najbolja metoda za probir. Za probir albuminurije je potreban samo uzorak urina što je prednost pred drugim oblicima probira za KV i bubrežne bolesti.. Tradicionalno, test-trakica se upotrebljavala za određivanje proteinurije, ali se pokazala neosjetljivom metodom za detektiranje koncentracija albumina u vrijednosti

manjoj od 200-300 mg/L. Pošto lučenje albumina u urinu slijedi cirkadijani ritam, količina izlučenog albumina kroz 24 sata je smatrana "zlatnim standardom" za određivanje albuminurije. Skupljanje urina kroz 24 sata može biti težak i dosadan postupak za većinu pacijenata, te zbog toga nije metoda izbora za probir. Drugi "najbolji" uzorak je sakupljanje urina preko noći, što bi moglo biti prihvatljivo kao metoda probira za određene skupine pacijenata, ali manje provediva za populacijski probir. Dalje, po kvaliteti uzoraka slijedi uzorak prvog jutarnjeg urina, pomoću kojega možemo odrediti koncentraciju albumina (UAC) ili omjer albumin:kreatinin (ACR). Prednosti su mu da je uvijek uzet u isto doba dana, i najmanje je pod utjecajem hidriranosti pacijenta, fizičke aktivnosti ili prehrane. Prilikom uporabe ove metode, bitno je obratiti pozornost na faktore koji mogu utjecati na rezultate mjerenja. Raspon UAE je oko 25% niži tokom spavanja i MA se može izlagati dnevnim varijacijama između 40 do 100% unutar pojedinca, što može biti povezano s upalama, malim ozljedama, zuboboljom i promjenama u prehrambenim navikama bjelančevina i soli. Također treba biti oprezan prilikom očitavanja albumin:kreatinin omjera kod pacijenata s većom mišićnom masom i starijih osoba. U današnje vrijeme, razne metode, bazirane na antitijelima se upotrebljavaju za mjerenje nižih vrijednosti albumina. Najčešće se rabe imunološke metode koje su osjetljive, ali omogućavaju samo procjenu neoštećenih molekula imunoreaktivnog albumina. U zadnje vrijeme je razvijena metoda tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti (HPLC) kojom, uz imunoreaktivne djelove albumina, može biti određen i imunonereaktivni albumin. Pretpostavlja se da je imunonereaktivni albumin neoštećen protein s rascjepljenim peptidnim lancima. Iako je metoda HPLC pokazala raniji nastup MA u pacijenata s dijabetesom, liječenom ili neliječenom hipertenzijom, kao i kod starijih pacijenata, potrebna su dodatna istraživanja u vidu potvrde imunonereaktivnog albumina kao prediktora KV i renalnog rizika u odnosu na tradicionalne metode probira albuminurije.

### S-3

#### BOLESTI BUBREGA POVEZANE S ANCA PROTUTIJELIMA

*Josip Kovačević<sup>1</sup>, Andrea Tesija<sup>2</sup>, Svjetlana Čala<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu,

<sup>2</sup>Zavod za nefrologiju i dijalizu, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“ Zagreb, Hrvatska

**UVOD:** Bolesti bubrega povezane s ANCA protutijelima često dovode do gubitka bubrežne funkcije, a izlječive su u ranoj fazi bolesti. Rana dijagnostika olakšana je visokom osjetljivošću i specifičnošću seroloških pretraga.

**CILJ:** Cilj rada bio je ispitati učestalost pretraga i pozitivnih seroloških nalaza ANCA u osoba obrađivanih u KBC „Sestre Milosrdnice“ kao pokazatelj uključivanja ANCA vaskulitisa u diferencijalnu dijagnozu. Drugi cilj rada bio je ispitati učestalost i klinička obilježja bubrežnih bolesti uzrokovanih s ANCA liječenih na nefrološkom odjelu.

**MATERIJALI I METODE:** U retrospektivnoj studiji koja obuhvaća razdoblja od siječnja 2010. do srpnja 2012. prikazan je rezultat ANCA probira indirektnom imunofluorescencijom i rezultat određivanja antiPR3 i antiMPO (ELISA) u Kliničkom zavodu za kemiju KBC „Sestre Milosrdnice“. Pregledane su povijesti bolesti bolesnika liječenih na nefrološkom odjelu, te identificirani bolesnici koji su tijekom promatranog razdoblja liječeni zbog bubrežne bolesti povezane s ANCA.

**REZULTATI:** U promatranom razdoblju ANCA je tražen u ukupno 1.943 bolesnika od kojih je u 61 bolesnika nalaz bio pozitivan. Omjer bolesnika pozitivnih na antiPR3 i antiMPO je 32:29. Ambulantno je obrađeno 26 bolesnika, a hospitalizirano na bolničkim odjelima 35 bolesnika. Od 10 bolesnika liječenih na nefrologiji, 6 bolesnika je antiMPO pozitivno, dok su 4 antiPR3 pozitivna. Prosječna dob bolesnika liječenih na nefrologiji bila je 65 godina. Svi bolesnici liječeni na nefrologiji imali su kroničnu bubrežnu bolest od 3. do 5. stupnja. Na početku bolesti 6 bolesnika imalo je povišenu temperaturu te opće simptome poput gubitka na težini, atralgije, slabost i mučnine. U 8 bolesnika je bila prisutna eritrociturija, dok je u 6 bolesnika bila prisutna proteinurija. Od simptoma i znakova respiratornog trakta bili su prisutni hemoptiza, kašalj s iskašljavanjem, grlobolja, sinusitis i epistakse. Za 5 bolesnika s hemoptizom u anamnezi postavljena je klinična dijagnoza granulomatoze s poliangitisom (Wegenerova granulomatoza), a ostali su označeni kao mikroskopski poliangitis. Od 5 bolesnika s hemoptizama, 4 su bila pozitivna na antiMPO. Biopsija je rađena kod 6 bolesnika. Svi bolesnici su liječeni kortikosteroidima. Citotoksične lijekove je primalo 6 bolesnika. Plazmaferezom je liječeno troje bolesnika na početku bolesti. Dvoje bolesnika je pri postavljanju dijagnoze bilo ovisno o dijalizi, a kod jednog bolesnika se uz imunosupresivnu terapiju oporavila bubrežna funkcija, te je prestala potreba za dijalizom.

**RASPRAVA:** U provedenoj studiji učestalost antiPR3 i antiMPO bila je podjednaka. Bolesnici sa plućnom hemoragijom bili su češće antiMPO pozitivni, suprotno navodima u literaturi. Pretrage na ANCA mogu ubrzati postavljanje dijagnoze u slučaju hematurije, progresivne renalne insuficijencije, općih i respiratornih simptoma, i omogućiti ranu primjenu terapije čime se postižu bolji izgledi za zaustavljanje progresije bolesti što popravља izgleda za izlječenje.



## S-4

### KOŠTANA BOLEST U BOLESNIKA S KRONIČNOM BUBREŽNOM BOLESTI

*Magdalena Pažin<sup>1</sup>, Dajana Katičić<sup>2</sup>, Draško Pavlović<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, <sup>2</sup>Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb, Hrvatska*

Kronična bubrežna bolest uzrokuje poremećaje metabolizma kalcija, fosfora, vitamina D i paratireoidnog hormona (PTH). Promjene u mineralnom metabolizmu kostiju pojavljuju se već rano u tijeku poremećaja bubrežne funkcije i one su glavni doprinosni čimbenik strukturnih promjena koštanog sustava u bolesnika sa završnim stadijem ove bolesti. Promjene ovog sustava nastale zbog poremećaja metabolizma kalcija i fosfora, te vitamina D i paratireoidnog hormona posebno su važne i obuhvaćene su pojmom metaboličke osteopatije, odnosno bubrežne osteodistrofije. Bubrežna osteodistrofija je pojam koji se koristi isključivo za poremećaj koštane morfologije u kroničnoj bubrežnoj bolesti. Širi je pojam kronična bubrežna bolest– mineralni i koštani poremećaj (CKD-MBD, engl.Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder).

Kronična bubrežna bolest dovodi do teških posljedica na metabolizam kostiju i izgled koštanog tkiva ukoliko se na vrijeme i adekvatno ne počne liječiti. Osim posljedica na koštanom sustavu, dolazi i do anemije, imunodeficijencije, neurotoksičnosti, nakupljanja netopljivih spojeva kalcija u krvnim žilama, kardiomiopatija i ostalih teških poremećaja organizma. Patogeneza koštane bolesti uključuje retenciju fosfata uslijed zatajenja bubrežne funkcije, te se oni nakupljaju u serumu. Kako se u bubrežima događa pretvorba metabolita vitamina D u njegov aktivni oblik kalcitriol, zbog neadekvatnog rada bubrega dolazi do smanjene sinteze tog hormona. Budući da je kalcitriol potreban za apsorpciju kalcija iz probavnog sustava, dolazi do smanjene apsorpcije kalcija, te se zajedno s retiniranim fosfatima stvara netopljivi kalcijev fosfat i posljedično nastaje hipokalcijemija. To je poticaj paratireoidnim žlijezdama da u cirkulaciju otpuštaju velike količine paratireoidnog hormona, te dolazi do sekundarnog hiperparatireoidizma. Paratireoidni hormon povećava osteoklastičnu resorpciju kosti koja dovodi do jake pregradnje koštanog tkiva. Posljedica je osteopenija, spontane frakture i pseudofrakture kostiju. Zbog svega navedenog potrebno je bolesnicima s kronično bubrežnom bolesti ograničiti unos fosfata hranom. Od medikamentnog liječenja potrebno je uzimati vezače fosfata. Oni u lumenu crijeva vežu fosfor sprječavajući tako njegovu apsorpciju. Međutim, mogu dovesti do hiperkalcijemije kao i analozi vitamina D.

U ovom istraživanju pratili smo 44 pacijenta na kroničnoj hemodijalizi te njihove koncentracije kalcija, fosfata, paratireoidnog hormona i alkalne fosfataze tijekom razdoblja od 2,5 godine.. U praćenih pacijenata koji su bili pod terapijom Rocaltrolom, tj. sintetskim oblikom vitamina D, nisu nađene povišene vrijednosti kalcija. Od ukupno 21 pacijenta koji je razvio hipokalcijemiju, njih čak 61% je bilo pod terapijom navedenim lijekom, dakle nisu imali dobar odgovor na terapiju . Mjereći vrijednosti paratireoidnog hormona, vidljivo je da, od ukupno 18 pacijenta sa normalnim vrijednostima paratireoidnog hormona, njih 71% bilo pod terapijom Rocaltrolom. Ukupna alkalna fosfataza važan je biokemijski pokazatelj koštane pregradnje, te je u većine pacijenata bila u referentnim vrijednostima.

## S-5

### ANEMIJA U BOLESNIKA S KRONIČNOM BUBREŽNOM BOLESTI

*Mirna Reichl<sup>1</sup>, Tvrtko Gulin<sup>2</sup>, Draško Pavlović<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, <sup>2</sup>Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb, Hrvatska*

Anemija predstavlja učestao i ozbiljan problem u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti. Prevalencija anemije raste s progresijom oštećenja bubrežne funkcije, tj. smanjivanjem procjenjene razine glomerularne filtracije. Najvažniji uzrok anemije je smanjena proizvodnja eritropoetina u oštećenom bubrežnom tkivu. Anemija kronične bubrežne bolesti je učestalija i teže kliničke slike u dijabetičara u usporedbi s bolesnicima koji nemaju dijabetes. Dokazana je povezanost između anemije i nastanka kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih komplikacija, kao i smanjenje kvalitete života u bolesnika sa kroničnom bubrežnom bolesti i anemijom. Anemija kronične bubrežne bolesti se uspješno liječi analogima eritropoetina. Terapijom nestaju simptomi anemije, izbjegavaju se transfuzije, te se popravlja kvaliteta života bolesnika. Terapiju lijekovima koji stimuliraju eritropoezu (ESA) treba koristiti kako bi se održale ciljne vrijednosti hemoglobina između 110 g/L i 120 g/L.

U ovom smo radu utvrdili srednju vrijednost hemoglobina kao i njegove varijacije obzirom na dob, spol i dijabetički status ispitanika na kroničnoj hemodijalizi, koji su liječeni u Zavodu za nefrologiju i dijalizu Kliničke bolnice „Sestre milosrdnice“. Terapiju sa ESA primalo je ukupno 86.5% bolesnika. Srednja vrijednost hemoglobina u cijelom uzorku bila je 112 g/L. U ispitanika koji su primali terapiju s ESA našli smo kako zamjetno veći udio bolesnika s dijabetesom melitusom ima vrijednost hemoglobina nižu od 110 g/L (njih 41%), u usporedbi sa skupinom koja nema dijabetes (njih 27%). Nasuprot

tome, ciljne vrijednosti hemoglobina (110 – 120 g/L) postignute su u 53% nedijabetičnih ispitanika, za razliku od 36% bolesnika s dijabetesom u koji su imali vrijednost hemoglobina u navedenom rasponu. Temeljem navedenih rezultata, možemo zaključiti kako je anemija kronične bubrežne bolesti u ispitivanom uzorku bolesnika na kroničnoj dijalizi zastupljen problem. Iz saznanja kako su bolesnici sa dijabetesom skloniji nižim vrijednostima hemoglobina (<110 g/L) unatoč eritropoetinskoj terapiji, možemo zaključiti kako dijabetes doprinosi teškoj regulaciji bubrežne anemije. Dobna raspodjela srednjih vrijednosti hemoglobina, koja je pokazala kako su postignute ciljne vrijednosti između 110 i 120 g/L u svim dobnim skupinama, osim skupine starije od 81 godine (srednja vrijednost Hb 107 g/L), sugerira nam kako bolesnici starije dobi teže reguliraju anemiju.

## S-6

### DUGODJELUJUĆI ERITROPOETIN U PREDZAVRŠNOM I ZAVRŠNOM STADIJU KRONIČNE BUBREŽNE BOLESTI

*Tin Nadarević<sup>1</sup>, Helena Smokrović<sup>1</sup>, Adriana Šemper<sup>1</sup>, Ivan Bubić<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci,

<sup>2</sup>Zavod za nefrologiju i dijalizu, Klinika za internu medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka, Hrvatska

**UVOD:** Anemija se javlja već u ranim stadijima kronične bubrežne bolesti (KBB). U njenom liječenju važnu ulogu ima nadoknada željeza te primjena lijekova koji stimuliraju eritropoezu (LSE). U novije vrijeme sve se više koristi kontinuirani aktivator eritropoetinskih receptora pod zaštićenim imenom Mircera<sup>®</sup>. Ona se odlikuje posebnim načinom vezivanja na eritropoetinske receptore koji dovodi do dugotrajne stimulacije eritropoeze. Osim toga ističe se i duljim vremenom poluraspada što omogućava primjenu jednom do dva puta mjesečno. Prema preporukama proizvođača Mircera<sup>®</sup> se uvodi u dozi od 0,6 µg/kg tjelesne težine i to dva puta mjesečno u razdoblju korekcije anemije, a potom, u fazi održavanja, jednom mjesečno. Komplikacije primjene Mircere<sup>®</sup> istovjetne su primjeni drugih LSE, a najvažnije su svakako arterijska hipertenzija, infarkt miokarda, tromboembolijske komplikacije te tranzitorna ishemijska ataka i moždani udar.

**CILJ:** Ispitati učinkovitost Mircere<sup>®</sup> u postizanju i održanju ciljnih vrijednosti hemoglobina 110 - 120 g/l u bolesnika u predzavršnom i završnom stadiju KBB.

**ISPITANICI I METODE:** U razdoblju od godine dana praćen je ukupno 81 bolesnik. Od toga 12 predijaliznih bolesnika te 10 bolesnika na peritonejskoj dijalizi i 59 bolesnika na hemodijalizi na Zavodu za nefrologiju i dijalizu KBC Rijeka. U svih je skupina bolesnika korigirana razina serumskog željeza parenteralnim putem. U mjesečnim odnosno dvomjesečnim intervalima praćene su razine Hb i njegova varijabilnost, razine željeza i feritina te doze primjenjene Mircere<sup>®</sup>. Korekcija doze vršena je sukladno uputama proizvođača.

**REZULTATI:** U skupini predijaliznih bolesnika (N = 12) 17% bolesnika postiglo je ciljne vrijednosti Hb nakon mjesec dana, 64% nakon tri mjeseca, 67% nakon šest mjeseci, 75% nakon devet mjeseci te 100% nakon godine dana. U skupini bolesnika na peritonejskoj dijalizi (N=10) 44% bolesnika postiglo je ciljne vrijednosti Hb nakon mjesec dana, 67% nakon tri mjeseca, 88% nakon šest mjeseci, a 100% nakon devet mjeseci. Svi su bolesnici na hemodijalizi (N=59) dobivali prije uvođenja Mircere<sup>®</sup> epoetin beta. U ovoj skupini 91% bolesnika postiglo je ciljne vrijednosti Hb u razdoblju od tri do dvanaest mjeseci po započinjanju terapije. Nadalje, u ovoj su skupini bolesnika zabilježene značajno manje oscilacije hemoglobina nakon započinjanja primjene Mircere<sup>®</sup>. Tijekom praćenja 7 bolesnika je umrlo, 3 je transplantirano, 7 ih je na vlastiti zahtjev vraćeno na Recormon, a 2 bolesnika su izgubljena u praćenju. Osim arterijske hipertenzije koja je uspješno kontrolirana primjenom antihipertenzivne terapije, nisu zabilježene druge nuspojave.

**ZAKLJUČAK:** Primjena Mircere<sup>®</sup> učinkovita je u terapiji anemije kronične bubrežne bolesti. Smanjuje oscilacije hemoglobina, a mogućnost primjene jednom mjesečno značajno je olakšanje ne samo bolesnicima već i zdravstvenom osoblju te svakako može osigurati bolju suradljivost bolesnika u liječenju anemije kronične bubrežne bolesti.

## S-7

### UZROCI AKUTNOG BUBREŽNOG ZATAJENJA HOSPITALIZIRANIH BOLESNIKA U ZAVODU ZA NEFROLOGIJU I DIJALIZU KBC RIJEKA

*Marin Mličević<sup>1</sup>, Tatjana Mioč<sup>1</sup>, Kristina Lončarić<sup>1</sup>, Nina Lanča<sup>1</sup>, Lidija Orlić<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci,

<sup>2</sup>Zavod za nefrologiju i dijalizu, Klinika za internu medicinu, KBC Rijeka, Hrvatska

**Uvod:** Akutno bubrežno zatajenje (ABZ) karakterizira naglo narušavanje bubrežne funkcije u periodu od nekoliko sati do nekoliko dana. Dijagnoza se postavlja na osnovi povećanja serumskog kreatinina i/ili serumske ureje i/ili smanjenja eliminacije urina. Smatra se da je razlog hospitalizacije ABZ u 1% svih hospitaliziranih bolesnika.

**Cilj** rada bio je ispitati incidenciju bolesnika s ABZ, uzroke ABZ i ishod liječenja na Zavodu za nefrologiju i dijalizu kroz razdoblje od četiri godine, od 2008. do 2011. godine.

**Rezultati:** U razdoblju od 1.1.2008. do 31.12.2011. na Zavodu za nefrologiju i dijalizu ukupno je hospitalizirano 2810 bolesnika. Od toga broja razlog hospitalizacije zbog ABZ-a bio je u 255 (9,1%) bolesnika, muškaraca 124 (48,6%), žena 131 (51,4%). Njihova prosječna životna dob bila je 69,1±17,3 godine (median 74 godine). Prosječan broj dana hospitalizacije bio je 12,8±11,0.

Uzroci ABZ bili su: akutna tubularna nekroza u 80 bolesnika (31,4%), prerenalne etiologije 76 (29,8%), akutizacija kroničnog bubrežnog zatajenja 29 (11,4%), obstrukcija 11 (4,3%), brzo progresivni glomerulonefritisi 10 (3,9%) tubulointersticijalni nefritis u 9 (3,5%), nepoznate etiologije u 20 (7,8%) bolesnika i ostalo 20 (7,8%) bolesnika.

Prosječna vrijednost serumske ureje kod prijema bolesnika bila je 23,5±15,3 mmol/L, prosječna vrijednost serumskog kreatinina pri prijemu bila je 348,8±277,7 μmol/L. Liječenje hemodijalizom primijenjeno je u 36 (14,1%) bolesnika. Prosječna vrijednost serumske ureje kod otpusta bila je 12,3±10,6 mmol/L, prosječna vrijednost serumskog kreatinina bila je 210±175,1 μmol/L.

