

Akutno bubrežno oštećenje i metforminska laktacidoza kod COVID-19 infekcije - prikaz slučaja

Bosanac, Neven

Professional thesis / Završni specijalistički

2023

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:105:160166>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-27**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

NEVEN BOSANAC

**AKUTNO BUBREŽNO OŠTEĆENJE I METFORMINSKA
LAKTACIDOZA KOD
COVID-19 INFEKCIJE – PRIKAZ SLUČAJA**

Završni specijalistički rad

Zagreb, lipanj 2022.

Prikaz slučaja pod nazivom "Akutno bubrežno oštećenje i metforminska laktacidoza kod COVID-19 infekcije" izrađen je u Općoj bolnici Bjelovar uz mentorstvo prof. dr. sc. Krešimira Galešića dr. med. (Klinička bolnica Dubrava)

Opća bolnica Bjelovar

Neven Bosanac dr. med.

Redni broj rada _____

ZAHVALA

Zahvaljujem se svom mentoru i učitelju prof. dr. sc. Krešimiru Galešiću na pomoći i korisnim savjetima prilikom izrade ovog završnog rada.

Također se zahvaljujem svojoj obitelji, osobito svojoj supruzi Vanji na pruženoj podršci i razumijevanju tijekom specijalizacije i izrade ovog rada.

Rad posvećujem svojoj djeci Lani i Neveni.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Anatomija bubrega.....	2
1.2. Embriologija bubrega.....	7
1.3. Histologija bubrega.....	9
1.4. Fiziologija bubrega.....	13
1.5. Akutno bubrežno oštećenje.....	20
1.5.1. Klasifikacija akutnog bubrežnog oštećenja.....	20
1.5.2. Epidemiologija.....	22
1.5.3. Etiologija i patofiziologija.....	23
1.5.3.1. Prerenalno akutno oštećenje bubrega.....	24
1.5.3.2. Renalno akutno oštećenje bubrega.....	26
1.5.3.3. Postrenalno akutno oštećenje bubrega.....	29
1.5.4. Patohistološki nalaz.....	30
1.5.5. Klinička slika.....	33
1.5.6. Dijagnostička obrada.....	34
1.5.7. Liječenje.....	38
1.5.8. Prognoza i ishod.....	43
1.6. Akutno bubrežno oštećenje i COVID-19.....	45
1.6.1. Epidemiologija.....	46
1.6.2. Etiologija i patofiziologija.....	46
1.6.3. Patohistološke promjene.....	47

1.6.4. Klinička slika.....	48
1.6.5. Dijagnostička obrada	49
1.6.6. Liječenje.....	49
1.7. Akutno bubrežno oštećenje kod bolesnika sa šećernom bolesti	56
1.7.1. Metforminska laktacidoza u akutnom bubrežnom oštećenju	56
1.7.2. Šećerna bolest i metformin u COVID-19 bolesti	59
1.7.3. Liječenje metforminske laktacidoze	61
2. CILJ RADA	63
3. PRIKAZ SLUČAJA	64
3.1. Anamneza	64
3.2. Klinički status	64
3.3. Dijagnostika	65
3.4. Liječenje i klinički tijek.....	70
3.5. Komplikacije.....	72
3.6. Kontrolno praćenje.....	75
4. ZAKLJUČAK	81
5. LITERATURA.....	83
6. SAŽETAK	88
7. SUMMARY	89
8. ŽIVOTOPIS	90

POPIS OZNAKA I KRATICA

KDIGO – kliničke smjernice za procjenu i praćenje kronične bubrežne bolesti (od eng. Kidney Disease Improving Global Outcome)

MDRD – promjena prehrane kod bubrežne bolesti (od engl. Modification of Diet in Renal Disease)

CKD-EPI – suradnja u epidemiologiji kronične bubrežne bolesti (od engl. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)

KIM-1 – molekula ozljede bubrega 1 (od engl. kidney injury molecule-1)

NGAL – neutrofilna gelatinaza vezana za lipokalin (od engl. neutrophil gelatinase-associated lipocalin)

L-FABP – jetreni tip proteina koji veže masne kiseline (od engl. liver-type fatty acid-binding protein)

SGLT – natrijev glukozni kotransporter (od engl. sodium glucose cotransporter)

ATP – adenzin trifosfat

ADQI – inicijativa kvalitete akutne dijalize (od eng. Acute Dialysis Quality Initiative)

RIFLE – R – rizik, I – ozljeda, F – zatajenje, L – gubitak, E – terminalna bubrežna bolest ((od eng. R – Risk, I – Injury, F – Failure, L – Loss, E – ESRD (end stage renal disease))

AKIN – mreža akutne bubrežne ozljede (od engl. Acute Kidney Injury Network)

Il-18 – interleukin 18

TIMP-2 – tkivni inhibitor metaloproteinaze 2 (od engl. tissue inhibitor of metalloproteinase-2)

IGFBP7 – protein 7 koji veže faktor rasta sličan inzulinu (od engl. insuline-like growth factor-binding protein 7)

IHD – intermitentna hemodijaliza

CRRT – kontinuirano dijalizno liječenje (od engl. continuous renal replacement therapy)

CVVHF – kontinuirana venovenska hemofiltracija (od engl. continuous venovenous hemofiltration)

CVVHD – kontinuirana venovenska hemodijaliza (od engl. continuous venovenous hemodialysis)

CVVHDF – kontinuirana venovenska hemodijafiltracija (od engl. continuous venovenous hemodiafiltration)

SLED – trajna dijaliza niske učinkovitosti (od engl. sustained low-efficiency dialysis)

EDD – produžena dnevna dijaliza (od engl. extended daily dialysis)

SCUF – spora kontinuirana ultrafiltracija (od engl. slow continuous ultrafiltration)

SCD – spora kontinuirana dijaliza (od engl. slow continuous dialysis)

SLEDF – trajna dijafiltracija niske učinkovitosti (od engl. sustained low-efficiency diafiltration)

ATN – mreža ispitivanja akutnog zatajenja bubrega (od engl. Acute Renal Failure Trial Network)

RENAL – nasumična procjena normalne naspram povećane razine (od engl. Randomized Evaluation of Normal versus Augmented Level)

ACE2 – angiotenzin konvertirajući enzim 2

TMPRSS2 – transmembranska proteaza serin 2

AKI – akutna bubrežna ozljeda (od engl. acute kidney injury)

BUN – urični dušik (od engl. blood urine nitrogen)

ICU – jedinica intenzivnog liječenja (od engl. intensive care unit)

IJ – unutrašnja jugularna (od engl. internal jugular)

PD – peritonejska dijaliza

PIRRT – produženo intermitentno bubrežno nadomjesno liječenje (od engl. prolonged intermittent renal replacement therapy)

RRT – bubrežno nadomjesno liječenje (od engl. renal replacement therapy)

MALA – metforminom uzrokovana laktacidoza (od engl. metformin-associated lactic acidosis)

EXTRIP – vantjelesno liječenje trovanja (od engl. Extracorporeal Treatments in Poisoning)

SARS-CoV-2 – teški akutni respiratorni sindrom koronavirus 2 (od engl. severe acute respiratory syndrome coronavirus 2)

COVID-19 – koronavirusna bolest 2019 (od engl. coronavirus disease 2019)

1. UVOD

Akutno bubrežno oštećenje predstavlja izazov za nefrologe ne samo zbog brzog nastanka već i zbog težine definiranja samog pojma. Za pojam akutnog bubrežnog oštećenja postoji više od 30 različitih definicija. Svi pokušaji definiranja se na kraju svode na povišenje vrijednosti serumskog kreatinina uz smanjenje izlučivanja urina (1). Ipak, izdvojiti se može definicija prema KDIGO (eng. Kidney Disease Improving Global Outcome) smjericama gdje se akutno bubrežno oštećenje opisuje kao porast kreatinina u serumu više od 26,5 $\mu\text{mol/l}$ unutar 48 sati ili porast kreatinina u serumu više od 1,5 puta od osnovne vrijednosti unutar 7 dana ili smanjenje izlučivanja urina, manje od 0,5 ml/kg/h u zadnjih 6 sati (2).

Danas se sve više zna o akutnom bubrežnom oštećenju te o njegovom utjecaju na zdravlje ljudi uz povećani mortalitet i s mogućim prelaskom bolesti u kroničnu bubrežnu bolest uz razvoj komplikacija. Tijekom posljednjih desetljeća se povećava incidencija akutnog bubrežnog oštećenja, a smrtnost nije značajno povećana. Tu posebno izdvajamo osjetljivu populaciju kao što su starije osobe. Kod starijih osoba s vremenom dolazi do promjene u strukturi bubrega uz smanjenje njihove funkcije i samim fiziološkim mehanizmima. Uz njih svakako dolaze stanja koja akutno oštećuju bubrežnu funkciju (uporaba kontrastnih sredstava u radiološkim snimanjima, nefrotoksični lijekovi, infektivne bolesti – u novije vrijeme se sve više spominje i bolest COVID-19, sepsa), kronične bolesti (neke od najčešćih su povišeni krvni tlak, šećerna bolest, povišene masnoće u krvi uz ostale bolesti), primjena lijekova te njihovi negativni učinci na bubrege uz druge brojne čimbenike (1).

U dijagnostici akutne bubrežne bolesti se koriste laboratorijski testovi, a jedan od standardnih i najčešće upotrebljivanih je serumski kreatinin, potom klirens kreatinina prema nekoliko formula (Cockcroft-Gault, MDRD – modification of Diet in Renal Disease te CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) te novi biomarkeri u krvi kao što su urični dušik, cistatin C, KIM-1 (engl. kidney injury molecule 1), NGAL (engl. neutrophil gelatinase-associated lipocalin), IL-18, L-FABP (engl. liver-type fatty acid-binding protein) uz pregled urina mikroskopski te slikovne metode (ultrazvuk, kolor dopler, kompjutorizirana tomografija i magnetna rezonancija) i biopsija bubrega kao zlatni standard nefrološke obrade (1, 3).

Liječenje akutnog bubrežnog oštećenja u grubo možemo podijeliti na konzervativno (nedijalizno) i nadomjesno bubrežno liječenje (dijalizno) ovisno o uzrocima koji mogu biti prijevremeni, bubrežni i postbubrežni (1).

Nakon provedenog liječenja je svakako potrebno dalje praćenje pacijenta s akutnim bubrežnim oštećenjem, osobito kod starijih osoba, već smanjenom bubrežnom funkcijom, prisutnom proteinurijom i mikroalbuminurijom, nepotpunim oporavkom bubrežne funkcije koji povećavaju rizik od nastanka kronične bubrežne bolesti (3).

1.1. Anatomija bubrega

Bubreg (lat. ren seu nephros) je sastavni dio mokraćnog sustava koji čine u paru: bubrezi, mokraćovod ili ureter, mokraćni mjehur te mokraćna cijev ili uretra. Kod muškaraca je mokraćna cijev dio spolnog organa, a kod žena je dio mokraćnog sustava (4).

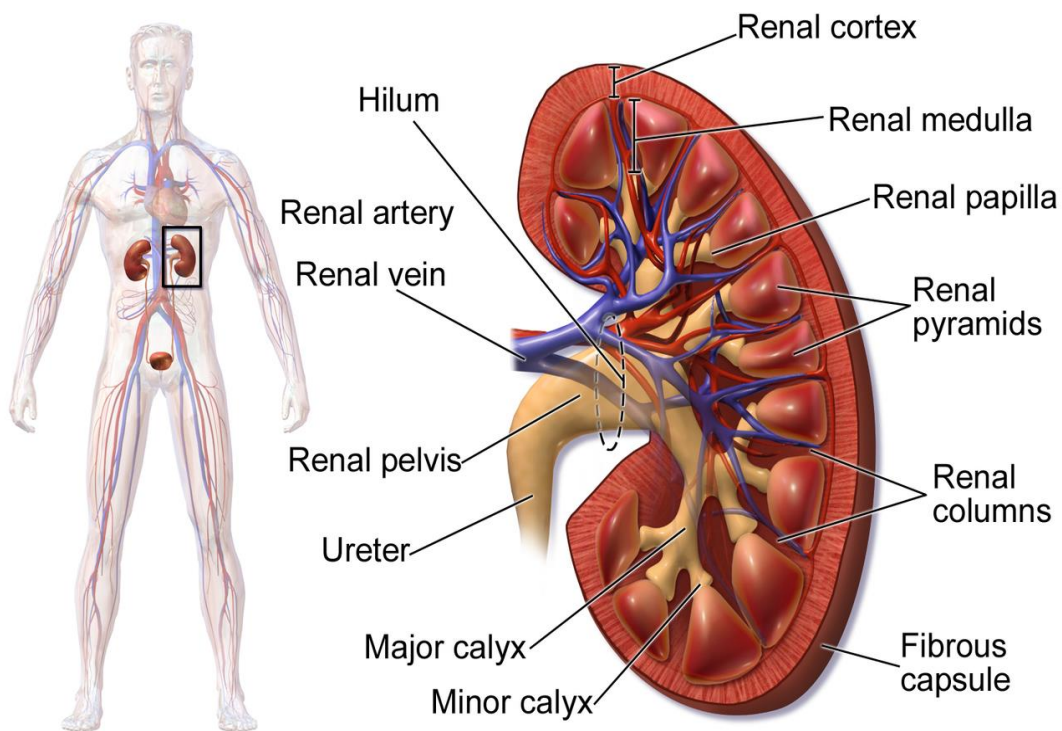
Prema obliku parni bubrezi liče na zrno graha, težine oko 120 –180 grama, dugački su od 10 – 12 centimetara, široki oko 6 centimetara i debljine oko 3 centimetra. Lijevi bubreg je veći i teži od desnog (5). Smješteni su retroperitonealno između trećeg slabinskog i dvanaestog prsnog kralješka, a desni je uvijek položen nešto niže zbog položaja jetre, njegove veličine i težine u odnosu na lijevi bubreg (4).

Građom svaki bubreg ima prednju i zadnju stranu (lat. facies anterior et posterior) te medijalni i lateralni rub (lat. margo medialis et lateralis). Konveksni lateralni rub ide prema dolje od svog gornjeg prema donjem kraju (lat. extremitas superior et inferior). Konkavni rub u svom medijalnom dijelu ima ulegnuće koje okružuju krajevi gore i dolje u hilum renale (lat.), koji dalje ide u sinus renalis (lat.). Bitnost pojma hilusa je u tome da sve krvno-živčane strukture polaze iz njega u oba smjera (5).

Bubreg prekriva ovojnica od vezivnog tkiva (lat. capsula fibrosa) koja se lako može oljuštiti s bubrega. Oko nje se nalazi masno tkivo (lat. capsula adipoza). Masna ovojnica prožima

bubreg i nadbubrežnu žlijezdu oko koje se nalazi fascia renalis (lat.). Masna ovojnica je važna jer drži položaj bubrega stalnim u retroperitonealnom prostoru (4).

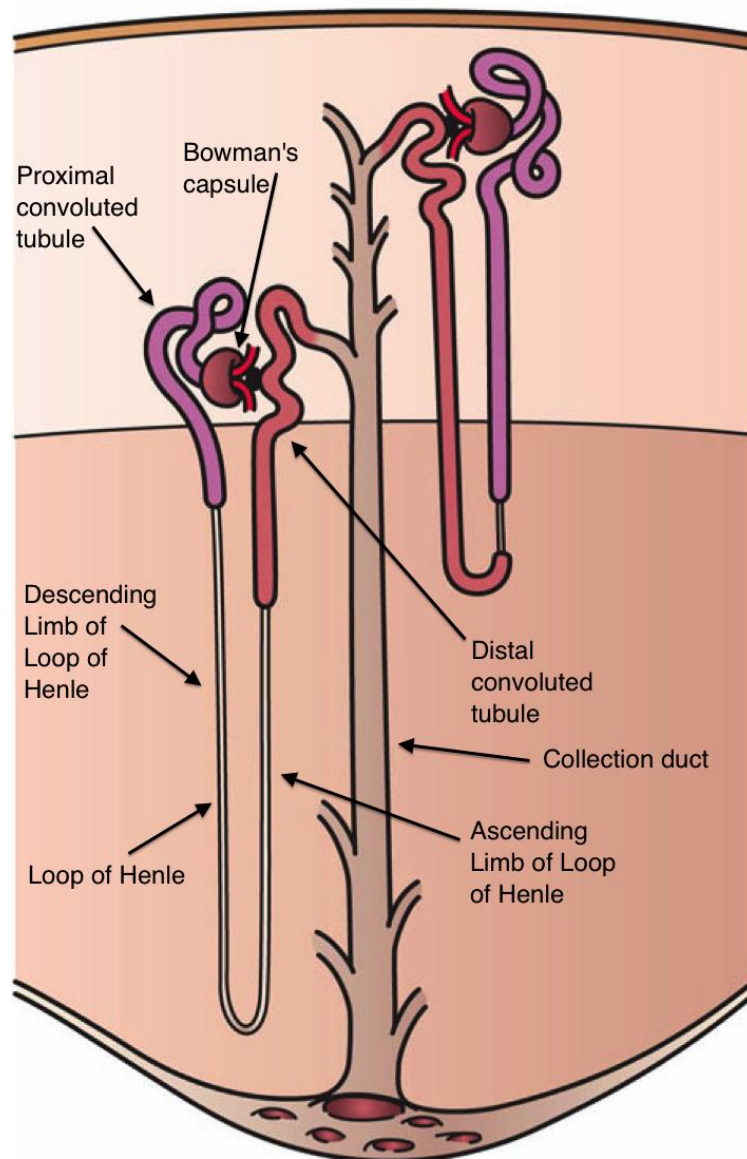
Bubreg (slika 1) čine kora (lat. cortex renalis) i bubrežna srž (lat. medulla renalis) unutar kojih se nalaze njezini funkcionalni dijelovi zvani nefroni. Bubrežnu srž sačinjava oko 14 piramida koje gotovo u cijelosti okružuje kora bubrega. Funkciju bubrega omogućavaju tri glavne gradivne jedinice: nefron, krvne žile (intrarenalne) te jukstaglomerulni aparat.



Kidney Anatomy

Slika 1. Blause n.com staff (2014). „Medical gallery of Blausen Medical 2014“. *Wiki Journal of Medicine* 1 (2). DOI:10.15347/wjm/2014.010. ISSN 2002-4436. (pristupljeno 20.05.2022.)

Nefron (slika 2) predstavlja osnovnu gradivnu strukturu bubrega, a u svakom bubregu ih ima više od 1 milijun. Sastoji se od bubrežnog tjelešca (lat. corpusculum renale) te bubrežnih kanalića (lat. tubulus renalis) koji se dalje granaju. Postoje dvije skupine nefrona: jukstamedulski i kortikalni nefroni koji se razlikuju prema svom smještaju u samom bubregu. Tako su kortikalni nefroni smješteni bliže čahuri bubrega, a jukstamedulski se nalaze između piramida (5).

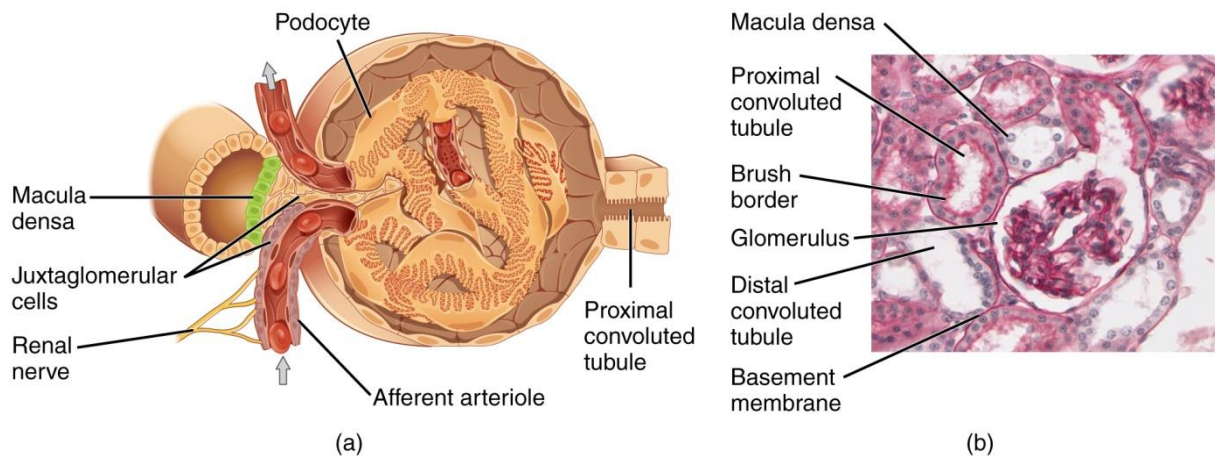


Slika 2. <http://open.umich.edu/education/med/resources/second-look-series/materials> -Urinary Tract Slide 2 Artwork by Holly Fischer (pristupljeno 20.05.2022.)

Bubrežno tjelešće (slika 3) (lat. corpusculum renale) predstavlja klupko sastavljeno od kapilara (lat. glomerulus) te Bowmanove čahure (lat. capsula glomerularis) koja predstavlja njegov omotač. U samom glomerulu se nalazi više od 30 međusobno paralelno uvezanih kapilarnih petlji. Kroz njih dolazi krv jednom arteriolom (lat. arteriola glomerularis afferens), a izlazi drugom arteriolom (lat. arteriola glomerularis efferens) (5).

Bowmanova čahura (lat. capsula glomerularis) obavija sam glomerul s dvije membrane – visceralnom i parijetalnom. S glomerulnim kapilarnim petljama je u kontaktu visceralna

membrana, a parijetalna dijeli bubrežno tjelešće od drugog tkiva u okolini. Između dvije membrane je prostor koji služi za dreniranje primarnog urina nastalog kao ultrafiltrat krvne plazme (2). Kapilarna stijenka glomerula je stvorena od fenestriranog endotela i bazalne membrane koje je debela čime sprječavaju prolaz plazminih sastojaka koji su veći od 70 000 daltona. Strukturno bazalna membrana ima građu od tri sloja i sadrži kolagen tip IV, laminin, fibronektin i heparan-sulfat (5).



Slika 3. Anatomy & Physiology, Connexions Web site. <http://cnx.org/content/col11496/1.6/>, Jun 19, 2013. OpenStax College (pristupljeno 20.05.2022.)

Na strani bazalne membrane koja je okrenuta prema čahuri se nalaze stanice zvane podociti, koje karakteriziraju izdanci „nožice“ pokrivajući bazalnu membranu ali ne u potpunosti, jer su između njihovih izdanaka veći procijepi zatvoreni tankom membranom. Njihova uloga je filtracijska. Između kapilara glomerula su smještene mezangijske stanice koje svojom fagocitnom ulogom mogu razgraditi bazalnu membranu. One čine intraglomerulni mezangij (5).

Bubrežni kanalić čine: Bowmanova čahura, proksimalni zavijeni kanalić, Henleova petlja na koju se nastavlja silazni i uzlazni dio kraka, distalnog zavijenog kanalića i sabirnih kanalića (1). U mokraćnom polu kreće proksimalni kanalić koji se sastoji od zavijenog dijela (lat. pars convoluta proximalis) i ravnog dijela (lat. pars recta proximalis). Potom se nastavlja prijelazni kanalić koji se sastoji od pars descendens (lat.) i pars ascendens (lat.) te potom prelazi u distalni kanalić koji vodi u spojni kanalić (lat. tubulus reuniens) (5).

