

Krvožilni pristupi za hemodijalizu

Pašara, Vedran

Master's thesis / Diplomski rad

2014

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:381003>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-14**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Vedran Pašara

Krvožilni pristupi za hemodijalizu

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2014.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Vedran Pašara

Krvožilni pristupi za hemodijalizu

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za nefrologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničke bolnice „Merkur“, Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Mladena Knoteka, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA

AVF	arteriovenska fistula
AVG	arteriovenski graft
HD	hemodijaliza
HRNBF	Hrvatski registar nadomještanja bubrežne funkcije
KBB	kronična bubrežna bolest
KŽP	krvožilni pristup
NBF	nadomještanje bubrežne funkcije
RH	Republika Hrvatska
TDK	trajni dijalizni kateter

SADRŽAJ

1 SAŽETAK

2 SUMMARY

3 UVOD.....	1
4 OPĆI CILJ I SPECIFIČNI CILJEVI RADA.....	2
5 HEMODIJALIZA.....	2
5.1 Temeljni principi hemodijalize.....	2
5.2 Sastavnice sustava za hemodijalizu.....	3
5.3 Indikacije za hemodijalizu.....	3
5.4 Komplikacije liječenja hemodijalizom.....	5
5.4.1 Akutne komplikacije.....	5
5.4.2 Kronične komplikacije.....	6
6 TIPOVI KRVOŽILNIH PRISTUPA.....	7
6.1 Arteriovenska fistula.....	7
6.2 Arteriovenski graft.....	8
6.3 Centralni venski kateter.....	8
6.4 Odabir optimalnog krvožilnog pristupa.....	11
7 KOMPLIKACIJE.....	11
7.1 Komplikacije arteriovenske fistule.....	11
7.2 Komplikacije arteriovenskog grafta.....	12
7.3 Komplikacije dijaliznih katetera.....	13
8 PREŽIVLJENJE.....	15
8.1 Preživljenje krvožilnih pristupa.....	15
8.1.1 Preživljenje arteriovenske fistule.....	15
8.1.2 Preživljenje arteriovenskog grafta.....	15
8.1.3 Preživljenje trajnih dijaliznih katetera.....	16
8.2 Preživljenje bolesnika u ovisnosti o krvožilnom pristupu.....	16
8.2.1 Preživljenje bolesnika koji se dijaliziraju putem arteriovenske fistule.....	16
8.2.2 Preživljenje bolesnika koji se dijaliziraju putem arteriovenskog grafta.....	17

8.3.3 Preživljenje bolesnika koji se dijaliziraju putem trajnog dijaliznog katetera.....	17
9 ZAKLJUČCI.....	19
10 ZAHVALE.....	20
11 LITERATURA.....	21
12 ŽIVOTOPIS.....	26

1 SAŽETAK

Vedran Pašara

Krvožilni pristupi za hemodijalizu

Hemodijaliza je postupak izvantjelesnog odstranjivanja tvari koje se nakupljaju u organizmu zbog privremenog ili trajnog gubitka ekskretorne funkcije bubrega. U pacijenata koji imaju indikaciju za započinjanje liječenja hemodijalizom, mogući krvožilni pristupi su: arteriovenska fistula, arteriovenski graft te trajni ili privremeni centralni venski kateter. Krvožilni bi pristup, idealno, za učinkovitu hemodijalizu trebao osigurati dostatan protok krvi za isporuku adekvatne doze hemodijalize te imati dug vijek korištenja uz nisku učestalost komplikacija. Unatoč relativno visokoj incidenciji primarnog izostanka funkcije, arteriovenska fistula predstavlja krvožilni pristup izbora jer je udružena s najduljim preživljenjem pristupa i bolesnika, nižim morbiditetom i mortalitetom bolesnika, najmanjom učestalosti komplikacija te najnižim troškovima liječenja. Arteriovenski graft predstavlja krvožilni pristup izbora u bolesnika kod kojih nije moguće kreirati arteriovensku fistulu. Centralni venski kateteri koriste se za brzu uspostavu adekvatnog krvožilnog pristupa kad je indicirana hitna hemodijaliza, za vrijeme sazrijevanja arteriovenske fistule i u pacijenata kojima su iscrpljeni svi ostali krvožilni pristupi. Najbolje preživljenje imaju bolesnici koji se dijaliziraju putem arteriovenske fistule. Osim krvožilnog pristupa, na preživljenje bolesnika utječu i brojna pridružena stanja i bolesti. Budući da su arteriovenski graft i trajni dijalizni kateter udruženi s višestruko većim rizikom od pobola i smrtnosti u odnosu na arteriovensku fistulu, nije sasvim jasno proizlazi li rizik za preživljenje bolesnika od samih krvožilnih pristupa ili od pridruženih stanja i bolesti.

Ključne riječi: krvožilni pristup, hemodijaliza, preživljenje

2 SUMMARY

Vedran Pašara

Vascular access for hemodialysis

Hemodialysis is a method of extracorporeal removal of substances that accumulate in the body due to temporary or permanent loss of renal excretory function. In patients who have an indication for initiation of hemodialysis treatment, possible vascular accesses are: arteriovenous fistula, arteriovenous graft and non-tunelled and tunelled dialysis catheters. For effective hemodialysis, vascular access should provide sufficient blood flow to deliver adequate dialysis dose and should have a long survival and low incidence of complications. Despite the relatively high incidence of the primary loss of function, arteriovenous fistula is the vascular access of choice because it is associated with the longest vascular access survival, the longest patient survival, lower morbidity and mortality of patients, the lowest complication rates and the lowest costs of treatment. Arteriovenous graft is the vascular access of choice in patients in whom arteriovenous fistula can not be created. Dialysis catheters are used for the rapid establishment of an adequate vascular access when an urgent hemodialysis is indicated, during the maturation of arteriovenous fistulas and in patients who have exhausted all other vascular accesses. The best survival is achieved by patients who are dialyzed using arteriovenous fistula. Since many comorbidities affect survival of dialysis patients, it is unclear whether the risk for the survival of patients arises from vascular access type or from associated conditions and diseases that are more often present in patients who are dialyzed through arteriovenous graft and catheter.

Key words: vascular access, hemodialysis, survival

3 UVOD

Kronična bubrežna bolest (KBB) je klinički sindrom koji označava postupno i trajno propadanje nefrona što dovodi do insuficijencije svih bubrežnih funkcija: ekskretorne, endokrine i metaboličke (Vrhovac et al. 2003). Obično nastaje polagano i bez osobitih simptoma u početku. Stoga se mnogi bolesnici javljaju liječniku u uznapredovalom stadiju bolesti što značajno otežava liječenje jer je izgubljeno dragocjeno vrijeme u kojem se bolest mogla liječiti i usporiti njeno napredovanje prema završnom stadiju (Kes 2001). Broj bolesnika u završnom stadiju KBB kojima je neophodno nadomještanje bubrežne funkcije (NBF) progresivno raste u Europi i svijetu (Pantelias & Grapsa 2012). Time se KBB svrstava među značajne čimbenike pobola i smrtnosti te predstavlja rastući javnozdravstveni problem. Prema podacima Hrvatskog registra nadomještanja bubrežne funkcije (HRNBF) u Republici Hrvatskoj (RH) je na kraju 2012. godine NBF liječeno 4406 osoba. Od toga je 2586 osoba liječeno hemodijalizom (HD). Prevalencija NBF u RH bila je 1028 bolesnika na milijun stanovnika, a prevalencija liječenja HD 604 bolesnika na milijun stanovnika. Među najčešće uzroke KBB u RH ubrajaju se dijabetička nefropatija, vaskularne bolesti bubrega od kojih je najčešća hipertenzivna nefroangioskleroza, glomerulonefritis, pijelonefritis i policistična bolest bubrega (Čala 2012).

NBF podrazumijeva kroničnu dijalizu (HD ili peritonejsku dijalizu) ili funkcionirajući transplantat. Princip na kojem počiva HD prvi je opisao još 1861. Graham pokusima s biljnim pergamentom te otkrićem da se polupropusnom membranom iz urina može odstraniti ureja. Prvi uređaji za HD konstruirani su početkom 20. stoljeća. Nakon eksperimenata na životinjama, prva je HD u čovjeka obavljena 1924. Zamah u liječenju HD započeo je 60-ih godina prošlog stoljeća kada je u Seattleu otvoren prvi centar za HD, a problem trajnog KŽP riješen je zamjenom Scribnerovog šanta praktičnijom AVF. Do danas je postignut značajan tehnološki napredak, značajno je poboljšan ishod liječenja HD, a bolesnici s KBB žive dulje i kvalitetnije, no još uvijek znatno lošije u usporedbi s općom populacijom (Kes 2001; Čala 2012).

U pacijenata koji imaju indikaciju za započinjanje HD, mogući krvožilni pristupi (KŽP) su: arteriovenska fistula (AVF), arteriovenski graft (AVG) te trajni ili privremeni centralni venski kateter. Odabir optimalnog KŽP ključ je terapijskog uspjeha, a u literaturi se KŽP često naziva i Ahilovom petom HD. Idealan bi KŽP za učinkovitu HD trebao osigurati dovoljan protok krvi za isporuku adekvatne doze HD te imati dug vijek korištenja uz nisku učestalost komplikacija. Budući da AVF, koju su još 1966. opisali Brescia i Cimino, ima najdulje preživljenje i najmanju učestalost komplikacija, trebala bi, uvijek kad je to moguće, biti prvi izbor za KŽP (Pantelias & Grapsa 2012; Mihovilović et al. 2011). No, tome usprkos, postoje razlike u učestalosti korištenja pojedinih KŽP u različitim zemljama, a upotreba TDK još je uvijek zamjedbeno visoka. Udio pacijenata koji se dijaliziraju putem TDK među svim pacijentima koji se liječe HD varira od svega 1,6% u Japanu do

čak 52% u Kanadi (DOPPS 2010). Zbog visokog udjela pacijenata koji su se dijalizirali putem TDK, u Sjedinjenim Američkim Državama je pokrenuta inicijativa *Fistula First* s ciljem da se barem 40% bolesnika na kroničnoj HD dijalizira putem AVF. Taj je cilj dosegnut 2005. godine, a do 2009. je udio bolesnika koji se dijaliziraju putem AVF narastao na 66% (Lacson et al. 2009).