Od analiziranih bolesnika smrtni ishod nastupio je u 60 (23,5%) bolesnika, djelomični oporavak bubrežne funkcije u 116 (45,5%) bolesnika, a potpuni oporavak bio je u 79(31%) bolesnika.

**Zaključak:** Iz analiziranih podataka možemo zaključiti da bolesnici s ABZ čine gotovo 10% hospitaliziranih bolesnika. Najčešći uzroci ABZ-a su akutna tubularna nekroza i uzroci prerenalne etiologije. Unatoč primjenjenim mjerama liječenja smrtni ishod nastupio je čak u 23% bolesnika, a gotovo u polovice bolesnika došlo je samo do djelomičnog oporavka bubrežne funkcije.

## S-8

### ISTRAŽIVANJE OPATIJA: OPSERVIRANJE HEMODIJALIZIRANIH BOLESNIKA I TITRIRANJE DOZE LIJEKA CERA NA KOJI SU BOLESNICI PREBAČENI S DRUGIH LIJEKOVA KOJI STIMULIRAJU ERITROPOEZU

*Marija Josipović<sup>1</sup>, Žana Havranek<sup>1</sup>, Lana Kostić<sup>1</sup>, Vesna Lovčić<sup>2</sup>, Ivana Kurtović<sup>2</sup>, Ita Jelić<sup>3</sup>, Sanjin Rački<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci,

<sup>2</sup>Opća bolnica Bjelovar,

<sup>3</sup>Zavod za nefrologiju i dijalizu, Klinika za internu medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka, Hrvatska

**UVOD:** Učestalost anemije raste napredovanjem bubrežnog zatajenja, a najčešća je u završnom stupnju kronične bubrežne bolesti. Lijekovi izbora su pripravci eritropoetina iz skupine lijekova za stimulaciju eritropoeze (LSE). Veliki napredak u liječenju predstavlja uporaba metoksi polietilen glikol-epoetina beta, kontinuiranog aktivatora receptora za eritropoetin (CERA).

**CILJ** OPATIJA studije je usporediti postizanje ciljnih vrijednosti hemoglobina (Hb) kao i njegovu varijabilnost uz učinkovitost i sigurnost u dvije usporedne skupine bolesnika. U jednoj je skupini bolesnika učinjena konverzija s kratkodjelujućih LSE na doze CERA navedene na samom proizvodu dok je druga skupina liječena alternativnim dozama prema individualnim potrebama bolesnika.

**ISPITANICI I METODE:** U ispitivanju je sudjelovalo 79 bolesnika. Bolesnici su bili podijeljeni u dvije usporedne skupine ranije liječene kratkodjelujućim LSE, od kojih je 36 bolesnika bilo u skupini koja je konvertirana na CERA prema preporučenom doziranju, a drugu su skupinu činila 43 bolesnika koji su konvertirani prema dozama prilagođenima

prethodnom doziranju kratkodjelujućih LSE. Tijekom 18-mjesečnog razdoblja dvomjesečno su svakom bolesniku evidentirani laboratorijski parametri anemije – razine Hb te statusa željeza (serumsko željezo, TSAT, feritin). Prema navedenim vrijednostima prilagođavana je doza CERA uz supstituciju željezom. Statistička je obrada podataka izvršena primjenom deskriptivnih statističkih metoda, kategoričke varijable ispitane su hi-kvadrat testom, a testiranje parnih uzoraka T-testom.

**REZULTATI:** Studiju je završio 51 bolesnik, od čega je 26 bolesnika činilo skupinu koja je dobivala preporučenu dozu CERA, a 25 bolesnika je činilo skupinu koja je dobivala alternativnu dozu. U skupini bolesnika koji su primali preporučene doze CERA prosječna vrijednost Hb tijekom studije iznosila je 104,41 g/L uz prosječne mjesečne doze CERA 104,33 mcg. U skupini bolesnika koji su primali alternativne doze CERA prosječna vrijednost Hb iznosila je 105,33 g/L uz prosječne mjesečne doze CERA 113,08 mcg. U skupini bolesnika koja je dobivala alternativne doze CERA, u 33 % slučajeva vrijednosti Hb su bile unutar uskog ciljnog raspona 110 - 120 g/L. U 30 % slučajeva vrijednosti su bile 100 - 110 g/L, u 29 % manje od 100 g/L, a u 8 % slučajeva su prelazile 120 g/L. Prosječne vrijednosti Hb na početku i na kraju ispitivanja se međusobno nisu statistički razlikovale, osim u skupini bolesnika sa nepoželjnim vrijednostima Hb >120 g/L, gdje je 7% bolesnika u skupini sa preporučenim doziranjem imalo takve vrijednosti dok u skupini sa alternativnim doziranjem nije bilo bolesnika sa Hb >120 g/L (P=0,017). Varijabilnost Hb sa odstupanjima većim od 10 i 20 g/L zabilježena je obje skupine uz trend manje pojavnosti u alternativnoj skupini doziranja CERA.

**ZAKLJUČAK:** Preporučeno i alternativno doziranje postižu i održavaju ciljne vrijednosti Hb uz njegovu manju varijabilnost pri primjeni individualiziranog doziranja. Rezultati su potvrdili potrebu individualnog pristupa u liječenju anemije bolesnika koji se liječe postupcima hemodijalize sukladno najnovijim smjernicama nefrološke struke.

## S-9

### ODREĐIVANJE VOLUMNOG STATUSA IZRAČUNAVANJEM INDEKSA VOLUMENA LIJEVOG ATRIIJA I METODOM MULTIFREKVENCIJSKE BIOIMPEDANCIJSKE SPEKTROSKOPIJE U BOLESNIKA NA HEMODIJALIZI

*Tanja Celevska<sup>1</sup>, Katarina Šalomon<sup>1</sup>, Vera Tomas<sup>1</sup>, Milan Nikšić<sup>2</sup>, Božidar Vujičić<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci,

<sup>2</sup>Zavod za kardiovaskularne bolesti, Klinika za internu medicinu, KBC Rijeka,

<sup>3</sup>Zavod za nefrologiju i dijalizu, Klinika za internu medicinu, KBC Rijeka, Hrvatska

**Uvod.** Određivanje volumnog statusa predstavlja bitan čimbenik u liječenju bolesnika na redovitoj hemodijalizi (HD). Poseban značaj ima u sprječavanju intradijalitičkih komplikacija, od kojih je najčešća hipotenzija koja predstavlja neovisan čimbenik rizika smrtnosti. Zbog toga je potrebno odrediti tzv. „suhu težinu“ definiranu najnižom težinom nakon HD koju bolesnik podnosi bez intradijalitičkih komplikacija i/ili hipotenzije te bez znakova hipervolemije. U kliničkoj se praksi, osim kliničke prosudbe, za određivanje volumnog statusa koriste metode: određivanje kardiorakalnog indeksa (KTI), centralnog venskog tlaka, indeksa kolapsibilnosti donje šuplje vene, NT-proBNP u serumu te indeksa volumena lijevog atrija (LAVI). Nova metoda koja se od nedavno koristi je multifrekvencijska bioimpedancijska spektroskopija (MBS). To je jednostavan, objektivan i neinvazivan postupak bez ionizirajućeg zračenja.

**Cilj.** Odrediti volumni status bolesnika koji se liječe redovitom hemodijalizom izračunavanjem kardiorakalnog indeksa, LAVI te MBS. Ispitati korelaciju dobivenih rezultata.

**Ispitanici i metode.** U ispitivanje je uključeno 94 bolesnika na liječenju redovitom HD dulje od tri mjeseca u Zavodu za nefrologiju i dijalizu Kliničkog bolničkog Centra Rijeka. Sva mjerenja su učinjena isti dan srednje HD u tjednu. Isključili smo trudnice, dojilje te bolesnike s kliničkim i laboratorijskim znakovima upale, malignom bolesti, ugrađenim trajnim srčanim elektrostimulatorom ili defibrilatorom te amputiranim ekstremitetom ili više njih. KTI smo izračunali kao omjer najšireg promjera srca i najšireg promjera pluća izmjerenih na radiogramu srca i pluća učinjenom na dan mjerenja nakon HD. LAVI smo dobili iz omjera volumena lijevog atrija i ukupne površine tijela. Površinu tijela smo izračunali iz visine i težine ispitanika prema formuli po Duboisu, a volumen lijevog atrija iz promjera istog kojeg je izmjerio iskusni kardiolog - ultrasonografičar. Volumni status metodom MBS odredili smo pomoću uređaja BCM – Body Composition Monitor (Fresenius Medical Care, Njemačka) prije postupka HD. Ispitaniku smo u ležećem položaju dezinficirali šaku i stopalo na istoj strani tijela te mu zalijepili po dvije elektrode, crvenu i crnu, s time da je crvena uvijek bila distalno. Zatim smo ispitanika spojili na uređaj te izvršili mjerenje koje traje oko dvije minute. Stanje hidracije smo iščitali s monitora po završetku mjerenja. Statistička je obrada izrađena primjenom statističkog programskog paketa MedCalc, inačica 11.5 (MedCalc, Mariakerke, Belgium) i obuhvatila je korelaciju navedenih metoda. Korišten je korelacijski koeficijent po Spearmanu. Statistički značajnom je uzeta vrijednost  $P < 0,05$ .



Rezultati. Statistička obrada rezultata navedenih metoda pokazala je njihovu usporedivost. Dobivena je dobra korelacija svih ispitanih metoda. MBS vs LAVI ( $r=0,31$ ;  $P=0,0024$ ;  $95\%CI=0,114$  do  $0,482$ ). MBS vs KTI ( $r=0,0941$ ;  $P=0,3805$ ;  $95\%CI=-0,116$  do  $0,297$ ). LAVI vs KTI ( $r=0,220$ ;  $P=0,0386$ ;  $95\%CI= 0,012$  do  $0,409$ ).  
Zaključci. Ispitivanjem metode MBS u procjeni volumnog statusa bolesnika na liječenju redovitim HD pokazana je usporedivost, neškodljivost, učinkovitost i objektivnost iste u odnosu na standardne. Dobivena je bolja korelacija između MBS i LAVI nego između MBS i KTI. Manje varijabilnosti u korelaciji sa LAVI mogu biti posljedica interpersonalnog učinka ultrasonografičara. Potrebno je učiniti istraživanja na većem broju bolesnika.

## S-10

### ODREĐIVANJE VOLUMNOG STATUSA METODOM MULTIFREKVENCIJSKE BIOIMPEDANCIJSKE SPEKTROSKOPIJE U PACIJENATA NA PERITONEJSKOJ DIJALIZI

*Dora Karmelić<sup>1</sup>, Goran Dorčić<sup>1</sup>, Antun Ferenčić<sup>1</sup>, Božidar Vujičić<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci,

<sup>2</sup>Zavod za nefrologiju i dijalizu, Klinika za internu medicinu, KBC Rijeka, Rijeka, Hrvatska

**Uvod.** Hipervolemija u terminalnih bubrežnih bolesnika koji se liječe peritonejskom dijalizom (PD) je najčešći uzrok povišenog arterijskog tlaka, a koji predstavlja neovisni čimbenik srčanožilnog rizika i smrtnosti. Zbog toga je potrebno odrediti tzv. „suhu težinu“ koja je definirana kao najniža težina koju bolesnik podnosi bez komplikacija i/ili hipotenzije te bez jasnih znakova hipervolemije. Određivanje volumnog statusa u bolesnika koji se liječe PD predstavlja izazov zbog toga što većinom imaju značajnu ostatnu bubrežnu funkciju. Metoda za određivanje volumnog statusa koja se najčešće rabi u kliničkoj praksi je klinička procjena (KP), a glavni joj je nedostatak subjektivnost. Nova metoda koja se od nedavno rabi je multifrekvencijska bioimpedancijska spektroskopija (MBS). To je jednostavan, objektivan i neinvazivan postupak, bez ionizirajućeg zračenja, koji traje svega nekoliko minuta.

**Cilj.** Odrediti volumni status bolesnika koji se liječe PD metodama KP i MBS. Ispitati korelaciju dobivenih rezultata.  
**Ispitanici i metode.** Ispitali smo 8 bolesnika koji su započeli liječenje PD nakon 1. siječnja 2012. u Zavodu za nefrologiju i dijalizu Kliničkog bolničkog Centra Rijeka. Mjerenja su učinjena na dan prve izmjene te oko mjesec i tri nakon tog datuma. Isključili smo trudnice i dojilje, bolesnike s kliničkim i laboratorijskim znacima sustavne upale, malignom bolesti, ugrađenim trajnim srčanim elektrostimulatorom ili defibrilatorom te amputiranim ekstremitetom ili više njih. Ispitanike smo prema KP svrstali u pet skupina. Procjena je učinjena temeljem nazočnosti pretibijalnih edema i edema gležnjeva, perkusijom i auskultacijom pluća, ispitivanjem turgora kože, vlažnosti bukalne sluznice, tonusa očnih jabučica i mjerenjem arterijskog tlaka. Volumni status metodom MBS smo odredili pomoću uređaja BCM – Body Composition Monitor (Fresenius Medical Care, Njemačka) nakon što je bolesniku učinjen istok dijalizata. U ležećem položaju smo dezinficirali šaku i stopalo na istoj strani tijela ispitanika te mu zalijepili po dvije elektrode, crvenu i crnu, s time da je crvena uvijek bila distalno. Nakon toga smo ispitanika spojili na uređaj te izvršili mjerenje koje traje oko dvije minute. Stanje hidracije smo iščitali s monitora uređaja po završetku mjerenja. Statistička je obrada izrađena primjenom statističkog programskog paketa MedCalc, inačica 11.5 (MedCalc, Mariakerke, Belgium) i obuhvatila je korelaciju navedenih metoda. Korišten je korelacijski koeficijent po Spearmanu.

**Rezultati.** Statistička obrada rezultata navedenih metoda pokazala je njihovu usporedivost. Dobivena je dobra korelacija između ispitanih metoda. MBS vs KP ( $r= -0,727$ ;  $P<0,0001$ ;  $95\%CI= -0,867$  do  $-0,479$ ).

**Zaključci.** Ispitivanjem i usporedbom metode MBS u procjeni volumnog statusa bolesnika na liječenju PD pokazana je usporedivost, neškodljivost, učinkovitost i objektivnost iste u odnosu na procjenu metodom KP. Potrebno je učiniti istraživanja na većem broju bolesnika.

## S-11

### UTJECAJ VRSTE KRVOŽILNOG PRISTUPA NA KLINIČKE I LABORATORIJSKE ZNAČAJKE HEMODIJALIZIRANIH BOLESNIKA

*Ana Harhaj, Petra Lukinac, Teodora Horvat, Dubravka Mihaljević*

*Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek, Osijek, Hrvatska*

**UVOD:** Za kronično liječenje hemodijalizom (HD) potreban je trajni krvožilni pristup. Postoje 3 vrste krvožilnog pristupa - arteriovenska (AV) fistula, arteriovenski (AV) graft i tunelirani centralni venski (CV) kateter. AV fistula predstavlja zlatni standard krvožilnog pristupa za hemodijalizu.

**CILJ:** Cilj ovog presječnog istraživanja je odrediti utjecaj krvožilnog pristupa na primjerenost hemodijalize, pokazatelje pothranjenosti i upale, stupanj anemije i terapiju eritropoetinom.

**ISPITANICI I METODE:** U istraživanje je uključeno 135 HD bolesnika (68 žena i 67 muškaraca). Prosječna dob bolesnika bila je  $64,9 \pm 12,3$  godine, a prosječno trajanje liječenja hemodijalizom  $81 \pm 74,1$  mjesec. Krvožilni je pristup osiguran u 71,1 % ispitanika putem AV fistule i 28,9% ispitanika putem CV katetera. Najčešće dijagnoze osnovne bubrežne bolesti bile su dijabetička nefropatija (23%), glomerulonefritis (22%) i vaskularna bolest bubrega uzrokovana hipertenzijom (13%). Korišteni su podaci iz medicinske dokumentacije, a obrađeni su pomoću statističkog programa SPSS. Deskriptivni su se podaci iskazali učestalošću i udjelom za nominalne varijable te aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom za numeričke varijable. Razlike su kategorijskih varijabli testirane  $\chi^2$  testom, a numeričkih varijabli između skupina Studentovim t-testom. Povezanost među varijablama testirana je Pearsonovim testom korelacije. Razina značajnosti prihvaćena je za  $\alpha < 0,05$ .

**REZULTATI:** Bolesnici s CV kateterom su imali značajno niže vrijednosti serumskih albumina i ukupnog kolesterola od bolesnika s AV fistulom. Također su imali i više, ali ne značajno, vrijednosti upalnih parametara te višu tjednu dozu eritropoetina potrebnu za postizanje sličnih vrijednosti hemoglobina kao bolesnici s AV fistulom. Primjerenost hemodijalize nije se značajno razlikovala ovisno o krvožilnom pristupu.

**ZAKLJUČAK:** Rezultati govore u prilog slabije uhranjenosti bolesnika s CV kateterom. Viša tjedna doza eritropoetina potrebna bolesnicima s CV kateterom za postizanje ciljnih vrijednosti hemoglobina vjerojatno je posljedica nižih vrijednosti željeza i povišenih pokazatelja upale. AV fistula je povezana s blažim stupnjem malnutricije, upale i anemije i treba ju koristiti kao prvi izbor za kroničnu hemodijalizu. Bolesnici s CV kateterom zahtijevaju pojačanu skrb radi smanjenja ukupnog morbiditeta i mortaliteta.

## S-12

### TRANSPLANTACIJA BUBREGA S DONORA PO PROŠIRENIM KRITERIJIMA

*Lea Katalinić<sup>1</sup>, Nikolina Bašić Jukić<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu,*

*<sup>2</sup>Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju, KBC Zagreb, Hrvatska*

Transplantacija bubrega je metoda izbora za nadomještanje bubrežne funkcije u bolesnika sa završnim stadijem kronične bubrežne bolesti. Svi bolesnici koji nemaju kontraindikacije za primjenu imunosupresivne terapije trebali bi biti kandidati za transplantaciju bubrega. Povećanje broja potencijalnih kandidata za transplantaciju nije praćeno odgovarajućim porastom broja donora zbog čega dolazi do porasta broja bolesnika na listi čekanja za transplantaciju bubrega.

Povećanje broja doniranih organa i transplantacijskih postupaka može se povećati korištenjem organa s donora starije životne dobi s prisutnim komorbiditetom, vaskularnim uzrokom smrti i povišenim vrijednostima kreatinina.

Glavni cilj našeg rada bio je sustavno prikupiti i obraditi podatke o promjeni broja i obilježja donora bubrega od ulaska Hrvatske u Eurotransplant 2007. godine. U periodu praćenja od 15.08.2007. do 13.10.2011. uočen je porast ukupnog broja donora bubrega, kao i udjela marginalnih donora. Od 388 zabilježenih donora bubrega, standardnih („idealnih“) donora prema kriterijima, bilo je 202 što čini 52% ukupnog broja donora. Marginalnih donora bilo je 186 što iznosi 48% ukupnog broja zabilježenih donora.

Ovim radom pokazali smo i sve veći porast dobi ove skupine donora. Prosječna dob marginalnih donora u ovom trenutku iznosi 61.7 godina. Udio donora s arterijskom hipertenzijom svake godine sve više raste. Tijekom četverogodišnjeg perioda praćenja dijagnozu arterijske hipertenzije imalo je 66% marginalnih donora. Kao jedna od karakteristika ove skupine donora navode se i vaskularni incidenti kao uzrok smrti. Naše istraživanje pokazalo je da je u periodu praćenja

čak 87% marginalnih donora umrlo od posljedica raznih vaskularnih incidenata. Pri tome su najviše bili zastupljeni cerebrovaskularna ishemija i subarahnoidalno krvarenje. Prosječne vrijednosti početnog i završnog kreatinina također su u stalnom porastu.

Upravo zahvaljujući rastu ove specifične skupine donora bubrega broj transplantacija sve više raste, a istovremeno sve veći broj pacijenata s kroničnom bubrežnom bolesti ima šansu primiti toliko očekivan organ koji im značajno povećava šansu za kvalitetniji i ispunjeniji život.