Jukstaklomerulni aparat (slika 3) je važna sastavnica bubrega koji je važan u regulaciji krvnog tlaka, a sačinjen je od stanica polnog jastuka, makule dense i mezangijskih ekstraklomerulnih stanica. Ispred grananja bubrežnog klupka u arterioli glomerularis afferens (lat.) su smještene glatke mišićne epiteloidne stanice koje nadomještaju bazofilne velike stanice. Upravo te glatke mišićne stanice u sebi sadrže granule koje su odgovorne za sekreciju renina, koji je bitan u regulaciji krvnog tlaka preko takozvanog renin-angiotenzin-aldosteron mehanizma i balansa natrija u samom bubregu. Između arteriola (lat. arteriola glomerularis afferens et efferens) na bubrežnom tjelešcu se nalazi pars recta (lat.) kanalić bubrega. Makula densa je pripojno mjesto kanalića. Ono se sastoji od uskih epitelnih stanica s jezgrama koje su gusto posložene te tvore granicu koja ide prema ekstraklomerulnom mezangiju. Uloga makule dense je regulacija koncentracije natrija u mokraći. Glatke mišićne stanice su smještene između bubrežnog tjelešca i makule dense te su izravno povezane s arteriolom glomerularis afferens (lat.). Uloga tih stanica je regulirati prokrvljenost bubrega, a još ih nazivaju Goormaghtighovim stanicama (5).

Vaskularizacija bubrega (slika 1) je povezana složenom funkcijom i građom. Od aorte se prema svakom bubregu odvaja jedna arterija (lat. arteria renalis) koja u svojim vanbubrežnim granama daje male grane koje vaskulariziraju bubrežnu ovojniciu i peribubrežno tkivo (lat. rami capsulares), zatim nadbubrežnu žlijezdu (lat. arteria suprarenalis inferior) te proksimalni dio mokraćovoda i nakapnicu (lat. rami ureterici). Po ulasku u bubrežni hilus arterija se grana na prednju i zadnju granu (lat. rami anterior et posterior) koje se potom dijele u segmentne arterije (lat. arteriae segmenti). Tako se prednja bubrežna arterija dijeli na četiri segmentne arterije koje čine: (lat. arteria segmenti superioris, arteria segmenti anterioris superioris, arteria segmenti anterioris inferioris et arteria segmenti inferioris). Zadnja grana daje samo jednu arteriju (lat. arteria segmenti posterioris). Važno je napomenuti da kod pojedinih segmentnih arterija nema anastomoza te kod začepjenja arterije dolazi i do odumiranja tkiva bubrega u dijelu koji ta arterija vaskularizira. Nadalje u bubreg ulaze segmentalne arterije koje prelaze u unutarbubrežne arterije (lat. arteriae intrarenales) koje daju međurežanjske arterije (lat. arteriae interlobares). Arteria interlobaris (lat.) potom prelazi prema korteksu između dvije piramide bubrega. Po dolasku između srži i kore bubrega dijeli se u dvije arteriae arcuate (lat.) koje svaka ide prema srednjem dijelu piramidne baze te tamo čini anastomozu s arteria arcuata (lat.) i arteria interlobaris (lat.) koja dolazi sa suprotne strane bubrega. Od arteriae arcutae (lat.) dalje nastavljaju arteriae corticales radiatae (lat.) iz koje nastavljaju arteriolae afferentes (lat.), čineći

sastavni dio nefrona. Ona izlazi iz glomerula i uvijek je u njoj arterijska krv. Arteriolae glomerularis efferentes (lat.) izlaze iz glomerula te se nastavljaju granati u srž bubrega preko arteriolae rectae (lat.). One potom kapilarnim putem nastavljaju u venulae rectae (lat.) kojima krv teče u vena arcuata (lat.). Iz vena interlobaris (lat.) krv utječe u venu renalis (lat.) (5).

Inervacija bubrega dolazi iz celijačnog plexusa i to njegovog bubrežnog spleta (lat. plexus renalis). Splet bubrežne inervacije čine ogranci celijačnog, aortalnog i aortikorealnog ganglija. Oni su praćeni prsnim i prvim splanhičnim živcima. Ulazak živaca u bubreg prati bubrežnu arteriju. Simpatička eferentna vlakna utječu na kontrakciju aferentne arteriole koja su uključena u kontrolu stvaranja i protoka urina (4).

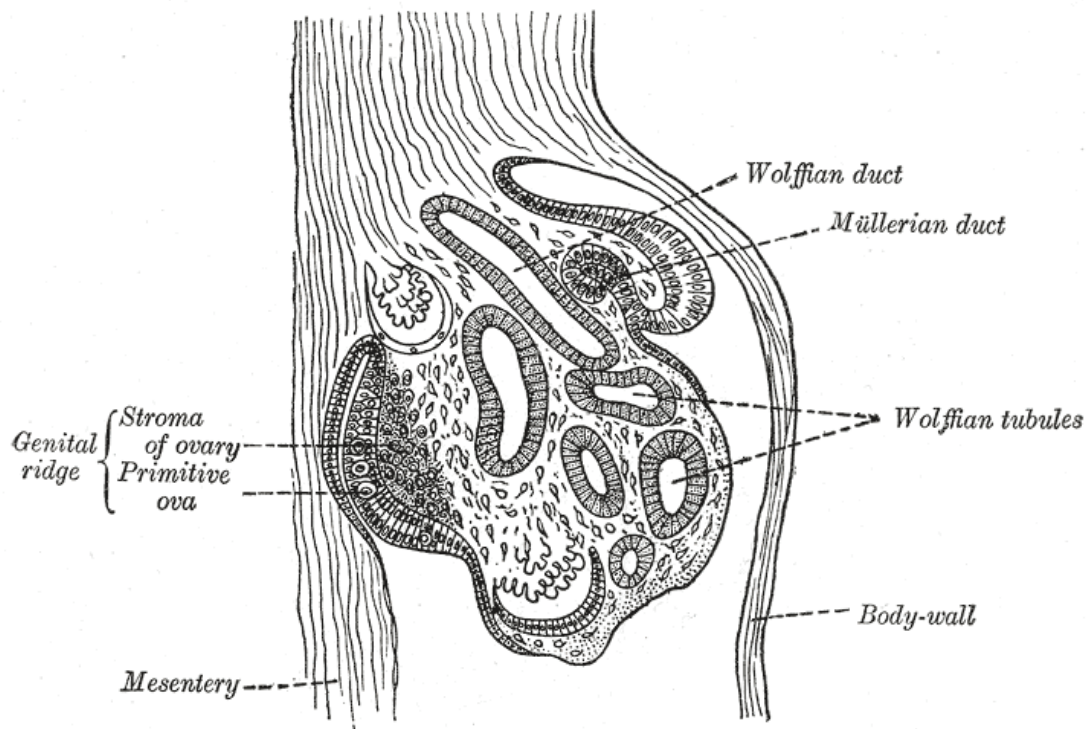
1.2. Embriologija bubrega

Iz zajedničkog mezodermalnog grebena se razvijaju i mokraćni i spolni sustav te se otvaraju u zajednički kanal, drugačije zvan i kloaka. Ona se dijeli na prednji i zadnji dio. Prednji dio kloake formira urogenitalni sustav, a dijeli se na pupoljak mokraćnog mjehura i urogenitalni pupoljak. Iz urogenitalnog pupoljka se u kasnijem razvoju formira ureter i osnova mokraćnog mjehura koji se spaja s bubregom. Od zadnjeg dijela kloake se razvija gastrointestinalni sustav (6).

Pronefros, mezonefros i metanefros su tri razvojna intrauterina bubrežna sustava. Oni se razvijaju od cervikalnog prema kaudalnom dijelu.

Pronefros predstavlja primitivni bubreg te se već javlja u četvrtom tjednu intrauterinog razvoja. Razvija se iz grupa stanica koje se zovu somiti. Ekskretorni dijelovi se zovu nefrotomi, a čini ih nekoliko kanalića postavljenih u poprečnom obliku. Oni nastaju iz kranijalnih nefrotoma. Medijalni kraj kanalića je u dodiru s celomskom šupljinom uz pomoć otvora, a lateralni dio se spaja sa susjednim kanalićem da bio napravio uzdužni kanal. On predstavlja vrstu primarnog mokraćovoda, koji kod čovjeka nema ekskrecijsku funkciju. Iz pronefrosa nastaje mezonefros, a od pronefrosa zaostaje kaudalni kraj primarnog mokraćovoda (6).

Mezonefros (slika 4) predstavlja prabubreg i nastaje krajem 4 tjedna embrionalnog razvoja. Nastaje iz slabinskog i prsnog dijela intermedijarnog mezoderma.



Slika 4. https://sr.wikipedia.org/wiki/Embriologija_bubrega_i_mokraćnog_sustava (22.05.2022.)

Henry Gray (1918) *Anatomy of the Human Body* Bartleby.com: Gray's Anatomy, Plate 1106

U mezonefrosu, ekskretorni kanalići formiraju nefrogeni plato, koji se otvaraju u sam kanal mezonefrosa. Izduženjem oni formiraju mezonefrosne tubule, a proksimalni dio svojim produženim izduženjem čini dupli zid Bowmanove čahure koja svojim embrionalnim rastom dohvaća unutrašnji vaskularni glomerul. Na taj način se formira mezonefrički korpuskul. Mezonefrički tubuli se transformiraju u proksimalni sekretorni segment koji je deblji i tamniji te svjetliji distalni kolektorni segment koji je tanji. Duktus mezonefrosa se otvara u kloaku. S krajem drugog mjeseca u embrionalnom razvoju, mezonefros atrofira. Jedino ne atrofiraju dijelovi koji su odgovorni za razvoj muškog (lat. ductuli efferentes iparadidymis) i ženskog spola (lat. epoophoron i paraoophoron) (6).

Metanefros se razvija u petom tjednu embrionalnog razvoja i predstavlja definitivni bubreg. On se razvija od sakralnog dijela intermedijarnog mezoderma, a sabirni sustav ima poseban razvoj od bubrega. Sabirni kanalići završnog bubrega potiču od pupoljaka uretera kao izdanak mezonefričkog kanala koji se nalazi kod ulaska u kloaku. Pupoljak se dalje širi u metanefričko tkivo potiskujući ga prema gore, tako pokrivajući distalni dio u obliku kape. Nakon toga se pupoljak širi čineći primarni pijelon uz dalje dijeljenje i formiranje čašica pijelona s

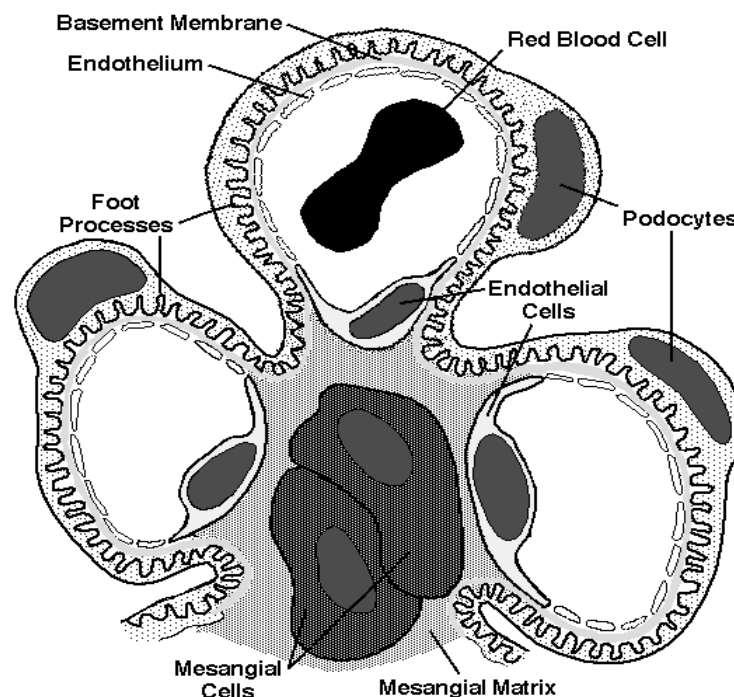
milionima tubula. Završetak stvaranja kanalnog sustava odvija se tijekom desetog tjedna embrionalnog razvoja. Cijeli proces nefrogeneze traje između 32 do 36 tjedana. Sam bubreg se razvija iz metanefričke blasteme i ureteralnog pupoljka. Tijekom embrionalnog razvoja bubreg mijenja svoj položaj iz male zdjelice, postupno se penjući ka trbuhu prema lumbalno anteromedijalno da bi svoj konačan položaj zauzeo u devetom tjednu embrionalnog razvoja (6).

1.3. Histologija bubrega

Bubrezi imaju konveksnu površinu lateralno uz medijalni konkavni rub, zatim hilus u koji ulaze i izlaze krvne žile, živci, limfne žlijezde i mokraćovod. Postoji nakapnica bubrega koja predstavlja široki gornji kraj mokraćovoda i koji dijeli isti u obično tri veća bubrežna vrča, koji se kasnije dijele na manje. U srži bubrega se nalazi oko 10 do 18 piramidnih tvorbi ili sržnih piramida. Iz svake navedene piramide u koru ulaze tračci cjevčica zvani sržni tračci. Već ranije je navedeno da svaki bubreg ima više od milijun nefrona, a njega čine: bubrežno tjelešće, proksimalni zavijeni kanalić, debeli i tanki krakovi Henleove petlje, distalni zavijeni kanalić, sabirne cjevčice koje završavaju u debljim cijevima (7).

Parijetalni list Bowmanove kapsule gradi pločasti jednoslojni epitel s bazalnom laminom uz tanki sloj retikulinskih vlakana. Epitel se mijenja u jednoslojni kubični na mokraćnom polu. U embrionalnom razvoju parijetalni epitel je nepromijenjen, ali se visceralni ili unutrašnji mijenja. Stanice unutrašnjeg lista, zvani podociti, sastoje se od staničnog trupa. Od staničnog trupa odlaze primarni izdanci na koje se nadovezuju sekundarni zvani nožice (slika 5). Nožice obavijaju glomerulne kapilare i izravno dodiruju bazalnu laminu. Nožice podocita omeđuju izdužene prostore koji su široki oko 25 nanometara, ulazeći jedne u druge. Ti prostori se nazivaju filtracijske pukotine. U podocitima se nalaze snopovi aktinskih mikrofilamenata koji imaju sposobnost kontrakcija. Debela bazalna membrana se nalazi između endotelnih fenestiranih stanica kapilara glomerula i podocita. Ona odjeljuje mokraćni prostor od krvi u kapilarama, a zove se filtracijska barijera. Stapanjem bazalnih lamina kapilara i podocita je nastala bazalna membrana koja se elektronskomikroskopski dijeli na srednji gusti sloj (lat. lamina densa) i sa svake strane svjetliji sloj (lat. lamina rara). Svijetli sloj u sebi sadržava fibronektin, a gusti sloj je mreža laminina i kolagena tipa IV koji je u matriksu građen od negativno nabijenog heparan-sulfat proteoglikana. Njegova uloga je u sprječavanju prolaska kationskih molekula. Na taj način

bazalna glomerularna membrana predstavlja selektivni filter, u kojemu je gusti sloj bazalne membrane fizički filter za čestice manje od 10 nanometara, a svijetli sloj djeluje kao barijera naboju. Glomerule (slika 5) čine arterijske kapilare s hidrostatskim tlakom koji iznosi oko 45 milimetara živina stupca te je viši nego u drugim kapilarama. Filtrat glomerula je rezultat razlike tlakova – hidrostatskog krvnog tlaka te onkotskog tlaka plazme (20 milimetara živina stupca) i hidrostatskog tlaka tekućine u Bowmanovoj čahuri (10 milimetara živina stupca). Na dovodnom kraju kapilara glomerula neto filtracijski tlak iznosi 15 milimetara živina stupca. Sastav glomerulnog filtrata je gotovo sličan krvnoj plazmi, no bez bjelančevina zbog težeg prolaska makromolekula. Glomerulnom filtracijom mogu proći molekule mase oko 70 kilodaltona, što znači da mogu proći male količine plazmatskih albumina. Endotelne stanice kapilara glomerula su fenestrirane. Osim podocita i endotelnih stanica u glomerulni sastav još ulaze i mezangijske stanice (slika 6). One imaju kontraktilnu sposobnost i sadrže receptore za angiotenzin II. Njihovom aktivacijom se smanjuje glomerulni protok. Isto tako mezangijske stanice daju strukturnu potporu glomerulu, sudjeluju u sintezi međustanične tvari, odgovorni su za endocitozu te uklanjanje raznih molekula, bilo patoloških ili normalnih. Na žilnom polu s vanjske strane glomerula se nalaze takozvane ekstraglomerulne mezangijske stanice, a ulaze u sastavni dio jukstaglomerulnog aparata (7).



Slika 5. Sangle N. Anatomy & histology. Pathology Outlines.com website.

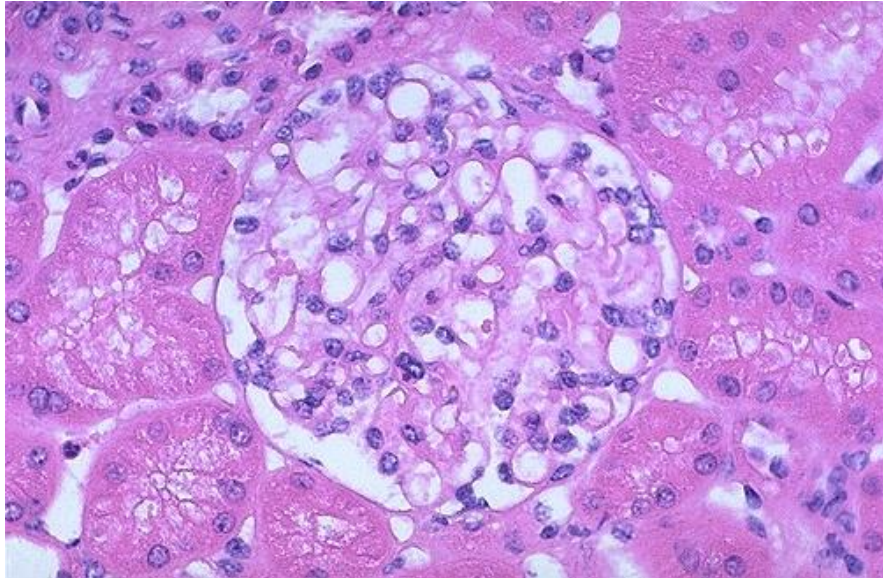
<https://www.pathologyoutlines.com/topic/kidneyanatomy.html>. Accessed May 22nd, 2022.

Pločasti epitel parijetalnog lista Bowmanove čahure na mokraćnom polu bubrežnog tjelešca prelazi u kubični ili niski cilindrični epitel proksimalnog zavijenog kanalića. Stanice kubičnog epitela sadrže citoplazmu koja je acidofilna. Sa strane slobodne plohe stanice se nalaze mikrovili, dužine oko 1 mikrometar, a čine četkastu prevlaku. Proksimalni zavijeni kanalići su širokog lumena i okruženi su peritubularnim membranama. U predjelu apikalne citoplazme stanica epitela između polazišta mikrovila se nalazi veliki broj mjehurića. Oni se dovode u vezu s njihovom sposobnosti proksimalnih kanalića i apsorpcijom makromolekula. Pinocitotski mjehurići sadrže makromolekule manje od 70 kilodaltona koje imaju sposobnost da prođu glomerulni filtrat. Uglavnom su to makromolekule bjelančevine. U bazalnim dijelovima stanica se nalazi natrij-kalijeva pumpa odgovorna za transport iona natrija. Ulaskom glomerulnog filtrata u proksimalni zavijeni kanalić započinje proces apsorpcije i ekskrecije. Tu se apsorbira sva glukoza i aminokiseline iz filtrata, te oko 85 posto natrijeva klorida i vode, zajedno s fosfatima i kalcijem u koje je uključena natrij-kalijeva pumpa (7).

Sama voda prolazi pasivnom difuzijom prema smjeru osmotskog gradijenta. Sposobnost apsorpcije glukoze u proksimalnom kanaliću je velika, no kad premaši granicu višak se izlučuje u mokraću. Proksimalni zavijeni kanalić je odgovoran i za izlučivanje kreatinina iz plazme te druge strane tvari iz organizma procesom tubularne sekrecije. Prema sposobnosti izlučivanja navedenih tvari (kreatinina) je bitna za ocjenu bubrežne funkcije (7).

Henleova petlja (slika 2) (lat. *ansa nephroni*) se sastoji od debelog i tankog dijela silaznog kraka, tankog i debelog dijela uzlaznog kraka. Vrlo slični distalnom zavijenom kanaliću su debeli krakovi. Debeli dio silaznog kraka koji u promjeru mjeri oko 60 mikrometara, sužava se naglo u svojem tanjem dijelu koji mjeri oko 12 mikrometara te se nastavlja kao tanki dio silaznog kraka. Oko jedne sedmine ukupnog broja svih nefrona se nalazi u blizini kortikomedularne granice i oni se zovu jukstamedulski nefroni, dok se ostali nazivaju kortikalni nefroni. Svi su uključeni u procese apsorpcije, filtracije i sekrecije, a jukstamedulski su vrlo važni u stvaranju hipertoničnog gradijenta mokraće. Također razlika između jukstamedulskih i kortikalnih nefrona je da prvi navedeni imaju vrlo duge Henleove petlje koje idu duboko u srž i sastoje se od kratkog debelog dijela silaznog kraka, dugog silaznog i uzlaznog tankog dijela i debelog uzlaznog dijela. Kortikalni nefroni imaju tanke silazne dijelove, bez tankih uzlaznih dijelova (7).

Jedna od važnih zadaća Henleove petlje je i zadržavanje vode u organizmu, tako da je tanki dio silazne petlje u potpunosti propustljiv za vodu, a uzlazni krak u cijelosti nije. Uzlazni krak u svom debelom dijelu je odgovoran za aktivni prijenos natrijevog klorida (7).



Slika 6. Sangle N. Anatomy & histology. Pathology Outlines.com website.

<https://www.pathologyoutlines.com/topic/kidneyanatomy.html>. Accessed May 22nd, 2022.

Henleova petlja u svom debelom uzlaznom kraku ulazi u koru, gdje se zavija, te nastaje distalni zavijeni kanalić (lat. tubulus contortus II. reda) i predstavlja uzlazni krak. On je građen od jednoslojnog kubičnog epitela. Za razliku od proksimalnih zavijenih kanalića, distalni zavijeni kanalići nemaju četkastu prevlaku i apikalne kanaliće. Na žilni pol bubrega naliježe distalni zavijeni kanalić koji se na pripojnom mjestu mijenja zajedno s dovodnom arteriolom. U tom dijelu jukstaglomerulnog područja stanice postaju cilindrične uz približavanje samih jezgri jedna drugoj. Upravo taj izmijenjeni dio distalnog kanalića koji mikroskopski izgleda tamnije uslijed zbijenosti jezgara naziva se makula densa. Makula densa sadrži stanice koje su osjetljive na volumen vode i ionski sadržaj u tekućini samog kanalića, uslijed čega preko molekularnih signala dolazi do oslobađanja renina u krvotok. Kad je koncentracija aldosterona visoka, tada u distalnom zavijenom kanaliću dolazi do apsorpcije iona natrija uz posljedično izlučivanje iona kalija. Ovaj mehanizam je važan jer djeluje na ukupnu izmjenu vode i soli u tijelu. Distalni kanalić putem mokraćne izbacuje amonijeve ione i vodik koji igraju važnu ulogu u acidobaznoj ravnoteži krvi (7).