4 OPĆI CILJ I SPECIFIČNI CILJEVI RADA

Opći cilj ovog rada je opisati KŽP za HD. Specifični ciljevi su: opisati indikacije za pojedine KŽP, opisati komplikacije pojedinih KŽP, naglasiti prednosti i nedostatke pojedinih KŽP te opisati preživljenje KŽP i preživljenje pacijenata koji se liječe HD u ovisnosti o KŽP.

5 HEMODIJALIZA

HD je postupak izvantjelesnog odstranjivanja tvari koje se nakupljaju u organizmu zbog privremenog ili trajnog gubitka ekskretorne funkcije bubrega (Vrhovac et al. 2003; Kes 2001). Etimološki, izraz je izveden od grčkih riječi *haima* što označava krv i *dialysis* što znači odriješiti iz nečega. Zadaća je HD oponašati funkciju bubrega odstranjivanjem dušičnih (ureja, kreatinin, mokraćna kiselina) i drugih u vodi topljivih razgradnih produkata metabolizma, elektrolita u suvišku (kalij) i vode iz krvi bolesnika s uremijom te time održavati normalan acidobazni status, normalnu koncentraciju elektrolita i normalan izvanstanični volumen. Istovremeno se odvija i nadoknada bikarbonata (Kumar & Clark, 2009; Kes 2001; Hamilton 1999). Uobičajeno se primjenjuje tri puta tjedno (svaki drugi dan) u trajanju od četiri sata, uz protok krvi od 200 do 350 mL/min te protok dijalizata od 500 mL/min (Vrhovac et al. 2003).

5.1 Temeljni principi hemodijalize

HD se temelji na procesu difuzije molekula kroz polupropusnu membranu niz koncentracijski gradijent (Hamilton, 1999). Dvije otopine, krv i dijalizat, različitih koncentracija tvari, odijeljene polupropusnom membranom teže izjednačavanju koncentracija tih tvari. Pritom na učinkovitost difuzije utječu koncentracijski gradijent, veličina molekula, veličina pora, brzina protoka krvi i dijalizata, karakteristike membrane (debljina, površina i broj pora) te odlaganje bjelančevina na površinu membrane na početku dijalize. Molekule vode prolaze kroz membranu procesom ultrafiltracije, pokreću ga hidrostatski i osmotski tlak, a veličina ultrafiltracije ovisi o transmembranskom tlaku i koeficijentu ultrafiltracije membrane dijalizatora. Transmembranski tlak je

razlika tlakova s obje strane membrane, a koeficijent ultrafiltracije označava količinu tekućine koja u jednom satu prođe kroz membranu po milimetru žive razlike u tlakovima s obje strane membrane. Izražava se u mililitrima po milimetru žive (mL/mmHg), (Vrhovac et al. 2003; Kes 2001).

Kod provođenja postupka HD, krvna crpka uređaja za HD crpi bolesnikovu krv i dovodi je kroz arterijsku liniju uređaja u dijalizator sastavljen od celuloznih ili sintetskih polupropusnih membrana. U dijalizatoru krv bolesnika dolazi u kontakt s dijalizatom, posebno pripremljenom dijaliznom tekućinom koja prolazi s druge strane membrane, te se vrši izmjena tvari. Potom se krv kroz vensku liniju uređaja vraća u bolesnika (Misra 2005; Hamilton 1999).

5.2 Sastavnice sustava za hemodijalizu

Za provođenje HD neophodni su: uređaj za HD, dijalizator, krvne linije, KŽP, koncentri za HD i dijalizat (prethodno posebno pripremljena dijalizna tekućina). KŽP mora osigurati protok od 200 do 400 mL/min. Zgrušavanje u izvantjelesnom optoku sprječava se heparinizacijom (Misra 2005; Kes 2001). Pomoću uređaja za HD prate se tlakovi u različitim dijelovima sustava izvantjelesnog optoka krvi, najčešće ispred krvne crpke i neposredno iza dijalizatora (Kes 2001). Tlak je u arterijskoj liniji uređaja ispred krvne crpke negativan što ga čini sklonim ulasku zraka u optok. U venskoj liniji uređaja tlak je pozitivan i predstavlja tlak povrata krvi u bolesnika (Misra 2005). Pri značajnom povišenju ili sniženju tlaka, uređaj zaustavlja protok u krvnim linijama te se aktivira alarm.

Dijalizat mora biti demineraliziran, bakteriološki ispravan i apirogen te mora zadovoljiti stroge kemijske standarde, odnosno maksimalne dopuštene koncentracije određenih tvari koje bi difuzijom mogle dospjeti u krv bolesnika i izazvati teške poremećaje. Nizom postupaka dobiva se dijalizat prikladan za upotrebu. U pripremi vode za dijalizu koriste se filter koji odstranjuje čestice u suspenziji, ionski izmjenjivači za odstranjivanje kalcija i magnezija te aktivni drveni ugljen za odstranjivanje klorina, kloramina i organskih tvari. Reverznom osmozom odstranjuje se većina iona, a deionizatorom preostali ioni. Tako pripremljena voda miješa se s koncentratima elektrolita i bikarbonata kako bi se dobila dijalizna otopina željenog elektrolitskog i pH sastava. Dijalizna otopina se prije kontakta s krvlju bolesnika prethodno treba zagrijati na tjelesnu temperaturu (Vrhovac et al. 2003; Kes 2001; Hamilton 1999).

5.3 Indikacije za hemodijalizu

Odluka o započinjanju liječenja HD teška je odluka koju na temelju subjektivnih i objektivnih pokazatelja zajednički donose bolesnik i liječnik nefrolog. Liječnik donosi odluku na temelju kliničkog statusa, kvantitativnih pokazatelja bubrežne funkcije i potencijalnih štetnih učinaka liječenja

HD, a u obzir uzima i kvalitetu života bolesnika te njegovu tjeskobu zbog započinjanja doživotnog liječenja HD. Dva najčešće korištena kvantitativna pokazatelja završnog stupnja bubrežne bolesti su stupanj glomerulske filtracije (GFR, engl. glomerular filtration rate) i nutritivni status. Za izračunavanje stupnja glomerulske filtracije danas je dostupno nekoliko pouzdanih i preciznih formula: Cockcroft-Gault, MDRD (engl. Modification of Diet in Renal Disease) i CKD-EPI (engl. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Zapčinjanje liječenja HD treba razmotriti kod vrijednosti $GFR < 10 \text{ ml/min/1,73m}^2$, odnosno $GFR < 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$ u bolesnika sa šećernom bolesti. No u tim je slučajevima moguće zauzeti ekspektativni stav i indicirati praćenje ukoliko bolesnik nema znakova uremije (Bleyer 2013). Za procjenu nutritivnog statusa u obzir se uzimaju koncentracija albumina u plazmi te kreatinin u serumu, a rjeđe i transferin, somatomedin C, prealbumin i kolesterol (Hakim & Levin 1993).

S planiranjem NBF treba započeti kada je bolesnik u četvrtom stadiju KBB. Kod pacijenata koji nisu kandidati za transplantaciju te odbijaju peritonejsku dijalizu ili im je ona kontraindicirana, treba tada pokušati kreirati nativnu AVF (Hemodialysis Adequacy Work Group 2006). Na taj se način osigurava dovoljno vremena za sazrijevanje AVF, izbjegava se razvoj uznapredovalog uremičnog sindroma i ostalih komplikacija.

Apsolutne i relativne indikacije za zapčinjanje liječenja HD u bolesnika s KBB prikazane su u tablici 1. Općenito, indikaciju za HD predstavljaju stanja akutnog ili kroničnog zatajenja bubrega karakterizirana teškim poremećajem koncentracije elektrolita (poglavito kalija), retencijom dušičnih razgradnih produkata metabolizma te hipervolemijom (Vrhovac et al. 2003). Neke od navedenih apsolutnih indikacija su životno ugrožavajuća stanja i ne bi se smjela razviti prije zapčinjanja liječenja HD u bolesnika s poznatom KBB pod kontrolom specijalista. Relativne indikacije uzimaju se u obzir budući da pri liječenju HD nije važno samo preživljenje bolesnika, već i primjerena kvaliteta života. Međutim, izražaj znakova i simptoma koji čine indikacije za zapčinjanje liječenja HD je varijabilan u bolesnika s polagano napredujućom KBB. Dio pacijenata navikne se na simptome poput umora, pospanosti i mentalnog propadanja te im prestaje pridavati pozornost. S druge strane, nuspojave nekih lijekova koji se primjenjuju u bolesnika s KBB mogu oponašati simptome uremije. Primjerice, kao nuspojava terapije oralnim preparatima željeza često se javlja mučnina, dok antihipertenzivi s centralnim djelovanjem mogu uzrokovati pospanost. Stoga je nužno koristiti objektivne pokazatelje bubrežne funkcije kako bi se smanjila uloga subjektivnih pokazatelja pri odlučivanju o zapčinjanju liječenja HD (Bleyer 2013).