## S-13

### UTJECAJ ODGOĐENE FUNKCIJE BUBREŽNOG TRANSPLANTATA NA FUNKCIJU 6 MJESECI NAKON TRANSPLANTACIJE

*Petra Lukinac, Lada Zibar*

*Medicinski fakultet Sveučilišta J. J. Strossmayera Osijek, Klinički bolnički centar Osijek*

**Cilj:** Utvrditi prevalenciju odgođene funkcije bubrežnog transplantata u bolesnika transplantiranih u Kliničkom bolničkom centru Osijek (KBCO) od 2007. do 2012. godine i povezanost s funkcijom presatka 6 mjeseci nakon transplantacije (TX).

**Ispitanici i postupci:** Istraživanjem je obuhvaćeno 55 bolesnika, prosječne dobi 49±11 (27 – 70) godina, nakon TX bubrega umrlog darivatelja u KBCO od 2007. godine do ožujka 2012. godine. Dva presatka nisu preživjela tjedan dana (jedan bolesnik s naglom smrću i jedan s trombozom bubrežne arterije u prva 24 sata). Postupci su istraživanja uključivali preuzimanje podataka iz medicinskih zapisa i statistička obrada podataka (SPSS).

**Rezultati:** Odgođena funkcija bubrežnog presatka (DGF, prema eng. delayedgraftfunction) definirana kao potreba za hemodijalizom (HD) dulje od 7 dana nakon TX, nađena je u 28 od 53 ispitanika. DGF bila je učestalija u žena ( $p=0,022$ ). Bolesnici s DGF imali su značajno višu kreatininemiju pri otpustu ( $p=0,003$ ). Multivarijatnom raščlambom niti jedno od ispitivanih obilježja (spol i dob primatelja, osnovna bubrežna bolest primatelja, retransplantacija, vrsta i trajanje dijalize prije TX, dob i uzrok smrti darivatelja, broj HLA nepodudarnosti, trajanje hladne ishemije, kreatininemija darivatelja, početna imunosupresivna terapija) nije značajno utjecalo na pojavu DGF. Bolesnici s DGF nisu se razlikovali od onih bez DGF u kreatininemiji 6 mjeseci nakon TX.

**Zaključak:** DGF je bila relativno česta u naših bolesnika, s učestalošću sličnom kao u objavljenim izvješćima. U ovom istraživanju do sada poznati rizični čimbenici nisu bili povezani s nastankom DGF. Iako je DGF nepovoljan poslijetransplantacijski tijek, nije značajnije utjecao na funkciju presatka 6 mjeseci nakon TX.

## S-14

### TUMORI UROTRAKTA U BOLESNIKA S TRANSPLANTIRANIM BUBREGOM

*Matej Šapina<sup>1</sup>, Jospia Tomić<sup>1</sup>, Lada Zibar<sup>1</sup>, Nikolina Bašić Jukić<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta J. J. Strossmayera Osijek, <sup>2</sup>Medicinski Fakultet Zagreb, Hrvatska*

**UVOD:** Razvojem transplantacijske medicine i otkrićem imunosupresivne terapije mnoštvu bolesnika sa završnim stadijem kronične bubrežne bolesti omogućeno je poboljšanje kvalitete života. Trajna primjena imunosupresije koja je potrebna radi spriječavanja akutnog odbacivanja presatka uzrokuje razvoj različitih nuspojava, otežava borbu s infekcijama, ali povećava i prevalenciju tumora, koja je četiri do pet puta veća u odnosu na opću populaciju sličnih dobnih i spolnih obilježja.

**ISPITANICI I METODE:** U našem istraživanju dali smo pregled zagrebačkih i osječkih bolesnika kojima su od 1972. godine do danas otkriveni tumori urotrakta. Istražili smo čimbenike rizika za razvoj tumora, pojavu metastaza, načine liječenja i, u konačnici, smrtnosti. Također uspoređujemo podatke s drugim svjetskim centrima i učestalost tumora u drugim oblicima imunokompromitiranosti organizma.

**REZULTATI:** Od ukupno 1418 pacijenata, u 112 je dijagnosticiran jedan oblik tumora. Najučestaliji su tumori kože (35), a značajan je i broj pacijenata s tumorima urotrakta (22), od kojih je samo pet žena. Prosječna dob pri dijagnozi je bila 61 godina, a 15 bolesnika je imalo tumor vlastitog bubrega, 3 tumor u transplantiranom, 1 limfom, 3 tumora bubrega i mokraćnog mjehura. Sinergističkim djelovanjem uobičajenih faktora: starost, pušenje cigareta, zlouporaba analgetika, te okolišnih faktora: geografski položaj, utjecaj sunčevog zračenja i virusnih infekcija, u transplantiranih bolesnika obuhvaćenih našim istraživanjem najznačajniji rizik od nastanka tumora urotrakta na osim imunosupresivne terapije predstavlja endemska nefropatija.

**ZAKLJUČAK:** Tumori urotakta predstavljaju značajan problem nakon transplantacije bubrega osobito u našem području koje je opterećeno endemskom nefropatijom. Veliki značaj imaju prevencija i screening, koji zbog nepostojanja dovoljno osjetljivih i specifičnih metoda i nepostojanja protokola za ovu populaciju, dovode do otkrivanja tumora u kasnim i neizlječivim stadijima.

## S15

### MAGNEZEMIJA U BOLESNIKA S BUBREŽNIM PRESATKOM

*Matea Vinković<sup>1</sup>, Ivana Vukovac<sup>1</sup>, Lada Zibar<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta J. J. Strossmayera Osijek, <sup>2</sup>Klinički bolnički centar Osijek, Hrvatska

**UVOD:** Prema nekim istraživanjima hipomagnezemija je čest poremećaj u transplantiranih bubrežnih bolesnika i djelomično je posljedica imunosupresivnih lijekova (kalcineurinskih inhibitora i mikofenolat mofetila). Moguće posljedice hipomagnezemije su smanjen specifični imunosni odgovor, poticanje upale, mišićni spazmi, aritmije, a u bolesnika s bubrežnim presatkom dokazana je smanjena elastičnost arterija te brže odbacivanje bubrežnog presatka u bolesnika koji uzimaju ciklosporin.

**CILJ:** Ispitati prevalenciju poremećaja koncentracije magnezija (Mg) u krvi bolesnika s bubrežnim presatkom koji se kontroliraju u Kliničkom bolničkom centru Osijek (KBCO).

**ISPITANICI I POSTUPCI:** Istraživanjem je obuhvaćeno 115 ispitanika s bubrežnim presatkom, medijan dobi 54 godine (25 - 73), 63 muškarca i 52 žene. 105 presađaka je bilo od umrlih a 10 od živih darivatelja. Učinjen je pregled dostupne medicinske dokumentacije. Podaci su obrađeni programom za statističku obradu podataka SPSS.

**REZULTATI:** Hipermagnezemija nije nađena, 98 ispitanika (85,2%) je imalo normalnu serumsku koncentraciju Mg (0,65-1,05 mmol/L), a 17 ispitanika (14,8%) je imalo hipomagnezemiju. Prosječna koncentracija Mg iznosila je 0,73±0,09 mmol/L. Nema razlike u učestalosti hipomagnezemije s obzirom na liječenje različitim imunosupresivima kao ni diureticima. Nije nađena značajna povezanost hipomagnezemije sa spolom niti s dobi. Nije nađena povezanost između serumске koncentracije kalcija ili fosfora s magnezemijom. Medijan vremena protekloga od transplantacije (TX) do određivanja serumске koncentracije Mg iznosio je 5 godina (0 - 19 godina). Medijan dobi ispitanika pri TX bio je 49 godina (16 - 70). Medijan trajanja dijalize do TX iznosio je 4 godine (0 - 18). Nije nađena povezanost magnezemije s kreatininemijom, godinama proteklima od TX ni dobi pri TX, ali je bila češća u onih koji su dulje vrijeme prije TX liječeni dijalizom (P = 0,031). Svim bolesnicima s hipomagnezemijom uvedena je supstitucijska terapija peroralnim pripravcima magnezija.

**ZAKLJUČAK:** Hipomagnezemija je nađena u skoro 15% transplantiranih bubrežnih bolesnika. S obzirom na moguće kliničke reperkusije potrebno je redovito kontrolirati serumsku koncentraciju Mg u transplantiranih bubrežnih bolesnika i supstituirati nedostatke. Deficit je češći uz dulje trajanje dijalize prije TX, što predstavlja dodatan razlog za što raniju TX u bolesnika sa završnim stupnjem kronične bubrežne bolesti.

## S-16

### SKLEROZIRAJUĆI PERITONITIS NAKON TRANSPLANTACIJE BUBREGA

*Dejan Tkalec<sup>1</sup>, Nikolina Bašić Jukić<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

<sup>2</sup>Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju i dijalizu Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Sklerozirajući peritonitis (SP) je progresivni upalni proces koji dovodi do difuzne skleroze, a time i zadebljanja peritonejske membrane s posljedičnim smanjenjem ultrafiltracije. Patogeneza i etiologija još nisu razjašnjene, ali se kao glavni etiološki čimbenik nameće duljina provođenja peritonejske dijalize (PD). U našem je centru od 1983. do 2012. godine PD-om liječeno 550 bolesnika. Kod 16 bolesnika je dijagnosticiran SP. U vrijeme postavljanja dijagnoze, bolesnici su u prosjeku imali 51,5 godinu. Kod 5 od navedenih 16 bolesnika, dijagnoza je postavljena nakon transplantacije bubrega. Prosječna dob tih bolesnika bila je 46,6 godina, a vrijeme provedeno na PD je iznosilo 121,8 mjeseci. Kod 2 je bolesnika inicijalno započeto s hemodijalizom (HD) te je tek kasnije započeta PD. Do konačnog postavljanja dijagnoze SP-a prošlo je između 10 i 16 godina od početka nadomještanja bubrežne funkcije. Ostalo troje bolesnika, kod kojih je inicijalno započeto s PD-om, liječeno je od 6 do 13 godina dok im nije utvrđen SP.



Budući da je dvoje pacijenata retransplantirano, vrijeme proteklo od posljednje transplantacije bubrega do postavljanja dijagnoze SP-a kretalo se od mjesec dana pa do 2 godine, ali je do bržeg razvitka SP-a došlo u bolesnika s većim brojem prethodno provedenih postupaka PD-a. Kao mogući rizični čimbenik također se spominje broj preboljelih bakterijskih peritonitisa. Međutim, ovih je 5 bolesnika u prosjeku preboljelo više nego dvostruko manje peritonitisa u usporedbi sa svih 16 bolesnika sa SP-om, dok 1 bolesnik nije prebolio niti jedan. Sljedeći mogući čimbenik rizika, prethodni intraabdominalni kirurški zahvati, nije bio prisutan niti kod jednog od naših 5 bolesnika. Imunosupresivna terapija u liječenju SP se provodila kod 14 bolesnika te je kod transplantiranih i netransplantiranih bolesnika korišten isti protokol: samo steroidi ili kombinacija steroida i tamoksifena. Od 5 transplantiranih bolesnika četvero je liječeno kombinacijom lijekova, a jedan je primao samo steroide.

Dijagnoza SP-a se kod 15 bolesnika temeljila na nalazima biopsije i/ili MSCT-a u kombinaciji s kliničkom prezentacijom (najčešći simptom bile su smetnje pasaže crijeva), iako je kod jednog bolesnika bolest otkrivena slučajno za vrijeme operacije zbog akutnog abdomena.

Smrtnih ishoda kod ovih 5 bolesnika u dosadašnjem praćenju nije bilo.

## S-17

### UTJECAJ MTOR INHIBITORA NA KOŠTANI I INTERMEDIJARNI METABOLIZAM

*Kristina Blaslov<sup>1</sup>, Nikolina Bašić Jukić<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu,

<sup>2</sup>Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju i dijalizu, Klinički bolnički centar Zagreb, Hrvatska

**UVOD i CILJEVI:** mTOR (mammalian Target of Rapamicin) inhibitori sirolimus i njegov derivat everolimus čine najnoviju skupinu imunosupresiva za koje se pretpostavlja da nadvladavaju ograničavajuće čimbenike do sada široko primjenjivanih kalcineurinskih inhibitora te mikrofenolat mofetila: nefrotoksičnost, kronično odbacivanje presatka te negativan utjecaj na kardiovaskularni sustav. Međutim, u posljednje vrijeme nekoliko je kliničkih studija pokazalo kako mTORi nepovoljno djeluju na koštani metabolizam rezultirajući većom stopom posttransplantacijske osteoporoze. Pretpostavlja se da bi to bio rezultat inhibicije koštane pregradnje. S obzirom da se patogeneza razvoja inzulinske rezistencije i metaboličkog sindroma sve češće dovodi u vezu sa koštanim metabolizmom, pretpostavljamo da bi tri nuspojave: posttransplantacijska osteoporoza, dislipidemija i dijabetes mogle biti uzročno posljedično povezane. Iz tih razloga odlučili smo ispitati utjecaj četiri različita imunosupresiva: sirolimusa, everolimusa, takrolimusa i ciklosporina na koštani i intermedijarni metabolizam te bubrežnu funkciju kako bi utvrdili postoje li uistinu značajne razlike.

**ISPITANICI i METODE:** Studija je uključivala je ukupno 81 transplantiranog pacijenta podijeljenih u četiri skupine prema vrsti imunosupresivne terapije: 35 na everolimusu, 13 na sirolimusu, 15 na takrolimusu i 18 na ciklosporinu. Osim osnovnih demografskih podataka i vremena provedenog na hemodijalizi prije transplantacije te mjerenja vrijednosti krvnog tlaka, provedeni su sljedeći laboratorijski testovi: glukoza u krvi natašte, lipidogram, kalcij i fosfat u plazmi i urinu, koštana alkalna fosfataza, osteokalcin, telopeptid, prokolagen tip 1 N-terminalni telopeptid (PINP) te pokazatelji bubrežne funkcije: ureja, kreatinin i klirens kreatinina. Statistička analiza provedena je koristeći SPSS 17.0 statistički program za Windows, a uključivala je deskriptivnu statistiku, one way ANOVA test za usporedbu među grupama te post-hoc Scheffe-ov test.

**REZULTATI:** Pedeset i jedan ispitanik je bio muškog spola, 30 ženskog, prosječne dobi 55.54±11.33 godina. Prosječno vrijeme liječenja hemodijalizom je iznosilo 4.74±4.35 godine. Statistički značajne razlike među skupinama pronađene su u sljedećim parametrima: RR dijastolički (p=0.028), klirensu kreatinina (p=0.010), vrijednosti glukoze natašte (p=0.035) te vrijednosti telopeptida (p=0.006). Post-hoc svi su navedeni parametri ostali statistički značajni. Osobitu pozornost obratili smo na telopeptid kao parametar koštane pregradnje te na razinu glukoze natašte kao pokazatelja poremećaja intermedijarnog metabolizma. Vrijednosti telopeptida su statistički značajno više u skupini pacijenata na everolimusu i sirolimusu nego na takrolimusu, dok je razina glukoze niža u skupini pacijenata na ciklosporinu nego na everolimusu i sirolimusu.

**ZAKLJUČAK:** Prema dosadašnjim rezultatima možemo zaključiti kako mTOR inhibitori ipak nemaju negativni učinak na koštanu pregradnju, ali bi mogli imati nepovoljan utjecaj na poremećaje intermedijarnog metabolizma. Potrebna su daljna istraživanja kako bi se preciznije procijenila njihova uloga u poremećajima koštanog metabolizma nakon transplantacije bubrega.

## S-18

### BK VIRUS NEFROPATIJA U BOLESNIKA S PRESADENIM BUBREGOM

Ines Martinec<sup>1</sup>, Andrija Miculinić<sup>1</sup>, Mladen Knotek<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, <sup>2</sup>Klinička bolnica Merkur, Zagreb, Hrvatska

**UVOD:** Imunosupresivno liječenje predstavlja rizik za oportunističke infekcije u bolesnika s transplantiranim bubregom. BK virus nefropatija (BKVAN) je jedan od najznačajnijih uzroka gubitka presađenog bubrega. Cilj istraživanja bio je utvrditi osjetljivost citologije urina u dijagnostici BKVAN te utvrditi klinički tijek BKVAN.

**METODE:** Provedeno je retrospektivno istraživanje na kohorti od 15 bolesnika s transplantiranim bubregom, bubregom i gušteračom te bubregom i jetrom u kojih je patohistološki (PHD) dijagnosticirana BKVAN. Imunosupresija se sastojala od takrolimusa, mikofenolat mofetila (ili natrija) i steroida u 10 pacijenata, od takrolimusa i mikofenolata u 2, ciklosporina, mikofenolata i steroida u 2, dok je jedan pacijent imao takrolimus, azatioprin i steroide. BKVAN je liječena visokom dozom intravenskih imunoglobulina i/ili smanjenjem imunosupresije.

**REZULTATI:** BKVAN je dijagnosticirana u 15 bolesnika (11 m/4 ž), s medijanom dobi od 38 (19-65) god. U 12 bolesnika presađen je bubreg, u 1 bubreg i gušterača, dok je jedan bolesnik imao transplantaciju bubrega i jetre. Medijan vremena od transplantacije do PHD BKVAN bio je 366 (130-3065) dana. Citološki nalaz decoy stanica u vrijeme PHD bio je pozitivan u 78,6% bolesnika. Nakon postavljanja dijagnoze ispitanici su imali medijan praćenja od 311 (32-1898) dana. Jedan pacijent je u tom razdoblju izgubio bubreg, a jedan bolesnik je umro (jednogodišnje preživljenje i bubrega i bolesnika nakon postavljanja dijagnoze BKVAN bilo je 93,3%). Promjene serumskog kreatinina, koncentracije takrolimusa i dnevne doze mikofenolata prikazane su u tablici.

| Serumski kreatinin (μmol/L)      | Srednja vrijednost        | SD        | P n.s.*           |
|----------------------------------|---------------------------|-----------|-------------------|
| 1 mj. prije PHD                  | 172,2                     | 48,9      |                   |
| Pri PHD                          | 203,1                     | 68,4      |                   |
| 1 mj. nakon PHD                  | 198,6                     | 85,7      |                   |
| 3 mj. nakon PHD                  | 190,1                     | 79,6      |                   |
| 6 mj. nakon PHD                  | 182,5                     | 65,5      |                   |
| <b>Takrolimus (μg/L)</b>         | <b>Srednja vrijednost</b> | <b>SD</b> |                   |
| 1 mj. prije PHD                  | 7,59                      | 2,71      |                   |
| Pri PHD                          | 7,91                      | 2,98      |                   |
| 3 mj. nakon PHD                  | 5,55                      | 1,33      |                   |
| <b>Mikofenolat mofetil (g/d)</b> | <b>Srednja vrijednost</b> | <b>SD</b> | <b>P&lt;0.01*</b> |
| 1 mj. prije PHD                  | 1,96                      | 0,51      |                   |
| Pri PHD                          | 1,64                      | 0,49      |                   |
| 3 mj. nakon PHD                  | 0,9                       | 0,54      |                   |

**ZAKLJUČAK:** BKVAN je važna infektivna komplikacija transplantacije bubrega, koja uz odgovarajući postupak u velikom postotku bolesnika ne mora dovesti do gubitka bubrega. Citologija urina predstavlja važan test probira bolesnika s rizikom za BKVAN.

## S-19

### NOVONASTALA ŠEĆERNA BOLEST NAKON TRANSPLANTACIJE BUBREGA

Tamara Maurović<sup>1</sup>, Mia Lončar<sup>1</sup>, Ingrid Kavčić<sup>1</sup>, Ivan Bubić<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci,

<sup>2</sup>Zavod za nefrologiju i dijalizu, Klinika za internu medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka, Hrvatska

**UVOD:** Novonastala šećerna bolest nakon transplanatacije (eng. new onset diabetes after transplantation, NODAT) česta je i ozbiljna komplikacija transplantacije solidnih organa, posebice u prve dvije godine nakon transplantacije. Pojavljuje se u 4-25% slučajeva nakon transplantacije bubrega, a čimbenici rizika koji doprinose njenom razvoju svrstani su u one nepromjenjive (muški spol donora i primaoca, dob primaoca, pozitivna obiteljska anamneza, akutno odbacivanje), potencijalno promjenjive (HCV i CMV infekcija), te promjenjive (vrsta i doze imunosupresivne terapije,

metabolički sindrom). Posebno se ističe o dozi ovisno dijabetogeno djelovanje kortikosteroida i kalcineurinskog inhibitora (CNI) tacrolimusa. Razvoj NODAT dovodi do povećanog rizika za kardiovaskularne događaje, infekcije, odbacivanja organa, te do smanjenog preživljenja.