Preko distalnih zavijenih kanalića urin odlazi dalje u sabirne cjevčice te potom u sabirne cijevi. Kubični epitel oblaže manje sabirne cjevčice koje su dijametra oko 40 mikrometara. Prema srži bubrega stanice postaju cilindrične uz proširenje lumena koji ide do 200 mikrometara. Na elektronskom mikroskopu imaju svjetliju citoplazmu i malo organela. U cijevima i sabirnim cjevčicama kore se nalaze tamno obojene interkalirane stanice. Pod pravim kutom u kori sabirne cijevi ulazi nekoliko manjih odvodnih kanalića, čija uloga je koncentriranje urina. Sabirne cijevi, odnosno njihov epitel je pod kontrolom antidiuretskog hormona koji se luči u hipofizi. Mehanizam djelovanja je taj da ukoliko je unos vode ograničen, dolazi do izlučivanja antidiuretskog hormona koji djeluje na epitel sabirnih cijevi, a isti postaje propustan za vodu. Voda se potom apsorbira iz ukupnog filtrata glomerula i unosi ponovo u krvne kapilare i zadržava u krvotoku (7).

Tunica media (lat.) dovodne arteriole koja se nalazi uz bubrežno tjelešće ima promijenjene glatke mišićne stanice koje se nazivaju jukstaglomerulne stanice. Njihova citoplazma je ispunjena sekretornim zncima koje imaju ulogu u održavanju krvnog tlaka. U području jukstaglomerulnih stanica nedostaje unutrašnja elastična membrana dovodnoj arterioli. Jukstaglomerulne stanice imaju sličnu strukturu kao stanice koje izlučuju bjelančevine i to dobro razvijen Golgijev kompleks, obilna hrapava endoplazmatska mrežica i sekretorna zrnca veličine od 10 do 40 nanometara. Njihova uloga je u izlučivanju enzima renina koji djeluje u pretvorbi angiotenzinogena u angiotenzin, koji daljom pretvorbom u endotelnim stanicama pluća stvara angiotenzin II. Svi navedeni enzimi su od vitalnog značaja u regulaciji krvnog tlaka (7).

1.4. Fiziologija bubrega

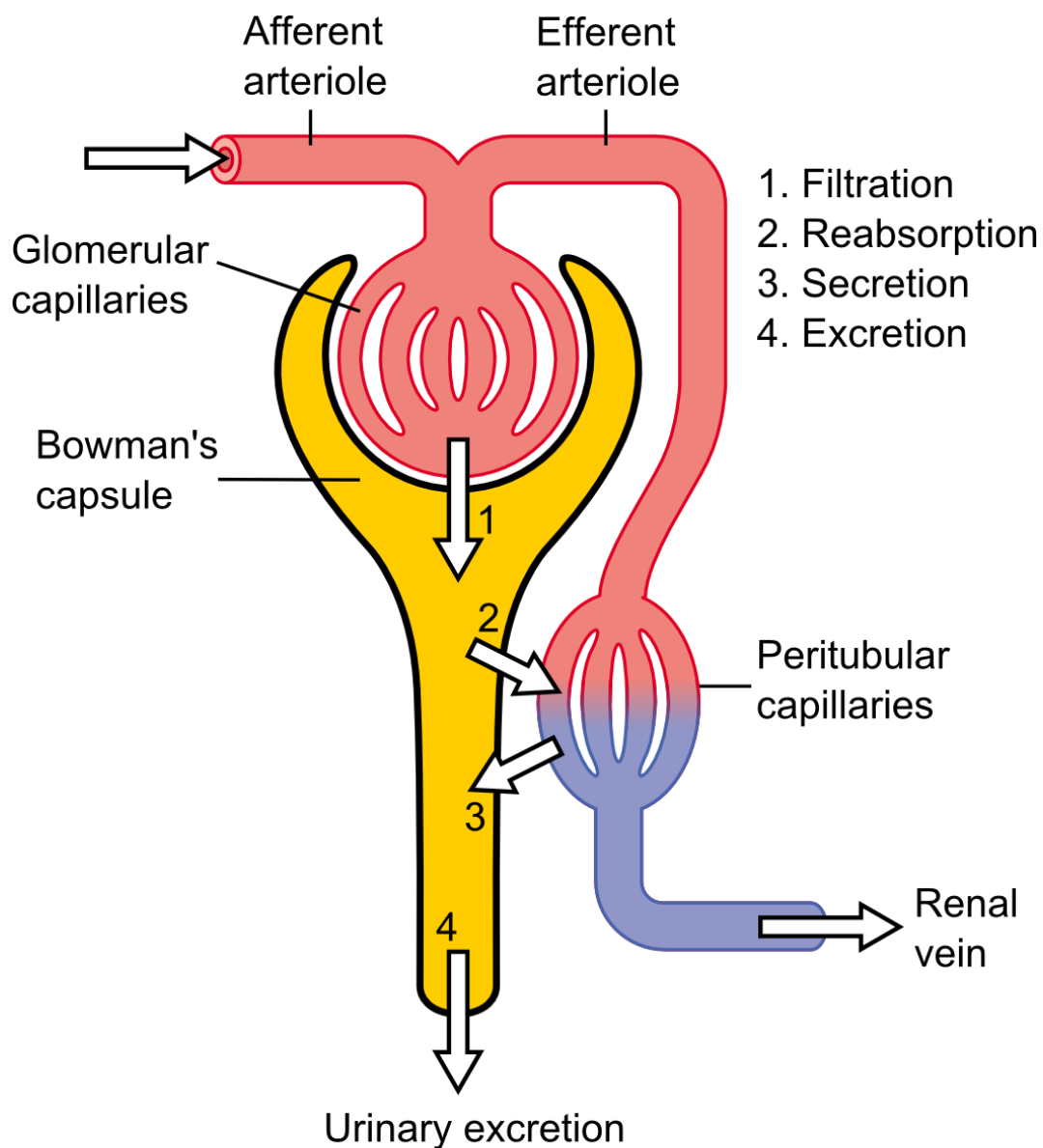
Bubreg ima višestruku ulogu u fiziologiji ljudskog organizma, a osobito važna i svima dobro poznata je eliminacija otpadnih tvari iz organizma uz kontrolu nad volumenom i sastavom tekućina samog tijela. Uz to bubrezi filtriraju plazmu te odstranjuju neželjene tvari putem urina, uz sposobnost vraćanja potrebnih tvari nazad u cirkulaciju. Između ostalog važni su za regulaciju ravnoteže i osmolarnosti vode i elektrolita te regulaciju acidobazne ravnoteže, regulaciju proizvodnje eritrocita, regulaciju krvnog tlaka, lučenje i metabolizam hormona uz sintezu šećera (glukoneogeneza). Otpadne tvari koje se eliminiraju su ureja (koja nastaje metabolizmom bjelančevina), kreatinin, mokraćna kiselina uz proizvode nastalih razgradnjom hemoglobina te

različitih hormona. Pored toga bubrezi odstranjuju brojne toksine i štetne tvari nastale kod unosa lijekova i različite hrane (8).

U odrasle osobe masa pojedinog bubrega iznosi oko 150 grama i veličine je 12 x 5 x 2,5 centimetara. Bubrežna čahura na koju se nastavlja kora (lat. cortex) te unutrašnji dio ispunjava srž (lat. medulla). Bubrežne piramide se nastavljaju na srž, a ima ih u prosjeku 8 do 10 u jednom bubregu. Postoji baza piramide koja je između kore i srži te se završava kao bradavica (lat. papilla) koja ulazi u nakapnicu (lat. pelvis renalis) potom u gornji dio mokraćovoda (8).

Kroz bubrežni kanal prolazi oko 22 posto minutnog srčanog volumena krvi ili 1100 mililitara u minuti. U svakom bubregu se nalazi oko milijun nefrona čije je uloga stvaranje urina. S vremenom odnosno starenjem se njihov broj smanjuje te se nakon 40. godine života broj nefrona smanjuje oko 10 posto unutar 10 godina. Bubrežni kanal nema sposobnost regeneracije nefrona. Postoje dvije vrste nefrona prema njihovom smještaju u bubrežnom parenhimu. Tako se dijele na kortikalne nefrone (nalaze se u vanjskom dijelu kore bubrega) i jukstamedulski (smješteni su duboko u kori bubrega prema srži) kojih ima oko 20 – 30 posto. Zbog svog izduženog položaja jukstamedulski nefroni imaju duže Henleove petlje koje dopiru sve do srži pa čak i do papila bubrega. Također se razlikuju i krvne žile pa kod jukstamedulskih nefrona eferentne arteriole dosežu do srži gdje se granaju u peritubularne kapilare (lat. vasa recta). One se vraćaju nazad u koru zajedno s Henleovom petljom gdje ulaze u kortikalne vene. Važnost te kapilarne mreže je u koncentriranju mokraćne (8).

Proces stvaranja urina započinje filtracijom (slika 7) kroz glomerulne kapilare u Bowmanovu čahuru, gdje prolazi većina plazmatskih tvari, izuzev bjelančevina. Daljnjim prolaskom filtrata kroz kanale Henleove petlje, urin mijenja svoj sastav reapsorpcijom vode i elektrolita. Tvari koje se uklanjaju urinom su završni proizvodi metabolizma organizma u koje se ubrajaju: ureja, kreatinin, urati i mokraćna kiselina. Nasuprot njima elektroliti kao što su ioni klorida, natrija i hidrogenkarbonata, apsorbiraju se nazad u cirkulaciju (8).



$$\text{Excretion} = \text{Filtration} - \text{Reabsorption} + \text{Secretion}$$

Slika 7. https://en.wikipedia.org/wiki/Assessment_of_kidney_function#/media/File:Physiology_of_Nephron.png (pristupljeno 24.05.2022.)

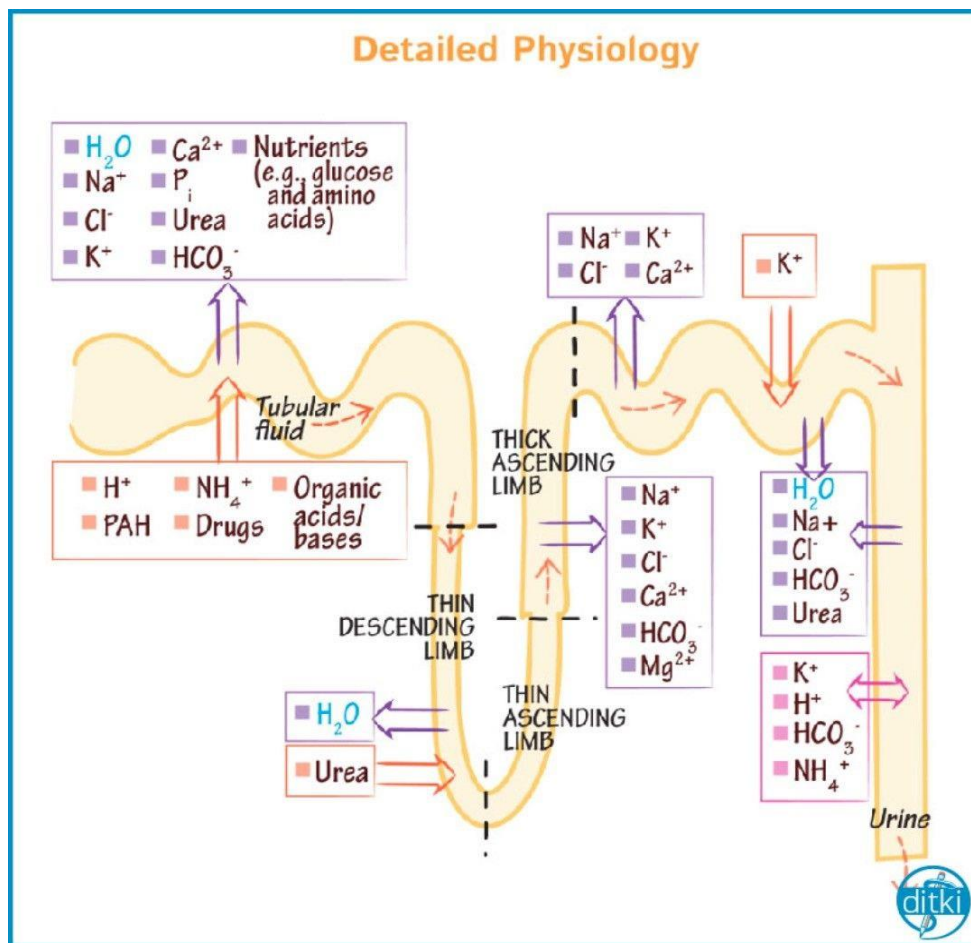
Svakog dana se kroz Bowmanovu čahuru profiltrira oko 180 litara tekućine uz ponovnu reapsorpciju velikog dijela te tekućine da bi se u konačnom udjelu u mokraći našle 1 – 2 litre. U sastav glomerulnog filtrata ulaze gotove sve tvari koje se mogu naći u plazmi, osim niskomolekularnih tvari kao što su kalcij i masne kiseline. Također kapilare glomerula su praktično nepropusne za bjelančevine. Zbog negativnog naboja proteoglikana na stijenci glomerulnih kapilara teže se filtriraju negativno nabijene molekule. Tako primjerice albumini

imaju promjer 6 nanometara, a promjer pora glomerulne membrane je 8 nanometara te je filtracija onemogućena zbog negativnog naboja albumina. Kod nekih bolesti dolazi do gubitka negativnog naboja na bazalnim membranama uslijed čega dolazi do prolaska bjelančevina te pojave proteinurije (8).

Vrlo bitni čimbenici u kontroli glomerulne filtracije su koloidno-osmotski tlak i glomerulni hidrostatski tlak u glomerulnim kapilarama. Oni su pod kontrolom simpatičkog živčanog sustava, hormona te drugih vazoaktivnih tvari uz druge bubrežne mehanizme povratne sprege. Sve krvne žile bubrega su pod kontrolom simpatičkog sustava koji se aktivira kod akutnih poremećaja te dovodi do promjena u bubrežnom protoku krvi. Od hormona koji utječu na aferentne i eferentne arteriole su noradrenalin i adrenalin, a dolaze iz nadbubrežne žlijezde gdje se izlučuju. Od drugih vazokonstriktora je za spomenuti angiotenzin II (tablica 1) koji se stvara u bubregu i sustavu krvotoka, a smatra se i cirkulirajućim hormonom. Za spomenuti je da su za razliku od eferentnih arteriola, aferentne arteriole otpornije na vazokonstrikciju pod utjecajem angiotenzina II, jer se iz stanica aferentnih arteriola luče dušikov oksid i prostangladini koji poništavaju djelovanje angiotenzina II. Povećano stvaranje angiotenzina II nastaje kod smanjenja volumena krvi ili sniženja arterijskog tlaka. Djelovanjem na eferentne arteriole dolazi do konstrikcije istih uz smanjenje minutnog protoka krvi kroz bubrege, pojačanu tubularnu reapsorpciju vode i natrija te korekcije volumena krvi i tlaka. Endotelni dušikov oksid, bradikinin i prostangladini smanjuju vaskularni otpor u bubrezima i povećavaju glomerulnu filtraciju (8).

Kada govorimo o mehanizmu tubuloglomerulne povratne sprege onda mislimo na mehanizam povratne sprege aferentne i eferentne arteriole koje ovise o anatomskom položaju jukstaglomerulnog aparata. On se sastoji od stanica makule dense u početnom dijelu distalnog kanalića te jukstaglomerulnih stanica koje se nalaze u stijenci arteriola. Stanice makule dense su osjetljive na volumen tekućine koja dopijeva u distalni kanalić. Smanjenje minutne glomerulne filtracije smanjuje protok tekućine u Henleovoj petlji uz povećanje apsorpcije natrija i klorida. Uz smanjenje koncentracije natrija i klorida započinje signal iz makule dense za smanjenje otpora protjecanju krvi u aferentnim arteriolama i povećanja oslobađanja renina. Renin započinje svoj ciklus povećanja stvaranja angiotenzina koji svojom pretvorbom prelazi u angiotenzin II. Potom angiotenzin II djeluje na eferentne arteriole u smislu stezanja i povećanja glomerulnog hidrostatskog tlaka i regulacije glomerulne filtracije (8).

Reapsorpcija vode i otopljenih tvari kroz tubularni epitel se odvija aktivnim ili pasivnim procesima prijenosa. Aktivni način prijenosa zahtijeva energiju za svoju aktivnost (kao na primjer adenozin-trifosfat) te se on može odvijati nasuprot elektrokemijskom gradijentu. Tako se primarnim aktivnim prijenosom vrši reapsorpcija iona natrija preko membrane proksimalnog kanalića. U sekundarnom aktivnom prijenosu sudjeluju dvije ili više tvari tako što zajedno prolaze kroz membranu te nije potrebna energija za prijenos (8).



Slika 8. Pinterest Here's to #worldkidneyday ! #nephron #renalphysiology #renalanatomy #renalhistology #kidneys #filtrationsta... | Physiology, Renal physiology, Anatomy and physiology (pristupljeno 24.05.2022.)

Primjer za sekundarni aktivni transport je transport natrija uz svoj elektrokemijski gradijent, a energija koja se oslobađa, koristi se za izmjenu drugih tvari u suprotnom smjeru kao što je glukoza. Za takav transport nije potrebna energija adenozin trifosfata. Bjelančevine za kotransport glukoze i natrija jesu SGLT-1 i SGLT-2 (engl. sodium-glucose cotransporter), a

nalaze se u četkastim prevlakama stanica proksimalnih kanalića. Oko 90 posto glukoze koja se reapsorbira ide preko SGLT-2 bjelančevine, ostalih 10 posto se apsorbira preko proksimalnog kanalića i odnosi se na SGLT-1 bjelančevinu. Pasivna reapsorpcija vode se vrši procesom osmoze i ona je u sprezi s natrijskom reapsorpcijom. No neovisno o veličini osmotskog gradijenta voda prolazi kroz tubule ako je membrana propusna za nju. Tako je na primjer u proksimalnom kanaliću voda uvelike propusna i brzo se reapsorbira, dok je u uzlaznom kraku Henleove petlje propusnost vode mala. Propusnost u tom dijelu Henleove petlje je pod velikim utjecajem antidiuretskog hormona koji povećava propusnost vode. Reapsorpcija ureje i klorida se odvija pasivnom difuzijom. Kreatinin se praktično ne apsorbira iz kanalića zbog svoje veće molekularne mase (8).

U proksimalnom kanaliću (slika 8) se filtrira preko 60 posto natrija i vode te nešto klorida. U prvoj polovici proksimalnog kanalića reapsorbira se natrij u kotransportu s aminokiselinama, glukozom te ostalim tvarima. U drugoj polovici se natrij reapsorbira zajedno s kloridima; uz veliku koncentraciju klorida u tom dijelu proksimalnog kanalića; jer ostane malo glukoze i aminokiselina za reapsorpciju. Kroz proksimalni kanal se vrši sekrecija i baza i organskih kiselina (oksalata, žučnih soli, urata, kateholamina). Isto tako se vrši lučenje toksina i lijekova kao što su penicilini i salicilati (8).

Silazni krak Henleove petlje izuzetno dobro propušta vodu, a umjereno je propustan za natrij i ureju. Oko 20 posto vode se reapsorbira kroz Henleovu petlju i to u predjelu silaznog tankog kraka. Tanki i debeli dio uzlaznog kraka su gotovo nepropusni za vodu. Debeli segment Henleove petlje aktivno apsorbira kalij, natrij i kloride kroz svoje debele epitelne stanice i to oko 25 posto ukupne vrijednosti tih tvari. U debelom kraku Henleove uzlazne petlje još se reapsorbiraju znatne količine drugih iona (magnezij, hidrogenkarbonat, kalcij), no ne i voda. U njemu se nalazi natrij-kalijeva pumpa smještena u bazolateralnim membranama epitelnih stanica. Važnost debelog segmenta uzlaznog kraka je u tome da je mjesto djelovanja diuretika Henleove petlje, bumetanida i etakrinske kiseline (8).

U početnom dijelu distalnog kanalića se nalazi makula densa, epitelne stanice koje ulaze u jukastaglomerulni aparat. U distalnom dijelu kanalića se apsorbiraju kalij, natrij, kloridi, bez propusnosti za vodu i ureju. Oko 5 posto natrijevog klorida se apsorbira u početnom dijelu distalnog kanalića uz pomoć natrij/klorid kotransportera (mjesto djelovanja tiazidnih diuretika).

Završni distalni kanalić i kortikalnu cijev grade dvije vrste stanica: umetnute (interkalirane) i glavne stanice. Prve reapsorbiraju ione kalija, a druge reapsorbiraju natrij i vodu. Diuretici koji štede kalij u koje spadaju eplerenon, amilorid, spironolakton i triamteren uglavnom djeluju na glavne stanice. Umetnute stanice imaju glavnu ulogu u kontroli acidobazne ravnoteže, a čine oko 40 posto stanica sabirnih kanalića i cijevi. Postoje dva tipa umetnutih stanica A i B. Prve imaju ulogu u prijenosu vodikovih iona kroz sustav vodik-ATP-aze i vodik/kalij-ATP-aze. Svakim vodikovim ionom koji se izluči u tubul, jedan ion hidroksikarbonata se reapsorbira putem bazolateralne membrane. Uloga umetnutih stanica B je obrnuta od stanica A. Reapsorpcija iona natrija u završnom distalnom kanaliću i kortikalnoj cijevi je pod kontrolom hormona aldosterona (tablica 1), a reapsorpcija vode je pod kontrolom antidiuretskog hormona (8).

Medularna sabirna cijev je mjesto gdje se reapsorbira tek manji dio vode i natrija te je završno mjesto obrade urina, propušta ureju preko posebnih nosača za ureju i olakšava difuziju iste. Također može propuštati velike količine vodikovih iona u sklopu regulacije acidobazne ravnoteže. Antidiuretski hormon kontrolira propusnost medularne cijevi (8).

Tablica 1. Hormonska uloga u reapsorpciji elektrolita

(prilagođeno prema: Guyton i Hall, Medicinska fiziologija, Medicinska naklada, 2017.)

HORMON	MJESTO	ZNAČAJ
Paratireoidni hormon	Proksimalni kanalić, debeli uzlazni krak Henleove petlje, distalni završni kanalić	Smanjuje reapsorpciju iona fosfata, a povećava apsorpciju iona kalcija
Antidiuretski hormon	Završni distalni kanalić, sabirna cijev	Povećava apsorpciju vode
Atrijski natriuretski peptid	Završni distalni kanalić, sabirna cijev	Smanjuje apsorpciju natrija i klorida
Angiotenzin II	Proksimalni kanalić, debeli uzlazni krak Henleove petlje, distalni kanalić, sabirna cijev	Povećava apsorpciju natrija, klorida, vode, povećava ekskreciju vodikovih iona
Aldosteron	Završni distalni kanalić, sabirna cijev	Povećava apsorpciju natrija, klorida, vode, povećava ekskreciju iona kalija i vodika.

1.5. Akutno bubrežno oštećenje

Akutno bubrežno oštećenje jest skup različitih simptoma ili klinički sindrom, često i nije prepoznato zbog svojih nespecifičnih simptoma koji mogu dovesti do teške kliničke slike i razvoja kronične bubrežne bolesti, pa i smrti u konačnici. Ključna je rana dijagnoza uz pravilno liječenje. Kod odgođenog liječenja u pacijenata dolazi do razvoja ireverzibilnih promjena uz razvoj kronične bubrežne bolesti te potrebe za bubrežnim nadomjesnim liječenjem ili dijalizom (1).