Tablica 1 Apsolutne i relativne indikacije za započinjanje liječenja HD u bolesnika s KBB

Apsolutne indikacije		Relativne indikacije
Oligurija (<200 mL/12h)		Anoreksija i mučnina
Anurija (<50 mL/12h)		Narušen nutritivni status
Uremijski perikarditis ili pleuritis		Pospanost
Progresivna uremijska encefalopatija ili neuropatija		Umor
Uremijska hemoragijska dijateza		Poremećaji pažnje i kognicije
Perzistentni metabolički poremećaji refraktorni na medikamentnu terapiju	azotemija (ureja>30 mmol/L)	
	teška metabolička acidoza (pH<7,1)	
	hiperkalijemija (K>6,5 mmol/L)	
	hiper/hipokalcijemija	
	hiper/hiponatrijemija (Na >160 ili <115 mmol/L)	
	hiperfosfatemija	
Volumno opterećenje refraktorno na diuretike (klinički značajni edemi, osobito edem pluća)		
Hipertenzija refraktorna na antihipertenzive		
Perzistentna mučnina i povraćanje		

5.4 Komplikacije liječenja hemodijalizom

5.4.1 Akutne komplikacije

Akutne komplikacije liječenja HD prikazane su u tablici 2. Nastupaju tijekom rutinskog provođenja postupka HD, uzrokovane su brojnim slabo razjašnjenim mehanizmima, a razumijevanje njihove patogeneze dodatno otežava činjenica da se često javljaju simultano (Holley 2013). Prve dijalize povezuju se sa sindromom dijaliznog disekvilibracija. Simptomi često uključuju mučninu i povraćanje, uzrokovani su edemom mozga koji se razvija kao posljedica HD uslijed razlike u osmolalnosti plazme i cerebrospinalnog likvora, a javljaju se za vrijeme ili neposredno nakon HD. Tegobe su obično prolaznog karaktera (Tsuchida et al. 2013). Hipotenzija je najčešća akutna komplikacija, a do nje dolazi uslijed odstranjivanja relativno velike količine vode u odnosu na volumen plazme u cirkulirajućoj krvi. Osim toga, može biti i posljedica izostanka vazokonstrikcije i bolesti srca. U rijetke se uzroke ubrajaju sepsa, hemoliza i zračna embolija (Kes 2001). Bol u prsištu za vrijeme HD može biti povezana s hipotenzijom, sindromom dijaliznog disekvilibracija, anginom, hemolizom i, rijetko, zračnom embolijom. Ventrikulske i supraventrikulske aritmije česta su komplikacija za vrijeme ili između HD. Prema dosad objavljenim studijama, javljaju se u 5 do čak

75% bolesnika koji se liječe HD. Ako se javi dispneja, treba sagledati cirkulirajući volumen, lijekove te ostale simptome. U podlozi dispneje mogu biti kardiovaskularne bolesti, infekcije, alergijske reakcije na dijalizat ili lijekove te hematološki poremećaji poput heparinom inducirane trombocitopenije (Holley 2013).

5.4.2 Kronične komplikacije

Kronične komplikacije liječenja HD prikazane su u tablici 2. Arterijska hipertenzija važan je čimbenik u nastanku kardiovaskularnih bolesti i smrtnosti bolesnika koji se liječe HD. Anemija nastaje zbog manjka eritropoetina, ometanja eritropoeze uremijskim toksinima te skraćenog vijeka eritrocita. Bolesti probavnog sustava nastaju zbog poremećaja u katabolizmu regulatornih hormona i polipeptida, a uključuju upalne promjene sluznice gornjeg i donjeg dijela probavnog sustava, ulkusnu bolest i krvarenje. Imunosni sustav uremičara u stanju je kronične upale s posljedičnom stečenom imunodeficijencijom koja dovodi do učestalih infekcija i povećane sklonosti zloćudnim bolestima. Uzrok bubrežne osteodistrofije je sekundarni hipoparatiroidizam. Oko 10 bolesnika koji se liječe HD ima psihičke poremećaje, najčešće depresiju, poremećaje ponašanja, seksualnu disfunkciju i demenciju. Do nagle smrti uglavnom dolazi zbog teške hiperkalijemije u bolesnika koji se ne pridržavaju dijete (Kes 2001; Berns 2012).

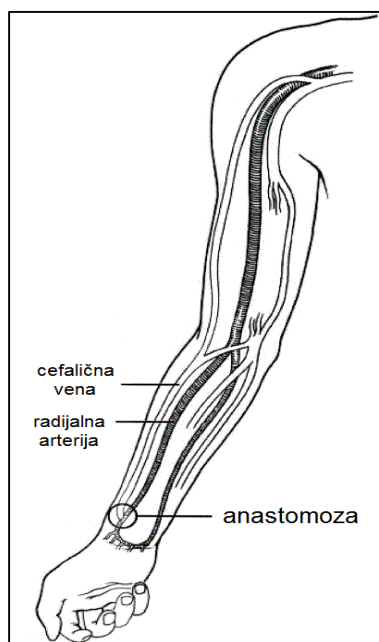
Tablica 2 Akutne i kronične komplikacije liječenja HD

Akutne komplikacije		Kronične komplikacije
Hipotenzija	25-55%	Arterijska hipertenzija
Grčevi	5-20%	Anemija
Mučnina i povraćanje	5-15%	Hipertrofija lijeve klijetke
Glavobolja	5%	Zatajenje srca
Bol u prsištu	2-5%	Aritmije
Bol u leđima	2-5%	Bolesti srčanih zalistaka
Svrbež kože	5%	Koronarna bolest
Vrućica	<1%	Endokarditis
Zračna embolija	<1%	Perikarditis
Toničko-klonički grčevi	<1%	Bubrežna osteodistrofija
Hemoliza	<1%	Bolesti probavnog sustava
Sindrom dijaliznog disekvilibracija	<1%	Složeni endokrini poremećaji
Nagla smrt	<1%	Stečena imunodeficijencija
		Svrbež kože
		Psihičke tegobe

6 TIPOVI KRVOŽILNIH PRISTUPA

6.1 Arteriovenska fistula

U bolesnika koji se liječe HD važno je omogućiti intermitentnu i dugotrajnu dijalizu bez oštećenja i komplikacija izazvanih opetovanim punkcijama. To se najbolje postiže anastomozom arterije i supkutane vene, najčešće na podlaktici, što se naziva direktna ili nativna AVF (Šoša et al. 2007). Kod direktne AVF arterija i vena se nalaze u njihovim normalnim, anatomskim položajima. Osim toga, može se pristupiti i transpoziciji vene u povoljniji položaj za kreiranje fistule ili translokaciji vene pri čemu je osim arterijsko-venske anastomoze, potrebno kreirati i vensko-vensku anastomozu (Beathard & Peden 2012). Spoj arterije i vene može biti termino-lateralan ili latero-lateralan (Šoša et al. 2007). Najčešće je riječ o anastomozi radijalne arterije i cefalične vene (radiocefalična fistula) ili pak bazilične vene (radiobazilična fistula), a rjeđe o anastomozi brahijalne arterije s navedenim venama (Oliver 2013). Radiocefalična AVF shematski je prikazana na slici 1. AVF je KŽP izbora jer je u usporedbi s drugim KŽP udružena s nižim morbiditetom i mortalitetom bolesnika, najduljim preživljenjem, najmanjom učestalosti tromboze i infekcija, najmanjim brojem hospitalizacija te najnižim troškovima kreiranja i održavanja. Da bi se mogla koristiti kao KŽP za HD, svaka AVF mora omogućiti adekvatan protok krvi, ponavljano kaniliranje te mora biti dostupna u sjedećem položaju (Beathard & Peden 2012). Zbog dugog vijeka trajanja, niske učestalosti komplikacija i jednostavnosti punkcije, radiocefalična AVF kakvu su još 1966. opisali Brescia i Cimino predstavlja AVF izbora. Slijede je brahiocefalična i brahiobazilična AVF (Jindal et al. 2006; Hemodialysis Adequacy Work Group 2006). AVF je iznimno moguće konstruirati i na donjim udovima (Oliver 2013).



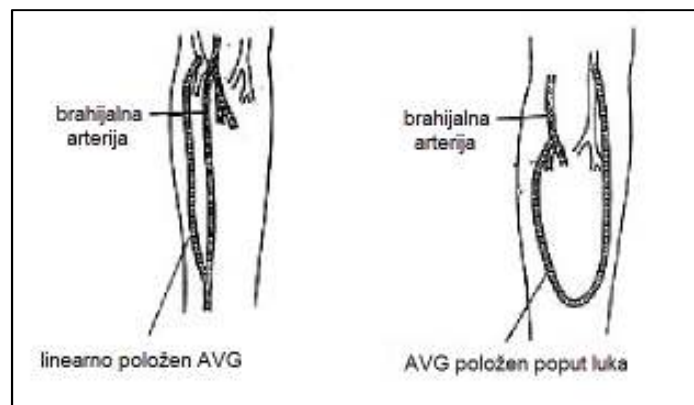
Slika 1 Shematski prikaz radiocefalične AVF

Obično se kreiranju AVF pristupa što distalnije na podlaktici nedominantne ruke. Mjesto izbora je *tabatière anatomique* da bi se proksimalnije vene sačuvale za slučaj da AVF izgubi funkciju i bude potrebno pristupiti kreiranju nove AVF (Rodriguez et al. 2000). Učini se incizija neposredno proksimalno od stiloidnog nastavka radijusa gdje su arterija i vena položene blizu jedna drugoj (Kapoian et al. 1999). Sazrijevanje AVF traje četiri do osam tjedana. To je vrijeme potrebno za arterijalizaciju venske stijenke (Rodriguez et al. 2000). Prednosti su radiocefalične fistule jednostavnost kreiranja, sačuvane proksimalne lokacije za potencijalne pristupe u budućnosti te mala učestalost sindroma krađe krvi, tromboze i infekcije (Kapoian et al. 1999).