**CILJ:** U bolesnika s bubrežnim presatkom ispitati učestalost NODAT, utjecaj vrste i doze imunosupresivne terapije, dobi i spola primaoca, te HCV infekcije na razvoj NODAT, u razdoblju od dvije godine nakon transplantacije.

**ISPITANICI I METODE:** Ovom retrospektivnom studijom obuhvaćeno je 47 pacijenata (19 žena i 28 muškaraca) transplantiranih u KBC-u Rijeka u periodu od 2000. do 2010. godine. Kao varijable za statističku obradu korištene su vrijednosti glukoze u plazmi, krvni tlak, vrsta i doze imunosupresivne terapije, podaci o HCV, akutnom odbacivanju, te dijagnozi šećerne bolesti prije transplantacije. Navedeni parametri praćeni su u periodu od dvije godine. U svih bolesnika radilo se o transplantaciji od umrle osobe.

**REZULTATI:** Od 47 ispitanika njih 9 imalo je šećernu bolest prije transplantacije. Od preostalih 38 pacijenata, unutar prva 3 mjeseca NODAT je razvilo 13,15%, a u periodu do 18 mjeseci još 13,15%, ukupno 26,3%. Od toga je 80% pacijenata bilo muškoga spola, 80% starije od 40 godina, a u 30% NODAT radilo se o presatku od muškog donora. Od 16 pacijenata koji su primali visoke doze kortikosteroida dulji period vremena (> 8 mg više od 60 dana), njih 25% je razvilo NODAT. Od 28 pacijenata koje je primalo tacrolimus, NODAT je razvilo 28,6%. Troje pacijenata bilo HCV pozitivno, međutim nisu razvili NODAT.

**ZAKLJUČAK:** Novonastala šećerna bolest nakon transplantacije javlja se unutar 18 mjeseci u 26,3 % pacijenata. Podaci potvrđuju da terapija visokim dozama kortikosteroida značajno utječe na mogućnost razvoja NODAT, a rizik je povećan ukoliko je u terapiji prisutan i tacrolimus.

## S-20

### HIPERURICEMIJA U TRANSPLANTIRANIH BUBREŽNIH BOLESNIKA

*Miroslava Jakšić<sup>1</sup>, Dino Gregorović<sup>1</sup>, Lada Zibar<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta J. J. Strossmayera Osijek, <sup>2</sup>Klinički bolnički centar Osijek, Hrvatska*

**UVOD:** Hiperuricemija je česta nakon bubrežne transplantacije (TX), a definirana je serumskim vrijednostima urične kiseline >420  $\mu\text{mol/L}$  za muškarce i >360  $\mu\text{mol/L}$  za žene. Trenutačno nema jednoznačno shvaćene važnosti niti stava prema terapiji. Čimbenicima rizika pripadaju bubrežna disfunkcija (smanjenje glomerulske filtracije) te primjena kalcineurinskih inhibitora (osobito ciklosporina), zatim muški spol, pretilost, TX s umrlog darivatelja, duljina razdoblja nakon TX, primjena diuretika i beta blokatora. Aktualno se preporučuje medikamentozno liječenje samo u slučaju simptomatske hiperuricemije (ulozi, nefrolitijaza, nefropatija).

**CILJ:** Utvrditi prevalenciju hiperuricemije u transplantiranih bubrežnih bolesnika i odnos s drugim kliničkim i laboratorijskim obilježjima, te utvrditi učestalost i opravdanost medikamentozne terapije.

**ISPITANICI I POSTUPCI:** Uključeno je 162 bolesnika s bubrežnim presatkom koji se kontroliraju u KBC Osijek, od toga 88 (54,3%) muškaraca, medijan dobi 52 (16-72) godine, praćenih medijan 4 (0-21) godine. Liječeni su dijalizom medijan 4 (0-18) godine prije TX.

**REZULTATI:** Hiperuricemija je nađena u 78 od 162 (48,1%), podjednako u oba spola. Alopurinolom je liječeno 18 (11,1%) bolesnika, od toga 12 bolesnika bez anamneze uloga ili nefrolitijaze. Anamnezu uloga imalo je 12 (7,4%) bolesnika, a litijaze 17 (10,5%) bolesnika. Svi su bolesnici liječeni kalcineurinskim inhibitorima. Kortikosteroidima je liječeno 142 (87,6%) bolesnika, od toga je u 73 utvrđena hiperuricemija, češće no u onih bez kortikosteroidne terapije ( $p=0,027$ ). Diureticima Henleove petlje je liječeno 48 (29,6%) bolesnika, od toga je u 30 utvrđena hiperuricemija, rjeđe u odnosu na bolesnike bez diuretika ( $p=0,018$ ). BMI je viši u bolesnika s hiperuricemijom ( $27,78 \pm 4,62$  vs  $26,16 \pm 4,61$   $\text{kg/m}^2$ ,  $p=0,028$ ). Kreatininemija je u bolesnika s hiperuricemijom bila značajno viša (medijan 137  $\mu\text{mol/l}$ , 53-543 vs medijan 100  $\mu\text{mol/l}$ , 42-523,  $p<0,001$ ).

**ZAKLJUČAK:** Hiperuricemija je učestala u naših transplantiranih bubrežnih bolesnika i često je asimptomatska. Praćena je višim indeksom tjelesne mase, slabijom funkcijom bubrežnog presatka, češća je uz kortikosteroidnu terapiju, a rjeđa uz diuretike Henleove petlje. Medikamentozna terapija alopurinolom primijenjena je u manjeg broja, no često i u asimptomatskih bolesnika. Potrebno je uskladiti terapiju sa smjernicama.

## S-21

### ARTERIJSKA HIPERTENZIJA NAKON TRANSPLANTACIJE BUBREGA

*Vanja Blagaj<sup>1</sup>, Kristina Blaslov<sup>1</sup>, Kristina Đuherić<sup>1</sup>, Ivana Stojanović<sup>1</sup>, Martina Pavletić-Peršić<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci,

<sup>2</sup>Zavod za nefrologiju i dijalizu, Klinika za internu medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka, Hrvatska

**UVOD:** Arterijska hipertenzija (AH) je jedan od najvažnijih čimbenika rizika nastanka srčanožilnih bolesti, a njena se prevalencija u završnom stadiju kronične bubrežne bolesti kreće između 60-100%. Srčanožilne bolesti su najčešći uzrok mortaliteta bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti, te se smatra se da je njihova incidencija u transplantiranih bolesnika za 50% veća nego u općoj populaciji.

**CILJ:** u razdoblju od dvije godine nakon transplantacije ispitati učestalost AH u bolesnika s bubrežnim presatkom, učinkovitost pojedine grupe antihipertenzivnih lijekova, utjecaj na funkciju bubrežnog presatka te učinak imunosupresivnih lijekova na AH.

**ISPITANICI I METODE:** podaci su dobiveni retrospektivno iz medicinske dokumentacije bolesnika transplantiranih u KBC-u Rijeka u periodu od 2000. do 2009. godine. U ispitivanje je uključeno 62 bolesnika (32 žena i 30 muškaraca). Ispitivane su sistoličke i dijastoličke vrijednosti arterijskog tlaka, vrsta antihipertenzivne i imunosupresivne terapije, vrijednosti serumskog kreatinina i podaci o dijagnozi AH prije transplantacije. U svih bolesnika radilo se o transplantaciji od umrle osobe.

**REZULTATI:** od 62 bolesnika dijagnozu AH prije transplantacije imalo je 44 (70,9%) bolesnika. Prosječna životna dob ispitanika bila je 48,58 godina. Nakon praćenja od dvije godine antihipertenzivnu terapiju primalo je preko 90% bolesnika. Najčešće je korišten blokator kalcijevih kanala (CCB - 95% bolesnika), koji je bio i najučinkovitiji u postizanju ciljnih vrijednosti krvnoga tlaka. U oko polovice bolesnika korišten je jedan od grupe inhibitora renin angiotenzin aldosteronskog sustava (RAAS). Ciljne vrijednosti krvnoga tlaka nakon 12 mjeseci postignute su u nešto manje od 50% bolesnika, a na kraju praćenja taj postotak je prešao 70%. Kontrola krvnoga tlaka bila je bolja u grupi bolesnika koji prije transplantacije nisu imali AH. Bolesnici koji su uzimali RAAS inhibitore imali su niže prosječne vrijednosti serumskoga kreatinina u odnosu na bolesnike koji su uzimali CCB ili kombinaciju CCB-a i RAAS inhibitora. U grupi bolesnika koja je imala AH i prije transplantacije nađena je statistički značajna razlika nižih vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog krvnoga tlaka u onih bolesnika koji su primali takrolimus u odnosu na ciklosporin. U bolesnika koji ranije nisu imali AH razlika nije nađena.

**ZAKLJUČAK:** AH je izrazito česta komplikacija u bolesnika prije i nakon transplantacije bubrega. U naših bolesnika ona je bila prisutna u 70,9 % prije transplantacije, a u periodu od dvije godine po transplantaciji javlja se u još ¾ bolesnika koji nisu imali AH prije transplantacije. Ciljne vrijednosti krvnoga tlaka postignute su u 70% bolesnika, značajno bolje u onih koji prije transplantacije nisu imali AH. S obzirom da je AH najznačajniji rizični čimbenik za srčanožilne bolesti potrebno je rano otkrivanje i učinkovito liječenje s ciljem prevencije gubitka presatka.

## S-22

### POSLIJETRANSPLANTACIJSKA ANEMIJA ŠEST MJESECI NAKON BUBREŽNOG PRESADIVANJA

*Jelana Banjeglav, Lada Zibar*

*Medicinski fakultet Sveučilišta J. J. Strossmayera Osijek, Hrvatska*

**CILJ:** Ispitati prevalenciju anemije te čimbenike koji na nju utječu u prvih šest mjeseci nakon bubrežnog presađivanja (TX) u bolesnika transplantiranih u Kliničkom bolničkom centru Osijek (KBCO) u vremenskom razdoblju od 2007. do ožujka 2012. godine.

**ISPITANICI I POSTUPCI:** Istraživanjem je obuhvaćeno 55 ispitanika prosječne dobi 49±11 (27 – 70) godina, koji su transplantirani u vremenskom razdoblju od 20.10.2007. godine do 23.2.2012. godine. Dva presatka nisu preživjela tjedan dana (jedan bolesnik s naglom smrću u prva 24 sata i jedan bolesnik s trombozom bubrežne arterije u prva 24 sata). Postupci su uključivali preuzimanje podataka iz medicinske dokumentacije te statističku obradu podataka (SPSS).

**REZULTATI:** Poslijetransplantacijska anemija (PTA) definirana je vrijednostima serumskog hemoglobina (Hb) < 110 g/l u 3. mjesecu nakon TX. Prevalencija PTA u KBCO je iznosila 28,85%. Pojava PTA učestalija je u ispitanika ženskog spola (P=0,025). Ispitanici s PTA bili su dulje hospitalizirani nakon TX (P=0,002). PTA je bila češća u bolesnika sa sepsom poslije TX (P=0,03), u onih s dehiscencijom poslijeoperacijske rane (P=0,021), te u ispitanika s akutnim odbacivanjem presatka



liječenih bolusima kortikosteroida ( $P=0,004$ ). Nije nađena statistički značajna povezanost između PTA i odgođene funkcije bubrežnog presatka (DGF), no nađena je statistički značajna povezanost između PTA i drugih obilježja koja opisuju ranu funkciju presatka-broj hemodijaliza (HD) nakon TX ( $P=0,004$ ) i trajanje HD nakon TX ( $P=0,008$ ), a vrijednosti kreatinina pri otpustu u onih koji su kasnije imali PTA bile su značajno veće u odnosu na vrijednosti kreatinina pri otpustu u onih koji nisu imali PTA ( $P=0,035$ ). Postoji statistički značajna korelacija između vrijednosti hemoglobina u 3. mjesecu nakon TX i vrijednosti kreatinina u 3. mjesecu nakon TX. Nije nađena statistički značajna povezanost između bilo koje kombinacije imunosupresivnih lijekova niti bilo kojih drugih primijenjenih lijekova i razvoja PTA. U prva tri mjeseca nakon TX 20 ispitanika je anemiju liječilo transfuzijama krvi dok je u 20 ispitanika liječeno lijekovima za stimulaciju eritropoeze.

**ZAKLJUČAK:** PTA je česta u transplantiranih bubrežnih bolesnika, s prevalencijom u naših ispitanika sličnoj do sada publiciranima. Ovim istraživanjem potvrđeni su neki od već poznatih rizičnih čimbenika za razvoj PTA kao što je spol i funkcija bubrežnog presatka, a uočeni su i oni poput sepse i dehiscencije rane, čijoj bi prevenciji trebalo posvetiti dodatnu pozornost. PTA povećava i izravno troškove bubrežnog presađivanja zbog potrebe za supstitucijom krvi i eritropoetina. Dodatni napori u prevenciji PTA su stoga medicinski i ekonomski opravdani.

## S-23

### POSLIJETRANSPLANTACIJSKA ERITROCITOZA

*Dunja Klepo, Maja Međimurec, Lada Zibar*

*Medicinski fakultet Sveučilišta J. J. Strossmayera Osijek, Hrvatska*

**UVOD:** Poslijetransplantacijska eritrocitoza (PTE) je definirana hematokritom iznad 51 % ili serumskim hemoglobinom (Hb)  $>150$  g/l. Najčešće se javlja između 8. i 24. mjeseca nakon transplantacije (TX) bubrega. Praćena je simptomima hiperviskoznosti krvi (glavobolja, hipertenzija, pletora, letargija, vrtoglavica). Do 30% bolesnika s PTE razvije tromboembolijski (TE) događaj, a 1-2 % umire zbog komplikacija (tromboflebitis, cerebrovaskularni inzulit, plućna embolija). Etiologija je multifaktorska (eritropoetin, reninsko angiotenzinski sustav, insulinu sličan čimbenik rasta-1 (IGF-1), kalcijneurinski inhibitori (CNI), koji imaju proproliferacijsko djelovanje, autosomno dominantna policistična bubrežna bolest (ADPBB), koja je praćena održanim eritropoetom no druge kronične bubrežne bolesti.

**CILJ:** Ispitati prevalenciju PTE nakon TX bubrega u Kliničkom bolničkom centru Osijek (KBCO) i utvrditi moguće rizične čimbenike.

**ISPITANICI I POSTUPCI:** Retrospektivno je uključeno 172 ispitanika (94 mušaka), medijan dobi 48 godina (12-70), kontroliranih u KBCO od 1992. do 2012. godine, s funkcionalnim bubrežnim presatkom, praćenih medijan 3 godine (0-19). Podaci su preuzeti iz medicinske dokumentacije i statistički obrađeni pomoću SPSS-a.

**REZULTATI:** PTE je nađena u 22 od 172 bolesnika (12,8%), češće u muških ( $P=0,006$ ). U devet su bile potrebne venepunkcije (5,2%). Ispitanici s PTE se u odnosu na one bez PTE nisu se razlikovali u pogledu osnovne bubrežne bolesti, učestalosti ADPBB, niti imunosupresivnih lijekova. Svi su pri pojavi PTE primali CNI, a koncentracija CNI bila je viša od preporučene u 11 od 22 bolesnika. U 15 od 22 bolesnika javila se u prvoj godini nakon TX. Medijan kreatininemije je pri pojavi PTE je iznosio 105 (51-175) g/l. Svi su bolesnici s PTE bili pletorični, a većina se žalila na glavobolju, vrtoglavice i imala je arterijsku hipertenziju. Nitko od bolesnika s PTE nije doživio TE događaj. Terapija je uključivala venepunkcije, smanjivanje doze CNI, antiagregacijsku primjenu acetilsalicilne kiseline, inhibitore angiotenzinkonvertaze (zbog povoljnog djelovanja preko IGF-1) i teofilin (zbog antagonističkog djelovanja na adenzin koji stimulira proizvodnju eritropoetina). U 13 od 22 bolesnika PTE je bila prolazna, a u devet je perzistirala (medijan praćenja sedam godina, od 1 do 18).

**ZAKLJUČAK:** PTE je relativno česta u naših bolesnika nakon TX bubrega (u 12,8 %), češća u muškaraca, slično objavljenim izvješćima. Nije bila češća uz ADPBB. Javljala se i uz oslabljenu funkciju bubrežnog transplantata. Česta je uz više serumske koncentracije CNI, a sniženje doze CNI nije uvijek imalo povoljan učinak na PTE. U nemalog broja ispitanika perzistira i više godina nakon TX. Možda bi zamjena CNI mTOR inhibitorima, zbog antiproliferacijskog djelovanja, bila opravdana u prevenciji i liječenju PTE.

## **DiaTransplant 2012**

### **6. Simpozij medicinskih sestara i tehničara nefrologije, dijalize i transplantacije bubrega**

**Opatija, 13.-14. listopada 2012.**

**SAŽECI / ABSTRACTS**

## MST-1 SESTRINSTVO UTEMELJENO NA DOKAZIMA

*Marija Mateljić<sup>1</sup>, Marija Gilja<sup>2</sup>, Snježana Fusić<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Zavod za nefrologiju, KB Merkur, Zagreb, <sup>2</sup>Poliklinika Sveti Duh II, Zagreb, <sup>3</sup>Odjel za nefrologiju,

<sup>3</sup>Klinika za dječje bolesti Zagreb, Hrvatska

**Uvod:** Moderno sestrinstvo je pred velikim zadacima i izazovima. Medicinske sestre se sve više smatraju ključnim donositeljima odluka unutar zdravstvenog tima. Odlučivanje temeljem dokaza je preporučeni pristup za kvalitetnu zdravstvenu njegu. Izvor novih znanja su dokazi dobiveni istraživanjima u praksi.

**Cilj:** 1. Utvrditi jesu li medicinske sestre u Hrvatskoj upoznate s osnovama pojma „sestrinstvo utemeljeno na dokazima“. 2. Utvrditi jesu li medicinske sestre u Hrvatskoj voljne sudjelovati u stručnom istraživanju.

**Metode:** Istraživanje je provedeno tijekom kolovoza 2012. godine u tri kliničke bolnice u gradu Zagrebu. Ispitanici su bili 139 medicinskih sestara/tehničara koji rade na bolničkim odjelima. Uzorak ispitanika dobiven je metodom slučajnog odabira, korišten je strukturirani upitnik s 5 pitanja, podatci su obrađeni opisnom statističkom metodom.

**Rezultati:** Spol ispitanika: 94,24% žena i 5,76% muškaraca. Stručna sprema ispitanika: srednja 71,96%; prvostupnik 26,24%; visoka 1,80%. Što je pojam „sestrinstvo utemeljeno na dokazima“ (Evidence Based Nursing) razumije 61,50% ispitanika. S pojmom se 23,31% ispitanika prvi puta susrelo na radnom mjestu, 29,66% tijekom školovanja, 11,61% u stručnoj literaturi, a 35,42% u ovom upitniku. Da je za istraživanje među pacijentima potrebno odobrenje etičkog povjerenstva ustanove u kojoj se provodi, kao i pismeni pristanak pacijenta zna 82,17% ispitanika. U istraživanju u struci bi sudjelovalo 30,7% vrlo rado, 29,44% ovisno koliko bi to zahtijevalo korištenje vlastitog slobodnog vremena, 26,91% isključivo tijekom radnog vremena, a 12,95% ispitanika nije zainteresirano.

**Zaključak:** Rezultati istraživanja primijenjeni u praksi temelj su kliničke izvrsnosti i isplativosti. Istraživanje je pokazalo da su medicinske sestre u Hrvatskoj upoznate s osnovama pojma „sestrinstvo utemeljeno na dokazima“. Trećina ispitanika izjavljuje da je voljna sudjelovati u stručnom istraživanju. Istraživanje upućuje na pitanja: Kada se tijekom formalnog obrazovanja počinje govoriti o ovoj temi i koliko smo na radnom mjestu prepoznali na dokazima zasnovana rješenja kao temelj za sigurno, stručno i kvalitetno postizanje cilja?

## MST-2 ONLINE BAZE PODATAKA I NJIHOVA UPOTREBA U SESTRINSTVU

*Matija Večerina*

*Zavod za nefrologiju i dijalizu, KBC Rijeka, Rijeka*

**Uvod:** Moderno sestrinstvo favorizira edukaciju kao prioritet u profesionalnom životu medicinskih sestara. Više i visoko obrazovanje medicinskih sestara je prioritet. Zato je danas, u vremenima svakodnevnih promjena, neophodno okrenuti se napretku profesije sestrinstva upravo kroz trajno učenje i praćenje znanstvenih dostignuća sestrinstva iz cijelog svijeta. A to nam najbolje omogućuju baze podataka i njihovo korištenje.