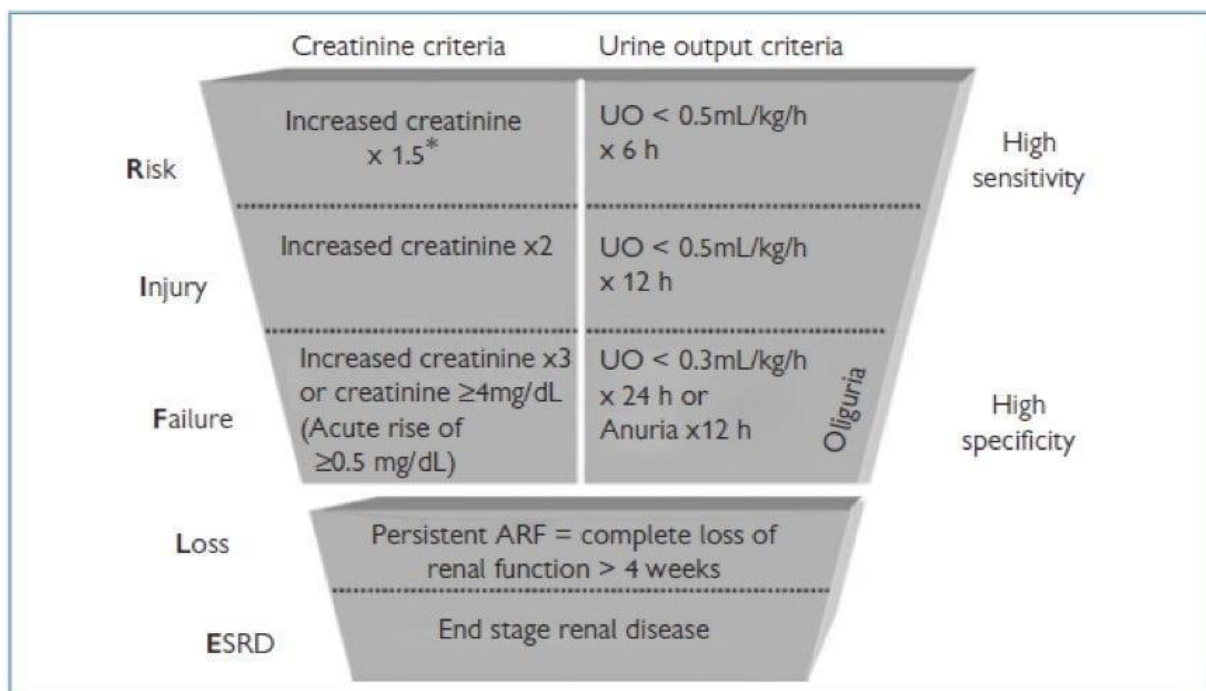
Kada se gleda učestalost pojavnosti akutnog bubrežnog oštećenja u bolničkih pacijenata, ona varira od 7 do 18 posto, a gledano prema općoj populaciji od 20 do 200 slučajeva na milijun stanovnika. Povišenjem dobi pacijenata se podiže i postotak pojavnosti u hospitaliziranih pacijenata, a incidencija s najvišim stupnjem je kod pacijenata smještenih u jedinicama intenzivnog liječenja. Komorbiditeti svih uzroka pridonose pogoršanju bubrežne bolesti, a među najvažnijim i najčešćim su šećerna bolest, arterijska hipertenzija, adipozitet te krvožilne bolesti. Za napomenuti je i druge češće uzroke akutnog bubrežnog oštećenja, a na koje se još manje i misli, kao što je primjena kontrastnih sredstava u radiološkim snimanjima, potom nefrotoksični lijekovi, infektivne bolesti (leptospiroza), sepsa (1, 9).

Akutno bubrežno oštećenje kod velikog broja bolesnika vodi daljnjoj progresiji bolesti prema kroničnom oštećenju, a time i većoj smrtnosti. Uzrok smrtnosti nije isključivo poremećaj u radu bubrega već i komplikacije koja sama bolest nosi sa sobom, a to je utjecaj na druge organske sustave. Tako bi prevencija nastanka akutnog bubrežnog zatajenja bila od velike pomoći u smanjenju pobola takvih pacijenata. Prije svega izbjegavanje toksičnih tvari koje uzrokuju oštećenja (lijekovi, kontrastno sredstvo, droge). Pravilna i racionalna te strogo definirana uporaba lijekova, prvenstveno nesteroidnih antireumatika, antibiotika, oralnih antidijabetika bi mogla igrati ulogu u smanjivanju nastanka akutnog bubrežnog oštećenja (1).

1.5.1. Klasifikacija akutnog bubrežnog oštećenja

Akutno bubrežno oštećenje se pokušalo objasniti kroz oko 40 različitih definicija, no ni jedna nije bila pogodna za praktičnu uporabu. Uglavnom su se sve zasnivale prema porastu kreatinina u serumu ili prema količini izlučene mokraće, a na tome je i do današnjeg dana i

ostalo. Godine 2004. je ADQI (eng. Acute Dialysis Quality Initiative) grupa postavila definiciju akutnog bubrežnog oštećenja. Postavili su definiciju kroz 5 važnih slova – RIFLE klasifikacija (slika 9). Tako su opisani rizik (eng. risk), ozljeda (eng. injury), zatajivanje (eng. failure), gubitak (eng. loss) te završni stupanj bolesti bubrega (eng. ESRD). U klasifikaciji je definirano akutno bubrežno oštećenje s porastom kreatinina većem od 50 posto od osnovne vrijednosti i/ili smanjeno lučenje urina manje od 0,5 ml/kg/sat kroz 6 ili više sati i/ili pad glomerulne filtracije za više od 25 posto. Prema akutnom elementu definicije, akutno bubrežno oštećenje zahtijeva porast kreatinina u serumu za 50 posto unutar 7 dana (1, 2, 10, 11).



Slika 9. RIFLE klasifikacija <https://litfl.com/rifle-criteria-and-akin-classification> (pristupljeno 27.05.2022.)

Godine 2007. skupina AKIN (AKI Network) je objavila svoju klasifikaciju akutnog bubrežnog oštećenja za odrasle tako što su stupnjevi iz RIFLE kriterija – R, I i F postali brojevima 1. 2. i 3. stupanj. Glomerulna filtracija odraslih osoba kod AKIN klasifikacije nije prognostički marker za akutno bubrežno oštećenje. Povišenje kreatinina veće od 26,5 umol/l unutar 2 dana ili 48 sati ili porast kreatinina 1,5 – 2 puta od osnovne vrijednosti s izlučivanjem urina manjim od 0,5 ml/kg/sat tijekom više od 6 sati predstavlja prvi stupanj klasifikacije. Drugi stupanj klasifikacije prema AKIN skupini predstavlja povišenje kreatinina za 2 – 3 puta od osnovne vrijednosti uz izlučivanje urina manjim od 0,5 ml/kg/sat tijekom više od 12 sati. Zadnji,

treći stupanj akutnog bubrežnog oštećenja predstavlja serumski kreatinin koji je 3 puta veći od osnovne vrijednosti ili kreatinin veći od 353,6 $\mu\text{mol/l}$ s apsolutnim povećanjem za više od 44,2 $\mu\text{mol/l}$ ili potrebe za namještanjem bubrežne funkcije hemodijalizom te smanjenim izlučivanjem urina od 0,5 ml/kg/sat više od 24 sata ili anurija kroz 12 sati (1, 2, 11, 12).

Zadnje smjernice akutnog bubrežnog oštećenja izdala je skupina KDIGO (eng. Kidney Disease Improving Global Outcomes) te ujedanjuju AKIN i RIFLE klasifikacije. Prema KDIGO smjernicama prvi stupanj akutnog bubrežnog oštećenja se definira kao porast serumskog kreatinina za više ili jednako od 26,5 $\mu\text{mol/l}$ u 48 sati ili porast serumskog kreatinina za 1,5 do 2 puta od osnovne vrijednosti u prethodnih 7 dana ili smanjenje volumena urina manje od 0,5 ml/kg/sat od 6 do 12 sati. Drugi stupanj oštećenja se klasificira kao porast serumskog kreatinina za 2 do 3 puta veći od osnovne vrijednosti unutar 7 dana ili smanjenje volumena urina manje od 0,5 ml/kg/sat više od 12 sati. Treći stupanj akutnog bubrežnog oštećenja se klasificira kao porast serumskog kreatinina više od 3 puta od osnovne vrijednosti ili kreatinin iznad 353,6 $\mu\text{mol/l}$ ili nadomještanje bubrežne funkcije dijalizom ili anurija koja traje 12 sati (1, 2, 12).

KDIGO smjernice navode neke suprotnosti u mišljenjima kada se govori o izrazima. Tako je predloženo da se koristi izraz akutna bolest bubrega za oštećenje bubrežne funkcije koje traje manje od 3 mjeseca. Tako bi akutno bubrežno oštećenje bila podskupina za koju se zna ili pretpostavlja da je oštećenje bubrežne funkcije nastalo unutar 7 dana. Kod istraživanja s učinjenom biopsijom bubrega, a kod akutnog difuznog oštećenja oko 35 posto pacijenata nije zadovoljilo KDIGO kriterije za akutno bubrežno oštećenje. To je bilo većinom zbog sporog porasta serumskog kreatinina (1, 2).

1.5.2. Epidemiologija

Posljednjih desetljeća se bilježi značajan porast incidencije akutnog bubrežnog oštećenja, uz relativno stabilan mortalitet. Čimbenici koji utječu na epidemiologiju akutnog bubrežnog oštećenja jesu razvijenost zemalja, geografski položaj uz mjere prevencije kroničnih nezaraznih ali i zaraznih bolesti, dob stanovništva, dostupnost i organiziranost zdravstvenog sustava (1).

Primijećene su velike razlike u incidenciji i uzrocima akutnog bubrežnog oštećenja između razvijenih i zemalja u razvoju. U razvijenim zemljama raste prevalencija oboljelih od

akutnog bubrežnog oštećenja (13). Tako je incidencija u jedinicama intenzivne skrbi 20 – 50 posto manja kod elektivnih kirurških zahvata, za razliku kod pacijenata sa sepsom gdje je značajno viša. Kontrastom inducirano akutno bubrežno oštećenje predstavlja nešto nižu incidenciju od 11 do 19 posto svih pacijenata primljenih u jedinicu intenzivne skrbi. Akutno bubrežno oštećenje ima značajan rizičan čimbenik mortaliteta koji iznosi i više od 50 posto (14).

U studiji akutnog bubrežnog oštećenja s pacijentima oboljelim od šećerne bolesti i grupi bez šećerne bolesti, pacijenti s dijabetesom imali su manje izraženo bubrežno oštećenje u usporedbi s kohortom bez dijabetesa (76 posto naspram 55 posto). Ukupna akutna smrtnost i smrtnost prilagođena komorbiditetu bila je usporediva u skupinama pacijenata oboljelih od šećerne bolesti i grupi bez šećerne bolesti. Oporavak na početnu funkciju bubrega bio je veći u bolesnika sa šećernom bolesti (87 posto naspram 63 posto), a postotak bolesnika s progresivnom kroničnom bubrežnom bolešću bio je niži (14 posto) u usporedbi s kohortom bez šećerne bolesti (48 posto). Ukupna smrtnost je bila usporediva u bolesnika sa šećernom bolesti i onih bez šećerne bolesti nakon akutnog bubrežnog oštećenja, a za one koji su preživjeli akutnu epizodu, njegov utjecaj na bubrežnu funkciju je bio značajno manji nego u skupini bez šećerne bolesti (15).

Kada govorimo o akutnom bubrežnom oštećenju kod starije populacije, kod njih se bilježi najviša incidencija. Akutno bubrežno oštećenje kod starijih osoba je povezano s povišenim rizikom smrtnosti i razvojem kronične bubrežne bolesti do terminalnog stupnja (16).

Ukupna incidencija kod akutnog bubrežnog oštećenja prema velikoj metanalizi iz 312 kohortnih studija je iznosila 10,7 posto (1).

1.5.3. Etiologija i patofiziologija

Postoje brojni uzroci akutnog bubrežnog oštećenja prema svojim etiološkim uzročnicima. Najčešća i najpraktičnija primjena akutnog bubrežnog oštećenja se može podijeliti u tri vrste: prerenalno ili prijububrežno oštećenje, renalno ili intrinzično oštećenje te postrenalno ili poslijebubrežno oštećenje bubrega (19).

1.5.3.1. Prerenalno akutno oštećenje bubrega

Akutno bubrežno oštećenje je u velikom broju slučajeva posljedica prerenalnih uzroka, od kojih se većina može i prevenirati. Stanje hipovolemije ili smanjenog volumena krvi u cirkulaciji ili smanjenog protoka kroz bubrege, potom narušene hemodinamike ili sistemske vazodilatacije može dovesti do prerenalnog bubrežnog oštećenja. Ukoliko se ispravi poremećaj koji je doveo do pogoršanja bubrežne funkcije, postoji mogućnost oporavka iste. Oporavak je moguć u ranom stupnju oštećenja, dok još nisu zahvaćene bubrežne stanice, jer ako je bubrežna perfuzija duže smanjena dolazi i do nepovratnog oštećenja bubrežnih stanica. Zato je bitna adekvatna i rana dijagnostika akutnog bubrežnog oštećenja. Kada govorimo o incidenciji prerenalnog bubrežnog oštećenja, ona iznosi oko 80 posto svih bubrežnih oštećenja. Najčešći uzroci prerenalnog oštećenja je smanjeni bubrežni protok krvi uslijed manjka izvanstaničnog volumena, a može biti uzrokovan krvarenjem, povećanim gubitkom kroz probavni sustav (povraćanjem ili proljevom), prekomjernim izlučivanjem mokraće, nakupljanjem tekućine u vanstaničnim prostorima (ascites, pankreatitis). Bolesti krvožilnog sustava i srca potiču smanjeni minutni volumen (srčani infarkt, kardiomiopatije, plućna embolija) te bolesti koje uzrokuju sniženje otpora na periferiji (septična zbivanja, neracionalna uporaba antihipertenziva u terapiji) jesu uzročnici prerenalnog bubrežnog oštećenja kao i povišen otpor u krvnim žilama bubrega kod uporabe nekih lijekova, okluzije krvnih žila bubrega, oštećenja bubrega. Često upotrebljavana kontrastna sredstva za radiološka snimanja mogu dovesti do intrarenalne vazokonstrikcije te akutnog bubrežnog oštećenja (1, 18, 19).

Patofiziološki prerenalno akutno bubrežno oštećenje nastaje uslijed smanjivanja protoka krvi u bubregu uz sistemske poremećaje krvotoka koji je prilagođen funkcijskim potrebama nefrona. Perfuzija kroz koru bubrega ovisi o procesima tubularne reapsorpcije i glomerulne filtracije kroz kapilare, a perfuzija kroz srž bubrega je ovisna o koncentraciji mokraće. Kako perfuzija kroz bubreg ovisi o samom protoku krvi kroz bubreg, tako i poremećaj krvotoka uslijed sniženja glomerulnog kapilarnog tlaka smanjuje filtraciju kroz bubreg, što za posljedicu ima bubrežno oštećenje i na kraju zatajenje bubrega. Smanjenje protoka kroz bubreg je uvjetovano minutnim volumenom srca i ukupnim perifernim otporom. Prerenalnom zatajenju prethodi faza preprerenalnog zatajenja koje predstavlja kompenzirano zatajenje prerenalnog zatajenja. U toj fazi su još uvijek očuvane osnove funkcije bubrega gledajući kroz filtraciju, funkciju koncentriranja mokraće te ekskreciju otpadnih tvari. Postoje tri razine na kojima se postiže ta regulacija. Prva

razina je povećanje frakcije minutnog volumena srca smanjivanjem otpora bubrega aktiviranjem dva mehanizma. Prvi je sposobnost dilatacije aferentne arteriole kod niskog transmuralnog tlaka ili kroz sustav povratne sprege transmuralnim sustavom uz pomoć jukstaglomerulnih stanica i makule dense, a drugi je intrarenalnim djelovanjem dušičnog oksida i prostangladina sprječavajući pretjeranu vazokonstrikciju od strane hormona vazopresina, angiotenzina II i kateholamina. Druga razina nastaje promjenom glomerulne filtracije koje je pod utjecajem angiotenzina II, koji se stvara lokalno u manjim koncentracijama. Tako povećanje otpora u aferentnim arteriolama, a smanjenje u aferentnim podržava protok plazme kroz glomerule i višim vrijednostima kapilarnog tlaka uz veću filtraciju. Kako ne dolazi do filtracije proteina, ostaje povišen koloidno-osmotski tlak u peritubularnim kapilarama, a smanjuje kapilarni tlak zbog konstrikcije eferentnih arteriola. Sve to doprinosi reapsorpciji vode i soli u većoj ili manjoj mjeri te predstavlja treću razinu regulacije. Po iscrpljenju tih mjera regulacije nastupa prerrenalna faza bubrežnog oštećenja. Tada dolazi do smanjivanja glomerulne filtracije jer nema mogućnosti za daljnjim širenjem aferentne te skupljanjem eferentne arteriole te dolazi do pada glomerulnog tlaka. Glomerulna filtracija se smanjuje kod većih poremećaja cirkulacije, čemu doprinosi i snažna aktivacija simpatikusa uz poticanje dodatnog lučenja angiotenzina II koji dovodi do suženja aferentne arteriole. Tada nastupa smanjenje protoka krvi kroz glomerule i filtracije plazme uz retenciju kreatinina, natrija i vode (neproteinskih dušičnih spojeva) uslijed čega nastupa azotemija. Smanjivanjem glomerulne filtracije dolazi i do oligurije, koja je uz azotemiju jedan od vodećih simptoma akutne bubrežne ozljede. Važno je naglasiti da u akutnom prerrenalnom bubrežnom oštećenju dolazi redovito do smanjenja koncentracije natrija u urinu i iznosi manje od 20 mmol/L. Ona nastaje zbog povišene reapsorpcije natrija uslijed djelovanja aldosterona i opisanih promjena koje se događaju u hemodinamici bubrega. U sedimentu mokraće se mogu naći hijalini cilindri zbog većeg taloženja (1, 12, 17, 18, 19, 20, 21).

Primjer gore navedenog je hipovolemija koja dovodi do smanjenja krvnog tlaka uz posljedično aktiviranje baroreceptora, simpatikusa, sustava renin-angiotenzin-aldosteron, sekrecije drugih hormona kao što je vazopresin. Kako se nastavak optimalne filtracije glomerula održava širenjem aferentne arteriole i skupljanjem eferentne arteriole, dostizanjem granica limita nastaje kolaps mehanizma autoregulacije te nastupa prerrenalno oštećenje bubrega. Osim hipovolemije vazokonstrikciju uzrokuju i drugi čimbenici kao što su lijekovi (imunosupresivi, nesteroidni antireumatici, jodna kontrastna sredstva, bakterijski endotoksini) (18, 20).

Pacijenti sa šećernom bolesti, srčanim kongestivnim bolestima, starije osobe su posebno osjetljive na hipovolemiju te se kod njih može očekivati i brži razvoj akutnog bubrežnog oštećenja (1, 12, 17, 19, 20, 21).

1.5.3.2. Renalno akutno oštećenje bubrega

Renalno akutno bubrežno oštećenje dijelimo prema mjestu zahvaćanja patološkog procesa u bubregu: glomerul, intersticij, tubuli ili krvne žile. Renalno bubrežno oštećenje uzrokuje do 30 posto svih slučajeva akutnog bubrežnog oštećenja, gdje se u 90 posto slučajeva radi o akutnom tubularnom oštećenju ili nekrozi. U ostale uzročnike se ubrajaju lijekovi sa svojim nefrotoksičnim učincima, kontrastna sredstva, razne droge, biljni i životinjski toksini, razne kemijske tvari, razne nefrotoksične tvari iz organizma kao što su mioglobini, hemoglobin, stanice tumora, kristali urata i oksalata. Akutni glomerulonefritisi u sklopu primarne bolesti bubrega ili u sklopu sistemske bolesti mogu izazvati teška oštećenja bubrega. Akutno intersticijsko oštećenje kao posljedica reakcije na određene lijekove (cefalosporini, sulfonamidi, penicilini) te bakterijska (leptospiroza) ili virusna upala (Puumala, Hantavirus) posredovana imunološkom reakcijom, mogu uzrokovati oštećenje bubrega. Maligna hipertenzija, trombotičko trombocitopenična purpura, hemolitičko-uremijski sindrom, ateroembolijska bolest dovode do oštećenja malih krvnih žila bubrega koji dovode do smanjenja glomerulne filtracije i perfuzije te posljedičnog bubrežnog oštećenja (1, 18, 19, 21).

Renalno akutno oštećenje bubrega se patofiziološki dijeli na poremećaj funkcije glomerula, vaskularne i tubulo-intersticijske bolesti bubrega (18).

Glomerulno oštećenje dovodi do poremećaja u filtraciji čestica plazme uz poremećaj propusnosti glomerulne membrane. Različiti mehanizmi su uzročnici, od metaboličkih, vaskularnih do imunoloških koji mogu utjecati na praktično sve dijelove glomerula. Glomerulna oštećenja izazvana imunopatogenetskim mehanizmima nastaju odlaganjem cirkulirajućih imunokompleksa ili protutijelima tako što se vezuju za određene antigene na membrani glomerula. Nakon toga dolazi do upalne reakcije te upalne bolesti bubrega ili nefritisa. Glomerulonefritisi uzrokovani imunokomplementima uzrokuju odlaganje cirkulirajućih antigen – antitijelo kompleksa koji dolaze iz drugog dijela organizma gdje su nastali, a glomeruli su

mjesto završnog odlaganja zbog svoje barijere (membrane). Tu možemo govoriti o vanjskim antigenima od bakterija, virusa ili parazita, te unutarnjim antigenima nastalim od imunoglobulina, tumorskih antigena i drugih. Takav primjer bolesti je serumska bolest. Glomerulonefritisi nastali djelovanjem protutijela na bazalnu glomerulnu membranu nastaju kod vezivanja antitijela na antigene bazalne membrane (Goodpastureov sindrom). Postoje još i glomerulonefritisi nastali vezivanjem antitijela na antigene in situ. Svi navedeni glomerulonefritisi uzrokuju oštećenja glomerula i njihovih kapilara što dalje dovodi do poremećaja u glomerulnoj filtraciji i sastavu mokraće. Mokraćni sastav ovisi o stupnju oštećenja membrane glomerula te se u urinu može naći određeni stupanj proteinurije ili eritrociturije uz prisutnost raznih vrsta cilindara (pigmentnih, eritrocitnih, leukocitnih, masnih). Dolazi do smanjenja glomerulne filtracije ovisno o stupnju oštećenja bubrega. Kasnije se odlaganjem intrakapilarnog fibrina i fibroznim promjenama, umnožavanjem glomerulnih stanica smanjuje protok krvi u kapilarama glomerula te dolazi do sniženja filtracijskog tlaka. Oštećenjem glomerulne membrane se gube i albumini bez kojih se snižava koloidno-osmotski tlak u kapilarama uz pojavu gubitka tekućine iz krvotoka prema vanstaničnom prostoru. Nakon toga nastupa pojava kliničkih simptoma – nefritičkih ili nefrotskih edema uz pojavu proteinurije i mikroalbuminurije ovisno o stupnju bubrežnog oštećenja. Zbog djelovanja vazokonstriktorskih čimbenika nastaje i hipertenzija (12, 18, 19, 21, 22).