6.2 Arteriovenski graft

AVG je cijev promjera 4-8 mm načinjena od sintetskog materijala, najčešće politetrafluoretilena, na čijem se jednom kraju kreira anastomoza s arterijom, a na drugom s venom. AVG predstavlja KŽP izbora u bolesnika kod kojih nije moguće kreirati AVF. Materijal ima pore u koje nakon postavljanja urastaju fibroblasti. AVG može biti položen linearno ili poput lûka. Najčešće se postavlja na podlaktici kao komunikacija između radijalne arterije i cefalične vene ili brahijalne arterije i cefalične vene. Alternativno se može postaviti i na nadlakticu kao komunikacija između aksilarne arterije i vene. Rijetko se postavlja i na donjim udovima, interaksilarno ili između aksilarne arterije i desne klijetke (Oliver 2013; Kapoian et al. 1999). AVG je shematski prikazan na slici 2.

Prema K/DOQI smjernicama primarni gubitak funkcije ne bi smio prelaziti 15% za linearno postavljene AVG na podlaktici, 10% za one postavljene na podlaktici u obliku lûka, odnosno ne više od 5% za AVG postavljene na nadlaktici (Hemodialysis Adequacy Work Group 2006). Za razliku od AVF, AVG su ranije dostupni za kanulaciju. Ovisno o materijalu od kojeg su načinjeni, AVG je moguće kanulirati i koristiti kao KŽP za HD već nekoliko dana nakon postavljanja (Schild et al. 2011). Korištenje AVG kao KŽP za HD nije uvriježeno u RH (Mihovilović et al. 2011).



Slika 2 Shematski prikaz AVG

6.3 Centralni venski kateter

Centralni venski kateteri koriste se za brzu uspostavu adekvatnog KŽP kad je indicirana hitna HD (akutno zatajenje bubrega, tromboza postojećeg KŽP, trovanje), za vrijeme sazrijevanja AVF i u pacijenata kojima su iscrpljeni svi ostali KŽP (Pantelias & Grapsa 2012; Bander & Schwab 2012; Mihovilović et al. 2011; Wadelek 2010). Dvije osnovne skupine čine: privremeni (netunelirani) kateteri i trajni (tunelirani) kateteri. Da bi se mogli što jednostavnije i brže postaviti, privremeni dijalizni kateteri su nešto kraći i rigidniji od TDK te ne zahtijevaju stvaranje potkožnog tunela (Bander & Schwab 2012; Wadelek 2010). Prema K/DOQI smjernicama privremeni bi se kateteri trebali

koristiti do tjedan dana, a u svim drugim slučajevima TDK (Hemodialysis Adequacy Work Group 2006). Trajni ili tunelirani kateteri su, za razliku od privremenih, načinjeni od mekših materijala, obično od silikona ili poliuretana, imaju tup vrh te su fleksibilniji. Dizajnirani su tako da osiguraju veći protok krvi, smanje recirkulaciju krvi te da spriječe opstrukciju vrha katetera. U pravilu imaju dvostruki lumen. Vanjska strana TDK završava dvama krakovima: crvenim koji se spaja na arterijsku liniju uređaja za HD i plavim koji se spaja na vensku liniju uređaja. U veni se lumen kojim se krv odvodi iz tijela bolesnika otvara proksimalnije, a lumen kojim se krv vraća distalnije. Razmak iznosi barem 2 cm kako bi se spriječila recirkulacija krvi. Na izlazištu iz potkožnog tunela TDK imaju manžetu u koju nakon postavljanja urasta vezivno tkivo te time sprječava prodor bakterija (Bander & Schwab 2012; Wadelek 2010). Danas su na tržištu prisutne razne varijacije TDK različitih proizvođača, a najčešće se koriste Hickman i Tessio tip TDK. Hickman TDK prikazan je na slici 3a, a Hickman TDK zajedno sa setom za postavljanje na slici 3b.

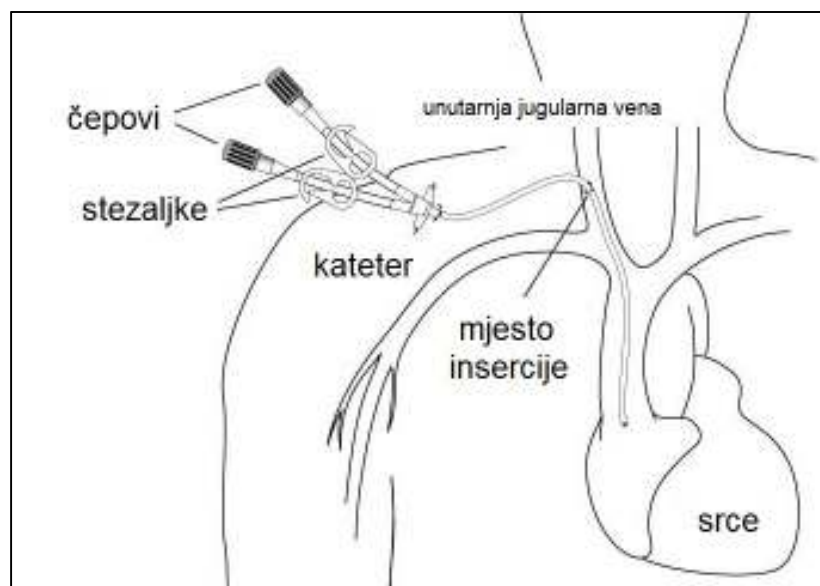


Slika 3a Hickman trajni dijalizni kateter



Slika 3b Hickman trajni dijalizni kateter sa setom za postavljanje

TDK se postavljaju modificiranom metodom po Seldingeru (Bander & Schwab 2012). Pri postavljanju katetera mjesto izbora bi trebala biti desna unutarnja jugularna vena (Develter et al. 2005). Alternativno se može pristupiti kroz potključnu ili femoralnu venu. Zbog visoke incidencije stenoze i tromboze trebalo bi izbjegavati potključne vene, a kroz femoralnu treba pristupiti kada se sva druga mjesta iscrpe (Pantelias & Grapsa 2012). Prilikom postavljanja TDK bolesnik leži na leđima te se odredi položaj unutarnje jugularne vene. Mjesto insercije temeljito se očisti i prekrije sterilnim kompresama. Nakon anesteziranja lidokainom, vena se punktira 16-gauge iglom te se kroz nju uvodi vodilica. Nakon dilatacije se uvodi TDK, a njegov se položaj verificira dijaskopijom. Vrh TDK obično se nalazi na ulazu gornje šuplje vene u desnu klijetku. Potom se TDK izvodi kroz potkožni tunel na prsištu, a krakovi se ispunjavaju heparinom ili otopinom natrijeva citrata i to volumenom koji je zadan specifikacijom TDK. Na kraju se provjeravaju tri ključne stvari: položaj vrha TDK, oblik luka TDK u potkožnom džepu na vratu te protok TDK (Mihovilović et al. 2011). TDK postavljen u unutarnju jugularnu venu shematski je prikazan na slici 4.



Slika 4 Shematski prikaz trajnog dijaliznog katetera u unutarnjoj jugularnoj veni

U prednosti dijaliznih katetera ubrajaju se: mogućnost korištenja neposredno nakon postavljanja, nema opetovanih venepunkcija ni hemodinamskih posljedica, a nije potrebna ni prisutnost vaskularnog kirurga pri postavljanju (Mihovilović et al. 2011). Neki od glavnih nedostataka su dugoročno značajno viši rizik od smrtnog ishoda, infekcija, kardiovaskularnih incidenata i hospitalizacija u usporedbi s ostalim KŽP (Ravani et al. 2013).

6.4 Odabir optimalnog krvožilnog pristupa

Kao što je već rečeno, AVF zbog niza prednosti predstavlja KŽP izbora. AVF izbora je radiocefalična, a slijede je brahiocefalična i brahiobazilična. Ako nije moguće konstruirati nijedan od tri navedena tipa, treba iscrpiti sve druge razumne mogućnosti kreiranja AVF prije nego se u obzir uzme postavljanje AVG. Postavljanju AVF prethodi opsežna evaluacija vaskularnog statusa bolesnika. U bolesnika sa suboptimalnim nalazom ne treba insistirati na kreiranju AVF, budući da su izgledi za njeno sazrijevanje mali, a time se dodatno produljuje vrijeme provedeno na HD putem TDK i svi rizici koji se za njega vežu. U takvih je bolesnika KŽP izbora AVG. Kad se postavi AVG, moraju biti zadovoljena dva uvjeta: AVG mora osigurati adekvatan protok krvi za HD te omogućiti razvoj vena nadlaktice kako bi se mogle koristiti za kreiranje AVF jednom kad AVG izgubi funkciju. Prisutnost AVG, naime, dovodi do arterijalizacije stijenke vena slično kao što se događa za vrijeme sazrijevanja AVF (Beathard & Peden 2012).

U bolesnika sa šećernom bolesti vaskularni je status kompromitiran zbog kalcifikacije medije perifernih arterija što može negativno utjecati na sazrijevanje AVF kreiranih na distalnom dijelu podlaktice. Stoga, ukoliko postoje hemodinamski značajne lezije, u ovih se bolesnika preporučuje kreirati AVF na proksimalnom dijelu podlaktice, budući da je brahijalna arterija rjeđe zahvaćena promjenama (Beathard & Peden 2012).