**Rasprava:** Trajni izvor znanja za studente sestrinstva i one sestre/tehničare koji rade na cjeloživotnom obrazovanju su predstavnici bibliotekarske zajednice. U mnogobrojnim sveučilišnim studijima predstavnici bibliotekarske zajednice sudjeluju kao pomagači studentima, medicinskim sestrama/tehničarima u prikupljanju literature koja je rađena po metodi sestrinstva temeljenog na dokazima (eng. *Evidence Based Nursing*) [EBN]. Predstavnici bibliotekarske zajednice u najprestižnijim svjetskim centrima konfigurirali su i dizajnirali posebne web-stranice, čija je isključiva svrha jednostavno i detaljno pretraživanje znanstvene literatue. Suradnja između bibliotekarskih znanstvenika, informatičara i sestrinstva omogućila je stvaranje računalnih laboratorija, čija je svrha napredno pretraživanje i pronalaženja znanstvenih radova visoke kvalitete.

**Zaključak:** Na Internetu možete pronaći brojne korisne informacije, no baze podataka zbog svoje sustavne organizacije, preglednosti i visoke relevantnosti obrađenih podataka, predstavljaju nezaobilazni izvor pouzdanih informacija. Pretraživanje baza podataka omogućit će vam da u kratko vrijeme, jednostavno pretražite veliki broj kvalitetnih izvora, a odaberete najrelevantnije radove iz tematike koja vas zanima. Mogu vam pomoći pri pisanju eseja, završnih radova, spremanju ispita, a mogu vam biti i korisni za praćenje noviteta u određenom znanstvenom području ili vašem znanstveno-istraživačkom radu. Pristup cjelovitim verzijama radova, osim u časopisa otvorenog pristupa, moguće je i u odabranim komercijalnim bazama časopisa ili knjiga preko računala u sustavu (MZ,MO) čije su IP adrese registrirane u Centru za online baze podataka. Na ostalim računalima moguće je pristup preko PROXY servera Centra za online baze podataka.

## MST-3 SINDROM SAGORIJEVANJA (BURN OUT SYNDROME)

*Mirna Banićević*

*Zavod za nefrologiju i dijalizu, KBC Rijeka*

**Uvod:** Profesionalno sagorijevanje je psihološki sindrom koji uključuje odloženu reakciju na kronične emocionalne i interpersonalne stresne događaje na radnom mjestu. Simptomi profesionalnog sagorijevanja počinju se javljati u trenutku kada osoba ostane bez emocionalnih, kognitivnih i fizičkih resursa uz čiju pomoć se do tada suočavala na radom mjestu.

**Cilj:** Ovo istraživanje nastojalo je ispitati na koji način će liječnici i medicinske sestre/tehničari imati tendenciju za doživljavanje sagorijevanja na poslu.

**Metode:** Kako bi se ispitalo suočavanje sa stresom na radnom mjestu kako bi dobili podatke o profesionalnom sagorijevanju, korišten je upitnik dr.Beverly Pottera.

**Rezultati:** Upitnik se sastoji od dvadeset pet pitanja i pet tvrdnji ( 1-nikada, 2-rijetko, 3-ponekad, 4-obično da, 5-uvijek). Neka od pitanja su bila sljedeća:osjećam se tužno bez posebnog razloga, imam problema sa spavanjem zbog brige na poslu, nervozan/zna sam i lako planem na druge, često ulazim u konflikte,osjećam se frustrirano svojim poslom, osjećaji prema poslu utječu na moj privatni život,moj posao me čini besciljnim.

U ispitivanju je sudjelovalo 28 ispitanika, od čega 5 liječnika, 23 sestara i tehničara Zavoda za nefrologiju i dijalizu. Dob ispitanika bila je od 18 do 50 godina.

60 % ispitanika odgovorilo je na sva pitanja tvrdnjom- nikada,78% ispitanika odgovorilo je na sva pitanja tvrdnjom-rijetko,42% ispitanika odgovorilo je na sva pitanja tvrdnjom ponekad

13 % ispitanika odgovorilo je na sva pitanja tvrdnjom- obično da i 3 % ispitanika odgovorilo je na sva pitanja tvrdnjom uvijek.

**Zaključak:** Visoka razina stresa uzrokovana specifičnošću radnog mjesta medicinske sestre zaposlene na nefrologiji i hemodijalizi ključni je čimbenik koji može nepovoljno djelovati na njihovo zdravlje. Ukoliko zaposlenik pokazuje simptome sagorijevanja na poslu, važno je provjeriti ne očekuje li se možda previše od njih, te im pružiti pomoć u periodima izuzetnih opterećenja i podršku top menadžmenta.

## MST-4 ULOGA MEDICINSKE SESTRE U OBRADI BOLESNIKA ZA LISTU ČEKANJA ZA TRANSPLANTACIJU BUBREGA

*Željka Vidić, Goran Halovanić, Ivana Lujić, Suzana Vidrih*

*Zavod za nefrologiju i dijalizu, KBC Rijeka*

Transplantacija bubrega je kirurški zahvat kojim se zdravi bubreg donora presađuje u pacijentu s KBZ. Transplantacija bubrega pruža pacijentu kvalitetniji život u usporedbi s drugim metodama nadomještanja bubrežne funkcije. Transplantirani bubreg može biti od živog krvnog srodnika (roditelji, braća, sestre), žive ne srodne osobe ili umrle osobe (kadaverična transplatacija). Obradom pacijenata za“ listu čekanja“ isključujemo one kod kojih postoje apsolutne kontraindikacije. Darivanje bubrega predstavlja vrlo maleni rizik za darivatelja, budući da se detaljnim pretragama isključuju osobe koje bi zbog darivanja bubrega mogle kasnije imati zdravstvenih problema. Mjere koje je Hrvatska poduzimala posljednjih godina, prije svega edukacija transplantacijskih kordinatora i organizacijske promjene, dovele su dopovećanja broja transplantacija. Svakako treba spomenuti i edukaciju javnosti koja je dovela do visoke razine osviještenosti našeg stanovništva, što ima posljedicu manje negativnih odgovora obitelji. Donorska kartica je je sredstvo u Hrvatskoj kojom osoba za života može poklanjati svoje organe nakon smrti, te time izraziti svoju visoku društvenu odgovornost, solidarnost i dobročinstvo. Donorska kartica podržana je od Ministarstva zdravstva RH kao službeno sredstvo za javno promicanje poklanjanja organa u svrhu liječenja,međutim nije zakonski regulirana. Cilj rada je prikazati postupak obrade pacijenta za stavljanje na listu čekanja za transplantaciju bubrega, ulogu medicinske sestre u Transplatacijskoj ambulanti te podsjetiti na važnost dobre i temeljite pripreme pacijenta.U pripremi za transplantaciju bubrega veoma je važna dobra upućenost bolesnika u samu obradu ali i o načinu života sa bubrežnim presađkom. Psihofizička kvaliteta života bolesnika nakon uspješne transplantacije bubrega zasigurno je valjani razlog da se učini temeljita i medicinski opravdana obrada bolesnika u pripremi za stavljanje na “listu čekanja“.



## MST-5

### TRANSPLANTACIJA BUBREGA KOD STARIJIH BOLESNIKA :RIZIK I KORIST

*Milica Kljak, Mirjana Maretić Dumić, Renata Balić, Nikolina Bašić Jukić*

*Zavod za nefrologiju,arterijsku hipertenziju i dijalizu, Interna klinika ,Klinički bolnički centar Zagreb*

**Uvod:** Transplantacija bubrega najbolji je oblik liječenja terminalnog stadija zatajenja bubrega.Ona povećava mogućnost preživljenja i poboljšava kvalitetu života u odnosu na dijalizu.Starija životna dob sama po sebi nije kontraindikacija za transplantaciju pa je bolesnicima starijim od 65 godina također potrebno predložiti tu mogućnost liječenja.U nekim centrima prevladava mišljenje da nema smisla transplantirati starije bolesnike jer se ne očekuje dugo vrijeme preživljenja. Eurotransplant senior program koristi organe starijih donora za transplantaciju kod starijih primatelja.

**Metode:**U ovom radu izvršili smo retrospektivnu analizu stanja bolesnika koji su od 2006.do 2011 .godine transplantirani i praćeni u našem Zavodu.

**Rezultati:** U istraživanje je uključeno 47 bolesnika koji su u času transplantacije bili stariji od 65 godina.

Od ukupnog broja bolesnika 16 je bilo žena i 31 muškarac,dobi od 65 do 73 godine ,prosječno 67 godina. Hemodijalizom je liječen 41 bolesnik,a peritonejskom dijalizom 6 bolesnika.Deset bolesnika je umrlo,a 37 još uvijek ima zadovoljavajuću funkciju presađenog bubrega.

Uzroci smrti bili su kardijalna dekompekcija,infarkt miokarda te infekcije.Najčešće komplikacije koje su se javile u ranom poslijeoperacijskom tijeku bile su :sekundarno cijeljenje rane,uroinfekti,CMV infekcije.

Kasnije komplikacije bile su vezane za srčanožilne bolesti,respiratorne infekcije, uroinfekte te tumore.

Akutno odbacivanje javilo se u 8 bolesnika(17%).

**Zaključak:** Možemo zaključiti da transplantacija bubrega i u starijoj životnoj dobi ima smisla i daje dobre rezultate. Kod takvih bolesnika potrebno je pomno pratiti kardiovaskularni status,prevenirati infekcije te uvesti pretrage za rano otkrivanje maligniteta u rutinske kontrole.Uloga sestre je vrlo važna u svim aspektima skrbi za te bolesnike.

## MST-6

### ORTOTOPNA TRANSPLANTACIJA BUBREGA- PRIKAZ SLUČAJA

*Nada Strčić, Lidija Vitas, Aleksandar Fišer*

*Klinika za urologiju, KBC Rijeka*

**Uvod:** Bubrežni je parni parenhimni organ, smješten u lumbalnoj loži. Straga i bočno zaštićen kostima rebara a, s prednje strane trbušnim organima.

Transplantacija bubrega je najbolja metoda liječenja bolesnika sa završnim stadijem kroničnog bubrežnog zatajenja. Najčešće se radi o heterotopnoj transplantaciji, odnosno o transplantaciji presatka u ilijačnu jamu. U nekih bolesnika nije moguće učiniti takav oblik transplantacije. Najčešći uzrok tome su uznapredovale promjene na ilijačnim krvnim žilama ili prisustvo nefunkcionalnog presatka u ilijačnim jamama. U takvih bolesnika gdje nije moguće učiniti heterotopnu, ortotopna transplantacija, odnosno transplantacija presatka u lumbalnu ložu, predstavlja moguću alternativu.

Ovakvo planirana transplantacija podrazumjeva dodatnu dijagnostičku obradu i pristanak bolesnika. Uvjet za ovakav tip transplantacije je da na ortotopnom mjestu (lumbalna loža) postoje krvne žile pogodne za anastomozu te da ne postoje abnormalnosti uretera i pijelona. Operacijski postupak zahtjeva i obveznu nefrektomiju nativnog bubrega, na strani gdje će biti izvršena transplantacija. Ukupan operacijski postupak tehnički je zahtjevniji za operacijski tim.

**Prikaz bolesnika:** U radu prikazujemo bolesnika sa završnim stadijem kroničnog bubrežnog zatajenja. Primatelj u dobi od 61 god. je prije transplantacije 4 godine liječen hemodijalizom. Zbog uznapredovale ateroskleroze ilijačnih arterija, na našoj Klinici za urologiju, uspješno je učinjena ortotopna transplantaciju bubrega. Presadak je odmah preuzeo funkciju. Poslijeoperacijski tijek kompliciran je razvojem urinarne fistule. Tri tjedna po transplantaciji učinjena je reoperacija u smislu revizije anastomoze uz pijeloplastiku, te je postavljena zaštitna „JJ“ endoproteza. Daljnji poslijeoperacijski tijek bio je potpuno uredan. Bolesnik je primio standardnu imunosupresivnu terapiju. Osam mjeseci po transplantaciji funkcija bubrežnog presatka je stabilna. Bolesnik nije imao druge kirurške kao ni ne kirurške komplikacije, uključujući i reakcije odbacivanja.

Prednost ortotopne transplantacije je što nema stvaranja limfocele, nema pojave stvaranja vezikoureteralnog refluksa niti stenoze na ureterovezikalnoj anastomozi. Komplikacije, te preživljavanje presatka i pacijenta, istovjetno je kao kod heterotopne transplantacije.

## MST-7

### INFORMIRANOST TRANSPLANTIRANIH PACIJENATA O FUNKCIONIRANJE NAKON TRANSPLANTACIJE BUBREGA:PILOT ISTRAŽIVANJE

*Marija Gilja<sup>1</sup>, Marija Mateljić<sup>2</sup>, Milneršić Jasenka<sup>3</sup>*

*<sup>1</sup>Poliklinika Sveti Duh II, Zagreb, <sup>2</sup>KB Merkur, Zavod za nefrologiju, Zagreb, <sup>3</sup>KBC Rijeka*

**Uvod:** Na prigodnom uzorku transplantiranih pacijenata u ambulancama za poslije transplantacijsko praćenje te osobnim kontaktom autora sa članovima Hrvatske udruge Transplant u srpnju i kolovozu 2012. godine provedeno je pilot istraživanje.

**Cilj:** Pilot istraživanje bilo je ispitati jesu li pacijenti sa transplantiranim bubregom dovoljno informirani o svakodnevnom funkcioniranju poslije transplantacije.

**Metode:** U svrhu ovog pilot istraživanja konstruiran je upitnik koji se sastoji iz tri dijela. U prvom djelu su pitanja koja se odnose na neke sociodemografske podatke i predhodno liječenje te tip transplantacije. Zatim, drugi dio upitnika sastoji se od tvrdnji vezane uz potrebu dijalize i funkcioniranje presataka nakon transplantacije, prehranu, fizičku aktivnost, nadzor nakon transplantacije, utjecaj lijekove, radnu spopsonst te roditeljstvo. U trećem dijelu je ponuđena zapis osobnih zapažanja o poslije transplantacijskim dvojbama, potrebama i zapažanjima iz perspektive pacijenta.

**Rezultati:** U pilot istraživanju sudjelovala su 33 ispitanika, 19 muškaraca i 14 žena u dobi od  $49 \pm 19,5$  godina. Trideset ispitanika ima transplantirani bubreg, a troje transplantirani bubreg i gušteraču. Prije toga su bili liječeni  $47,8 \pm 41,8$  mjeseci hemodijalizom ili peritonejskom dijalizom u četiri zagrebačka centra te u 13 drugih centara iz svih dijelova Hrvatske, kao i dva iz inozemstva. Svi sudionici potpisali su informirani pristanak.

Rezultati pilot istraživanja upućuju na to da su žene informiranije od muškaraca. Pacijenti najviše znaju o mogućnosti roditeljstva poslije transplantacije ali manje o fizičkoj aktivnosti poslije transplantacije.

U trećem dijelu upitnika ispitanici navode: „Pravaoljana informiranost i upućenost u tijek bolesti“, „Količina lijekova, vrlo česte kontrole, neinformiranost o prehrani poslije transplantacije“, „Nema prilagođavanja radnih mjesta“, „Objašnjenje pred dijalizu i o transplantaciji, brošuram proširenje znanje“, „Upućena sam na vrijeme sve što me zanimalo.“

**Zaključak:** Rezultati mogu biti polazište za daljnja istraživanje o informiranosti pacijenta koji su na transplantacijskoj listi čekanja jer analizirajući odgovore i zapažanja pacijenta navode autore na zaključak da je informiranost determinirana osobnim iskustvom svakog pacijenta.

Medicinske sestre na hemodijalizi mogu i moraju pronaći svoju ulogu u pripremi pacijenata za transplantaciju.

## MST-8

### DOPUSTIMO BOLESNICIMA DA BIRAJU (OSVRT NA PREPORUKE ERBP ADVISORY BORD-A O NAČINU EDUKACIJE BOLESNIKA S KZB-OM)

*Željka Novak*

*Agmar d.o.o., Zagreb*

**Uvod:** Temeljno pravo bolesnika s kroničnim bolestima je pravo na informaciju o svim aspektima njihove bolesti i mogućim načinima liječenja. Kod bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega (KZB) u donošenju odluke o odabiru metode liječenja, uz medicinsko osoblje, trebao bi sudjelovati i dobro informirani bolesnik.

U želji da se bolesnicima osigura pravovremeni i odgovarajući pristup informacijama, stručnjaci koji sačinjavaju Savjetodavno tijelo ERBP-a (European Renal Best Practice Advisory Bord), kreirali su nove preporuke za edukaciju bolesnika o odabiru metode liječenja. Za provođenje takvog programa edukacije potrebno je zadovoljiti određene uvjete. Svi centri koji provode nadomjesno liječenje bubrežne funkcije trebali bi samostalno, ili u suradnji s drugim centrima, omogućiti bolesnicima provođenje odabranog načina liječenja. Uspoređujući obje metode dijaliznog liječenja, peritonejsku dijalizu (PD) i hemodijalizu (HD), nema čvrstih kliničkih pokazatelja koji bi, uzimajući u obzir sve aspekte liječenja, dali apsolutnu prednost jednoj metodi. Međutim, mnoge studije potvrđuju da je stopa preživljavanja bolesnika na peritonejskoj dijalizi bolja u odnosu na hemodijalizu u početnim godinama liječenja. Stoga Savjetodavno tijelo ERBP-a podupire peritonejsku dijalizu kao metodu s kojom bi bolesnici trebali započeti svoje liječenje, uz mogućnost pravovremenog prijelaza na ostale metode liječenja. Vodeći računa o novim preporukama, stanja i bolesti kao što su fizička ili psihička nesposobnost za provođenje PD-a, starija dob, teško prihvaćanje liječenja, debljina, kongestivno zatajenje srca, policistična bolest bubrega, divertikuloza, abdominalne hernije, portalna hipertenzija i transplantacija jetre, ne bi se smjeli smatrati kontraindikacijom za provođenje peritonejske dijalize.

**Zaključak:** Pravovremena edukacija bolesnika i njihovih obitelji, kao i mogućnost provođenja svih metoda dijaliznog liječenja u centru, ključni su čimbenici uspješnog liječenja bolesnika s KZB-om. Na taj se način bolesnici pripremaju za aktivne i odgovorne sudionike u svom liječenju. Da ovakav pristup edukaciji bolesnika postane zlatni standard i u našim bolnicama, cilj je kojem bi trebali težiti zdravstveni djelatnici koji sudjeluju u liječenju bolesnika s KZB-om.

## MST-9

### INKAPSULIRAJUĆA PERITONEJSKA SKLEROZA- KOMPLIKACIJA PERITONEJSKE DIJALIZE

*Nadica Bednjanec, Ljiljana Peter*

*Zavod za nefrologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KB Merkur, Zagreb*

**Uvod:** Inkapsulirajuća peritonejska skleroza (EPS) je vrlo rijetka i potencionalno smrtonosna komplikacija liječenja peritonejskom dijalizom. Karakterizirana je difuznim zadebljanjem i sklerozom peritonejske membrane koje dovodi do smanjenja ultrafiltracije i ugrožavanja motiliteta i funkcije crijeva. Na temelju retrospektivnih studija utvrđena je pojavnost EPS u rasponu od 0,5 do 3,3%.

Brojni rizični faktori su povezani sa razvojem EPS u bolesnika liječenih peritonejskom dijalizom. Najznačajniji faktor rizika je trajanje liječenja peritonejskom dijalizom.

Istraživanja su pokazala progresivno povećanje incidencije EPS što je PD duže trajala, osobito nakon 5 i više godina. Mogući uzroci su i opetovane epizode peritonitisa i izloženost peritoneuma hipertoničnim bioinkompatibilnim otopinama. Kawanishi izvještava da 68% bolesnika razvija EPS nakon prestanka PD.

Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike i laboratorijskih nalaza. EPS započinje sa nejasnom, nespecifičnom kliničkom slikom gubitka apetita, mučninom, gubitkom težine, ascitesom, promjenama u defekaciji. Napredovanjem upalne faze do razvoja fibroze uzrokuje pojavu znakova i simptoma ileusa. Može doći do pojave hematoperitoneuma, ponavljajućih epizoda sterilnih peritonitisa i gubitka ultrafiltracije. CRP je često povišen, a razvija se anemije i hipoalbuminemije. Zlatni standard za dijagnozu EPS je izravna vizualizacija peritonejske membrane. CT pregledom abdomena mogu se utvrditi kalcifikati, opstrukcija crijeva i zadebljanje peritonejske membrane.

Liječenje uključuje prekid PD, primjenu protuupalnih i imunosupresivnih lijekova, upotrebu Tamoxifena. Premda je dobar prehrabeni suport važan u svim fazama EPS on može biti od presudne važnosti kada gastrointestinalni simptomi postanu sveprisutni. Ponekad je potrebno uključiti totalnu parenteralnu prehranu. Oko 50% bolesnika ne reagira na propisanu terapiju te je potrebno učiniti enterolizu.

**Zaključak:** Unatoč poboljšanju liječenja EPS još uvijek nije pronađen uspješan način vraćanja peritonealnog integriteta. Stoga je prevencija u liječenju EPS od najveće važnosti. Pružanje adekvatne informacije o rizicima i potencijalnim ranim znacima razvoja bolesti može dovesti do ranijeg otkrivanja ove bolesti. Nije potrebno posebno naglašavati koliko je upravo u tome dijelu važna uloga medicinske sestre.

## MST-10

### TRANSPLANTACIJA BUBREGA KAO NAJBOLJA METODA NADOMJEŠTANJA BUBREŽNE FUNKCIJE – PRIKAZ SLUČAJA

*Bosiljka Devčić, Sanjin Rački*

*Zavod za nefrologiju i dijalizu, KBC Rijeka*

**Uvod:** U sveobuhvatnoj nefrološkoj skrbi bolesnika postupcima nadomještanja bubrežne funkcije, transplantacija bubrega predstavlja najuspješniju metodu liječenja. Ona bolesnicima daje mogućnost bolje kvalitete života i dulje preživljavanje u odnosu na dijalizu. Odabir metode dijalize prije transplantacije također ima svoj značaj. Obje metode, hemodijaliza i peritonejska dijaliza, imaju svoje prednosti i nedostatke. Stoga je nužan individualan odabir bolesnika u suradnji sa liječnicima i medicinskim sestrama/tehničarima u postupku predijalizne edukacije.

**Prikaz bolesnice:** U ovom radu prikazujemo slučaj bolesnice koja je uspješno transplantirana, a prethodno liječena peritonejskom dijalizom. 55- godišnja bolesnica zaprimljena je. kao hitan slučaj zbog neregulirane arterijske hipertenzije, glavobolje i bubrežnog zatajivanja nejasne etiologije.

Bolesnica nije prihvatila preporuke za liječenje peritonejskom dijalizom kao prvom metodom izbora navodeći otežane uvjete stanovanja u zajedničkom domaćinstvu. Poštujući pravo na izbor metode liječenja bolesnici je konstruirana AV fistula na desnoj podlaktici., međutim ista je idućeg dana prestala funkcionirati, a revizija je također bila neuspješna.

Nakon provedene predijalizne edukacije promijenila je stav i prihvatila peritonejsku dijalizu kao metodu izbora. Kod bolesnice se započela priprema i plan za liječenje peritonejskom dijalizom (CAPD). Tijekom boravka i priprema za početak odabrane metode liječenja, započeta je i obrada za transplantaciju bubrega. Bolesnica je otpuštena do planirane implantacije PD katetera.

Nakon preoperativne pripreme, bolesnici je u slijedećem boravku implantiran kateter za peritonejsku dijalizu, klasičnim kirurškim zahvatom u općoj anesteziji.

Bolesnica je ponovo hospitalizirana mjesec dana kasnije i odmah po dolasku započeto je liječenje peritonejskom dijalizom. Educirana je za samostalno liječenje ambulatornom peritonejskom dijalizom (CAPD). Tijekom boravka i edukacije nastavljena je i završena obrada za uvrštenje na listu čekanja za transplantaciju bubrega od umrle osobe.

Bolesnica je nastavila ambulantne kontrole prema predviđenom rasporedu. Izlazno mjesto peritonejskog katetera bilo je uredno bez znakova infekcije.

Četiri mjeseca kasnije, bolesnica je pozvana kao potencijalni primatelj bubrežnog presatka. Prihvaćena je kao primatelj i učinjena je transplantacija bubrega samo sedam mjeseci od prvog dijagnosticiranja bubrežne bolesti. Transplantacija bubrega je najbolja metoda liječenja bolesnika u terminalnom stadiju kronične bolesti bubrega. Transplantacijom se postiže maksimalna medicinska, osobna i socijalna rehabilitacija bolesnika.

## **MST-11**

### **PREHRANA BUBREŽNIH BOLESNIKA**

*Andrea Miličić, Mirjana Maretić-Dumić*

*Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju, KBC Zagreb*

**Uvod:** Kronična bubrežna bolest u svojem terminalnom stadiju gotovo uvijek završava potrebom nadomještanja bubrežna funkcije.

**Cilj:** U preterminalnoj fazi, kako se približava bolesnikovo vrijeme za dijalizu, potreban je aktivan pristup medicinskog osoblja. Osobu treba pripremiti i educirati, ne samo o postupku dijalize, nego i o nužnosti prilagodbe i mijenjanja životnih navika. Najbolji rezultati se postižu kada pacijent dolazi na prvu dijalizu spreman i informiran. U završnom stadiju bubrežne bolesti, zbog nakupljanja produkata metabolizma, bolesnikov apetit slabi, javlja se mučnina povraćanje, a zbog slabije diureze, često su opterećeni viškom tekućine. Iako se većina najgorih tegoba otklanja već nakon nekoliko postupaka dijalize, a bolesnik osjeti trenutno olakšanje, za buduće održavanje i postizanje ravnoteže potrebna je suradnja pacijent- liječnik –medicinska sestra.

Bolesnicima na hemodijalizi najveći problem predstavlja preveliko uzimanje tekućine, soli i kalija, ali i nerazmjer kalcija i fosfora, na koji također mogu sami utjecati pravilnom prehranom.

Zadaća je medicinskog osoblja kontinuirano upozoravati pacijenta na disbalans težine, unos tekućine i oligonutrijenta iz hrane. Također, bolesniku je potrebno pružiti i konkretne informacije, koje su namirnice bogate kalijem, gdje se skriva najviše fosfora, kako tekućina nije samo ona koju popijemo iz čaše.

**Zaključak:** Uložen trud svih uključenih u pacijentovu skrb rezultirati će dobrom dijalizom, a ona je zalag oporavka bolesnika, manje broja komplikacija te dužeg aktivnog života.

## **MST-12**

### **PREHRANA BOLESNIKA NA HEMODIJALIZI- UPUĆENOST BOLESNIKA**

*Valentina Štvanek, Danijel Pripeljaš*

*Vita – poliklinika za internu medicinu-dijalizu, Fresenius Medical Care*

**Uvod:** Pravilna prehrana bolesnika na hemodijalizi bitan je čimbenik u liječenju i održavanju što aktivnijeg života! Sama spoznaja bolesnika da će se morati doživotno liječiti hemodijalizom ili eventualno čekati transplantaciju bubrega, izaziva kod bolesnika frustriranost što ponekad rezultira nepridržavanjem pravilnog režima prehrane.

**Cilj:** U istraživanju bio je cilj utvrditi razinu informiranosti samih bolesnika o važnosti pravilne prehrane i liječenja na hemodijalizi.



Metode :Provedeno je istraživanje tijekom 2012. na bolesnicima koji se liječe hemodijalizom u našem centru. Pokazalo se da je svim bolesnicima prije samog početka liječenja objašnjeno kakvog će se režima prehrane morati pridržavati.

**Zaključak:** Dužnost medicinskih sestara/tehničara i ostalih zdravstvenih djelatnika jest pravilna edukacija pacijenata kako bi se što duže očuvalo zdravlje bolesnika i spriječio nastanak patoloških stanja i kroničnih bolesti povezanih s nepravilnom prehranom. Pravilnom prehranom i učinkovitim dijalizom postiže se najbolji oporavak bolesnika, ima manje komplikacija tijekom i nakon hemodijalize.

Relativno velika većina bolesnika dobro je educirana o prehrani u teorijskom segmentu, ali unatoč tome bolesnici se ne pridržavaju određenih ograničenja i specifičnosti u prehrani.

## MST-13

### ASPEKT SEKSUALNOG ZDRAVLJA KOD BOLESNIKA LIJEČENIH HEMODIJALIZOM

*Vesna Babić, Ljubica Plazibat, Berislav Poje, Suzana Vidrih*  
*Zavod za nefrologiju i dijalizu, KBC Rijeka*

Seksualno ponašanje i spolna orijentacija osobno je pravo svakog pojedinca, prirodna je pojava i potreba ljudi u svim životnim razdobljima i stanjima. Bolest je aspekt koji ponekad ograničava ovu potrebu zbog psiholoških ili fizičkih stanja ili njihovim udruživanjem. Postignuće i održavanje seksualnog zdravlja prema Maslovljevoj hijerarhiji motiva pripada fiziološkoj razini potreba u svrhu stimulacije. Zadovoljenje ove potrebe u pravilu je neodgodivo. Bubrežne bolesti mogu izazvati kombinaciju organskih i psiholoških čimbenika koji mogu utjecati na bolesnikov seksualni život utječući na razinu učestalosti ili kvalitete dotadašnjih navika. Problemi kroničnih bubrežnih bolesnika unutar seksualnog obrasca funkcioniranja su promijenjen seksualni obrazac i poremećaj spolne funkcije a prisutni su u oba spola bolesnika. Najčešći organski uzroci jesu hormonalni disbalans, visoke koncentracije uremičkih toksina, pridružene bolesti, promjene na krvnim žilama, bubrežna anemija, neuropatije, razina energije u liječenju hemodijalizom, terapija antihipertenzivima, dok su oni psihološki prirode neučinkovito sučeljavanje sa kroničnom bolešću i lifestyle ograničenjima, depresija, promijenjen obrazac self-imagea. Ova tema je za većinu bolesnika osjetljiva, te nerado o njoj progovaraju i traže savjet, iako negativno utječe na kvalitetu njihova života.

Cilj ovog rada je podsjetiti na zanemarene aspekte bolesnikovog života i funkcioniranja osim organskog koji je dominantno u prvom planu medicinske dijagnostike i skrbi.

Liječnici i osoblje koje provodi zdravstvenu skrb o kroničnim bubrežnim bolesnicima treba razviti svijest o postojanju ovih problema kod svojih bolesnika, potkrijepiti stručnim znanjem i pomoći im u njihovu rješavanju, te ove parametre uključiti u rutinsku procjenu ovih bolesnika. Holistički pristup liječenju osoba sa kroničnim bubrežnim oboljenjem i nadomjesnim oblicima terapije obavezan je u podizanju razine kvalitete života.

## MST-14

### VAŽNOST OGRANIČENJA UNOSA FOSFATA U REGULACIJI HIPERFOSFATEMIJE KOD BOLESNIKA NA HEMODIJALIZI

*Suzana Vidrih, Sanela Šiljegović, Berislav Poje*  
*Zavod za nefrologiju i dijalizu, KBC Rijeka*

**Uvod:** Bubrezi imaju ključnu ulogu u regulaciji mineralno-koštanog metabolizma. U kroničnom bubrežnom zatajenju promjene u mineralnom metabolizmu javljaju se u samim počecima bolesti, kada je glomerularna filtracija manja od 60 ml/min. Promjene su sve izraženije napredovanjem bubrežne bolesti. U kroničnoj bubrežnoj bolesti, poremećaji u mineralno-koštanom metabolizmu se manifestiraju: poremećajem jednog ili više laboratorijskih parametara uključujući kalcij, fosfor, PTH, vitamin D, promjenama u pregradnji kostiju, volumenu i rastu patoloških kalcifikacijama (najčešće krvnih žila). Prehrana i pravilno uzimanje terapije vezača fosfata su bitne mjere za održavanje adekvatnih vrijednosti serumskog kalcija i fosfora.

**Cilj:** Istaknuti važnost regulacije hiperfosfatemije prehranbenim navikama, te pravilnim uzimanjem terapije u bolesnika na kroničnom liječenju hemodijalizom.

**Metode:** Podatci su prikupljeni pomoću anonimnih anketa, a obrađeni su metodama opisne statistike.

**Retultati:** Ispitivanjem je obuhvaćeno 50 bolesnika na nadomjesnom liječenju hemodijalizom. 37 bolesnika (74%) je na kroničnom programu liječenja hemodijalizom do 5 godina, dok je 13 bolesnika (28%) duže od 5 godina. Odgovori vezani za prehrambene navike pokazuju da 26 bolesnika odnosno 56% svakodnevno konzumira mliječne proizvode, 12 bolesnika (24%) više konzumira bijelu ribu, dok 15 bolesnika (33%) u prehrani više preferira puretinu te kruh od cijelovitog zrna žitarica. Više od polovine ispitanika (54%) uzima terapiju za smanjenje serumskog fosfora (vezače fosfata) na neadekvatan način odnosno prije ili poslije jela.

**Zaključak:** Ispitivanje pokazuje da bolesnici nisu dobili dovoljnu količinu smjernica o svojoj bolesti i da je njihovo znanje nedostatno. Dakle, potrebno je provoditi temeljitu i organiziranu edukaciju bolesnika uz pomoć medicinskog osoblja, edukativnog tiskanog materijala te elektroničkih medija.

## MST-15

### POBOLJŠANJE PREVENTIVNIH MJERA U SPRJEČAVANJU INTRAHOSPITALNIH INFEKCIJA

*Marina Colić, Suzana Vidrih, Stevan Dokić  
Zavod za nefrologiju i dijalizu, KBC Rijeka*

**Uvod:** Infekcije su najčešće komplikacije u bolesnika na liječenju hemodijalizom. Bakterijemije vezane uz krvožilni pristup na prvom su mjestu po učestalosti bakterijskih infekcija te su drugi uzrok smrtnosti u dijaliznoj populaciji. Rizik bakterijemije najviši je u bolesnika koji imaju centralni venski kateter i linearno se povećava s duljinom trajanja katetera. Osim bolesnika jedan od mogućih izvora infekcije može biti i nazočnost bakterija u vestibulumu nosa, u bolničkog osoblja koje rukuje s centralnim venskim kateterima.

**Cilj:** Ispitati kliconoštvo u vestibulumu nosa, u bolničkog osoblja na Zavodu za nefrologiju i dijalizu te izvršiti dekolonizaciju u slučaju pozitivnog nalaza.

**Ispitanici i metode:** Bris vestibuluma nosa uzet je u 101 djelatnika Zavoda za nefrologiju i dijalizu u siječnju 2012. godine te je u slučaju pozitivnog nalaza ponovljen nakon 3 i 6 mjeseci po provedenoj antimikrobnoj terapiji. Dobiveni podaci obrađeni su opisnom statistikom.

**Rezultati:** Pozitivan nalaz bio je kod 15 (14,9 %) djelatnika. U 13 uzoraka izoliran je meticilin senzitivni *Staphylococcus aureus* (MSSA), 1 uzorak *Streptococcus pneumoniae* te je u 1 uzorku nađen *Proteus Mirabilis*. MSSA je izoliran u 12 medicinskih sestara/tehničara, 1 pomoćne djelatnice i 1 spremačice. Kod osoblja s pozitivnim brisom na MSSA provedena je dekolonizacija upotrebom Mupirocin masti, u djelatnice sa *Streptococcus pneumoniae* provedena je peroralna antibiotska terapija dok je djelatnica u koje je izoliran *Proteus Mirabilis* napustila naša radilišta. Kontrolni brisevi nakon 3 mjeseca po provedenoj dekolonizaciji bili su sterilni u 6 (46%) djelatnika, a ponovni nalaz MSSA u 7 (56%) djelatnika. Postupak je ponovljen. Na drugoj kontroli koja je bila ponovno za tri mjeseca, od 7 djelatnika 3 su i dalje imala pozitivan bris na MSSA.

**Zaključak:** Kliconoštvo u vestibulumu nosa bilo je prisutno u 14,9% djelatnika našeg zavoda. Provedena dekolonizacija bila je uspješna u 78,6% slučajeva čime smo smanjili rizik bakterijemije u bolesnika s centralnim venskim kateterima.

## MST-16

### CENTAR ZDRAVSTVENE NJEGE, KOMPLEMENT U KULTURI SIGURNOSTI PACIJENTA

*Branka Lučić, Morana Magaš, Nives Barać, Marija Bukvić, Zvezdana Haramija Debeljuh, Suzana Kalanj  
KBC Rijeka*

Sigurna, učinkovita isporuka skrbi bolesniku zahtijeva zdravstvene djelatnike koji razumiju složenost zdravstvenog sustava, granice ljudskog faktora, sigurnosna načela. To su ujedno obilježja visoke pouzdanosti organizacije, te izvor kulture sigurnosti pacijenta. Cjelovit pristup bolesniku zahtijeva od medicinskih sestara i tehničara implementaciju mnoštva komponenti u dnevnom procesu rada. Uz osnovni, svakodnevni rad moraju težiti zadovoljenju najviših standarda koje postavlja današnji komparativni i korektivni sustav. Centar zdravstvene njege, kao središte upravljanja rizicima, u svojem radu je kompletno posvećen upravo tim ciljevima. Objedinjavanjem komponenti Centra zdravstvene njege, radna sinergija je usmjerena na postizanje zadanih visokih standarda, imajući u vidu pomoć osoblja koje je u direktnom

kontakta s pacijentima. Ovako posložene komponente su neophodne za izradu sigurnog okruženja i visokokompetentnih djelatnika za primjenu zdravstvene zaštite 21. stoljeća. Jedino je upornim radom i usvajanjem novih znanja i metoda moguće uhvatiti korak s vremenom.

## **MST-17**

### **TERAPIJA ERITROPOETINOM U LIJEČENJU BOLESNIKA NA PROGRAMU KRONIČNE HEMODIJALIZE - DA LI POSTOJI ZNAČAJNI UTJECAJ NA VRIJEDNOST HEMOGLOBINA S OBZIROM NA NAČIN PRIMJENE LIJEKA INTRAVENSKI ILI SUBKUTANO**

*Marina Šimunić, Slavko Rožanković*

*Odsjek za dijalizu, Odsjek za interne bolesti, Opća bolnica „Dr. Ivo Pedišić” Sisak*

**Uvod:** Bubrežna anemija nastaje kao posljedica kronične bubrežne bolesti, javlja se u ranijim stadijima bubrežne bolesti i pogoršava se s napretkom bolesti. Čimbenici koji utječu na nastanak anemije su prisutnost čimbenika koji otežavaju eritropoezu, skraćeni vijek eritrocita, sklonost krvarenjima, manjak željeza, vitamina B12 i folne kiseline. Primarni i najvažniji etiološki čimbenik nastanka anemije je nedovoljno stvaranje eritropoetina. Eritropoetin je endogeni proteinski hormon kojeg luče peritubularne stanice u kori bubrega važan za normalnu proliferaciju, diferencijaciju i sazrijevanje eritrocita. U liječenju anemije kroničnih bubrežnih bolesnika primjenjujemo humani rekombinirani eritropoetin u intravenoznom ili subkutanom obliku u nedostatku endogenog eritropoetina.

**Cilj:** Utvrditi da li postoji značajna razlika u primjeni intravenoznih i subkutanih injekcija lijekova koji stimuliraju eritropoezu (LSE) na vrijednosti hemoglobina.

**Metode:** Istraživanje je provedeno od siječnja do lipnja 2012. godine i obuhvatilo je 20 bolesnika. Praćenjem bolesnika, uvidom u medicinsku i sestrinsku dokumentaciju došli smo do sljedećih rezultata.

**Rezultati:** Ispitanici su bili životne dobi između 49 – 80 godina. U kontroliranoj skupini bilo je 14 muškaraca i 6 žena. 4(20%) bolesnika je primalo Eprex, 12(60%) bolesnika NeoRecormon i 4(20%) bolesnika Mirceru. Kao preduvjet za liječenje LSE pripravcima kod svih bolesnika primijenjeni su intravenoski pripravci željeza.