Vaskularne bolesti bubrega obično nastaju uslijed okluzije krvnih žila bubrega trombima, oštećenim eritrocitima kod srpaste anemije, posredovano imunološkim uzrocima, hipertenzije. Trombotske promjene se mogu naći u arterijama i venama, arterijski trombi obično nastaju u srcu kod aritmija, rjeđe mogu nastati uslijed tumorskih procesa ili od masnog tkiva. Po začepljenju arterije nastupa infarkt parenhima bubrega i nakon dva do tri sata nastupa nekroza parenhima bubrega. Začepljenje bubrežne vene nastaje uslijed hiperkoagulabilnih stanja, vaskularnog zastoja ili stanjima s povećanom sklonošću zgrušavanja krvi. Zbog razvoja kolaterala i sporijeg nastanka, sporiji je i razvoj ishemije. Kod srpaste anemije oštećenja nastaju uslijed taloženja istih u vasa recta (lat.), nakon čega dolazi do začepljenja i pucanja krvnih žila s posljedičnom hematurijom. Kod sistemskih vaskulitisa dolazi do odlaganja imunokompleksa u krvne žile, a mogu zahvatiti velike, srednje i male krvne žile. Tako kod Henoch-Schonleinove purpure dolazi do upale malih krvnih žila uz promjene na koži tijela praćene petehijama. Wegenerovu granulomatozu karakterizira zahvaćanja malih i velikih krvnih žila s promjenama u dišnom sustavu i bubrezima, a nodozni poliarteritis zahvaća male i srednje arterije s mišićnom

stijenkom. Kod hipertenzije dolazi do oštećenja bubrežne funkcije kroz duži niz godina te dolazi od smanjivanja glomerulne filtracije te konačno do bubrežnog zatajenja. To se dešava zbog pojave skleroze na krvnim žilama u predjelu intime kod većih arterija, dok se kod arteriola pojavljuje hijalino eozinofilno zadebljanje cijele stijenke krvne žile. Dolazi i do oštećenja tubula u smislu njihove atrofije, praćeno intersticijskom fibrozom uz infiltraciju mononuklearima (1, 17, 18, 20, 22).

Kod tubulointersticijskih bolesti bubrega najčešće se spominju primarni i sekundarni čimbenici. Kod primarnih su to infekcije, imunosni uzroci, otrovi, ishemija, razvojne anomalije te opstrukcija tubula. Oni predstavljaju i najčešći uzrok zatajenja bubrega. U oko 40 posto je akutno tubularno oštećenje uzrok zatajenja bubrega. Sekundarni uzročnici nastaju od vaskularnih bolesti bubrega, glomerulonefritisa ili opstrukcije mokraćnih putova. Kod tubularnih oštećenja u urinu se i ne nalazi puno patoloških tvari, a proteinurija ne prelazi nefrotski rang (obično je do 1,5 gram na dan). Tada se u urinu nalaze granulirani i leukocitni cilindri, hematurija, piurija te slobodne tubularne stanice (osobito kod bakterijskog pijelonefritisa, alergijskog intersticijskog nefritisa te akutne nekroze tubula). Nastaje i gubitak soli uz smanjenje mogućnosti koncentriranja urina. Akutna tubularna nekroza se dijeli u postishemijsku i nefrotoksičnu. Postishemijsko tubularno oštećenje nastaje kod prerenalnih bolesti ili prolongiranog stanja oligurije. Nastaje često kod sepse, kirurških intervencija trbuha ili srca i kod ginekoloških komplikacija. Tada nastaju ishemijska oštećenja s pojavom nekroze duž cijelog nefrona uz oštećenje njegove bazalne membrane. Prvi su zahvaćeni proksimalni tubuli koji su vrlo osjetljivi na ishemiju. Zbog njihove velike potrošnje ATP-a za prienosne mehanizme te osjetljivosti na hipoenergozu i nemogućnosti stvaranja energije anaerobnom glukolizom dolazi i do oštećenja proksimalnih tubula. Za razliku od njih distalni tubuli koriste anaerobnu glukolizu za proizvodnju energije te time održavaju ionsku ravnotežu. Nefrotoksično akutno tubularno oštećenje nastaje izravnim oštećenjem stranice proksimalnih tubula. Razvija se difuzna nekroza, a tubularna bazalna membrana ostaje neoštećena. Takva oštećenja najčešće nastaju od djelovanja antibiotika (aminoglikozidi, cefalosporini), anestetika, kontrastne otopine, teških metala i organskih rastvarača (etilenglikol). Oštećenja proksimalnih tubula dovode do smanjenja reapsorpcije iona natrija, a povećanjem natrija u tekućini tubula ide do makule dense gdje uzrokuje konstrikciju aferentne arteriole sustavom povratne tubuloglomerulne sprege. Potom nastaje smanjenje glomerulne filtracije i ishemija se pogoršava. Smanjenje filtracije kroz glomerulnu membranu pogoršavaju vazokonstriktori (kateholamini, tromboksan) te smanjena

sinteza vazodilatatora (prostangladini). Nekrotični ostaci raspadom tubula mogu dovesti do opstrukcije istih uz povišenje intratubularnog tlaka te smanjenje filtracije glomerula i smanjenje protoka krvi. Zbog ishemije nastaje poremećaj rada i funkcije natrij-kalijeve pumpe te dolazi do zadržavanja vode i elektrolita u stanicama. Oni dovode do razvoja otoka i oštećenja endotelne stanice te pogoršanja ishemije. Navedeni mehanizmi potom dovode do pojave oligurije smanjenjem glomerulne filtracije, povećava se koncentracija natrija u urinu zbog smanjene reapsorpcije tubula i to vodi u dalji elektrolitski disbalans, pojave hiperkalijemije i poremećaja acido-bazne ravnoteže (1, 17, 18, 19, 20, 22).

1.5.3.3. Postrenalno akutno oštećenje bubrega

Postrenalno akutno oštećenje bubrega nastaje kao posljedica opstrukcije u oticanju urina u bilo kojem dijelu mokraćnog sustava od bubrega do uretre (kamenci, retroperitonealni tumori, karcinom prostate, mjehura, cerviksa, striktura uretre). Zastojem urina dolazi do proširenja mokraćnih putova, posljedične hidronefroze i povišenja tlaka u bubrežnim čašicama i nakapnicama nakon čega slijedi bubrežno oštećenje. Oštećenje nastaje u proksimalnim tubulima i Bowmanovoj čahuri povišenjem tlačnog opterećenja nakon čega dolazi do prestanka glomerulne filtracije i posljedične anurije. Ako opstrukcija potraje, dolazi do promjene u hemodinamici, tako što dolazi do vazokonstrikcije bubrežnih krvnih žila pod kontrolom renin-angiotenzin sustava i tromboksana A₂. Dolazi do reapsorpcije natrija u tubulima i pada koncentracije istog u urinu. Ukoliko nije riješena opstrukcija dolazi do oštećenja tubula i gubitka natrija te gubitka ili smanjenja aktivnosti enzimskog kompleksa natrij-kalij adenozin trifosfataze. Manja reapsorpcija natrija dovodi do retencije iona kalija i vodika te posljedične tubularne acidoze. Kako je onemogućena reapsorpcija putem Henleove petlje, smanjena je sposobnost distalnog dijela nefrona za koncentriranjem urina. Ukoliko i dalje nije riješena opstrukcija, nastavlja se dalji proces oštećenja nakupljanjem fibrina, makrofaga, upalnih citokina te daljnjeg razvoja upalnog procesa, fibroze, atrofije stanica te odumiranja intersticijalnih i epitelne stanice tubula. Rastom intratubularnog tlaka dolazi do širenja sabirnog sustava kanalića, povišenja tlaka te ishemijskog oštećenja arterija arkuata uz propadanje parenhima bubrega (1, 18).

Opstrukcija ili zastoj u odvodu urina može biti uzrokovana upalnim promjenama, kamencima, ozljedama, tumorskim promjenama, vanjskim pritiskom (miomi) na mokraćni

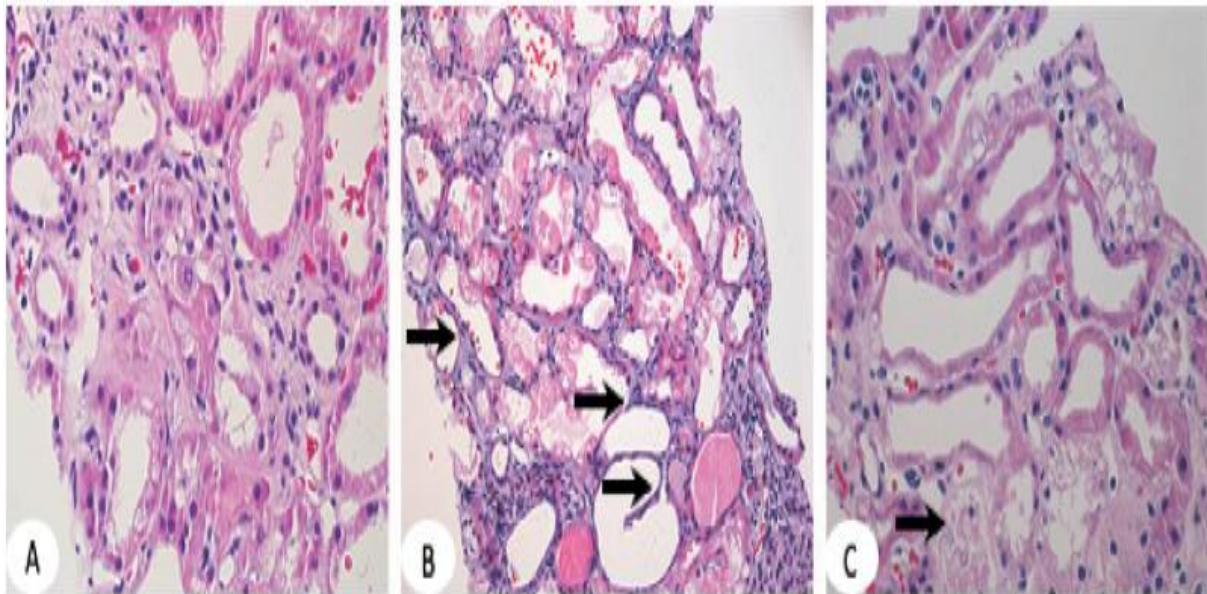
sustav te urođenim manama. Ukoliko se na vrijeme započne liječenje i opstrukcija ne traje dugo, može doći do reverzibilnih promjena, osim ako opstrukcija ne traje duže od tjedan dana. Nakon toga nastupa oštećenje bubrežnog parenhima u određenom stupnju, ovisno o vremenu trajanja. Poslije 5 do 12 tjedana trajanja opstrukcije ostaje mogućnost normalizacije samo 10 posto funkcije. Duže vrijeme trajanja opstrukcije donosi i mogućnost razvoja infekcije. Ukoliko se uspije odstraniti uzrok opstrukcije, tada dolazi do pojave postopstrukcijske diureze koja predstavlja lučenje urina koji se našao u mokraćnim putovima. Iako se mislilo da pojačana diureza nastaje uslijed oštećenja tubula, najvjerojatnije dolazi uslijed nakupljanog natriuretičnog hormona i karbamida. Opstruktivna uropatija predstavlja oko 17 posto akutnog bubrežnog oštećenja uz razvoj kroničnog oštećenja i zatajenja bubrega oko 4 posto (1, 12, 17, 18, 19, 20, 21, 22).

1.5.4. Patohistološki nalaz

Kod akutnog ishemijskog oštećenja bubrega makroskopski su bubrezi teži i edematozni, i do 130 posto u odnosu na normalne bubrege. U prerezu je kora blijeda uz tamnocrvenu srž bubrega. Patohistološkim prikazom svjetlosnom mikroskopijom se nađu obično blage promjene, a glavna ozljeda je u kanalićima. Glavne promjene kod akutnog bubrežnog oštećenja u histološkom prikazu jesu dilatacija kanalića, nestanak četkaste površine apikalne membrane proksimalnih kanalića, nekroza stanica kanalića uz regenerativne izmjene epitelnih stanica. Nalaze se cilindri većinom u distalnim kanalićima, uzlaznom dijelu Henleove petlje, a mogu se naći i u sabirnim i proksimalnim kanalićima. Cilindri koje se mogu naći jesu – hijalini (uglavnom građeni od Tamm-Horsfallovih proteina), eozinofilni cilindri (od bjelančevina nastalih raspadanjem i degeneracijom stanica tubula i Tamm-Horsfallovih proteina) i pigmentni zrnati cilindri koji se nađu u akutnom bubrežnom oštećenju uslijed rabdomiolize ili hemolize. U lumenima kanalića se mogu naći epitelne stanice, zrnati materijal porijekla bjelančevina i leukociti i kalcifikati koji upućuju na ranije nekrotične promjene (1).

Postoje tri oblika nekroze tubularnih stanica (slika 10): prava koagulacijska nekroza, smrt stanice zbog apoptoze te pojava ogoljenih dijelova bazalne membrane kanalića. Nestanak četkaste površine apikalne membrane proksimalnih kanalića predstavlja važno oštećenje i vjerojatno je posljedica zamjene zrelih stanicama. Dilatacija kanalića kod oliguričnih pacijenata

prati nestanak četkaste površine. Kod nastanka regeneracije epitelnih stanica u kanalici bubrega nalazi se bazofilija citoplazme, s razlikom u obliku i veličini stanice, prisutnošću velikih bazofilnih hiperkromatskih jezgara uz istaknute nukleole i mitoze. Makula densa nema značajne morfološke poremećaje. Rani marker dijagnoze oštećenja proksimalnih kanalića je KIM-1 (engl. kidney injury molecule 1) (1, 24).



Slika 10.

(A) Akutno tubularno oštećenje proksimalnih tubula pokazuje luminalnu dilataciju, pojednostavljenje epitela sluznice i gubitak jezgre epitelnih stanica, a u nekim stanicama i gubitak ruba četkice.

(B) Akutna tubularna nekroza je definirana nekrozom tubularnih epitelnih stanica (tamnoružičasta fragmentirana citoplazma bez jezgri) i denudacijom bazalne membrane (strelice).

(C) Akutna tubularna ozljeda i akutna tubularna nekroza u istoj biopsiji bubrega. Strelica pokazuje na nekrotične tubule. Proširene tubule obložene su tankim epitelnim slojem bez ruba četkice. H&E, $\times 100$.

Prilagođeno prema Gaut JP, Liapis H. Acute kidney injury pathology and pathophysiology: a retrospective review. *Clin Kidney J.* 2020 Oct 10;14(2):526-536. doi: 10.1093/ckj/sfaa142. PMID: 33623675; PMCID: PMC7886540 (pristupljeno 08.06.2022).

Kod makroskopskog pregleda kora bubrega je blijeda zbog intersticijskog edema. Kod mikroskopskog pregleda se vidi edem uslijed povećanog razmaka između kanalića, a nakon nekoliko tjedana edem zamjenjuje intersticijska fibroza time povećavajući intersticijsku površinu. Upala intersticija biva oskudna i nalazi se većinom u kortikomedularnom dijelu. Sam infiltrat upale sadrži plazma stanice, monocite i limfocite B (1).

Srž bubrega u makroskopskom pregledu izgleda tamne boje uslijed jake kongestije kapilarnih petlji medule (lat. vasa recta). Tu se nakupljaju stanice upalnog procesa. Analizom upalnog infiltrata u meduli vasa recta (lat.) su nađeni limfociti (T više nego B limfociti), monociti, granulociti plazma stanice, eritroblasti, CD 34+ progenitorske hematopoetske stanice te nezreli megakariociti. Time je potvrđena prisutnost krvožilne hematopoeze ali i drugih mogućih mehanizama koji mogu biti uključeni u patogenezu staničnog nakupljanja. Morfometrijskim mjerenjem je pokazano smanjenje u broju kortikalnih, intertubularnih i peritubularnih kapilara uz dilataciju ostalih krvnih žila (1, 23, 24).

Glomeruli najčešće ostaju normalne građe. Bowmanov prostor najčešće ima određeni stupanj dilatacije lumena kanalića uz krupniji epitel same čahure. Pomicanje stanica epitela proksimalnog kanalića prema Bowmanovom prostoru („tubularizacija“) je posljedica regeneracije epitela kanalića (1).

Kod nefrotoksičnog akutnog bubrežnog oštećenja promjene na nivou svjetlosne i elektronske mikroskopije uključuju one promjene koje su opisane i kod ishemijskog oštećenja bubrega. Vidi se češće baloniranje citoplazme, a kanalići su jednolično zahvaćeni. Dolazi do oštećenja proksimalnih kanalića te do opsežnije nekroze stanica kanalića nego kod ishemijskih lezija (1, 24).

Elektronskom mikroskopijom se dokazuju promjene koje nisu vidljive svjetlosnim mikroskopom. U kori se nalazi nestanak ili simplifikacija bazolateralnih interdigitacija (distalnih i proksimalnih zavijenih kanalića), no najizraženije promjene su u bubrežnoj srži (debeli uzlazni i ravni proksimalni krak Henleove petlje) i kolerira sa stupnjem oštećenja bubrega. Dolazi do udvostručenja mikrofilamentnih tjelašaca u proksimalnim kanalićima i učetrostručenja u distalnim kanalićima. Od ostalih promjena u elektronskoj mikroskopiji se nađe prisutnost masnih kapljica distalnih kanalića, gubitak apikalnih vakuola proksimalnih kanalića, nalaze se velike citoplazmatske vakuole u distalnim i proksimalnim kanalićima, a kao posljedica dužeg oštećenja bubrega i lamelarno zadebljanje bazalnih membrana kanalića. Kod nefrotoksičnog oštećenja se dodatno vidi vakuolizacija citoplazme, dilatacija endoplazmatskog retikula i povećan broj lipofuscinskih granula. Određene promjene se razlikuju ovisno o nefrotoksičnom agensu (1).

1.5.5. Klinička slika

U početnoj fazi akutnog bubrežnog zatajenja se javljaju simptomi bolesti koji dovode do oštećenja bubrega. U prerenalnom akutnom bubrežnom oštećenju se bilježi smanjenje diureze (oligurija) i to je kod najvećeg broja pacijenata u više od 70 posto slučajeva. Dolazi i do retencije natrija. Može se pojaviti tamnija mokraća uz pojavu krvi ili eritrocita u sedimentu urina. Smanjuje se sposobnost koncentriranja mokraće te je osmolalnost slična plazmi. Unosom tekućine, a nedovoljnim mokrenjem dolazi do nakupljanja tekućine u organizmu, razvoja edema, prvo perifernih, a kasnije i rizika od razvoja edema pluća. Povišeni krvni tlak se bilježi u značajnom broju bolesnika. Dolazi do pojave slabosti, mučnine i pospanosti. Kako je nedovoljna eliminacija te je pojačano oslobađanje vodikovih iona, dolazi do razvoja metaboličke acidoze. Povišene vrijednosti kalija nastaju kod manjeg izlučivanja bubrezima, a i povećane ekstravazacije iz stanica. Hiperkalijemija je vrlo opasna jer može dovesti do srčanog zatajenja u dijastoli uslijed mišićne slabosti te pojave aritmija srca. Kako napreduje povišenje dušičnih tvari i metaboličke acidoze, dolazi do razvoja mučnine, povraćanja, bolova u predjelu abdomena, psihičkog nemira te poremećaja stanja svijesti (1, 3, 19, 21).

Glavni simptom kod oštećenja glomerula je proteinurija. U uvjetima fiziološkog izlučivanja proteinurija ne prelazi više od 150 miligrama kroz 24 sata kod odraslih osoba. Fiziološki se izlučuju urinom albumini, imunoglobulini, Tamm-Horsfallov protein uz neke hormone i enzime (paratireoidni hormon, inzulin). Zbog velike selektivnosti i nepropusnosti glomerulne membrane ne mogu proći molekule veće od 100 – 150 kilodaltona. Proteinuriju možemo podijeliti na glomerulnu, tubularnu, proteinuriju zbog suviška i benignu. Glomerulna proteinurija zbog propustljivosti membrane glomerula je povećana uslijed oštećenja te može biti selektivna (nalaze se albumini i siderofilin) i neselektivna (uz navedene se nalaze i globulini). Tubularna proteinurija nastaje zbog smanjene reapsorpcije proteina oštećenjem tubularnih stanica. Tako dolazi do gubitka alfa-1 mikroglobulina, beta-2 mikroglobulina, mioglobina i drugih. Proteinurija zbog suviška nastaje kod povećanog stvaranja ili otpuštanja niskomolekularnih proteina kad dođe do nadmašenog kapaciteta apsorpcije. Benignu proteinuriju dijelimo na funkcionalnu (kod operacija, opekline, kongestivnog zatajenja srca), prolaznu idiopatsku i ortostatičku. Bitno je napomenuti mikroalbuminuriju koja predstavlja povišenu razinu albumina u mokraći i normalno iznosi 30 – 300 miligrama kroz 24 sata. Hematurija kao

još jedan klinički simptom se definira kao nalaz više od 3 eritrocita u vidnom polju kod mikroskopske analize. Dijelimo ju na glomerulnu gdje nalazimo nepravilne (deformirane) eritrocite te ih nazivamo dismorfičnim eritrocitima i neglomerulnu hematuriju koja čini 90 posto svih hematurija (nalazimo glatke eritrocite). Uzrokovane su neglomerulnim bolestima kao što su razne infekcije, kamenci, neoplazme te tubulointersticijske bolesti, druge bolesti urotrakta ili poremećaji koagulacije. Kada je 24 satna proteinurija veća od 3,5 grama tada govorimo o proteinuriji nefrotskog ranga, a ukoliko su pridruženi tjestasti i meki edemi potkoljenica uz hipoalbuminemiju i hiperlipidemiju možemo govoriti o nefrotskom sindromu. Kod nekih pacijenata se nađe i povišen krvni tlak premda nije tipičan za nefrotski sindrom. Akutni nefritički sindrom predstavlja naglo nastala hematurija uz pojavu eritrocitnih cilindara, oligurija do anurija, povišen krvni tlak, otoci potkoljenica uz proteinuriju i moguće bubrežno zatajenje (često se viđa u akutnim postinfekcijskim glomerulonefritisima). Kod vaskulitisa su česte pojave petehija, purpura, ekhimoze (22).

U kliničkoj slici postrenalnog bubrežnog oštećenja simptomi najčešće dolaze posredovani opstruktivnom uropatijom. Karakteriziraju se bolovima ovisno o mjestu opstrukcije i inervacije određenih područja i nastaju kao rezultat širenja uretre, mokraćnog mjehura ili pak čahure bubrega. Isto tako često bolova nema ili nisu prisutni. Ako nastupi opstrukcija jednog uretera može doći do oligurije ili ako je prisutna djelomična opstrukcija može se i povećati diureza. To nastaje zbog tubularnog oštećenja i manje apsorpcije natrija. Može biti prisutna i hipertenzija (1).

Kod infekcije mokraćnih putova su karakteristični simptomi zimice, groznice, povišene temperature, bolova u predjelu abdomena ili lumbalne regije, može se pojaviti mučnina, povraćanje, a daljnjom progresijom infekcije i septično zbiljevanje uz pogoršanje kliničkog stanja. Rastom renalnih parametara dolazi do oligurije prema anuriji uz hiperkalijemiju, metaboličke acidoze, poremećaja svijesti do razvoja kome. Ukoliko se ne pristupi hitnoj dijagnostičkoj obradi i liječenju, može nastupiti i smrtni ishod (1, 19, 21, 22).

1.5.6. Dijagnostička obrada

Kada govorimo o dijagnostičkom pristupu, prije svega je potrebno dobro uzimanje anamnestičkih podataka i klinički pregled pacijenta. Ukoliko uzimanje anamneze nije moguće (poremećaj stanja svijesti, psihoorganska promijenjenost, psihičke ili neurološke bolesti i drugi

uzroci) ista se uzima heteroanamnestički. Osnovne pretrage jesu biokemijsko ispitivanje krvi i mokraće. Prate se vrijednosti ureje i kreatinina koje su povišene i predstavljaju jedne od glavnih dijagnostičkih parametara. Praćenjem diureze se nađe oligurija uz smanjenje glomerulne filtracije (19).