TDK se koristi za brzu uspostavu adekvatnog KŽP kad je indicirana hitna HD. Postoje i stanja u kojima je opravdana dugotrajna upotreba TDK: dok bolesnik čeka transplantaciju bubrega sa živog donora ili za vrijeme sazrijevanja AVF ili AVG, a peritonejska dijaliza nije moguća; kod bolesnika s nepovoljnim statusom krvnih žila u kojih su iscrpljene sve druge mogućnosti, uključujući i peritonejsku dijalizu; kad nije moguće kreirati AVF ili AVG te postoji visok rizik za razvoj komplikacija (zatajenje srca, ishemijska bolest srca, sindrom krađe krvi), (Bander & Schwab 2012).

7 KOMPLIKACIJE

7.1 Komplikacije arteriovenske fistule

Primarni ili rani gubitak funkcije AVF definira se kao gubitak AVF prije prvog korištenja ili unutar tri mjeseca nakon prvog korištenja (Beathard 2011). Učestalost primarnog gubitka funkcije različitih tipova AVF prikazana je u tablici 3. Uzroci primarnog gubitka funkcije AVF uglavnom su povezani s poremećajima dotoka i odtoka krvi. Najčešće je riječ o jukstaanastomotskoj stenozi i akcesornim venama (Beathard 2011). Od demografskih čimbenika i pratećih bolesti, s primarnim gubitkom funkcije AVF negativno su povezani: starija dob, crna i žuta rasa, ženski spol, pretilost, prateća šećerna bolest, prateća koronarna bolest i prateća bolest perifernih arterija. Također se češće

javlja kod AVF kreiranih na podlaktici, kod promjera cefalične vene manjeg od dva milimetra i kod kaniliranja fistule unutar četiri tjedna od kreiranja (Oliver 2013).

Sekundarni ili kasni gubitak funkcije AVF definira se kao gubitak AVF nakon više od tri mjeseca korištenja. Njegov najčešći uzrok, a ujedno i najčešća komplikacija povezana s AVF je stečena venska stenoza. Obično nastaje na dijelu vene koji je pri kreiranju AVF bio mobiliziran iz normalnog anatomskog ležišta, zatim na bifurkacijama, točkama najizloženijima pritisku te može biti udružena s venskim zaliscima. Paralelno s nastankom stenozе razvijaju se kolateralne vene, kompenziraju smanjeni venski protok uzrokovan stenozom te time u konačnici odgađaju nastanak tromboze (Beathard 2011). Prema jednoj studiji, bilo je potrebno 1,75 perkutanih kirurških zahvata po AVF godišnje kako bi se očuvala funkcija AVF. Od toga je 83% zahvata indicirano zbog venske stenozе (Falk 2006). K/DOQI smjernice u svrhu ranog otkrivanja venske stenozе preporučuju izravno mjerenje protoka, fizikalni pregled AVF te dupleks ultrasonografiju. Indikaciju za angiografiju predstavljaju konzistentni abnormalni nalazi i protok manji od 400 ili 500 mL/min. Perkutanu transluminalnu angioplastiku ili kiruršku reviziju pristupa preporuča se učiniti kod 50%-ne ili veće stenozе udružene s kliničkim ili fiziološkim abnormalnostima. Rana intervencija prije nastanka tromboze značajno produljuje vijek trajanja AVF (Hemodialysis Adequacy Work Group 2006; Beathard 2011). Mnogi bolesnici pri kreiranju AVF imaju bolest perifernih arterija te se nakon započinjanja s HD u 15-30% bolesnika razvije arterijska stenoza (Duijim et al. 2006). Postupak praćenja, ranog otkrivanja i korigiranja gotovo je identičan onome opisanom kod venske stenozе.

Tromboza je još jedna česta komplikacija AVF te zajedno s prethodno opisanim venskom i arterijskom stenozom čini glavne uzroke sekundarnog gubitka funkcije AVF. Trombozirana AVF je po definiciji ona AVF kod koje nije moguće ustanoviti protok krvi. Razne studije pokazuju da se učinkovitost endovaskularnog ili kirurškog liječenja tromboze kreće između 52 i 94% (Beathard 2011).

Infekcije se javljaju u 5% AVF s transpozicijom vene te 2% direktnih AVF (Oliver 2013). Jedna je grčka studija pokazala stopu incidencije epizoda infekcije za bolesnike koji su se dijalizirali putem AVF od 0,18/1000 bolesnika-dana (Fysaraki et al. 2013). Ostale komplikacije čine aneurizme i pseudoaneurizme (3-5%), sindrom krađe krvi (5%), venska hipertenzija (3%), zatajenje srca (<1%), serom i krvarenje (Oliver 2013). Aneurizme i pseudoaneurizme mogu se dodatno komplicirati rupturom, krvarenjem, infekcijom i erozijom kože iznad lezije (Little & Woo 2013).

7.2 Komplikacije arteriovenskog grafta

Učestalost primarnog gubitka funkcije AVG prikazana je u tablici 3. Prethodno opisane komplikacije AVF odnose se i na AVG, ali su tromboza i infekcije kod AVG učestaliji. Postoji tri puta veća vjerojatnost za trombendarterektomiju te 3,8 puta veća potreba za kirurškom intervencijom

kojom se nastoji očuvati funkcija AVG. Infekcije se javljaju u 10% AVG, dakle dva do pet puta češće nego kod AVF. Da bi se eradicalale, infekcije AVG uglavnom zahtijevaju njegovo uklanjanje, dok se infekcije AVF često mogu uspješno eradicalirati intravenskom antibiotskom terapijom (Oliver 2013). Serom nastaje ultrafiltracijom kroz stijenku AVG i posljedičnim formiranjem supkutane nakupine seroznog sadržaja koja s vremenom poprima čvrstu ili želatinoznu konzistenciju. Obično nastaje u arterijskom dijelu AVG zbog djelovanja višeg tlaka, no može se razviti i u venskom dijelu uslijed stenoze i opstrukcije (Little & Woo 2013). Budući da bakterije lakše adheriraju za sintetske materijale, u bolesnika koji se dijaliziraju putem AVG i TDK očekuje se veća učestalost infekcija, nego u bolesnika koji se dijaliziraju putem AVF (Lafrance et al. 2008). Jedna je grčka studija pokazala stopu incidencije epizoda infekcije za bolesnike koji su se dijalizirali putem AVG od 0,39/1000 bolesnika-dana, odnosno 1,84 puta veći rizik u odnosu na bolesnike koji su se dijalizirali putem AVF (Fysaraki et al. 2013). Prema rezultatima jedne velike meta-analize, bolesnici koji su se dijalizirali putem AVG imali su 2,76 puta veći rizik za infekciju od onih koji su se dijalizirali putem AVF (Pantelias & Grapsa 2012).

Tablica 3 Učestalost primarnog gubitka funkcije različitih tipova AVF i AVG (%)

AVF	radiocefalična	24-35
	brahiocefalična	9-12
	brahiobazilična	29-36
AVG	na podlaktici	0-13
	na nadlaktici	0-3

7.3 Komplikacije dijaliznih katetera

TDK imaju relativno visoku incidenciju komplikacija u usporedbi s ostalim KŽP, među kojima se ističu disfunkcija katetera s malim protokom krvi, venska stenoza i tromboza, potreba za čestim mijenjanjem krakova TDK, veći broj epizoda bakterijemije te češća primjena antibiotika širokog spektra i rezervnih antibiotika (Little et al. 2001).

Postavljanje TDK najčešće se komplicira punkcijom, arterije. Krvarenje se zaustavlja digitalnom kompresijom tijekom 10-15 minuta. Stoga se, uvijek kad za to postoji mogućnost, preporuča učiniti punkciju vene pod nadzorom ultrazvuka. Pneumotoraks je sljedeća ozbiljna i potencijalno životno ugrožavajuća komplikacija. Rizik je manji kod pristupanja kroz unutarnju jugularnu venu, a veći kad se pristupa kroz potključnu venu. Razvija se u do 6% postavljanja TDK. Zračna embolija još je jedna rijetka i životno ugrožavajuća komplikacija, a rizik se može smanjiti raznim manevrima pri postavljanju TDK (Bander & Schwab 2012).

Kod TDK, kao i kod AVF, razlikujemo rani i kasni gubitak funkcije zbog njihove različite etiologije. Rani gubitak funkcije nastupa odmah po postavljanju, odnosno kad TDK nakon postavljanja ne može osigurati adekvatan protok krvi za obavljanje HD. Najčešće je povezan s mehaničkim problemima koji se očituju smanjenim protokom krvi i visokim tlakom u arterijskoj grani dijaliznog uređaja tijekom HD, a u podlozi je obično pregib u području luka katetera ili kontakt vrha katetera sa stijenkom vene (Bander & Schwab 2012, Beathard 2011).

Stenoza i tromboza vene česte su komplikacije i uzroci kasnog gubitka funkcije TDK. U njihovoj su patogenezi važne ozljeda pri kaniliranju vene čijim cijeljenjem može doći do razvoja značajne fibroze te brz i turbulentan protok krvi za vrijeme HD koji potiče proliferaciju endotela. Prema dosad objavljenim radovima, stenoza se najčešće javlja kod pristupa kroz potključnu venu (15-50%), a rjeđe kod unutarnje jugularne (10-27%) i femoralne vene (26%), (Bander & Schwab 2012). Tromboza povezana s TDK može biti ekstrinzična kada tromb nije u dodiru s TDK te intrinzična kada se tromb nalazi unutar lumena TDK ili izvana obavija TDK. Terapijski pristup kod intrinzične tromboze uključuje ispiranje TDK i instilaciju tkivnog aktivatora plazminogena. Ukoliko se ne postigne oporavak funkcije TDK, potrebno ga je zamijeniti novim te uvesti terapiju heparinom i oralnim antikoagulansima (Beathard 2011).