**Zaključak:** Provedenim istraživanjem ustanovljeno je da kod kontrolnih skupina nema značajne razlike u intravenoznom i subkutanom davanju injekcija LSE na vrijednosti hemoglobina. Liječenje anemije treba započeti u predijaliznoj fazi i nastaviti tijekom nadomještanja bubrežne funkcije hemodijalizom. Uvođenje eritropoetina u terapijsku praksu pridonijelo je znatnom smanjenju poboljšanja i smrtnosti, poboljšanju kognitivnih funkcija, kvalitete života i radnoj sposobnosti bolesnika. Provedenim istraživanjem na malom broju bolesnika primjenom Mircere, NeoRecormona i Eprexa nije ustanovljeno da postoji značajna razlika u davanju intravenoznih i subkutanih injekcija. Potrebno je pravovremeno započeti terapiju LSE i pripravcima željeza, održavati optimalne vrijednosti hemoglobina te individualno prilagoditi terapiju bolesniku.

## **MST-18**

### **IZAZOVI SESTRINSKE SKRBI U BRIZI ZA BOLESNIKA NA HEMODIJALIZI: MEDICINSKA TEHNOLOGIJA I SESTRINSKA SKRB**

*Marija Gilja*

*Poliklinika Sveti Duh II, Zagreb*

Bolesnici na hemodijalizu (HD) dolaze tri puta tjedno i za većinu njih to je doživotno rješenje.

Monotonija dijaliznog režima, provođenje strogih pravila prehrane, ograničenje unosa tekućine, uzimanje velikog broja lijekova, promijenjeni obiteljski odnosi rezultiraju psihološkim, socijalnim i društvenim odgovorima

„Zarobljenost tehnologijom“ jedno je od obilježja medicinskih sestara koje pružaju skrb u odjelima za hemodijalizu.

Bevan (1998.) sugerira da je sestra okružena ili zarobljena tehnologijom ( “enframed”) - bez tehnologije se ne može pružiti skrb na hemodijalizi.

Usredotočenost liječnika na liječenje bubrežne bolesti dijalizom te fokusiranje medicinskih sestara na rad sa uređajima samo su neki od čimbenika koji utječu na skrb usmjerenu bolesniku.

Medicinske sestre su zdravstveni profesionalci koji su u najboljoj poziciji pružiti podršku bolesnicima sa hemodijalizi.

Medicinske sestre moraju biti sigurne u svoju ulogu, razmotriti svoju sadašnju praksu i pronaći način kako usmjeriti svoju skrb na bolesnika.

Pacijent mora biti u središtu sestrinskog rada u hemodijalizi.

## MST-19

### UČESTALOST INFEKCIJA KOD BOLESNIKA SA CENTRALNIM VENSKIM KATETERIMA KOJI SU NA KRONIČNOM PROGRAMU HEMODIJALIZE

*Brankica Ivičinec*

*Odsjek za dijalizu, Odjel za interne bolesti, Opća bolnica „Dr. Ivo Pedišić” Sisak*

**Uvod:** Primjena centralnog venskog katetera (CVK) koristi se kao privremeni ili trajni pristup kod kronične renalne insuficijencije, koja zahtijeva liječenje hemodijalizom. Endovenozni kateteri omogućavaju prijeko potrebni krvožilni pristup, a njihova primjena nosi rizik od lokalnih i sustavnih infektivnih komplikacija.

**Cilj:** Utvrditi učestalost infekcija kod bolesnika na hemodijalizi koji za krvožilni pristup imaju centralni venski kateter, te utvrditi postoji li značajna razlika broja infekcija u odnosu na način pokrivenosti izlazišta katetera te korištenja antikoagulansa u krakove katetera.

**Metode:** Istraživanje je provedeno u periodu od 1.11.201. do 1.5.2012. godine. U istraživanje su uključeni svi bolesnici u našem dijaliznom centru koji su kao krvožilni pristup imali CVK, a na kroničnom su programu hemodijalize. Podatci su prikupljeni iz medicinske i sestrinske dokumentacije i analizirani su po dobu, spolu, vrsti i mjestu postavljanja katetera, načinu pokrivenosti izlazišta i antikoagulansu u krakovima, te su prikazani uzročnici infekcija.

**Rezultati:** U vremenskom razdoblju od šest mjeseci obrađeno je ukupno 56 bolesnika (34 muškarac i 22 žena). Od kojih je 5 bolesnika (9%) imalo znakove kateter infekcija. Svi bolesnici sa infekcijom su bili muškarci. U tom vremenu učinjeno je 3022 postupaka kronične hemodijalize. Četiri bolesnika imali su pokriveno izlazište katetera, a jedan bolesnik otkriveno izlazište.

**Zaključak:** Prema našem iskustvu učestalost infekcija je veća kod bolesnika koji su imali pokriveno izlazište katetera, a nije uočena značajna razlika kod korištenja različitih antikoagulansa iniciranih u krakove.

## MST-20

### VAŽNOST SESTRINSKIH INTERVENCIJA KOD BOLESNIKA SA IZRAŽENOM DISPNEJOM LIJEČENIH HEMODIJALIZOM

*Barbara Madžar, Bosiljka Devčić, Suzana Vidrih*

*Zavod za nefrologiju i dijalizu; KBC Rijeka*

**Uvod:** Dispneja je sinonim za subjektivan osjećaj otežanog disanja ili nedostatka zraka. Najčešće je simptom organskih oboljenja, ali često pojačana psihičkom nestabilnošću. Dugogodišnjim radom sa pacijentima koji se liječe postupkom hemodijalize primjećena je velik broj pacijenata koji pomoću potražuje upravo zbog problema sa disanjem. Najčešće se javlja kao posljedica pretjeranog unosa tekućine međutim nisu isključeni niti drugi uzroci otežanog disanja kod pacijenata sa kroničnim bubrežnim zatajenjem V stupnja.

**Cilj:** Važnost sestrinskih intervencija kod pacijenata sa izraženom dispnejom tijekom postupka hemodijalize.

**Metode:** U periodu od 1. siječnja 2012. - 1. lipnja 2012. godine na Odjelu za dijalizu i transplantaciju, KBC Rijeka učinjena su 869 tretmana hemodijalize u hospitaliziranih pacijenata, te onih koji su došli na prvi ili pak vanredni postupak hemodijalize. Praćenjem bolesnika, uvidom u medicinsku i sestrinsku dokumentaciju (zapisnik o vođenju hemodijalize) te uzimanjem sestrinske anamneze došli smo do sljedećih rezultata.

**Rezultati:** Ispitanici su bili prosječne životne dobi 59 god. (42-76 god.) Od ukupnog broja pacijenata, njih čak 92 (10.58%) imalo je izražene simptome otežanog disanja. Bez obzira na uzrok dispneje sve intervencije provedene su s ciljem uklanjanja ili smanjenja simptoma otežanog disanja. Plan zdravstvene njege izrađen je po PES modelu tj. P-problem, E-etijologija, S-simptomi te su iz njega dobivene pravovaljane intervencije. Evaluacijom provedenih planova dobili smo rezultate koji nam ukazuju na ispravno provedene intervencije i postignute kratkoročne ciljeve. Kod 7.6% pacijenata ciljevi su samo djelomično postignuti, što znači da su zahtjevali preinaku planova zdravstvene njege te njihovu ponovnu provedbu.

**Zaključak:** Prema našim iskustvima dispneja predstavlja velik problem za pacijenta koji se s njom suočava. Učestalije su kod starije populacije. Opetovani slučajevi dispneje pojačavaju osjećaj straha i smrti od gušenja, te time otežavaju pacijentovo već narušeno zdravstveno stanje. Korektan pristup takvim pacijentima, u smislu dobro provedenih sestrinskih intervencija, dovesti će do njihovog osjećaja sigurnosti tijekom postupka hemodijalize, manjeg broja hospitalizacija te bolje kvalitete života.



## MST-21

### ANEMIJA U SVEZI S OSTATNOM KRVI U IZVANTJELESNOM OPTOKU KOD BOLESNIKA LIJEČENIH HEMODIJALIZOM – NAČIN OTPAJANJA, FIZIOLOŠKA OTOPINA ILI ZRAK

*Nataša Graho, Slavko Rožanković*

*Odsjek za dijalizu, Odjel za interne bolesti, Opća bolnica „Dr. Ivo Pedišić” Sisak*

**Uvod:** Anemija je jedna od vrlo važnih i čestih komplikacija u kroničnom bubrežnom zatajenju. Tri su glavna patofiziološka mehanizma (uzroka) nastanka anemije u kroničnom bubrežnom zatajenju, nedovoljno stvaranje eritropoetina, prisutnost inhibitora eritropoeze, skraćeni vijek eritrocita i sklonost krvarenjima. Ostali čimbenici su: nedostatak važnih nutrijenata za eritropoezu: folne kiseline, vitamina B12 i željeza; hemoliza (raspadanje) eritrocita koja može biti uzrokovana npr. lijekovima i pojačanom aktivnošću slezene i dijalizni postupak koji sam po sebi dovodi do gubitka krvi (uvijek u sustavu kojim se vrši dijaliza zaostane malo krvi, jer ju je nemoguće kompletno isprati). U ovom radu prikazati ćemo utjecaj dijaliznog postupka na anemiju.

**Cilj:** Na temelju prikupljenih podataka dokazati metodu otpajanja bolesnika na hemodijalizi koja omogućuje najveću sigurnost za bolesnika.

**Metode:** Istraživanje je provedeno na grupi od 20 bolesnika i nastojali smo ispitati na koji način i koliki je utjecaj pravilnog otpajanja bolesnika na anemiju. 10 bolesnika otpajalo se fiziološkom otopinom u volumenu od 500ml, a 10 bolesnika otpajali smo zrakom.

**Rezultati:** Analizom pojedinačnih otpajanja pokazalo se da upotreba fiziološke otopine povećava sigurnost bolesnika, smanjuje rizik od zračne embolije, ne ukazuje na pad vrijednosti hemoglobina povezano s dijaliznim postupkom i pravilnim izračunom planirane ultrafiltracije volumno ne opterećuje bolesnika.

**Zaključak:** Možemo zaključiti da medicinska sestra/tehničar ima veliki utjecaj na nepotrebni gubitak krvi tijekom dijaliznog postupka i time smanjuje potrebu za povećanom nadomjesnom terapijom lijekovima koji stimuliraju eritropoezu.

## MST-22

### NADOMJEŠTANJE BUBREŽNE FUNKCIJE KONTINUIRANOM HEMODIJALIZOM I PLAZMAFEREZOM U DIJETE S HEMOLITIČKO UREMIJSKIM SINDROMOM - PRIKAZ SLUČAJA

*Bosiljka Devčić, Lidija Orlić, Sanjin Rački*

*Zavod za nefrologiju i dijalizu, KBC Rijeka*

**Uvod:** U ovom radu prikazati ćemo slučaj četvorogodišnje djevojčice u akutnom bubrežnom zatajenju u sklopu hemolitičko uremijskog sindroma (HUS) koja je liječena kontinuiranom veno-venskom hemodijalizom (CVVHD) i plazmaferezama (PF).

**Prikaz bolesnice:** Bolesnica je zbog učestalih proljevastih stolica i bolova u abdomenu bila hospitalizirana u OB Pula. Pogoršanjem stanja i sumnjom na akutni abdomen premještena je na Kliniku za pedijatriju, Kirurški odjel KBC-a Rijeka, gdje je učinjena apendektomija. Drugog dana boravka dolazi do pogoršanja općega stanja bolesnice, a učinjeni laboratorijski nalazi govore u prilog HUS-a. Dijete je premješteno u Jedinicu intenzivnog liječenja Klinike za pedijatriju, gdje je ubrzo po dolasku započeto liječenje CVVHD metodom. Pri prijemu u Jedinicu intenzivnog liječenja (JIL) pedijatrijske klinike bolesnica je bila u višeorganskom zatajenju, uključujući edem pluća, hemodinamski nestabilna, anurična. Na primjenjene mjere liječenja dijete se postepeno stabilizira, a na konzervativnu terapiju parametri HUS-a su i dalje bili prisutni te je bila potreba za liječenjem PF-om. Zbog nastavka liječenja, boljih uvjeta i organizacijskih mogućnosti dijete je premješteno na Kliniku za anesteziju i intenzivno liječenje.

Ukupno trajanje liječenja metodama CVVHD i PF iznosilo je 276 sati i zahtijevalo je stalnu prisutnost educiranih medicinskih sestara i tehničara. U tom vremenu učinjene su 10 PF sa svježje, smrznutom plazmom u ukupnoj količini od 9370 ml. Prosječna izmjena plazme bila je 10 ml/min, prosječno trajanje od 90-120 minuta, prosječan protok krvi 100 ml/min (80-110 ml/min). Ukupno vrijeme trajanja CVVHD je bilo 259,3 sat. Pri tome je utrošeno 20 setova, 410 litara supstitucijske otopine (90 litara laktatne i 320 litara bikarbonatne otopine). Prosječan protok dijalizata bio je 800 ml/h (od 600-900 ml/h), a prosječan protok krvi bio je 90 ml/min (80-100 ml/min), prosječna ultrafiltracija iznosila je 100 ml/h (70-120 ml/h). Za heparinizaciju koristio se niskomolekularni heparin u malim dozama.

Bolesnica je nakon dva tjedna od početka liječenja oporavila bubrežnu funkciju, laboratorijski znakovi HUS-a su regredirali i više nije bilo potrebe za dijalitičkim liječenjem.

**Zaključak:** Liječenje bolesnika sa akutnim bubrežnim zatajenjem i/ili sistemskim multiorganskim zatajenjem je multidisciplinarno. Kontinuirana nadomjesna terapija je neosporno jedna od metoda kojom uspješno dugoročno možemo zamjeniti bubrežnu funkciju i kod hemodinamski nestabilnih bolesnika. Također indikacije za liječenje PF su češće. Potreba za kombiniranim nadomjesnim liječenjem kao što je to bio slučaj ove djevojčice sve više susrećemo u kliničkom radu.

## MST-23 BIOPSIJA BUBREGA

*Ljiljana Peter, Nadica Bednjanec, Ivana Novak*  
*Zavod za nefrologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KB Merkur, Zagreb*

**Uvod:** Perkutana biopsija bubrega je važan dijagnostički postupak kojim se uz mali postotak komplikacija može u kratkom vremenu dijagnosticirati i pravovremeno započeti liječenje. Biopsijom bubrega se analizira tkivo bubrega. Izvodi se na nativnom ili na transplantiranom bubregu, perkutano („preko kože“) pod kontrolom ultrazvuka u lokalnoj anesteziji. Kad je riječ o transplantiranom bubregu biopsija bubrega može biti indikacijska odnosno protokolarna. Koristi se automatski pištolj sa specijalnom iglom veličine 16-18 G, dužine 10-20cm. U KB Merkur biopsije bubrega se rade ambulantno te nakon 4 sata, ako su nalazi u redu, pacijenti idu kući uz savjet da se narednih 24 sata ne izlažu fizičkom naporu. Dijagnoza se postavlja na temelju nalaza svjetlosne, imunoflorescentne i elektronske mikroskopije. Za dobru dijagnozu potrebno je najmanje 10 glomerula.

Najčešće komplikacije biopsije su hematurija, perirenalni hematomi i arteriovenska fistula. Nekoliko dana (u dogovoru sa liječnikom) prije biopsije bubrega potrebno je prekinuti uzimanje antiokoagulacijske, antitrombolitičke ili antiagregacijske terapije. Od nalaza prije biopsije potrebno je imati vrijednosti kompletne krvne slike, protrombinskog vremena. Tijekom opservacije nakon biopsije potrebno je kontrolirati krvni tlak, puls, provjeriti mjesto punkcije, pratiti subjektivne simptome.

**Cilj:** Praćenjem perkutanih biopsija bubrega u našoj bolnici prikazati važnost brze dijagnostike uz mali broj komplikacija.

**Metode:** Istraživanje je provedeno u KB Merkur u razdoblju od 03.01.2011. do 25.07.2012. god. ukupno je učinjeno 496 biopsija bubrega u 229 bolesnika.

**Rezultati:** Spol ispitanika: 155 (67,6%) muškaraca i 74 (32,3%) žena. Prosječna starost bolesnika je bila 50.02 god., najmlađi bolesnik bio je star 16, a najstariji 83 godine. 390 (78,6%) biopsija bubrega napravljene su transplantiranim bolesnicima, a 106 (21,3%) biopsija nativnih bubrega. Prosječan pad hemoglobina u krvi nakon biopsije bio je  $6.29 \pm 4.69\%$  (0-22).

**Zaključak:** Biopsija bubrega je standard u dokazivanju bolesti bubrega. Pomaže u dijagnosticiranju, liječenju i praćenju bolesnika te prevenciji nastajanja kroničnih oštećenja i potrebe za započinjanjem bubrežne nadomjesne terapije.

---

## POPIS AUTORA / AUTOR INDEX

### A

Altabas K, PD-1 PD-10  
Anton Maričić1, PT-6

### B

Babić V, MST-13  
Balen B, O-5 PT-8 PT-9  
Balenović D, PN-1 PN-3  
Balić R, MST-5  
Banićević M, MST-3  
Banjeglav J, S-22  
Baotić I, PN-1  
Bašić Jukić N, O-6 O-8 O-9 O-11 PD-2 PD-3 PD-9  
PT-2 PT-3 PT-4 S-12 S-14 S-16 S-17  
MST-5  
Bednjanec N, MST-9 MST-23  
Bjorn D, PD-10  
Blagaj V, S-21  
Blaslov K, S-17 S-21  
Brunetta Gavranic B, PD-3  
Brzak M, S-1  
Bubić I, O-2 PN-4 PN-5 PT-7 S-6 S-19  
Bubić-Filipi Lj, PT-3  
Bulum T, PN-2 PN-3

### C, Č, Ć

Cavrić G, PN-1 PN-3  
Celevska T, S-9  
Cicvarić T, PT-5  
Colić M, MST-15  
Crnić T, PT-8  
Crnogorac M, PD-11  
Ćelap I, PD-1  
Ćorić M, O-8  
Ćurković M, PT-8  
Čala S, O-1 S-3  
Črne N, PD-10

### D, Đ

Devčić B, MST-10 MST-20 MST-22  
Dokić S, MST-15  
Dorčić G, S-10  
Dušević-Santini D, O-10  
Dvornik Š, PD-8  
Đuherić K, S-21

### F

Ferenčić A, S-10  
Fišer A, MST-6  
Fučkar Ž, O-3 PT-6  
Fućak M, O-5 PT-9  
Furić Čunko V, O-8  
Fusić S, MST-1

### G

Galešić-Ljubanović D, O-7  
Gilić Šipicki L, O-10  
Gilja M, MST-1 MST-7 MST-18  
Gracin S, O-7  
Graho N, MST-21  
Grbić Pavlović P, O-10  
Gregorović D, S-20  
Gršković A, O-3  
Gulin M, S-2  
Gulin T, S-5  
Guštin D, O-7

### H

Halovanić G, MST-4  
Harhaj A, S-11  
Havranek Ž, S-8  
Horvat I, PN-1  
Horvat T, S-11  
Hudolin T, O-8

### I

Iskra B, PD-11  
Ivićinec B, MST-19

### J

Jakšić M, S-20  
Jeličić I, PD-6  
Jelić I, O-5 PN-5 S-8  
Josipović J, PD-5 PD-10 S-2 S-8  
Jurić I, O-9 O-11 PD-2 PD-9 PT-2  
Jurina A, PN-3

---

## K

Karmelić D, S-10  
Kasumović D, PN-3  
Kaštelan Ž, O-8  
Katalinić L, S-12  
Katalinić N, O-5 PT-8 PT-9  
Katičić D, PD-1 S-4  
Kavčić I, S-19  
Kekez T, O-9  
Kes P, O-6 O-8 O-9 O-11 PD-2 PD-3 PD-9 PD-11  
PT-2 PT-4  
Klarić D, O-10 PD-4 PD-11  
Klepo D, S-23  
Kljak M, MST-5  
Knotek M, O-7 PT-1 S-18  
Kocman B, O-7 PT-1  
Kostić L, S-8  
Kovačević J, S-3  
Kovačević-Vojtušek I, O-7 PT-1  
Kovačić V, PD-6  
Kurtović H, O-5  
Kurtović I, S-8

## L

Lanča N, S-7  
Leko N, PD-11  
Lončar M, S-19  
Lončarić K, S-7  
Lovčić V, PD-2 PD-11 S-8  
Lujić I, MST-4  
Luka Šantek I, PN-3  
Lukinac P, S-11 S-13  
Ljutić D, PD-6