Prema KDIGO smjernicama akutno bubrežno oštećenje se definira povećanjem serumskog kreatinina $>$ od 26,5 $\mu\text{mol/l}$ u 48 sati ili povećanje vrijednosti kreatinina 1,5 puta od osnovne vrijednosti unazad 7 dana (2).

Procjena glomerulne filtracije prema vrijednostima serumskog kreatinina nije pouzdana u dijagnostici akutnog bubrežnog oštećenja jer u stanjima kad koncentracija kreatinina stalno varira, formule izračuna neće dati vjerodostojne podatke. U osnovne pretrage spada kvalitativna i kvantitativna proteinurija, analiza mokraće uz obavezan pregled sedimenta urina, urinokultura, hematogram, plinske analize krvi, elektroliti u serumu. U analizi mokraće se prati volumen mokraće (manje od 0,5 ml/kg/sat kod akutnog bubrežnog oštećenja), boja može biti normalna no i zamućena ili crvenkasta ukoliko je prisutna hematurija. Mikroskopskom analizom mokraće se može naći eritrociturija uz eritrocitne cilindre u sedimentu urina koji upućuje na krvožilni ili glomerulni uzrok akutnog bubrežnog oštećenja. Leukocitni cilindri mogu upućivati na intersticijski nefritis ili pijelonefritis. U provedenim istraživanjima gdje se ispitivala povezanost između sedimenta mokraće i uzroka akutnog bubrežnog oštećenja, izrađen je sustav bodovanja mokraće prema kojem se od cilindara i stanica tubularnog epitela bubrega mogli odrediti prerenalni od renalnih uzroka akutnog bubrežnog oštećenja. Tako je nađena pozitivna korelacija između granuliranih cilindara i broja stanica s porastom serumskog kreatinina odnosno pogoršanjem akutnog bubrežnog oštećenja. Uz to je za napomenuti da pacijenti koji su završili na dijalizi imali više tubularnih bubrežnih stanica i granuliranih cilindara u urinu, od onih kojim dijaliza nije bila potrebna. Metabolička acidoza spada u jedan od najčešćih poremećaja u akutnom bubrežnom oštećenju. Također zbog smanjene ekskrecije kalija dolazi do pojave hiperkalijemije (osobito iznad 6,5 mmol/l koja predstavlja indikaciju za hitno liječenje). Praćenje glikemije je bitna dijagnostička pretraga, a naročito u bolesnika sa šećernom bolesti. Obavezno je i praćenje hepatograma radi praćenja jetrene funkcije (1).

U uporabi su i novi biokemijski biljezi akutnog bubrežnog oštećenja: cistatin C, KIM-1 (eng. kidney injury molecule 1), NGAL (eng. neutrophil gelatinase-associated lipocalin), IL-18

(interleukin 18), L-FABP (engl. liver-type fatty acid-binding protein), angiotenzinogen, TIMP-2 (engl. tissue inhibitor of metalloproteinase-2), IGFBP7 (engl. insuline-like growth factor-binding protein 7). Cistatin C koji se potpuno reapsorbira u proksimalnim tubulima bubrega ima svoju prednost u ranoj dijagnostici akutnog bubrežnog oštećenja jer mu vrijednosti počinju rasti ranije od kreatinina, no vrlo je skupa metoda. KIM-1 predstavlja transmembranski protein koji se nalazi u povišenim vrijednostima u mokraći. Njegova uloga je proces predviđanja oporavka nekoliko dana nakon nastanka oštećenja. Niža koncentracija KIM-1 je pokazatelj progresije oštećenja te nije pokazao prikladnost u ranoj dijagnostici akutnog bubrežnog oštećenja. Neutrofilna gelatinaza vezana za lipokalin (NGAL) je protein koji ima zaštitnu ulogu u ishemijsko-reperfuzijskim oštećenjima. Tri sata nakon oštećenja se u mokraći može odrediti povećana vrijednost koja se može zadržati i do 5 dana. Istovremeno određivanje u urinu i plazmi može biti od pomoći u procjeni nastanka i tijeka akutnog bubrežnog oštećenja. Interleukin 18 ili proinflamatorni citokin može se naći u nekim oblicima akutnog bubrežnog oštećenja u povišenim koncentracijama i može imati važnu ulogu kod upalnih procesa u nastanku ali i pogoršanju akutnog bubrežnog oštećenja. Tako se bilježi njegovo povišenje u urinu, 6 sati od oštećenja bubrega uz maksimalne koncentracije 12 – 18 sati od ozljede. L-FABP je jetreni protein sa sposobnošću vezanja masnih kiselina. Nalazi se u proksimalnim tubulima, a ima zaštitnu ulogu kod reperfuzijsko-ishemijskog oštećenja djelujući kao antioksidans štiteći epitel tubula. Povišenje njegovih koncentracija je uvjetovano akutnim bubrežnim oštećenjem uz postizanje maksimalne koncentracije za 6 sati. Ima ulogu u ranoj dijagnostici rizika za oštećenje bubrega i bubrežne hipoksije. Angiotenzinogen predstavlja biološki marker u urinu te u eksperimentalnim modelima inhibira renin-angiotenzinski sustav i smanjuje upalni odgovor. Istraživanja markera rane dijagnostike su još u izradi. Tkivni inhibitor metaloproteinaze 2 je protein koji olakšava oporavak kod reperfuzijsko-ishemijske ozljede te mu je moguća uloga u procjeni stupnja akutnog bubrežnog oštećenja u početnoj fazi. IGFBP7 bi također mogao imati ulogu u dijagnostici akutnog bubrežnog oštećenja u budućnosti (1, 22).

U radiološkoj dijagnostici se koriste ultrazvuk, kompjutorizirana tomografija, magnetna rezonancija, bubrežna angiografija i venografija, rendgenska nativna snimka abdomena, intravenska urografija, retrogradna cistografija i pijelografija uz radioizotopne pretrage. Ultrazvučni pregled predstavlja najčešću metodu dijagnostike u akutnom bubrežnom oštećenju jer nije invazivna i vrlo je dostupna te praktična za uporabu. Ultrazvučnim pregledom kod prerrenalnog akutnog oštećenja nema promjene u dimenziji bubrega, dok se u akutnom

bubrežnom oštećenju mogu primijetiti i uvećani bubrezi uz zadebljanje parenhima koji je i hiperehogen (kod glomerulnih bolesti, tubulointersticijskog oštećenja i akutne tubularne nekroze). Kada se govori o opstruktivnom obrascu u postrenalnom akutnom bubrežnom oštećenju prati se hidronefroza određenog stupnja prema vremenu trajanja. Doplerski ultrazvuk daje informacije o razlikovanju prerrenalnog (obično normalan doplerski protok) od renalnog (gubitak dijastoličkog protoka i povećana pulzatilnost) akutnog bubrežnog oštećenja. Tako bi indeks rezistencije od 0,75 bio granica između renalnog i postrenalnog oštećenja. Neosporna je primjena doplerskog snimanja kod prikaza akutne opstrukcije krvnih žila bubrega (infarkt bubrega, tromboze bubrežne vene, embolije i drugi). Primjena kompjutorizirane tomografije ovisi o samom kliničkom stanju pacijenta. Osim toga je puno precizniji u određivanju dimenzija bubrega, debljine parenhima i morfologije cijelog mokraćnog trakta. U akutnom tubularnom oštećenju se može vidjeti razlika u kortikomedularnoj granici odnosno njegov gubitak, a uz primjenu kontrasta i bolji prikaz cijelog urotrakta kao i vaskularizacije. Tako je kod akutnog bubrežnog oštećenja ekskretorna faza odsutna te ne prikazuje kontrast u mokraćnom mjehuru do 48 sati od ozljede. Magnetna rezonancija slično kompjutoriziranoj tomografiji vjerodostojno prikazuje morfološke strukture urotrakta, a može se koristiti sa ili bez kontrasta. Prednost magnetne rezonancije je u procjeni bubrežne perfuzije i tubularnog statusa. Prikazom krvnih žila je moguće razlikovati prerrenalno, a prikazom urotrakta renalno akutno bubrežno oštećenje. Magnetna rezonancija za razliku od kompjutorizirane tomografije nema ionizirajuće zračenje, no nije često dostupna zbog cijene održavanja, a nije pogodna za praćenje bolesnika s akutnim bubrežnim oštećenjem kao niti kompjutorizirana tomografija (1).

Perkutana biopsija bubrega je ostala „zlatni standard“ u dijagnostici parenhimskih bubrežnih bolesti bez koje ne bi bilo moguće definitivno razlikovati i dijagnosticirati bubrežno zatajenje, bilo ono akutno ili kronično. Ipak biopsija bubrega se rijetko izvodi u akutnom bubrežnom oštećenju. Indikacije za biopsiju bubrega jesu asimptomatska proteinurija i/ili hematurija, nefrotski sindrom, akutni nefritički sindrom, brzoprogresivni nefritički sindrom, kronični nefritički sindrom, nejasno bubrežno zatajenje bez hematurije ili proteinurije, transplantirani bubreg s recidivom bolesti uz akutno ili kronično odbacivanje (22).

1.5.7. Liječenje

Liječenje akutnog bubrežnog oštećenja ovisi o samim uzrocima. Prije i svakog liječenja najbolji lijek bi bila prevencija nastanka akutnog bubrežnog oštećenja. Kada govorimo o prerenalnom bubrežnom oštećenju koje je odgovorno za oko 40 – 80 posto svih slučajeva akutnog bubrežnog oštećenja, liječenje dijelimo na farmakološko (nedijalitičko) i dijalitičko liječenje. U prerenalnom oštećenju bubrega je bitna kontrola volumena uz održavanje ravnoteže elektrolita uz prevenciju i liječenje metaboličke acidoze, ordiniranje diuretika, regulaciju šećera u krvi kod neregulirane šećerne bolesti, primjenu antibiotika ukoliko se sumnja na infekciju. Bitno je vrijednosti šećera u krvi držati pod kontrolom jer njegova visoka koncentracija može provocirati apoptozu u tubularnim epitelnim stanicama uzrokovanu oksidativnim stresom. Inzulin je odgovoran za jak antiapoptoični učinak. Tako je intenzivno liječenje pacijenata s hiperglikemijom dovelo do smanjenja incidencije akutnog bubrežnog oštećenja. Od iznimne važnosti je unos i održavanje bilansa tekućine. Kod renalnog uzroka akutnog bubrežnog oštećenja i pojedinih bolesti je potrebno ciljno liječenje prema odgovarajućim protokolima. Kada se govori o liječenju postrenalnog uzroka rješavanjem uzroka opstrukcije se rješava i kliničko stanje što može dovesti do izlječenja. Ukoliko isti nije moguće odmah otkloniti, urolog postavlja uretralne stentove ili perkutane nefrostome koja je zlatni standard kod urosepse. Uglavnom je za liječenje postrenalnog uzroka odgovoran urolog uz asistenciju nefrologa, kada je potrebno dijalizno liječenje uz primjenu nefarmakoloških mjera (1).

U primjeni hitne terapije svih akutnih bubrežnih oštećenja primjenjuje se mjera za otklanjanje vitalnih ugroza kao što je volumno opterećenje koje može dovesti do nastanka najteže komplikacije volumnog opterećenja, plućnog edema. Tada se u terapiju uključuju visoke doze diuretika, kisika, intravenskih vazodilatatora kao što je nitroglicerina. Dalje je potrebno korigirati hiperkalijemiju uz primjenu parenteralnog kalcijevog glukonata u dozi od 10 mililitara, primjenom brzodjelujućeg inzulina 8 – 12 jedinica uz infuziju glukoze 5 ili 10 postotne, ordiniranje natrijevog polistiren sulfonata 30 grama oralno ili rektalno, nekoliko udaha salbutamol inhalata uz primjenu diuretika – furosemda. Svi oni imaju ulogu u snižavanju vrijednosti serumskog kalija (21).

Korekcija metaboličke acidoze se može postići davanjem infuzije 8,4 postotne otopine natrijevog hidrogenkarbonata. Potrebno je praćenje ravnoteže vode (unos i izlučivanja) uz korekciju izotoničnim otopinama, a ovisno o načinu gubitka i korekcijom s drugim otopinama. U prvim satima oligurije se može dati osmotski diuretik manitol. Daje se 200 mililitara 10 ili 20 postotne otopine. Ukoliko manitol ne daje zadovoljavajuću diurezu, svakako se uvodi furosemid u visokim dozama 200 miligrama intravenski, do maksimalnih 400 miligrama. Ipak i manje doze furosemida od 40 do 80 miligrama mogu dovesti do pojave diureze osobito kod oliguričnih pacijenata. Preporučuje se njihova kontinuirana primjena u nastavku liječenja radi postizanja boljeg diuretskog efekta. Obično se primjenjuje u intervalu od 6 do 8 sati. Manje doze dopamina mogu dovesti do povećanja protoka krvi kroz bubrege, povećanog izlučivanja urina i blažeg poboljšanja klirensa kreatinina. Potrebno je pažljivo praćenje bilansa vode i elektrolita, te prema potrebi i nadoknada ovisno o količini izlučene mokraće, osobito kad nastupi poliurična faza. Tada je potrebna nadoknada 75 posto izlučenog urina s 0,45 postotnom otopinom natrijevog klorida koja onemogućuje volumni gubitak i pretjerano gubljenje slobodne vode. Svakako je potrebno paziti na energetske unos (od normalnih 35 kcal/kg do 50 ili 70 kcal/kg kod povećanih potreba), bez ograničenja unosa bjelančevina jer pojačan katabolizam kod akutnog oštećenja bubrega može dovesti do razgradnje enzimskih proteina odgovornih za funkciju stanice. Dnevni unos bjelančevina se prilagođava individualno (od 0,8 do 1,0 g/L). Zbog održavanja dovoljne količine energije se u terapiju uvode infuzije glukoze i aminokiselina (1, 3, 19, 21).

Kod primjene kontrastnih sredstava treba biti oprezan kod pacijenata s već ranijim oštećenjem bubrega, pacijenata sa šećernom bolesti, starijih pacijenata, slabije hidriranih pacijenata te ograničiti uporabu lijekova prije kontrastnih pretraga, peroralnim ili parenteralnim hidriranjem 0,45 postotne otopine natrijevog klorida (1ml/kg/sat) 12 sati prije pretrage s kontrastnim sredstvom. Može se primijeniti N-acetilcistein u dozi od 600 miligrama 2 puta dnevno dan prije i poslije pretrage. Kod primjene kemoterapeutika se indicira primjena alopurinola te pokušaj alkalizacija mokraće sodom bikarbonom. Također je neophodno hidriranje tekućinom sve u cilju smanjenja stvaranja uratne kristalurije i mogućeg razvoja akutnog bubrežnog oštećenja (1, 3).

Kada se farmakološkim mjerama (nedijalitičkim) ne postigne kontrola hiperkalijemije, hipervolemije, metaboličke acidoze uz oliguriju i anuriju te visoke renalne parametre, indicirana je primjena dijalize. Kod oligurije s akutnim bubrežnim oštećenjem i porastom kreatinina (na

400 $\mu\text{mol/l}$) uz hiperkalijemiju (iznad 6 mmol/l) preporučuje se primjena dijalize jer odgađanje dovodi do većeg rizika od nastanka komplikacija uzrokovanih uremijskim sindromom (19).

Nekoliko modaliteta nadomjesnog bubrežnog liječenja se može koristiti u akutnom bubrežnom oštećenju, uključujući intermitentnu hemodijalizu, produženu intermitentnu hemodijalizu, kontinuirano nadomjesno bubrežno liječenje te peritonejsku dijalizu. Peritonejska dijaliza u akutnom bubrežnom oštećenju se koristi u pedijatrijskoj populaciji te u zemljama u razvoju gdje nije dostupna hemodijaliza. U razvijenim zemljama intermitentna hemodijaliza (IHD) i kontinuirano dijalizno liječenje (CRRT) su metode izbora nadomjesnog bubrežnog liječenja u akutnom bubrežnom oštećenju. Modalitet dijalize uvelike ovisi o raspoloživim resursima, što ljudskim što tehničkim, stanju pacijenata i hemodinamskoj stabilnosti. Kontinuirane metode dijalize (CRRT) se koriste kod hemodinamski nestabilnih pacijenata s akutnim bubrežnim zatajenjem. Ona koristi niži protok krvi sa sporijim uklanjanjem tekućine i tvari iz plazme za razliku od intermitentne hemodijalize. Razlikuje se nekoliko modaliteta kontinuirane dijalize (CRRT): kontinuirana venovenska hemofiltracija (CVVHF), kontinuirana venovenska hemodijaliza (CVVHD) te kontinuirana venovenska hemodijafiltracija (CVVHDF). Kontinuirane metode dijalize omogućuju povećano nadomještanje velikim volumenima s otopinama infuzija. Ovisno o potrebama volumnog odstranjenja ili nadomještanja istog te stupnju katabolizma dozira se hemofiltracija. Kod nedovoljne kontrole malih molekula hemofiltracijom (urea, kreatinin, kalij) u postupak se dodaje dijalizatni protok i difuzijska metoda, a takav kombinirani postupak predstavlja veno-venska hemodijafiltracija (CVVHDF). Intermitentna hemodijaliza postiže brže odstranjenje malih molekula i kraće traje (3, 19, 27).

U posljednje vrijeme se u uporabu uvode varijante intermitentne hemodijalize koje bi bile slične terapiji kontinuiranim nadomjesnim bubrežnim liječenjem. Tu se ubrajaju trajna dijaliza niske učinkovitosti (SLED) ili produžena dnevna dijaliza (EDD), trajna dijafiltracija niske učinkovitosti (SLEDF) ili spora kontinuirana ultrafiltracija (SCUF) i spora kontinuirana dijaliza (SCD). Modaliteti omogućavaju trajanje dijalize njegovim produženjem uz niži protok krvi na taj način, dodatno odstranjenje tvari i tekućine s ciljem hemodinamske stabilnosti. Tako se preferira ipak uporaba kontinuiranog bubrežnog nadomjesnog liječenja ili produžene intermitentne hemodijalize kod hemodinamski nestabilnih pacijenata. U studijama koje su komparirale ishode između intermitentne hemodijalize (IHD) i kontinuirane dijalize (CRRT) kod kritično bolesnih,

nije nađeno značajnih razlika ta dva modaliteta liječenja u mortalitetu, dužini hospitalizacije ili potrebama za kroničnom dijalizom (3).

Kod hemodinamski stabilnih pacijenata s metaboličkim sindromom prednost treba dati intermitentnoj hemodijalizi, a osobito kod pacijenata s akutnim bubrežnim oštećenjem, oliguričnih ili anuričnih, akutnih trovanja tvarima koje se mogu odstraniti dijalizom i onih pacijenata sklonih krvarenjima. Intermitentnom hemodijalizom nastaje brzo uspostavljanje i stavljanje pod nadzor mogućih komplikacija akutnog bubrežnog oštećenja kao što su hiperkalijemija, hipervolemija, metabolička acidoza, plućni edem. Metabolička acidoza predstavlja klasičnu indikaciju za intermitentnu hemodijalizu (IHD). Laktatima uzrokovana acidoza nastaje obično od ishemije tkiva i nije ispravljiva infuzijama bikarbonata, već se intermitentnom hemodijalizom odstranjuje visoka koncentracija laktata uz nadoknadu bikarbonata. Ta metoda se uspješno primjenjuje kod laktatne acidoze koja je uzrokovana metforminskom intoksikacijom ili analozima nukleozida. Dijalizni postupci se provode sve do nastanka stabilizacije metaboličkog poremećaja, a potom se nastavlja liječenje kontinuiranom metodom dijalize (CRRT). Intermitentna hemodijaliza vrlo dobro uspostavlja kontrolu azotemije, kao i otrovnih materija s niskom molekulskom masom (<500 daltona). Prednost intermitentne hemodijalize prema ostalima jest u tome da je brza i učinkovita, fleksibilna, brzo i efikasno uklanja male uremične toksine uz elektrolite u višku s malim troškovima. Manji je rizik od krvarenja zbog antikoagulacije (može se a i ne mora davati antikoagulantno sredstvo). Vrijeme trajanja po ciklusu iznosi 2 – 5 sati. Fleksibilnost se ogleda u tome da su aparati za IHD prijenosni i mobilni te da se u kratkom vremenskom razdoblju može dijalizirati više ljudi (1, 3, 21, 25, 26, 27).

Kontinuirano bubrežno nadomjesno liječenje se također primjenjuje u liječenju akutnog bubrežnog oštećenja. Gore su već opisane metode koje se koriste: veno-venska hemofiltracija, hemodijaliza i hemodijafiltracija, a uz njih se još koristi arterio-venski pristup. Kontinuirano bubrežno nadomjesno liječenje (CRRT) se koristi u jedinicama intenzivne skrbi za kritično bolesne pacijente s akutnim bubrežnim oštećenjem i najtežim kliničkim slikama. Indikacije za primjenu ove metode jesu: hipervolemija bilo kojeg uzroka (bubrežno oštećenje i zatajenje, nekardiogeni edem pluća i drugi), azotemija, metabolička acidoza, poremećaj elektrolita (hiperkalijemija, disnatrijemije), odstranjenje lijekova, kontrastnih sredstava. Koristi se također u kardiorenalnom sindromu, srčanom popuštanju, septičnim stanjima, rabdomiolizi, laktatnoj

acidozi, kroničnom zatajivanju jetre i drugim stanjima. Za kontinuiranu dijalizu je potrebna antikoagulacija koja može biti s heparinom, niskomolekularnim heparinom, prostaciklinom, argatrobanom (izravni inhibitor trombina), nafamostatom (djeluje na čimbenike IIa, Xa i XIIa uz suzbijanje kompleksa tkivnog faktora VIIa), hirudinom (polipeptid koji neutralizira vezani i nevezani trombin), aktiviranim proteinom C (prirodni antikoagulans), orgaranom (kod pacijenata s heparinom induciranom trombocitopenijom), varfarinom (za trajnu antikoagulaciju). Doza dijalize koja bi trebala biti najpovoljnija je ona između 20 i 40 ml/kg/sat – prema studijama ATN i RENAL. U RENAL studiji su randomizirani pacijenti s akutnim oštećenjem bubrega koji su liječeni postdiluacijskom CVVHDF metodom dozama 40 ml/kg sat nasuprot doze 25 ml/kg/sat i nisu pokazali razliku u preživljenju između te dvije skupine. Tako bi liječenje pacijenata s akutnim bubrežnim oštećenjem nižim ili višim dozama imao lošiji klinički ishod za posljedicu. Pacijentima s akutnim bubrežnim oštećenjem koji se liječe u jedinici intenzivne skrbi nije potrebna doza viša od 25 ml/kg/sat pa bi optimalna doza bila između 20 – 25 ml/kg/sat. Kod pacijenata na intermitentnoj hemodijalizi (IHD) adekvatna isporučena doza bi prema izračunu adekvatnosti dijalize iznosila 3,9. Osim toga tu su i drugi pokazatelji adekvatnosti dijalize kao i kontrola elektrolita (kalija, kalcija, fosfora, magnezija), acido-baznog statusa, kontrola volumena, temperature. Prednosti metode se odlikuju u ravnoteži tekućine uz sprječavanje nakupljanja iste, postupno se uklanja ureja, postiže se hemodinamička stabilnost, uklanjanje upalnih čimbenika, neograničena prehrana te snižavanje intrakranijalnog tlaka (1, 3, 19, 21, 25, 26, 27, 28, 29).