TDK imaju visok rizik za razvoj infekcije. Zbog prekida kontinuiteta kože lakše dolazi do kolonizacije izlazišta TDK florom kože, a dalje se može širiti u potkožni tunel, uzrokovati bakterijemiju i u konačnici kontaminirati lumen TDK. Tome dodatno pogoduju slabo održavanje higijene i vlaženje izlazišta TDK na kožu. Do infekcije TDK može doći i rasapom bakterija iz nekog drugog žarišta u tijelu te manipulacijom pri obavljanju HD (Lafrance et al. 2008). Također je moguća izravna inokulacija iz biofilma koji sadrži patogene mikroorganizme na unutarnjoj stijenci TDK (Alln & Sexton 2014). Već spomenuta grčka studija pokazala je stopu incidencije epizoda infekcije u bolesnika koji su se dijalizirali putem TDK od 1,03/1000 bolesnik-dana i 3,18/1000 bolesnik-dana za one koji su se dijalizirali putem privremenog katetera. Bolesnici s TDK imali su 4,85 puta veći rizik u odnosu na bolesnike s AVF ($p < 0,001$), a oni s privremenim dijaliznim kateterom čak 14,88 puta veći rizik ($p < 0,001$). Gramm pozitivni uzročnici izolirani su u 65% slučajeva, najčešće *S. aureus* i *S. epidermidis*, a Gramm negativni, od kojih se najčešće izolira *E. coli*, u 23% slučajeva (Fysaraki et al. 2013). Prema rezultatima jedne velike meta-analize, bolesnici koji su se dijalizirali putem TDK imali su 4,66 puta veći rizik za infekciju od bolesnika koji su se dijalizirali putem AVF, odnosno 2,78 puta veći rizik u odnosu na one koji su se dijalizirali putem AVG (Pantelias & Grapsa 2012).

8 PREŽIVLJENJE

8.1 Preživljenje krvožilnih pristupa

8.1.1 Preživljenje arteriovenske fistule

Prema jednoj meta-analizi, rani gubitak funkcije AVF bio je 23% te kumulativno jednogodišnje preživljenje AVF od 60% i dvogodišnje od 51% (Al-Jaishi et al. 2014). Međutim, rani gubitak funkcije AVF doseže i do 50% u centrima u kojima se insistira na kreiranju AVF i onda kada ona nije optimalni KŽP (Roy-Chaudhury et al. 2006). Prema iskustvima jednog centra, jednogodišnje kumulativno preživljenje radiocefaličnih AVF s latero-lateralnom anastomozom bilo je 77%, a dvogodišnje 50%. Jednogodišnje kumulativno preživljenje radiocefaličnih AVF s termino-terminalnom anastomozom iznosilo je 80%, a dvogodišnje 55% (Ganie et al. 2013). Jedna je nizozemska studija pokazala dvogodišnje kumulativno preživljenje AVF od 56,8%. S preživljenjem AVF negativno su bili povezani prateće kardiovaskularne bolesti, TDK kao prethodni KŽP, niski serumski albumin, nizak fetuin-A te povišen CRP (Ocak et al. 2013). Jedna starija studija je pokazala petogodišnje kumulativno preživljenje radiocefaličnih AVF od 53% i desetogodišnje od 45% (Bonalumi et al. 1982). Iako je učestalost ranog gubitka funkcije AVF relativno velika u usporedbi s AVG, dugoročno preživljenje AVF daleko nadmašuje preživljenje AVG i TDK što je jedan od razloga koji AVF čine, kao što je već više puta naglašeno, KŽP izbora.

8.1.2 Preživljenje arteriovenskog grafta

Već spomenuta nizozemska studija pokazala dvogodišnje kumulativno preživljenje AVG od 36,4%. S preživljenjem AVG negativno su bili povezani prateće kardiovaskularne bolesti, TDK kao prethodni KŽP, niski serumski albumin, nizak fetuin-A te povišen CRP. U tom su istraživanju bolesnici koji su se dijalizirali putem AVG imali 40% veći rizik za gubitak funkcije KŽP u usporedbi s bolesnicima koji su se dijalizirali putem AVF (Ocak et al. 2013). Jedna je druga studija pokazala jednogodišnje preživljenje AVG od 52% (Allon & Lok 2010). Prema rezultatima jedne starije studije, jednogodišnje, dvogodišnje i trogodišnje kumulativno preživljenje AVG iznosilo je 67, 50 i 43% (Munda et al. 1983).

8.1.3 Preživljenje trajnih dijaliznih katetera

Jedna je britanska prospektivna studija pokazala jednogodišnje preživljenje TDK cenzurirano za smrt bolesnika od 61% na uzorku od 812 TDK. TDK postavljeni preko postojećeg TDK imali su lošije preživljenje u odnosu na TDK postavljene *de novo* (Fry et al. 2008). Druga je studija pokazala slične rezultate: jednogodišnje preživljenje TDK od 60% na uzorku od 200 Tessio katetera (Wang et al. 2006). Jedna irska prospektivna studija pokazala je jednogodišnje preživljenje TDK od 47,5%. Kao negativni čimbenik rizika za preživljenje TDK ispostavila se prateća šećerna bolest (Little et al. 2001). Rezultate slične dosad objavljenim studijama pokazala je i analiza programa postavljanja TDK na KB Merkur u kojoj je jednogodišnje preživljenje TDK cenzurirano za smrt bolesnika iznosilo 58% (Mihovilović et al. 2011). Naše nedavno istraživanje pokazalo je jednogodišnje preživljenje TDK cenzurirano za smrt bolesnika od 78% (Pašara et al., neobjavljeni rezultati).

8.2 Preživljenje bolesnika u ovisnosti o krvožilnom pristupu

Mnoga pridružena stanja i bolesti utječu ne samo na izbor i preživljenje KŽP, već i na preživljenje bolesnika koji se liječe HD. AVG i TDK udruženi su s višestruko većim rizikom od pobola i smrtnosti, u odnosu na AVF (Lok & Foley 2013). Smrtnost bolesnika u završnom stadiju KBB koji se liječe HD deset je puta veća u usporedbi s općom populacijom. Trogodišnje preživljenje svih bolesnika koji se liječe HD iznosi 51%, a najveći broj smrtnih ishoda događa se za vrijeme prve godine liječenja, osobito unutar prvih 120 dana (Lok & Foley 2013). Najčešći uzrok smrti bolesnika koji se liječe HD su kardiovaskularne bolesti, a objašnjava se visokom prevalencijom klasičnih čimbenika rizika kardiovaskularnog pobola i smrtnosti poput hipertenzije, šećerne bolesti, dislipidemije, pušenja i starije dobi. Jedna je studija utvrdila nezavisnu negativnu povezanost tipa KŽP, povišenog CRP i hipertrigliceridemije s preživljenjem bolesnika (Sameiro et al. 2013). Ipak, poznavanje mehanizama i čimbenika koji dovode do tako visoke smrtnosti unutar ove populacije i dalje nije potpuno.

8.2.1 Preživljenje bolesnika koji se dijaliziraju putem arteriovenske fistule

Iako AVF ima brojne prednosti pred AVG i TDK, nije jasno je li nezavisno povezana s boljim preživljenjem bolesnika koji se liječe HD (Astor et al. 2005). Studije koje pokazuju bolje preživljenje bolesnika koji se dijaliziraju putem AVF u odnosu na druge KŽP, najčešće nisu uzimale u obzir KŽP kojim je započeto liječenje HD ni konverziju KŽP te stoga njihove rezultate treba uzeti sa zadržkom. Također valja imati na umu da su brojna pridružena stanja i bolesti češće prisutni u bolesnika koji se

dijaliziraju putem AVG i TDK, nego u onih koji se dijaliziraju putem AVF što također može znatno pridonijeti boljem preživljenju ove skupine bolesnika. Prema rezultatima jedne studije, 18-mjesečno preživljenje bolesnika mlađih od 75 godina koji su se dijalizirali putem AVF bilo je 75%, a u onih starijih od 75 godina 50% (Allon & Lok 2010). Jedna je američka studija pokazala stopu mortaliteta bolesnika koji su se dijalizirali putem AVF od 11,7/100 osoba-godina (Astor et al. 2005). Druga, australska studija pokazala je stopu mortaliteta bolesnika koji su se dijalizirali putem AVF od 86/1000 osoba-godina te jednogodišnje preživljenje bolesnika veće od 90% (Polkinghorne et al. 2004). Zajedničko je objema studijama bilo da su bolesnici koji su se dijalizirali putem AVF imali bolje preživljenje od onih koji su koristili druge KŽP. Postoje dokazi da je pravovremeno planiranje i kreiranje AVF četiri do osam tjedna prije započinjanja liječenja HD pozitivno povezano s manjim brojem hospitalizacija i manjom smrtnosti u usporedbi s AVF kreiranima unutar četiri tjedna prije započinjanja liječenja HD (HR 1,26, 95% CI 1,03-1,55), (Ishani et al. 2014). U prilog AVF kao optimalnom KŽP govore studije koje konzistentno potvrđuju bolje preživljenje bolesnika koji su tijekom prve godine liječenja HD zamijenili AVG ili TDK za AVF (Lok & Foley 2013; Lacson et al. 2009; Bradbury et al. 2009).

8.2.2 Preživljenje bolesnika koji se dijaliziraju putem arteriovenskog grafta

S obzirom na udruženost s većim brojem pridruženih stanja i bolesti, bilo bi očekivano da bolesnici koji se dijaliziraju putem AVG imaju lošije preživljenje od onih koji koriste AVF, a bolje od onih koji koriste TDK. No, podaci u literaturi su nekonzistentni. Prema rezultatima jedne meta-analize, bolesnici koji su se dijalizirali putem AVG imali su u usporedbi sa skupinom koja se dijalizirala putem AVF 18% veći rizik od smrtnog ishoda te 36% veći rizik od infekcija sa smrtnim ishodom, dok nije bilo značajne razlike u riziku od kardiovaskularnih incidenata (Ravani et al. 2013). Jedna je studija pokazala stopu mortaliteta bolesnika koji su se dijalizirali putem AVG od 148/1000 osoba-godina, ali se ne nađe statistički značajna razlika u odnosu na preživljenje bolesnika koji su se dijalizirali putem AVF ($p=0,1$; log-rank test), (Polkinghorne et al. 2004).