## M

Madžar B, MST-20  
Maksimović B, O-7 PT-1  
Maleta I, O-2  
Mamula M, PT-5  
Maretić Dumić M, MST-5 MST-11  
Maričić A, O-3  
Marinac D, PD-5  
Markić D, O-3 PT-6  
Martinec I, S-18  
Mateljić M, MST-1 MST-7  
Maurović T, S-19  
Međimurec M, S-23  
Mesar I, O-6 PT-4  
Mesaroš Devčić I, PD-8  
Miculinić A, S-18  
Mihaljević D, S-11

Mihovilović K, O-7 PT-1  
Mijić M, O-5  
Mikolašević I, O-5 PN-5  
Miletić D, PT-5  
Miličić A, MST-11  
Milneršić J, MST-7  
Mioč T, S-7  
Mličević M, S-7  
Mujić A, O-5

## N

Nadarević T, S-6  
Nakić D, O-10  
Nikolac N, PD-1  
Nikšić M, S-9  
Novak I, MST-9  
Novak Ž, MST-8

## O

Oguić R, O-3  
Orlić L, O-2 O-5 PT-5 S-7 MST-22

## P

Pasini J, O-8 O-9  
Pavletić-Peršić M, O-2 S-21  
Pavlović D, PD-5 PD-7 PD-10 S-2 S-4 S-5  
Pažin M, S-4  
Peter Lj, MST-9 MST-23  
Petrić P, PD-11  
Plavšić I, PT-7  
Plazibat Lj, MST-13  
Počanić D, PN-1  
Poje B, MST-13 MST-14  
Predovan G, PD-4  
Pripeljaš D, MST-12  
Prkačin I, PN-1 PN-2 PN-3 PN-4

## R

Rački S, O-2 O-5 PD-8 PN-4 PN-5 PT-5 PT-6 PT-7  
S-8 MST-10 MST-22  
Radić J, PD-6  
Reichl M, S-5  
Rožanković S, PD-11 MST-17 MST-21  
Rubinić N, O-3



## S

Sabljar-Matovinović M, O-7  
Sladoje-Martinović B, O-2 O-3 O-5 PN-5  
Smokrović H, S-6  
Soldo F, S-1  
Sotošek S, O-3  
Stojanović I, S-21  
Strčić N, MST-6

## Š

Šain M, PD-6  
Šalomon K, S-9  
Šapina M, S-14  
Šefer S, PD-1  
Šemper A, S-6  
Šiljegović S, MST-14  
Šimundić AM, PD-1  
Šimunić M, MST-17  
Škegro D, PT-1  
Španjol J, O-3 PT-6  
Štalekar H, PT-5  
Štvanek V, MST-12

## T

Tenčić M, PD-7  
Tesija A, S-3  
Tkalec D, S-16  
Tomas V, S-9  
Tomić J, S-14  
Tomljanović I, PD-8

## V

Valenčić M, O-3  
Valenčić M, PT-6  
Večerina M, MST-2  
Vera Klarić<sup>2</sup>, O-10  
Vesna Lovčić<sup>4</sup> O-9  
Vidas Ž, O-7  
Vidić Ž, MST-4  
Vidrih S, S-19 MST-4 MST-13 MST-15  
MST-16 MST- 20  
Vinković M, S15  
Vitas L, MST-6  
Vrdoljak A, PT-3  
Vrkić N, S-1  
Vujičić B, S-9 S-10  
Vukić J, O-10  
Vukovac I, S15  
Vuksanović-Mikuličić S, O-2 O-5 PN-5

## Z

Zibar L, S-13 S-14 S15 S-20 S-22 S-23

## Ž

Živčić-Ćosić S, O-2 O-5 PT-5  
Žunec R, PT-9

## UPUTE AUTORIMA

Časopis ACTA MEDICA CROATICA objavljuje uvodne, izvorne radove, preglede, klinička zapažanja, osvrtne, primjere iz kontinuirane medicinske edukacije, sažetke radova s kongresa i simpozija, pisma uredništvu, prikaze knjiga i drugo. Objavljuje i tematske brojeve časopisa uz gost-urednika. Prihvatanje kategoriziranog članka obvezuje autora da isti članak ne smije objaviti na drugome mjestu bez dozvole Uredništva.

Upute autorima u skladu su s tekstem International Committee of Medical Journals of Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (N Engl J Med 1997; 336: 305-15).

### Oprema rukopisa

Članci i svi prilozi dostavljaju se na hrvatskom jeziku u tri istovjetna primjerka i na disketi u Wordu. Rad ne smije imati više od 20 stranica, tipkanih dvostrukim proredom (najviše 30 redaka na jednoj stranici). S obje strane teksta valja ostaviti bijeli rub širine 3,6 cm.

Izvorni radovi sadrže ove dijelove: uvod, cilj rada, metode rada, rezultati, rasprava i zaključci. Uvod je kratak i jasan prikaz problema, cilj sadrži kratak opis svrhe istraživanja. Metode se prikazuju tako da čitatelju omoguće ponavljanje opisana istraživanja. Poznate se metode ne opisuju, nego se navode izvorni literaturni podaci. Ako se navode lijekovi, rabe se njihova generička imena (u zagradi se može navesti njihovo tvorničko ime). Rezultate treba prikazati jasno i logički, a njihovu značajnost dokazati odgovarajućim statističkim metodama. U raspravi se tumače dobiveni rezultati i uspoređuju s postojećim spoznajama na tom području. Zaključci moraju odgovoriti postavljenom cilju rada.

Naslov rada, puna imena i prezimena autora, ustanova u kojoj je rad napravljen te adresa prvoga autora dostavljaju se na posebnom listu papira.

Sažetak na hrvatskom jeziku prilaže se u obimu od najviše 200 riječi na posebnom listu papira.

Prilog radu je i prošireni strukturirani sažetak (cilj, metode, rezultati, rasprava, zaključak) na engleskom jeziku (Summary) (500-600 riječi) uz naslov rada, inicijale imena i prezime autora te naziv ustanova na engleskom jeziku.

Ispod sažetka (i summary-ja) navode se ključne riječi koje su bitne za brzu identifikaciju i klasifikaciju sadržaja rada.

Tablice se prikazuju na posebnom listu papira. Moraju imati redni broj koji ih povezuje s tekstem i naslov. I svaka slika treba imati svoj redni broj prema redosljedu kojim se pojavljuje u tekstu i ime prvog autora rada. Opis slika (legenda) tiska se također na posebnom listu papira prema svom rednom broju. Fotografije se primaju crno-bijele na sjajnom papiru. Crteži se mogu izraditi tušem na bijelom papiru ili otisnuti na računalnom laserskom ili tintanom štampaču grafičkim tehnikama visoke rezolucije.

### Popis literature

Piše se na posebnom papiru s rednim brojevima prema redosljedu kojim se citat pojavljuje u tekstu. Literatura se citira prema dogovoru postignutom u Vancouveru, a za na-

slove časopisa treba rabiti kraticu navedenu u Index medicus.

Uz rad je obvezno priložiti izjavu o suglasnosti koautora o publiciranju rada te o nepostojanju sukoba interesa. *Članak u časopisu* (navedite sve autore ako ih je 6 ili manje; ako ih je 7 ili više, navedite prva tri i dodajte: i sur.:

Smerdelj M, Pećina M, Hašpl M. Surgical treatment of infected knee contracture after war injury. Acta Med Croatica 2000; 53: 151-5.

### Suplement časopisa

Djelmiš J, Ivanišević M, Mrzljak A. Sadržaj lipida u placenti trudnica oboljelih od dijabetesa. Acta Med Croatica 2001; 55 (Supl. 1): 47-9.

### Knjige i monografije

Mould RF. Introductory medical statistics. Turnbridge Wells: Pitman Medical, 1976.

Guluyer AY, ur. Health indicators. An international study for the European Science Foundation. Oxford: M. Robertson, 1983.

### Poglavlje u knjizi

Weinstein I, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. U: Sodeman WA, ur. Pathologic physiology: mechanism of disease. Philadelphia: WB Saunders, 1974, 457-72.

### Disertacija ili magistarski rad

Cigula M. Aktivnosti nekih enzima u humanom serumu kao pokazatelji apsorpcije žive (disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet, 1987, str. 127.

### Citiranje literature objavljene u elektroničkom formatu Web

Hoffman DI, St John's Wort. 1995; [4 stranice]. Dostupno na URL adresi: <http://www.healthy.net/library/books/hoffman/materiamedical/stjhns.htm>. Datum pristupa informaciji: 16. srpnja 1998.

Morse SS. Factors in the emergence of infectious disease. Emerg Infect Dis [elektronički časopis na internetu] 1995; [24 ekrana/stranice] Dostupno na URL adresi: <http://www.cdc/god/nsidoc/EID/eid.htm>. Datum pristupa informaciji 26. prosinca 1999. Knjiga na CD-ROM-u

The Oxford English dictionary [knjiga na CD-ROMu]. II. izdanje. New York, N. Y: Oxford University Press, 1992.

Gershon ES. Antisocial behavior. Arch Gen Psychiatry [časopis na CD-ROM-u]. 1995; 52: 900-1.

### Softver (program)

Epi Info [kompjutorski program]. Verzija 6. Atlanta, GA. Center for Disease Control and Prevention, 1994. Radovi se šalju na adresu Uredništva časopisa. Urednički odbor šalje prispjeli rad na anonimnu recenziju (dva recenzenta). Ako recenzent predlaže promjene ili dopune rada, kopija recenzije dostavlja se autoru radi konačne odluke i ispravka teksta. Autor dobiva probni otisak rada na korekturu.

Uredništvo ne mora radove objavljivati onim redom kojim pristižu.

Rukopisi se ne vraćaju.

---

## NOTES FOR CONTRIBUTORS

ACTA MEDICA CROATICA publishes leading articles/editorials, original articles, reviews, case reports, annotations, examples of continuing medical education, abstracts from congresses and symposia, letters to the Editor, book reviews and other contributions. Issues dedicated to a topic chosen by guest-editors are also published. All manuscripts should be written in Croatian. Acceptance of a categorized manuscript precludes its submission/ publication elsewhere.

### Manuscript preparation

All manuscripts should be submitted in Croatian in three hard copies and on diskette in Word. Original papers should not exceed 20 double space pages (maximum 30 lines *per page*).

Original papers should contain: Introduction, Objective(s), Methods, Results, Discussion and Conclusions. In the Introduction section, the issue should be clearly and concisely presented. In Objective(s), the aim of the study is briefly described. In the Methods section, the methodology, apparatus and procedures used in the study should be identified in sufficient detail to allow other workers to reproduce the results. Widely known methods need not be described but original references should be used. For drugs, generic names should be used (trade names can be mentioned in parentheses). Results should be clearly and logically presented, and their significance should be demonstrated by appropriate statistical methods. In Discussion the results obtained are discussed against the existing state of the art. Conclusions should correspond with the aim(s) set in the Objective(s).

The title, first and last name(s) of the author(s), institution(s) and address of the corresponding author should be submitted on a separate sheet of paper. Synopsis written in Croatian should contain maximum 200 words on a separate sheet of paper.

Typescript should contain extended structured [Objective(s), Methods, Results, Discussion, Conclusion(s)] abstract (500-600 words) with title of the manuscript, initials of authors' first name(s), full last name(s) and institution(s) in English.

Below the Abstract, key words that will assist indexers in cross indexing the article should be provided.

Each table is presented on a separate sheet. Number tables consecutively in the order of their first citation in the text and supply a brief title for each. The same applies to figure legends. On the back of each figure put the name of the first author, the figure number and the «top», preferably with a soft pencil. Black-and-white glossy photographs should be submitted. Drawings should be made by Indian ink on white paper or printed by laser or ink jet printer using high resolution graphic techniques.

References are submitted on separate pages in the numbered sequence following their mention in the text. References are cited according to the «Vancouver style» proposed by the International Committee of Medical Journals Editors (N Engl J Med 1991; 324: 421-8 and BMJ 1991; 302: 338-41). The titles of journals should be abbreviated according to Index Medicus.

The manuscript must be accompanied by a statement on all authors' agreement on paper publication as well as on nonexistence of conflict of interest. *Article in the journal* (if there are six or less authors, they should all be mentioned; if there are seven or more authors, the first three should be mentioned and the «*et al.*» should be added.

Example: Smerdelj M, Pećina M, Hašpl M. Surgical treatment of infected knee contracture after war injury. Acta Med Croatica 2000; 53: 151-5.

### Supplement

Djelmiš J, Ivanišević M, Mrzljak A. Sadržaj lipida u placenti trudnica oboljelih od dijabetesa. Acta Med Croatica 2001; 55 (Supl. 1): 47-9.

### Books and monographs

Mould RF. Introductory medical statistics. Turnbridge Wells: Pitman Medical, 1976.

Guluyer AY, ur. Health indicators. An international study for the European Science Foundation. Oxford: M. Robertson, 1983.

### Chapter (of a book)

Weinstein I, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. U: Sodeman WA, ur. Pathologic physiology: mechanism of disease. Philadelphia: WB Saunders, 1974, 457-72.

### Dissertation or MA Thesis

Cigula M. Aktivnosti nekih enzima u humanom serumu kao pokazatelji apsorpcije žive (disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet, 1987, str. 127.

### Citation of literature published in electronic format Web, Electronic journal, Book on CD-ROM, Journal on CD-ROM, Softver (program)

Examples done in Notes for Contributors in Croatian (preceding page).

Manuscripts should be sent to the Address of the Editorial Board. Upon the receipt, the manuscript is forwarded by Editorial Board for anonymous review (two reviewers). If changes or amendments of the manuscript are proposed by the reviewer(s), a copy of the reviewer's report is sent to the author for final correction of the text. Galley proofs are sent to the author for correction.

The Editorial Board is not obliged to publish the manuscripts in order of their receipt and acceptance. Manuscripts are not returned to the authors.

# acta medica croatica

Acta Med Croatica • Vol. 66 Suppl 2 • pp 1-140 Zagreb, October 2012  
The Journal of the Academy of Medical Sciences of Croatia

## Table of Contents

### Leading Article

- 1 Renal Replacement Therapy In Croatia  
*S. Rački, P. Kes, N. Bašić Jukić*

### Original Article

- 4 Posttransplantation Anemia 6 Months After Kidney Transplantation  
*J. Banjeglav, L. Zibar*
- 12 Impact Of Delayed Graft Function On Renal Function Six Months After Kidney Transplantation  
*P. Lukinac, L. Zibar*
- 17 Tunneled Catheter Infections In Patients On Hemodialysis - One Center Experience  
*S. Ajanović, H. Resić, N. Kukavica, A. Ćorić, F. Mašnić, A. Bećiragić*

### Professional Paper

- 22 End-stage Renal Disease In Elderly  
*P. Kes, N. Bašić Jukić, I. Jurić And B. Brunetta*
- 37 Glomerular Hyperfiltration And Diabetic Nephropathy  
*I. Prkačin, T. Bulum*

### Overview

- 42 Efficacy And Safety Of Cera In Anemia Correction In Predialysis Patients - Croatian Experience  
*I. Bubić, I. Prkačin, S. Rački*
- 47 Volume Assessment In The Acute Heart And Renal Failure  
*B. Vujičić, A. Ružić, L. Zaputović, S. Rački*

### Short Review

- 56 A Role Of Wnt In Kidney Development And Function  
*I. Mesar, P. Kes, N. Bašić Jukić*
- 59 Kidney Transplantation - A Successful Story Started 110 Years Ago  
*D. Markić, M. Valenčić, A. Maričić, J. Španjol, S. Rački, Ž. Fučkar*
- 64 Chronic Kidney Disease – Mineral And Bone Disorder: Why And How To Control Phosphate  
*D. Pavlović, D. Katičić, J. Josipović*

### Case Report

- 68 Patient Who Developed Heparin-induced Thrombocytopenia Type Ii After 24 Years On Hemodialysis  
*B. Brunetta Gavrančić, N. Bašić Jukić, P. Kes*
- 72 Peritoneal Dialysis In A Patient With Right Hemiparesis, Lupus Nephritis, Significant Insufficiency Of Arteries Of Aortic Arch And Celiac Disease: Case Report  
*K. Altabas, N. Črne, B. Dario Franjić, D. Pavlović, J. Josipović*
- 76 The Role Of Core Decompression For The Treatment Of Femoral Head Avascular Necrosis In Renal Transplant Recipients  
*S. Živčić-Čosić, H. Štalekar, M. Mamula, D. Miletić, L. Orlić, S. Rački, T. Cicvarić*
- 81 Long Term Survival Patient On Hemodialysis - Case Report  
*L. Orlić, B. Sladoje-Martinović, S. Živčić-Čosić, I. Maleta, S. Vuksanović-Mikuličić, I. Bubić, M. Pavletić-peršić, S. Rački*

### 85 Abstracts

Diatransplant 2012 5<sup>th</sup> Croatian Symposium On Renal Replacement Therapy With International Participation

### 136 Autor index

### 139 Notes for contributors



# acta medica croatica

Časopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske

Acta Med Croatica • Vol. 66 Supplement 2 • Str. 1-140 Zagreb, listopad 2012.

## Sadržaj

### Uvodnik

- 1 Nadomještanje bubrežne funkcije u Hrvatskoj  
*S. Rački, P. Kes, N. Bašić Jukić*

### Izvorni rad

- 4 Poslijetransplantacijska anemija šest mjeseci nakon presađivanja bubrega  
*J. Banjeglav, L. Zibar*
- 12 Utjecaj odgođene funkcije bubrežnog transplantata na funkciju šest mjeseci nakon transplantacije  
*P. Lukinac, L. Zibar*
- 17 Infekcije tuneliranih katetera kod pacijenata na hemodijalizi – iskustvo jednog centra  
*H. Resić, S. Ajanović, N. Kukavica, A. Čorić, F. Mašnić, A. Bećiragić*

### Pregledi

- 22 Završni stadij zatajenja bubrega u starijih osoba  
*P. Kes, N. Bašić Jukić, I. Jurić, B. Brunetta Gavranić*
- 37 Glomerularna hiperfiltracija i dijabetička nefropatija  
*I. Prkačin, T. Bulum*

### Klinička zapažanja

- 42 Učinkovitost i sigurnost primjene CERA u liječenju anemije u predijaliznih bolesnika – hrvatsko iskustvo  
*I. Bubić, I. Prkačin, S. Rački*
- 47 Određivanje volumnog statusa u akutnom zatajivanju srca i bubrega  
*B. Vujičić, A. Ružić, L. Zaputović, S. Rački*

### Kratki osvrti

- 56 Uloga WNT u razvoju i funkciji bubrega  
*I. Mesar, P. Kes, N. Bašić Jukić*
- 59 Transplantacija bubrega – 110-godišnja uspješna priča  
*D. Markić, M. Valenčić, A. Maričić, J. Španjol, S. Rački, Ž. Fučkar*

- 64 Kronična bubrežna bolest - poremećaj metabolizma minerala i kosti: zašto i kako kontrolirati fosfor  
*D. Pavlović, D. Katičić, J. Josipović*

### Prikaz bolesnika

- 68 Razvoj heparinom inducirane trombocitopenije 24 godine nakon početka programa kronične hemodijalize  
*B. Brunetta Gavranić, N. Bašić Jukić, P. Kes*
- 72 Peritonejska dijaliza u bolesnice s desnostranom hemiparezom, lupus nefritisom, značajnom insuficijencijom arterija luka aorte i gluteinskom enteropatijom – prikaz slučaja  
*K. Altabas, N. Črne, B.D. Franjić, D. Pavlović, J. Josipović*
- 76 Liječenje aseptične nekroze glavice femura u bolesnika s bubrežnim transplantatom metodom dekompresije  
*S. Živčić-Čosić, H. Štalekar, M. Mamula, D. Miletić, L. Orlić, S. Rački, T. Cicvarić*
- 81 Dugogodišnje preživljavanje bolesnika na liječenju hemodijalizom – prikaz slučaja  
*L. Orlić, B. Sladoje-Martinović, S. Živčić-Čosić, I. Maleta, S. Vuksanović-Mikuličić, I. Bubić, M. Pavletić-Peršić, S. Rački*

### 85 Sažeci DiaTransplant 2012

- 87 5. hrvatski simpozij o nadomještanju bubrežne funkcije
- 107 Simpozij "Studenti u nefrologiji"
- 123 6. simpozij medicinskih sestara i tehničara nefrologije, dijalize i transplantacije bubrega
- 136 Indeks autora
- 139 Uputa autorima