Optimalno vrijeme primjene dijalize je uvjetovano s nekoliko čimbenika uključujući procjenu metaboličkog statusa, elektrolita i volumena tekućine. Uobičajena praksa je primjena dijalize kod metaboličke acidoze, hiperkalijemije i hipervolemije koja ne odgovara na medikamentozne mjere. Teško je da će se primijeniti nadomjesno bubrežno liječenje bez razvoja simptoma, a i onda se može dogoditi da bolesnici oporave bubrežnu funkciju na primjenu medikamentozne terapije. Teorijski raniji početak bubrežnog nadomjesnog liječenja može izbjeći nepovoljne učinke i posljedice akutnog bubrežnog oštećenja, uključujući volumno opterećenje i metaboličke poremećaje i dovesti do boljeg ishoda. Međutim takva aktivnost može opet dovesti do nepotrebnog izlaganja bolesnika rizicima koje nosi dijaliza kao što su moguće infekcije, tromboze, krvarenja, hipotenzija, reakcije dijalizatora te ostale. U studijama koje su rađene nije bilo razlike u mortalitetu kod početka primjene bubrežnog nadomjesnog liječenja u ranijoj ili kasnijoj fazi prema KDIGO smjernicama za akutno bubrežno oštećenje. Odluku kada treba

započeti bubrežno nadomjesno liječenje treba provoditi prema kliničkoj procjeni, dok dodatna istraživanja ne odgovore na to pitanje (1, 3).

Vaskularni pristup za kontinuiranu metodu dijalize (CRRT) i intermitentnu hemodijalizu (IHD) je venski. Kod insercije katetera, netunelirani kateteri su preferirani za većinu pacijenta za bubrežno nadomjesno liječenje. Tunelirani kateteri se većinom primjenjuju za kronični program hemodijalize. Kod postavljanja katetera najbolji izbor je desna vena jugularis uz ultrazvučno navođenje. Kateteri postavljeni u venu subklaviju su povezani s najvećim rizikom za razvoj stenoze. Postavljanje katetera u femoralne vene sa sobom nose najveći rizik za razvoj infekcije. Zbog toga se uvijek treba obratiti pažnja prilikom uvođenja katetera da se pridržava protokola za smanjivanje infekcije u primjeni sterilnog materijala s principima antiseptičkog i aseptičkog postupanja (3).

Primjena antikoagulacijske terapije kod dijaliznih postupaka je od vitalnog značaja te ima apsolutnu indikaciju, osim kod pacijenta s koagulopatijama gdje je potreban reduciran pristup ili se uopće ne primjenjuje. Tada se koristi metoda ispiranja fiziološkom otopinom. Uglavnom se kod antikoagulacije koristi nefrakcionirani heparin koji je najrašireniji u uporabi. Upotrebljava se niskomolekularni heparin, iako ima nepredvidiv klirens kod bubrežnog zatajenja. Citratna antikoagulacija je također u uporabi, osobito kod kontinuirane metode dijalize (CRRT). Uporabom citratne infuzije u liniju prefiltera, citrat se vezuje za kalcij te na taj način inhibira proces zgrušavanja krvi. Kod primjene citrata je potrebna nadoknada kalcija infuzijom te je potrebno praćenje ukupnog i ioniziranog kalcija uz acidobazni status (3).

1.5.8. Prognoza i ishod

Akutno bubrežno oštećenje je bilo povezano s povećanim rizikom nastanka kronične bubrežne bolesti i u konačnici terminalnog bubrežnog zatajenja nakon otpusta iz bolnice. Osobito su pogođene starije osobe, bolesnici s već ranije poznatim oštećenjem bubrega, prisutna proteinurija s mikroalbuminurijom, nepotpun oporavak bubrežne funkcije kod otpusta iz bolnice. Preporučeno je dalje ambulantno praćenje pacijenata koji su imali akutno bubrežno oštećenje (3).

Generalno gledajući i kroz provedene studije, starije osobe s akutnim bubrežnim oštećenjem, osobito one kod kojih je ranije dijagnosticirana kronična bubrežna bolest, su u značajnom riziku od progresije u terminalno bubrežno zatajenje. Tako svaka epizoda akutnog oštećenja bubrega može ubrzati progresiju bubrežne bolesti (30).

Velika kohortna studija pokazuje da je u velikoj skupini pacijenata u zajednici s već postojećom normalnom ili gotovo normalnom funkcijom bubrega, epizoda akutnog bubrežnog oštećenja za koje je potrebna dijaliza, bila snažan neovisni čimbenik rizika za dugoročni rizik od progresivne CKD i smrtnosti (31).

U istraživanju gdje je uključeno 25 studija bilo je dokazano da se akutno oštećenje bubrega povezuje s povećanim rizikom od velikih kardiovaskularnih događaja i povećanog kardiovaskularnog mortaliteta, a osobito od akutnog infarkta miokarda i srčanog zatajenja (32).

Kada se govori o dugoročnoj prognozi stanja nakon akutnog bubrežnog oštećenja, ona varira ovisno o kliničkom okruženju i uzroku, ali se može djelomično objasniti i osnovnom bubrežnom funkcijom prije i nakon akutnog bubrežnog oštećenja, a ne samom njegovom epizodom. Iako se pažljivo razmatra u kliničkoj praksi, nekoliko se studija bavi ovim čimbenicima i nedosljednim studijskim dizajnom. Buduće studije akutnog bubrežnog oštećenja bi trebale dosljedno izvještavati o funkciji prije i nakon akutnog bubrežnog oštećenja kao dodatnim čimbenicima koji mu mogu promijeniti prognozu (33).

Prognostička važnost diskretne epizode akutnog bubrežnog oštećenja je ta da se s vremenom smanjuje. Osnovna funkcija bubrega je od veće dugoročne važnosti. Studijom je dokazano da rizik nakon akutnog oštećenja bubrega nije statičan, već se tijekom dugogodišnjeg praćenja mijenja. Smanjenje povezanosti epizode akutnog oštećenja bubrega sa smrtnošću praćeno je većom važnosti dugoročnih čimbenika (osnovna funkcija bubrega i povijest prethodnih epizoda akutnog oštećenja bubrega) u odnosu na akutne čimbenike (ozbiljnost akutne bubrežne ozljede) (34).

Povišeni rizik nakon akutnog bubrežnog oštećenja je trajao kroz deset godina, bez obzira na težinu akutnog bubrežnog oštećenja ili proteinuriju. Zbog toga, iako se funkcija bubrega

nakon otpusta, vrati u normalu, prijem u bolnicu s akutnim bubrežnim oštećenjem je povezan s povećanom progresijom oštećenja bubrega koja traje do deset godina od primitka u bolnicu (35).

Nakon epizode akutnog oštećenja bubrega koja je zahtijevala kontinuirano nadomjesno bubrežno liječenje, brza progresija oštećenja do terminalnog bubrežnog zatajenja se obično viđala u bolesnika s već postojećim kroničnim oštećenjem bubrega. Kod ovih bolesnika je bitna medicinska skrb s naglaskom na nefroprotekciju (36).

Retrospektivna istraživanja govore u prilog povezanosti akutnog oštećenja bubrega i razvoja kronične bolesti bubrega u kasnijem razdoblju. Iz tog razloga je bitno pratiti bolesnike tri mjeseca nakon akutnog oštećenja bubrega (prema KDIGO smjernicama iz 2012. godine) zbog eventualnog utvrđivanja nastanka ili prelaska bolesti u kroničnu ili pogoršanja već postojeće kronične bolesti bubrega. Bolesnici koji su imali akutno bubrežno oštećenje jesu pod povećanim rizikom za razvoj kronične bubrežne bolesti. To naravno ne znači da će svi bolesnici iz te skupine razviti kronični oblik bolesti jer veliki broj pacijenata oporavi bubrežnu funkciju. Zbog toga je bitno nefrološko praćenje bolesnika koji su preboljeli akutno bubrežno oštećenje da bi se pravovremeno otkrili oni s povećanim rizikom od razvitka kroničnog bubrežnog oštećenja (1, 2).

1.6. Akutno bubrežno oštećenje i COVID-19

Pojava bolesti COVID-19 (2019. godine), koja se vrlo brzo proširila u pandemiju, u cijelom svijetu je izazvala veliko zanimanje znanstvene populacije za bolje razumijevanje samog virusa i oštećenja koje bi mogla učiniti u ljudskom organizmu. U početku je bila shvaćena kao respiratorna zarazna bolest praćena upalom pluća, vrućicom te mogućim komplikacijama kao što je akutni respiratorni distress sindrom. U kasnijem tijeku i praćenju se bilježe praktično oštećenja svih organskih sustava. Akutno bubrežno oštećenje je bila jedna od najčešćih komplikacija kod hospitaliziranih pacijenata. Razvoj akutnog bubrežnog oštećenja se češće događa u teških i kritično bolesnih pacijenata i povezan je s lošom prognozom i većom smrtnošću. Zbog toga je bitno dobro razumijevanje patofizioloških mehanizama nastanka bubrežne ozljede kod bolesti COVID-19 (38, 41, 42).

1.6.1. Epidemiologija

Incidencija akutnog bubrežnog oštećenja u bolesti COVID-19 je bila različita prema različitim prikazima slučajeva na različitim dijelovima kontinenta. Da bi se učinila procjena hospitalizacije i stope mortaliteta kod pacijenata koji su razvili akutno bubrežno oštećenje s COVID-19 bolesti, učinjena je komparacija iz grupe prikaza slučaja pacijenata s akutnim bubrežnim oštećenjem i bez njega (39).

Učestalost akutnog bubrežnog oštećenja u COVID-19 pozitivnih pacijenata je pokazala u značajnom broju povećanje prijema u jedinicu intenzivne skrbi te potrebu za mehaničkom ventilacijom, za razliku od COVID-19 pozitivnih pacijenata koji nemaju akutno bubrežno oštećenje. Tu je utvrđena stopa smrtnosti koja je bila od 33,3 do 86,4 posto kod pacijenata s COVID-19 bolesti i akutnom bubrežnom ozljedom u komparaciji sa stopom smrtnosti od 5,6 do 9,3 posto u pacijenata s COVID-19 bolesti bez akutnog bubrežnog oštećenja. Također pacijenti s COVID-19 bolesti koji razviju akutno bubrežno oštećenje su u velikom riziku za razvoj teških oblika bolesti s respiratornim zatajenjem te potrebom za mehaničkom ventilacijom (38).

1.6.2. Etiologija i patofiziologija

Višestruki uzroci mogu biti uključeni u patogenezu bubrežnog oštećenja kod pacijenata s COVID-19 bolesti. Tu može biti odgovorna izravna uloga virusa na bubrežni parenhim posredovano preko aktivacije sustava angiotenzin konvertirajućeg enzima 2 (ACE2), koji je i receptor za virus SARS-CoV-2. Genska ekspresija ACE2 i transmembranske proteaze serin 2 (TMPRSS2) se nalazi u stanicama bubrega isto koliko i u plućima, tankom crijevu, jednjaku, koji su ciljno odredište SARS-CoV-2 virusa. Studije upućuju na podocyte i proksimalne zavijene tubule, koji ekspimiraju ACE2 gen, kao važne stanice domaćina SARS-CoV-2, što govori da je bubrežno tkivo izravno podložno infekciji virusa SARS-CoV-2. Tako izravna infekcija bubrežnih stanica može dovesti do akutne bubrežne ozljede. Drugi mehanizam preko kojeg virus SARS-CoV-2 djeluje na bubrežni parenhim uključuje imunološki sustav. Ostali mehanizmi

opisuju pojavu citokinske oluje koja nastaje nakon virusne infekcije te može utjecati na bubrege izravno i neizravno izazivajući sepsu, šok, hipoksiju i rabdomiolizu.

Jedan od ključnih uzročnika je citokin, interleukin 6, koji također sudjeluje u akutnom respiratornom distres sindromu, jednoj od komplikacija COVID-19 bolesti. Akutno bubrežno oštećenje u sindromu oslobađanja citokina uključuje intrarenalnu upalnu reakciju, povišenje vaskularne propusnosti uz smanjenje volumena i razvoj kardiomiopatije. Kardiomiopatija može dovesti do zastoja u bubrežnim venama, dovodeći do bubrežne hipotenzije i hipoperfuzije posljedično sa smanjenjem glomerulne filtracije. Taj fenomen se naziva sindrom tip 1 koji se manifestira oštećenjem endotela, otocima, intraabdominalnom hipertenzijom, pleuralnim izljevima, gubitkom intravaskularne tekućine i hipotenzijom. Interakcije organa između pluća, srca i bubrega mogu biti drugi mogući uzrok ozljede bubrega nastale od COVID-19 bolesti. Stvaranje mikrotromba kod pacijenata s COVID-19 također može dovesti do akutne ishemije i akutnog bubrežnog oštećenja. Nadalje se postavlja teorija replikacije virusa u podocitima i ozljede koje mogu rezultirati proteinurijom.

Mikroangiopatija koja je povezana s COVID-19 i aktivacija hemofagocitnih makrofaga mogu rezultirati akutnim bubrežnim oštećenjem. Učestalost bubrežnih poremećaja u COVID-19 bolesti bi se mogla objasniti i teorijom preslušavanja pluća i bubrega. Naime povećana koncentracija citokina izaziva povećanu permeabilnost alveolarnih kapilara i hemoragije pluća, a mogu dovesti do disfunkcije i oštećenja endotela krvnih žila na bubrežima.

Hipovolemija i dehidracija uslijed febriliteta, proljeva i tahipneja smanjuju bubrežnu perfuziju i posljedično bubrežno oštećenje. Virusne stanice svojim ulaskom u organizam izazivaju reakciju organizma lučenjem citokina te dolazi do oštećenja endotela koje dovodi do pojave edema, ascitesa i hidrotoraksa, kao i do hipotenzije i gubitka tekućine u treći prostor. Smanjenje volumena u cirkulaciji uz smanjenje perfuzije bubrega dovodi do akutnog prerrenalnog oštećenja bubrega. Rabdomioliza, metabolička acidoza i hiperkalijemija su također povezane s tim stanjem. Također se pretpostavlja da citokinska oluja može biti uzrok kolapsne glomerulopatije kod pacijenata s COVID-19 bolesti (37, 38, 40).

1.6.3. Patohistološke promjene

Patohistološkim pregledom se uočava da je makroskopski pregled bubrega često atipičan, ponekad bude uvećan kod akutnog bubrežnog oštećenja u COVID-19 bolesti. Mikroskopskim

pregledom se nalazi akutno tubularno oštećenje, tubulointersticijska i glomerulna ozljeda. Nadalje se nalazi fibroza, začepjenost glomerula i periuretralnih kapilara uz prisustvo glomerulnog fibrina. Još se mikroskopski može naći vakuolizacija izomera u tubulima. Oni bi odgovarali izravnom virusnom utjecaju ili oštećenju stanica kao mehanizam nastanka akutnog bubrežnog oštećenja. Akutno tubularno oštećenje je stalno stanje koje se nalazi kod pacijenata oboljelih od COVID-19. Ono je karakterizirano gubitkom ruba četkice, degeneracijom vakuole, spljoštenjem lumena tubula, staničnim inkluzijama kao i nekrozom i odvajanjem epitela.

Elektronskom mikroskopijom su se našle stanice slične virusu korone u proksimalnom dijelu bubrežnih tubula kao i u podocitima. U lumenu periuretralnih žila bili su prisutni eritrociti. Nalaz interferona u kapilarama u elektronskoj mikroskopiji ukazuje na citokinsku oluju kao mehanizam za oštećenje bubrega. Također je vidljivo oticanje endotelnih stanica kao uzrok oštećenja endotela. Oštećenje glomerula je posredovano imunokompleksima virusnog antigena ili virusom induciranih specifičnih imunoloških mehanizma koji igraju ulogu u razvoju kolapsnog oblika fokalne segmentalne glomeruloskleroze kod ljudi inficiranih SARS-CoV-2 virusom (osobito onih s visokorizičnom varijantom apolipoprotein L1-gena odgovornog za kodiranje apolipoproteina L1) (38, 43).

1.6.4. Klinička slika

Osim globalno opisanih kliničkih manifestacija kod oboljelih od bolesti COVID-19 kao što su kašalj, temperatura, zimica, groznica, slabost, malaksalost, otežano disanje, gubitak mirisa i ukusa poznati su i brojni drugi simptomi na drugim organskim sustavima (ekstrapulmonalni). Tako mogu biti zahvaćeni praktično svi organski sustavi ljudskog organizma. Kada govorimo o bubrežnim simptomima, znatan broj bolesnika s COVID-19 pokazuje simptome oštećenja bubrega. Akutno bubrežno oštećenje je učestala komplikacija COVID-19 bolesti. Hematurija je bila nađena u gotovo polovice oboljelih, a proteinurija kod oko 87 posto kritično oboljelih pacijenata. Metabolička acidoza, hiperkalijemija, hipo ili hipernatrijemija se također opisuju kao patološki nalaz. Uslijed sekundarne disfunkcije endotela ili izravnom ozljedom podocita može nastati teška prolazna albuminurija. Uslijed visokih temperatura kod pacijenata dolazi do gubitka tekućine znojenjem te se dodatno oštećuje bubrežna funkcija zbog dehidracije i hipoperfuzije kroz bubrežni parenhim. Vrlo važno je napomenuti i pojavu povraćanja i proljeva kod oko trećine pacijenata oboljelih od COVID-19 bolesti, koji također dovode do dehidracije i oštećenja

funkcije bubrega. Proteinurija i hematurija su udružene s težim kliničkim ishodom uz veći mortalitet (43).

Većina pacijenata s teškom i vrlo teškom kliničkom slikom COVID-19 bolesti, ima jedan ili više komorbiditeta. Uglavnom su to arterijska hipertenzija, pretilost, šećerna bolest ili druge vaskularne bolesti. Pacijenti s poznatom kroničnom bubrežnom bolesti su također u visokom riziku za razvoj teškog oblika COVID-19 bolesti. Što se tiče akutnog bubrežnog oštećenja studije govore da je nađeno prvenstveno kod pacijenata s respiratornim zatajenjem. Studijski je nađena poveznica između starije dobi i muškog spola kao primarnog čimbenika rizika za razvoj akutne bubrežne ozljede (41, 44, 45).

1.6.5. Dijagnostička obrada

Osim specifičnog testiranja na SARS-COV-2 virus uzimanjem brisa nazofarinksa za dokazivanje prisustva virusa putem metode lančane reakcije polimeraze ili putem dostupnih brzih antigenskih testova, druga dijagnostička obrada akutnog bubrežnog oštećenja uzrokovanog COVID-19 bolesti je ista kao za sva ostala akutna bubrežna oštećenja (vidi poglavlje 1.5.6.).

1.6.6. Liječenje

Nema specifičnog liječenja za akutno bubrežno oštećenje uzrokovano s COVID-19 bolesti. Ono se zasniva uglavnom prema KDIGO i drugim smjernicama. Glavni vid prevencije je hidracija i nadoknada tekućine (peroralno i putem infuzija kristaloidnih otopina), ukidanje inkriminirajućeg lijeka u slučaju pretpostavke za nefrotoksičnost. Također se koriste vazopresori kod hipovolemije uz hipotenziju, sistemska primjena kortikosteroida, antibiotika, antivirusa, obavezna primjena antikoagulantnih sredstava. Dokazana je korist primjene renin-angiotenzinskih inhibitora i statina. Svi oni doprinose smanjenju rizika od razvoja akutne bubrežne ozljede i blažem obliku bolesti. Određen broj lijekova je još uvijek u fazi istraživanja i praćenja, a koji bi se mogli koristiti u liječenju akutnog bubrežnog oštećenja u COVID-19 bolesti (46, 47).

Bubrežno nadomjesno liječenje se primjenjuje kod akutnog bubrežnog zatajenja kao u hitnoj i neodgodivoj primjeni kod pacijenata s visokim renalnim parametrima, metaboličkom acidozom, hiperkalijemijom i oligurijom. Primjena bubrežnog nadomjesnog liječenja treba biti individualizirana uz razmatranje kliničke slike bolesnika. Odabir metode bubrežnog nadomjesnog liječenja će ovisiti o raspoloživim resursima i dostupnosti metoda (tablica 2). Ni jedan modalitet metoda nema jasnu prednost nad drugom, međutim kontinuirane metode se bolje toleriraju kod pacijenata s hemodinamskom nestabilnošću. Doze primjene bubrežnog nadomjesnog liječenja bi se trebale bazirati prema KDIGO smjernicama i prilagoditi prema promjeni kliničkog, fizičkog ili metaboličkog stanja pacijenata (tablica 3). Zbog pojačanog zgrušavanja krvi – koagulopatije kod pacijenata s COVID-19 bolesti, ista može ograničiti dužinu i isporuku adekvatne doze dijalize. Zbog toga treba prilagoditi dijalizni protokol propisivanja. Peritonejska dijaliza može biti opcija izbora kod pacijenata koji ne mogu primiti antikoagulantna sredstva. Izbor krvožilnog pristupa je svakako jugularna vena pod kontrolom ultrazvuka s posljedično najmanjim rizikom od nastanka infekcije (46).

Tablica 2. Preporuke za nadomjesno bubrežno liječenje pacijenata s akutnim bubrežnim oštećenjem u COVID-19 bolesti.

	Zbrinjavanje AKI u COVID-19 bolesti s RRT-om	Zbrinjavanje AKI u COVID-19 bolesti tijekom razdoblja povećane potražnje za RRT-om
Indikacije za RRT	<p>Razmotriti akutni RRT kada metaboliti i voda premašuju ukupni kapacitet bubrežne funkcije.</p> <p>Razmotriti u širem kliničkom kontekstu stanja koja mogu biti liječena s RRT-om, bolje nego koristiti BUN ili kreatinin za određivanje potrebe za RRT-</p>	<p>Razmotriti razboritu i sigurnu primjenu intravenskih bikarbonata, vezača kalija i diuretika radi sprječavanja započinjanja RRT.</p> <p>RRT primijeniti odmah kad konzervativno liječenje ne daje rezultate ili kod nastavka kliničkog</p>

	om.	pogoršanja stanja.
Modalitet	<p>Odabir modaliteta bi se trebao temeljiti prema potrebama pacijenta, procjene nefrologa i dostupnosti osoblja i opreme.</p> <p>Produženi modovi RRT (CRRT, PIRRT, SLED ili PD) bi se trebali razmatrati kod hemodinamski nestabilnih pacijenata, onih s prekomjernim volumnim opterećenjem ili onih koji slabo toleriraju promjenu tekućine.</p> <p>CVVHD i CVVHDF modaliteti uz minimaliziranje post-filter izmjene tekućine kod pacijenata na CRRT-u, smanjili bi filtracijsku frakciju i rizik od stvaranja ugruška u sistemu.</p>	<p>Izbor modaliteta može biti poremećen dostupnošću potrošnog materijala (dijaliznih filtera, setova za dijalizu, dijaliznih otopina i antikoagulantnih lijekova), dostupnosti dijaliznih aparata i dostupnosti i obučenog medicinskog osoblja za rad s dijaliznim aparatima i adekvatnog vođenja dijalize.</p> <p>Prednosti PIRRT-a ili IHD-a mogu uključivati smanjenu potrebu za antikoagulacijom i kraćim trajanjem tretmana, time optimalnog korištenja aparata za dijalizu i ljudskih resursa za postizanjem većeg broja pacijenata koji mogu biti dijalizirani tijekom dana.</p> <p>U slučaju ograničenog broja aparata za dijalizu, treba razmotriti kraće trajanje IHD-a ili koristiti CRRT aparate za PIRRT.</p> <p>Ako je ograničen broj aparata za IHD ili CRRT, potrebno je razmotriti</p>

		uporabu akutnog PD-a, jer zahtijeva relativno manje opreme, prostora i resursa bez potrebe za korištenjem antikoagulacije.
Doziranje RRT	<p>CRRT: brzina protoka 20 – 25 ml/kg/h (propisana doza 25 – 30 ml/kg/h).</p> <p>IHD ili PIRRT: minimalno tri puta tjedno.</p> <p>Prekid i produženje RRT modaliteta (CRRT, PIRRT ili SLED) uslijed zgrušavanja u sistemu može imati znatan utjecaj na količinu isporučene doze i doza se stoga treba podesiti zbog nastalog poremećaja.</p>	<p>Razmotriti korištenje manjeg protoka nego uobičajeno jednom kad se postigne metabolička ravnoteža i ako postoji bojazan za dostupnost potrošnog materijala.</p> <p>Kod kraćeg trajanja IHD-a ili ako se koriste CRRT aparati za PIRRT, preporučuje se adekvatno podešavanje zbog postizanja ciljnih vrijednosti gubitka tekućine i doze RRT-a za postizanje adekvatnog bilansa tekućine i metaboličke kontrole.</p>
Vaskularni pristup	<p>Desna IJ vena je preporučeno mjesto insercije.</p> <p>Ležeći položaj, gojaznost i hiperkoagulabilnost mogu utjecati na postavljanje vaskularnog pristupa.</p>	<p>Nema bitne razlike koje bi preferirale vaskularni pristup tijekom velike potrebe za RRT-om.</p> <p>Razviti tim stručnjaka za akutnu inserciju PD katetera (ICU uz krevete naspram operacijske sale).</p>

AKI - akutna bubrežna ozljeda, BUN - urični dušik, CRRT - kontinuirano bubrežno nadomjesno liječenje, CVVHD - kontinuirana veno-venska hemodijaliza, CVVHDF - kontinuirana veno-venska hemodijafiltracija, ICU - jedinica intenzivnog liječenja, IHD - intermitentna hemodijaliza, IJ - unutrašnja jugularna, PD - peritonejska dijaliza, PIRRT - produženo intermitentno bubrežno nadomjesno liječenje, RRT - bubrežno nadomjesno liječenje, SLED - trajna nisko učinkovita dijaliza.