8.3.3 Preživljenje bolesnika koji se dijaliziraju putem trajnog dijaliznog katetera

Broj bolesnika koji se dijaliziraju putem TDK u stalnom je porastu (Moist et al. 2008; Sampathkumar et al. 2011). Mogući razlozi su kasno javljanje nefrologu kada bolesnik već ima znakove uremijskog sindroma, nedostatno iskustvo, edukacija ili dostupnost kirurga u kreiranju AVF te sve starija dob bolesnika koji započinju s HD, kod kojih zbog stanja krvnih žila nije moguće

konstruirati AVF (Ethier et al. 2008). Budući da u Hrvatskoj nije uvriježeno postavljanje AVG, TDK je uz AVF praktično jedini preostali KŽP.

Prema rezultatima jedne meta-analize, bolesnici koji su se dijalizirali putem TDK imali su u usporedbi sa skupinom koja se dijalizirala putem AVF 53% veći rizik od smrtnog ishoda, čak 112% veći rizik od infekcije sa smrtnim ishodom te 38% veći rizik od kardiovaskularnih incidenata. U usporedbi sa skupinom koja se dijalizirala putem AVG, imali su 38% veći rizik od smrtnog ishoda, 15% veći rizik od infekcije sa smrtnim ishodom te 26% veći rizik od kardiovaskularnih incidenata. (Ravani et al. 2013) Jedna je američka studija pokazala 47% veći rizik od smrtnog ishoda u bolesnika koji su se dijalizirali putem TDK u usporedbi sa skupinom koja se dijalizirala putem AVF. (Astor et al. 2005) Druga, australska studija, pokazala je stopu mortaliteta bolesnika koji su se dijalizirali putem TDK od 261/1000 osoba-godina, uvjerljivo najvišu u odnosu na bolesnike s drugim KŽP. Također je zabilježena statistički značajna razlika u smrtnosti bolesnika koji su se prvih šest mjeseci od započinjanja liječenja HD dijalizirali putem TDK u odnosu na bolesnike koji su liječenje HD započeli putem AVF ($p < 0,001$, log-rank test). (Polkinghorne et al. 2004) To potvrđuju i podaciUSRDS (engl. United States Renal Data System) prema kojima 26% bolesnika koji liječenje HD započnu putem TDK umre tijekom prve godine liječenja. Za usporedbu, tijekom prve godine umre 16% bolesnika koji liječenje HD započnu AVG i 11% bolesnika koji liječenje HD započnu AVF. (Lok & Foley 2013)

Neovisna povezanost TDK s preživljenjem bolesnika koji se liječe HD je kontroverzna. Iako mnoge studije dosljedno pokazuju negativnu povezanost TDK s preživljenjem bolesnika koji se liječe HD (Ravani et al. 2013; Lacson et al. 2009; Astor et al. 2005; Lok & Foley 2013; Sameiro et al. 2013), postoje i velike retrospektivne studije koje pokazuju da TDK *per se* nije razlog lošijeg preživljenja bolesnika koji se dijaliziraju putem TDK (Di Iorio et al. 2004; Duncan et al. 2004). Stoga ipak nije sasvim jasno proizlazi li rizik od samih TDK ili od pridruženih stanja i bolesti koji su češće prisutni u bolesnika koji se dijaliziraju putem TDK (Ravani et al. 2013; Lacson et al. 2009). Naše nedavno istraživanje pokazalo je da TDK nije nezavisni čimbenik rizika za preživljenje bolesnika koji se liječe HD (Pašara et al., neobjavljeni rezultati).

9 ZAKLJUČCI

KŽP za HD su AVF, AVG te privremeni ili TDK. Unatoč relativno visokoj incidenciji ranog gubitka funkcije, AVF predstavlja KŽP izbora jer je udružena s najduljim preživljenjem KŽP i bolesnika, nižim morbiditetom i mortalitetom bolesnika, najmanjom učestalosti komplikacija (osobito tromboze i infekcija) te najnižim troškovima liječenja. Iako neke studije ističu tip KŽP kao nezavisni čimbenik rizika, povezanost KŽP s preživljenjem bolesnika je kontroverzna. Budući da su brojna pridružena stanja i bolesti češće prisutni u bolesnika koji se dijaliziraju putem AVG i TDK, nego u onih koji se dijaliziraju putem AVF, nije sasvim jasno proizlazi li rizik za preživljenje bolesnika od samih KŽP ili od pridruženih stanja i bolesti.

10 ZAHVALE

Zahvaljujem mentoru izv. prof. dr. sc. Mladenu Knoteku, dr. med. na uloženom vremenu i trudu te na pruženoj pomoći za cijelo vrijeme nastajanja ovog rada. Također želim zahvaliti glavnoj sestri odjela za nadomjesno bubrežno liječenje Ljiljani Peter, bacc. ms. na susretljivosti i pomoći.

11 LITERATURA

Al-Jaishi AA, Oliver MJ, Thomas SM, Lok CE, Zhang JC, Garg AX, Kosa SD, Quinn RR, Moist LM (2014) Patency rates of the arteriovenous fistula for hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 63(3):464-78.

Allon M, Lok CE (2010) Dialysis fistula or graft: the role for randomized clinical trials. *Clin J Am Soc Nephrol.* 5:2348-2354.

Allon M, Sexton DJ (2014) Tunneled, cuffed hemodialysis catheter-related bacteremia. UpToDate. http://www.uptodate.com/contents/tunneled-cuffed-hemodialysis-catheter-related-bacteremia?source=search_result&search=Tunneled%2C+cuffed+hemodialysis+catheter-related+bacteremia&selectedTitle=1~150 Accessed 5 May 2014

Astor BC, Eustace JA, Powe NR, Klag MJ, Fink NE, Coresh J (2005) Type of vascular access and survival among incident hemodialysis patients: the Choices for Healthy Outcomes in Caring for ESRD (CHOICE) Study. *J Am Soc Nephrol* 16(5):1449-55.

Bander SJ, Schwab SJ (2012) Overview of central catheters for acute and chronic hemodialysis access. UpToDate. http://www.uptodate.com/contents/overview-of-central-catheters-for-acute-and-chronic-hemodialysis+access?source=search_result&search=Overview+of+central+catheters+for+acute+and+chronic+hemodialysis+access&selectedTitle=1~150 Accessed 6 March 2014

Beathard GA (2011) Thrombosis associated with chronic hemodialysis vascular access: Catheters. UpToDate. http://www.uptodate.com/contents/thrombosis-associated-with-chronic-hemodialysis-vascular-access-catheters?source=search_result&search=Thrombosis+associated+with+chronic+hemodialysis+vascular+access%3A+Catheters&selectedTitle=1~150 Accessed 5 May 2014

Beathard GA (2012) Creating an arteriovenous fistula for hemodialysis. UpToDate. <http://www.uptodate.com/contents/creating-an-arteriovenous-fistula-for-hemodialysis?source=searchresult&search=Creating+an+arteriovenous+fistula+for+hemodialysis&selectedTitle=1~150> Accessed 5 May 2014

Berns JS (2012) Complications of hemodialysis in the older adult patient. UpToDate. http://www.uptodate.com/contents/complications-of-hemodialysis-in-the-older-adult-patient?source=search_result&search=Complications+of+hemodialysis+in+the+older+adult+patient&selectedTitle=1~150 Accessed 5 May 2014

Bleyer A (2013) Indications for initiation of dialysis in chronic kidney disease. UpToDate. http://www.uptodate.com/contents/indications-for-initiation-of-dialysis-in-chronic-kidney-disease?source=search_result&search=Indications+for+initiation+of+dialysis+in+chronic+kidney+disease&selectedTitle=1~150 Accessed 5 May 2014

Bonalumi U, Civalleri D, Rovida S, Adami GF, Gianetta E, Griffanti-Bartoli F (1982) Nine years' experience with end-to-end arteriovenous fistula at the 'anatomical snuffbox' for maintenance haemodialysis. *Br J Surg.* 69(8):486-8.

Bradbury BD, Chen F, Furniss A, Pisoni RL, Keen M, Mapes D, Krishnan M (2009) Conversion of vascular access type among incident hemodialysis patients: Description and association with mortality. *Am J Kidney Dis* 53: 804–814

Čala S (2012) Hemodijaliza. *Medix* 18(98/99):140-144.

Develter W, De Cubber A, Van Biesen W, Vanholder R, Lameire N (2005) Survival and complications of indwelling venous catheters for permanent use in hemodialysis patients. *Artif Organs* 29(5):399-405.

Di Iorio BR, Bellizzi V, Cillo N, Cirillo M, Avella F, Andreucci VE, De Santo NG (2004) Vascular access for hemodialysis: the impact on morbidity and mortality. *J Nephrol* 17: 19–25.

DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study Program) 2012 Annual Report, <http://www.dopps.org/annualreport/>

Duijm LE, Liem YS, van der Rijt RH, Nobrega FJ, van den Bosch HC, Douwes-Draaijer P, Cuypers PW, Tielbeek AV (2006) Inflow stenoses in dysfunctional hemodialysis access fistulae and grafts. *Am J Kidney Dis.* 48(1):98-105.

Duncan ND, Singh S, Cairns TD, Clark M, El-Tayar A, Griffith M, Hakim N, Hamady M, McLean AG, Papalois V, Palmer A, Taube D (2004) Tesio-Caths provide effective and safe long-term vascular access. *Nephrol Dial Transplant* 19: 2816–2822.

Ethier J, Mendelssohn DC, Elder SJ, Hasegawa T, Akizawa T, Akiba T, Canaud BJ, Pisoni RL (2008) Vascular access use and outcomes: an international perspective from the dialysis outcomes and practice patterns study. *Nephrol Dial Transplant* 23(10):3219-26.

Falk J (2006) Maintenance and salvage of arteriovenous fistulas. *J Vasc Interv Radiol.* 17(5):807-13.

Fry AC, Stratton J, Farrington K, Mahna K, Selvakumar S, Thompson H, Warwicker P (2008) Factors affecting long-term survival of tunnelled haemodialysis catheters – a prospective audit of 812 tunnelled catheters. *Nephrol Dial Transplant.* 23(1):275-281.

Fysaraki M, Samonis G, Valachis A, Daphnis E, Karageorgopoulos DE, Falagas ME, Stylianou K, Kofteridis DP (2013) Incidence, clinical, microbiological features and outcome of bloodstream infections in patients undergoing hemodialysis. *Int J Med Sci.* 10(12):1632-8.

Ganie FA, Lone H, Dar AM, Lone GN, Wani ML (2013) Native arterio-venous fistula is the vascular access of choice for hemodialysis in end stage renal disease. *Int Cardiovasc Res J.* 7(2):67-70.

Hakim RM, Levin N. (1993) Malnutrition in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 21(2):125-37.

Hamilton RW (1999) Principles of dialysis: diffusion, convection and dialysis machines. U: Schrier RW (Ur.) Atlas of Disease of the Kidney. Current Medicine Inc., Philadelphia <http://www.kidneyatlas.org>

Hemodialysis Adequacy 2006 Work Group (2006) Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy, update 2006. *Am J Kidney Dis* 48 Suppl 1:S2-S90.

Hemodialysis Adequacy 2006 Work Group (2006) Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy, update 2006. *Am J Kidney Dis* 48 Suppl 1:S176-S247.

Holley JL (2013) Acute complications during hemodialysis. UpToDate. http://www.uptodate.com/contents/acute-complications-during-hemodialysis?source=search_result&search=Acute+complications+during+hemodialysis&selectedTitle=1~150 Accessed 5 May 2014

Ishani A, Gilbertson DT, Kim D, Bradbury BD, Collins AJ (2014) Predialysis care and dialysis outcomes in hemodialysis patients with a functioning fistula. *Am J Nephrol.* 39(3):238-47.

Jindal K, Chan CT, Deziel C, Hirsch D, Soroka SD, Tonelli M, Culleton BF. (2006) Hemodialysis clinical practice guidelines for the Canadian Society of Nephrology. *J Am Soc Nephrol.* 17(3 Suppl 1):S1-27

Kapoian T, Kaufman JL, Noshier JL, Sherman RA (1999) Dialysis access and recirculation. U: Schrier RW (Ur.) Atlas of Disease of the Kidney. Current Medicine Inc., Philadelphia <http://www.kidneyatlas.org>

Kes P (2001) Hemodijaliza: prošlost i sadašnjost. *Medicus* 10(1):269-282.

Kumar P, Clark M (2009) Kumar and Clark's clinical medicine international edition. Edinburgh: Saunders Elsevier

Lacson E Jr, Wang W, Lazarus JM, Hakim RM (2009) Change in vascular access and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 54(5):912-21.

Lafrance JP, Lahme E, Lelorier L, Igbal S (2008) Vascular access-related infections: definitions, incidence rates and risk factors. *Am J Kidney Dis*. 52(5):982-93.

Little M, Woo K (2013) Non-thrombotic complications of chronic hemodialysis arteriovenous vascular access. UpToDate. http://www.uptodate.com/contents/non-thrombotic-complications-of-chronic-hemodialysis-arteriovenous-vascular-access?source=search_result&search=Non-thrombotic+complications+of+chronic+hemodialysis+arteriovenous+vascular+access&selectedTitle=1~150 Accessed 6 March 2014

Lok EC, Foley R (2013) Vascular access morbidity and mortality: trends of the last decade. *Clin J Am Soc Nephrol*. 8(7):1213-9.

Mihovilović K, Maksimovic G, Knotek M. (2011) Program postavljanja trajnih dijaliznih katetera u KB „Merkur“. *Acta Med Croatica*. 65 Suppl. 3:54-57.

Misra M (2005) The basics of hemodialysis equipment. *Hemodial Int* 9(1):30-36.

Moist LM, Trpeski L, Na Y, Lok CE (2008) Increased hemodialysis catheter use in Canada and associated mortality risk: data from the Canadian Organ Replacement Registry 2001-2004. *Clin J Am Soc Nephrol* 3(6):1726-32.

Munda R, First MR, Alexander JW, Linnemann CC Jr, Fidler JP, Kittur D (1983) Polytetrafluoroethylene graft survival in hemodialysis. *JAMA*. 249(2):219-222.

Ocak G, Rotmans JI, Vossen CY, Rosendaal FR, Krediet RT, Boeschoten EW, Dekker FW, Verduijn M (2013) Type of arteriovenous vascular access and association with patency and mortality. *BMC Nephrol*. 14:79

Oliver MJ (2013) Arteriovenous fistulas and grafts for chronic hemodialysis access. UpToDate. http://www.uptodate.com/contents/arteriovenous-fistulas-and-grafts-for-chronic-hemodialysis-access?source=search_result&search=Arteriovenous+fistulas+and+grafts+for+chronic+hemodialysis+access&selectedTitle=1~150 Accessed 6 March 2014

Pantelias K, Grapsa E. (2012) Vascular access today. *World J Nephrol.* 1(3):69-78.

Polkinghorne KR, McDonald SP, Atkins RC, Kerr PG (2004) Vascular access and all-cause mortality: a propensity score analysis. *J Am Soc Nephrol.* 15(2):477-86.

Ravani P, Palmer SC, Oliver MJ, Quinn RR, MacRae JM, Tai DJ, Pannu NI, Thomas C, Hemmelgarn BR, Craig JC, Manns B, Tonelli M, Strippoli GF, James MT (2013) Associations between hemodialysis access type and clinical outcomes: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 24(3):465-73.

Rodriguez JA, Armadans L, Ferrer E, Olmos A, Codina S, Bartolomé J, Borrellas J, Piera L (2000) The function of permanent vascular access. *Nephrol Dial Transplant* 15(3):402-8.

Roy-Chaudhury P, Sukhatme VP and Cheung AK (2006) Hemodialysis vascular access dysfunction: a cellular and molecular viewpoint. *JASN.* 17(4):1112-1127.

Sameiro Faria M, Ribeiro S, Costa E, Medonça D, Teixeira L, Rocha-Pereira P, Fernandes J, Nascimento H, Kohlova M, Reis F, Amado L, Bronze-da-Rocha E, Miranda V, Quintanilha A, Belo L, Santos-Silva A (2013) Risk factors for mortality in hemodialysis patients. *Dis Markers.* 35(6):791-8.

Sampathkumar K, Ramakrishnan M, Sah AK, Sooray Y, Mahaldhar A, Ajeshkumar R (2011) Tunneled central venous catheters: experience from a single center. *Indian J Nephrol* 21(2):107-111.

Schild AF, Schuman ES, Noicely K, Kaufman J, Gillaspie E, Fuller J, Collier P, Ronfeld A, Nair R. (2011) Early cannulation prosthetic graft (Flixene™) for arteriovenous access. *J Vasc Access* 12(3):248-252.

Šoša T, Sutlić Ž, Stanec Z, Tonković I (2007) *Kirurgija*. Zagreb: Naklada Ljevak

Tsuchida Y, Takata T, Ikarashi T, Iino N, Kazama JJ, Narita I. (2013) Dialysis disequilibrium syndrome induced by neoplastic meningitis in a patient receiving maintenance hemodialysis. *BMC Nephrol.* 14:255.

Vrhovac B, Francetić I, Jakšić B, Labar B, Vucelić B (2003) *Interna medicina*. Zagreb: Naklada Ljevak

Wadelek J (2010) Haemodialysis catheters. *Anestezjol Intens Ter* 42(4):213-7.

Wang J, LaBerge JM, Chertow GM, Kerlan RK, Wilson MW, Gordon RL (2006) Tesio catheter access for long-term maintenance hemodialysis. *Radiology.* 241(1):284-290.

11 ŽIVOTOPIS

Rođen sam 28. veljače 1990. godine u Zagrebu. Paralelno sam pohađao XVI. gimnaziju i Glazbeno učilište „Elly Bašić“ te sam 2008. godine maturirao u obje srednje škole i stekao zvanje glazbenik klarinetist. Iste sam godine upisao Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. U srpnju i kolovozu 2012. sudjelovao sam u programu međunarodnih razmjena te odradio stručnu ljetnu praksu na Ruskom državnom medicinskom sveučilištu „N. I. Pirogov“ u Moskvi za koju sam izabran prema kriteriju izvrsnosti. U listopadu 2013. sudjelovao sam na 3. hrvatskom kongresu o hipertenziji u Šibeniku s pilot-studijom „Kronična bubrežna bolest kao nedovoljno prepoznat čimbenik rizika u visokorizičnih hipertoničara“. Demonstrator sam iz kliničke propedeutike na Katedri za internu medicinu te na Katedri za pedijatriju, a proteklih sam godina obavljao dužnost demonstratora i na Katedri za biologiju te Katedri za histologiju i embriologiju. Stipendist sam Grada Samobora.