Prilagođeno prema - Nadim, M.K.; Forni, L.G.; Mehta, R.L.; i sur. COVID-19-associated acute kidney injury: Consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. Nat. Rev. Nephrol. 2020.

Pacijenti s akutnim bubrežnim oštećenjem uzrokovanim COVID-19 bolesti bi trebali primati antikoagulanse tijekom bubrežnog nadomjesnog liječenja. Ovisno o njihovom koagulacijskom stanju treba se prilagoditi modalitet liječenja, a peritonejska dijaliza se preferira kod osoba s prisutnim stalnim stvaranjem ugrušaka tijekom CRRT unatoč primijenjenoj antikoagulantnoj terapiji (46).

Tablica 3. Opcije modaliteta bubrežnog nadomjesnog liječenja kod pacijenata s akutnim bubrežnim oštećenjem u COVID-19 bolesti.

Modalitet	Prednost AKI-ja, uzrokovani s COVID-19 bolesti	Nedostaci AKI-ja, uzrokovani s COVID-19 bolesti
IHD	<p>Široko dostupna</p> <p>Moguće je liječiti više pacijenata dnevno jednim aparatom.</p> <p>Viši krvni protoci mogu smanjiti rizik od zgrušavanja.</p>	<p>Manje djelotvorno u postizanju ciljnih vrijednosti dnevnog bilansa tekućine.</p> <p>Može dovesti do pogoršanja hemodinamske nestabilnosti.</p> <p>Obično zahtijeva obučenu nefrološku sestru ili drugo osoblje dodatno sa sestrom u ICU (povećano izlaganje osoblja u izolacijskom okruženju).</p>
PIRRT: IHD ili CRRT	Manje vjerojatno nego ostali modaliteti dovodi do	Nije široko dostupna kao drugi modaliteti (bolnički

	<p>pogoršanja hemodinamske nestabilnosti.</p> <p>Moguće je liječenje više pacijenata dnevno jednim aparatom.</p> <p>Postoji opcija bržeg protoka krvi, što može smanjiti rizik od zgrušavanja.</p>	<p>protokoli nisu šire utvrđeni).</p> <p>Zbog prokoagulantne prirode COVID-19 bolesti, potrebna je antikoagulacijska terapija.</p> <p>Izazovi i nesigurnost doziranja lijekova, osobito za antimikrobnu i/ili terapiju za COVID-19 bolest.</p>
<p>CRRT</p>	<p>Postiže kontrolu stanja malih otopljenih tvari i acidobaznog statusa.</p> <p>Manje je vjerojatno da pogoršava hemodinamsku nestabilnost.</p> <p>Lakše postiže neto negativan bilans tekućine i postiže bolji ciljni bilans tekućine s većom hemodinamskom stabilnošću.</p> <p>Može se koristiti često pored kreveta pacijenta u ICU, ograničavajući kontakt osoblja s izolacijskom sredinom.</p>	<p>Nije široko dostupna kao ostali modaliteti izvan centara koji imaju potrebnu opremu.</p> <p>Zahtjeva jedan aparat po pacijentu dnevno.</p> <p>Zahtijeva pripremu u ICU i može zahtijevati odnos sestre pacijenta 1 naprema 1, ovisno o organizaciji unutar radne jedinice.</p> <p>Zbog prokoagulantne prirode COVID-19 bolesti, zahtijeva primjenu antikoagulantnih sredstava i može zahtijevati sistemsku terapijsku primjenu antikoagulantnih sredstava.</p>

		Učestalo grušanje krvi u sistemu može dovesti manje isporučene doze dijalize, nemogućnosti postizanja ciljnog bilansa tekućine i povećanog korištenja resursa.
PD	Široko dostupno. Bez stvaranja ugrušaka linije. Nije potreban venski pristup. Manje je vjerojatno da će izazvati hemodinamsku nestabilnost. Sestre se manje izlažu upotrebi automatskog aparata.	Izazovnije za ležeće pacijente. Rizik od curenja pored katetera. Protokoli za akutni PD nisu dostupni na svim mjestima. Potrebno je educirano osoblje za postavljanje katetera. Može zahtijevati brzu implementaciju i trening nefroloških sestara i doktora.

AKI - akutna bubrežna ozljeda, BUN - urični dušik, CRRT - kontinuirano bubrežno nadomjesno liječenje, CVVHD - kontinuirana veno-venska hemodijaliza, CVVHDF - kontinuirana veno-venska hemodijafiltracija, ICU - jedinica intenzivnog liječenja, IHD - intermitentna hemodijaliza, IJ - unutrašnja jugularna, PD - peritonejska dijaliza, PIRRT - produženo intermitentno bubrežno nadomjesno liječenje, RRT - bubrežno nadomjesno liječenje, SLED - trajna nisko učinkovita dijaliza.

Prilagođeno prema - Nadim, M.K.; Forni, L.G.; Mehta, R.L.; i sur. COVID-19-associated acute kidney injury: Consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. Nat. Rev. Nephrol. 2020.

1.7. Akutno bubrežno oštećenje kod bolesnika sa šećernom bolesti

Bolesnici sa šećernom bolesti uz bubrežnu bolest koja je ranije dokazana su u većem riziku za razvoj akutnog bubrežnog oštećenja od ljudi koji imaju urednu funkciju bubrega. Akutno oštećenje bubrega sa sobom nosi veliki broj promjena u funkciji bubrega, od minimalnih promjena sve do bubrežnog zatajenja. Potrebna je posebna pažnja kod bolesnika sa šećernom bolesti koji imaju povećani rizik za razvoj akutnog oštećenja bubrega jer sa sobom nose pridružene komorbiditete. Porastom incidencije šećerne bolesti u općoj populaciji raste i broj onih s bubrežnim oštećenjem jer je šećerna bolest najčešći pojedinačni uzrok kronične bubrežne bolesti i glavni čimbenik rizika u razvoju akutnog bubrežnog oštećenja kod pacijenata koji su hospitalizirani (1, 48).

U patogenezi akutnog bubrežnog oštećenja kod pacijenata sa šećernom bolesti su uključeni višestruki čimbenici. Dijabetička nefropatija je česta mikrovaskularna komplikacija šećerne bolesti. Pacijenti sa šećernom bolesti imaju povećani rizik za razvoj akutnog bubrežnog oštećenja zbog proteinurije nefrotskog ranga, razvoj dijabetičke ketoacidoze i hiperosmolarne kome zbog manjka inzulina. Za nastanak dijabetičke nefropatije važnu ulogu ima oksidativni stres, krajnji produkti glikolizacije, citokini, faktori rasta i sorbitol. Također dijabetičari imaju rizik od nastanka kolesterolske embolizacije uslijed neregulirane dislipidemije te kontrastom inducirane nefropatije (osobito kod primjene metformina u terapiji). Druga stanja koja mogu uzrokovati akutno bubrežno oštećenje u bolesnika sa šećernom bolesti jesu razvoj septičnih zbivanja, infekcije mokraćnih putova (osobito s Gram negativnim bakterijama), pijelonefritisi. Mogući uzrok akutnog bubrežnog oštećenja je nekroza papila bubrega uz opstrukciju mokraćnih putova (1, 22).

1.7.1. Metforminska laktacidoza u akutnom bubrežnom oštećenju

Metabolička acidoza kao jedna od komplikacija šećerne bolesti se često viđa kao i ostala moguća stanja: laktacidoza uzrokovana primjenom metformina, bubrežna tubularna acidoza. Kod šoknog stanja uz razvoj akutnog oštećenja bubrega, metformin može dovesti do razvoja laktacidoze utjecajem na metabolizam piruvat dehidrogenaze te smanjenu potrošnju laktata (1).

Iz prospektivnih usporednih ispitivanja ili iz opservacijskih kohortnih studija nema dokaza da je metformin povezan s povećanim rizikom razvoja laktacidoze ili s povišenim razinama laktata u usporedbi s drugim antihiperглиkemijskim lijekovima (49).

Metformin pripada grupi lijekova koji se zovu bigvanidi i jedan je od najpropisivanijih oralnih hipoglikemika, kao prva linija liječenja šećerne bolesti tip 2. S vremenom uporabe od preko 50 godina, metformin se smatra sigurnim lijekom s poznatim neželjenim efektima od strane gastrointestinalnog trakta kao što su proljev, povraćanje i mučnina. On je kontraindiciran u pacijenata s jetrenim ili bubrežnim zatajenjem, kod vrlo starih osoba, kongestivnog srčanog zatajenja zbog mogućeg razvoja laktacidoze. Metforminom uzrokovana laktacidoza (engl. metformin-associated lactic acidosis-MALA) je vrlo rijetko stanje, no visokog mortaliteta od 30 do 50 posto slučajeva. MALA može nastati prekomjernom akumulacijom lijeka kod pacijenata s kroničnom ili novostečenom bubrežnom insuficijencijom zbog čega dolazi do prevelikog stvaranja i smanjenog izlučivanja laktata (iz tkiva uzrokovanog hipoksijom zbog respiratornog ili cirkularnog zatajenja) (50).

Metformin se kod oralne primjene, prosječno oko 40 posto doze apsorbira u gornjem dijelu tankog crijeva (duodenum i proksimalni jejunum) i samo oko 10 posto se apsorbira u ileumu i kolonu. Neapsorbirani lijek se akumulira u mukozi crijeva i eliminira putem fecesa. Metformin se u plazmi nalazi u nevezanoj formi i eliminira iz nje nepromijenjen bubrežima. Nivo metformina u plazmi >5 $\mu\text{g/ml}$ može izazvati laktacidozu, i tako visoka razina (terapijska razina je < 2 $\mu\text{g/ml}$) nalazi se kod osoba s oštećenom bubrežnom funkcijom ili oštećenog metabolizma jetre (51).

MALA se može razviti kod pacijenata koji razviju akutno bubrežno oštećenje uslijed dehidracije, proljeva ili povraćanja, kirurških operacija, a osobito kod starijih osoba sa smanjenom glomerulnom filtracijom. Dehidracija može uzrokovati akutno bubrežno oštećenje uz smanjenje klirensa metformina time podižući razinu metformina u plazmi, naročito kad se nastavi njegova uporaba. Koncentracija metformina u plazmi je prosječno 2 – 4 puta veća kod pacijenata sa šećernom bolesti tip 2 i umjerenim do teškim bubrežnim oštećenjem u usporedbi sa zdravim osobama. Veliki broj osoba sa šećernom bolesti uzima metformin unatoč stanjima koja ih mogu dovesti u rizik od razvoja laktacidoze. Simptomi MALA uključuju hipotenziju, poremećaj stanja svijesti, gastrointestinalne poremećaje kao što su proljev, povraćanje, mučnina.

MALA se opisuje kao rijetko stanje koje ima vrlo nisku incidenciju od 0,03 do 0,06 na 1000 pacijenata kroz godinu (50, 57).

Laktacidoza predstavlja životno ugrožavajuće stanje koje nastaje kao posljedica pretjeranog stvaranja laktata, smanjene razgradnje ili njihove kombinacije, a karakterizirano je sniženjem pH vrijednosti krvi i povišenjem razine laktata u krvi (>5 mmol/l). Laktate proizvode jetra, crijeva i periferna tkiva tijekom procesa glikolize i imaju sposobnost da se nakupljaju tijekom hipoksije. Tako se primarni metabolizam laktata odvija u skeletnim mišićima, bubrezima, jetri, srcu, time da jetra metabolizira 60 posto, a bubrezi 30 posto laktata. Laktati mogu oksidirati na ugljični dioksid i vodu uz stvaranje energije ili se mogu konvertirati u glukozu procesom glukoneogeneze od strane bubrega i jetre. Klirens laktata u jetri iznosi 320 mmol/h što uvelike premašuje normalne razine laktata. No kad je jetrena funkcija smanjena kao kod ciroze, septičnog zbilvanja ili hipoperfuzije, onda dolazi do prevelikih količina laktata u krvi koji se ne mogu metabolizirati i nastanka laktacidoze. Laktacidozu možemo podijeliti na dva tipa: tip A i B. Najteži oblik laktacidoze tip A nastaje u tkivu koje je ishemično uslijed pretjerane produkcije laktata kod formiranja ATP-a te nedostatka kisika (disbalans između opskrbe i potrebe za kisikom). Uslijed hipoperfuzije tkiva kod kardiogenog ili septičnog šoka ili hipovolemije dolazi do hiperprodukcije laktata i smanjene razgradnje u hipoperfundiranoj jetri. Tip B laktacidoze nastaje kod normalne tkivne perfuzije uz normalan donos kisika, ali slabu oksidativnu fosforilaciju (uz uredno formiranje ATP-a). Nastaje uslijed stvaranja laktata kod opterećenja mišića, malignih bolesti, primjene lijekova poput bigvanida (fenformin, metformin) nekih toksina i drugo (3, 21, 50).

Patofiziologija MALA je složena i uglavnom nejasna, no čini se da je ta nuspojava vezana sa samim efektom hipoglikemije metformina. Još je poznato da metformin smanjuje klirens laktata iz jetre putem inhibicije kompleksa i respiratornog mitohondrijskog lanca. Povećana proizvodnja laktata može biti izazvana hemodinamskom nestabilnošću i/ili hipoksijom tkiva povezanom s teškim predoziranjem metforminom ili nestabilnim kardiovaskularnim ili respiratornim stanjem. Laktacidoza je uglavnom posljedica nedostatka klirensa laktata, a ne povećane proizvodnje (52).

U studiji koja je rađena, nađeno je da kod pacijenata s 3. stupnjem kroničnog bubrežnog oštećenja, isti nije bio povezan s povećanim rizikom od akutnog bubrežnog oštećenja ovisnog o

liječenju dijalizom i to kod pacijenata koji su razvili laktacidozu dok su uzimali metformin, bez utjecanja na prognozu (53).

1.7.2. Šećerna bolest i metformin u COVID-19 bolesti

Šećerna bolest, osobito tip 2 predstavlja jedan od glavnih komorbiditeta koji značajno povećavaju rizik od smrti i teških komplikacija kod osoba oboljelih od COVID-19 bolesti. Prema jednoj velikoj retrospektivnoj kohortnoj studiji kod hospitaliziranih pacijenata nađeno je da je dobro reguliran šećer u krvi povezan s izvanrednim smanjenjem smrtnog ishoda i teških komplikacija kod osoba oboljelih od COVID-19 bolesti. Pacijenti koji su hospitalizirani u jedinicama intenzivne skrbi s COVID-19 bolesti i koji su imali šećernu bolest, činili su 1,5 – 3 puta veći broj nego osobe bez dijabetesa. To je važno u saznanju i primjeni te kontroli i postizanju dobre regulacije šećera u krvi kod takvih pacijenata. Osobe koje su imale veće vrijednosti šećera u krvi pri hospitalizaciji i tijekom iste bili su u riziku od razvoja teže kliničke slike, neovisno o tipu dijabetesa, osobito kod mlađih osoba od 50 godina. Prevalencija šećerne bolesti je veća kod starijih nego mlađih pacijenata oboljelih od COVID-19 bolesti, što je i bilo očekivano (54, 55, 56).

Prevalencija je otprilike 10 puta veća kod šećerne bolesti tipa 2 nego kod tipa 1 i doprinosi većoj smrtnosti među populacijom sa šećernom bolesti tip 2 u COVID-19 bolesti, uključujući i teški respiratorni distres sindrom, upalu pluća, potrebu za pomoćnom ventilacijom te liječenje u intenzivnim jedinicama (55, 56).

Postoji više mehanizama putem kojih metabolički poremećaji dijabetesa povećavaju ozbiljnost bolesti COVID-19. Proupalno okruženje kod pretilih osoba i dijabetičara dovodi do pretjeranog odgovora citokina (citokinska oluja) u koje su uključeni: C-reaktivni protein, interleukin 6, faktor tumorske nekroze alfa, kemoatraktantni protein monocita 1 i interferon gama u bolesnika s dijabetesom i teškim oblikom bolesti COVID-19. Broj limfocita je značajno smanjen kod bolesnika s dijabetesom udruženim s teškim oblikom bolesti COVID-19. Oštećenje stanica nastalih izloženošću virusa te nastanka apoptoze, pogoršava se hiperglikemijom s povećanjem reaktivnih vrsta kisika. Postoje dokazi da prokoagulantno stanje kod dijabetesa potiče trombotičke učinke teške bolesti COVID-19. Težak oblik bolesti COVID-19 također je

sklon eskalaciji upalnih i fibroznih lezija, osobito u plućima, srcu, skeletnim mišićima i bubrezima, za koje se čini da imaju trajne štetne učinke (dugotrajni COVID-19). Ekspresija angiotenzin konvertirajućeg enzima 2 beta-stanica gušterače doprinosi osjetljivosti tih stanica na napad COVID-19, prekidajući sekretornu aktivnost inzulina time povećavajući hiperglikemiju. Očigledno je da dijabetes i bolest COVID-19 mogu stvoriti začarani krug u kojoj bolest COVID-19 pogoršava dijabetes, a dijabetes pogoršava bolest COVID-19 (54, 56, 58).

Kontrola glukoze u krvi važna je za prognozu bolesti COVID-19 pa je tako i studijom pokazano da je dobra kontrola glukoze u krvi s koncentracijama (3,9 – 10,0 mmol/L), u odnosu na neregulirane vrijednosti šećera u krvi, smanjuje rizik od smrtnosti od COVID-19 za oko 7 puta. Dobro kontroliranoj skupini također je bilo potrebno manje liječenja antibioticima, antifungalnim lijekovima, steroidima, imunoglobulinima, kisikom i potpomognutom ventilacijom. Osim toga, bolja kontrola glukoze povezana je s nižim razinama markera sistemske upale (broj neutrofila, interleukin 6, C-reaktivni protein) i boljom imunološkom funkcijom (veći broj limfocita) (55, 56).

Metformin je lijek prvog izbora u liječenju šećerne bolesti i najčešće propisivan lijek za liječenje šećerne bolesti tipa 2, osobito zbog niske cijene, dobrog sigurnosnog profila i čitavog niza kliničkih koristi. Međutim javila se zabrinutost u svezi mogućih neželjenih pojava metformina te da se kod osoba s COVID-19 bolesti i osoba s već postojećom šećernom bolesti tipa 2 može razviti laktacidoza, a osobito kod razvijenih težih simptoma bolesti COVID-19 (57).

Veliki broj studija pokazale su poboljšanje kliničkih ishoda u grupama pacijenata koji su dobivali metformin u odnosu na one koji nisu dobivali metformin, tako uključujući smanjenje smrtnosti, manju potrebu za visoko intenzivnim liječenjem, potpomognutu ventilaciju ili smanjen početak sindroma akutnog respiratornog distresa. Jedna studija je pokazala da je metformin smanjio smrtnost samo kod žena, bez značajnog učinka na muškarce ili na cjelokupnu populaciju. U jednoj studiji je bilo više slučajeva acidoze (uključujući laktacidozu) kod korisnika metformina nego kod onih koji ga nisu koristili, iako je smrtnost ostala nepromijenjena. Bilo je i smanjenje učestalosti zatajenja srca u skupini koja je primala metformin. Povećani rizik od acidoze mogao bi biti dijelom posljedica nakupljanja viška metformina u plazmi kao posljedica brzog pogoršanja bubrežne funkcije uočenog u više od 20 posto pacijenata s teškim oblikom

bolesti COVID-19. Akutno zatajenje bubrega je kontraindikacija koja zahtijeva prekid uzimanja metformina (56).

U studiji kod hospitaliziranih pacijenata s COVID-19 bolesti, među kojima su bili i bolesnici sa šećernom bolesti, istraživana je odnos kod primjene metformina u bolničkim uvjetima i ishoda u bolesnika s COVID-19 bolesti i šećernom bolesti. Nađeno je da je uporaba metformina udružena s povećanom incidencijom od nastanka metaboličke acidoze, ali ne i 28 dnevnog mortaliteta u tih osoba. Nadalje metformin je bio udružen sa značajnim smanjenjem srčanog zatajenja kao i upalnog odgovora. Povezanost između metformina i acidoze značajno ovisi o visini doze metformina, smanjenju bubrežne funkcije i težini kliničke slike COVID-19 bolesti (54).

Osobe sa šećernom bolesti su izložene značajno povećanom riziku od štetnih ishoda povezanih s bolesti COVID-19. Retrospektivne studije ukazuju na to da se čini da pacijenti sa šećernom bolesti tipa 2 koji se liječe metforminom u vrijeme hospitalizacije zbog bolesti COVID-19, imaju bolje ishode u smislu manje potrebe za intenzivnom njegom i smanjene su smrtnosti u usporedbi s pacijentima koji ne primaju metformin kada su primljeni u bolnicu. Literatura ne pravi razliku između pacijenata koji su nastavili ili prekinuli liječenje metforminom tijekom hospitalizacije. Prema studiji, oni podupiru uporabu metformina kada bolest COVID-19 nije teška. Zbog rizika od hipoksemije, acidoze, akutne bubrežne bolesti, kardiovaskularnih komplikacija, potrebno je razmotriti ukidanje metformina, osobito kod težih oblika COVID-19 bolesti. Postoji potreba za daljim prospektivnim proučavanjem učinaka metformina na osobe s COVID-19 bolesti (55).

1.7.3. Liječenje metforminske laktacidoze

Iako nema službenog dogovora koja bi metoda liječenja bila najbolja, hemodijaliza bi generalno gledajući bila i metoda izbora u liječenju metforminske laktacidoze, a osobito kod teških slučajeva s izraženim organskim zatajenjem. Čini se da bi kontinuirana metoda nadomjesnog liječenja (CRRT) bila više fiziološki adekvatna nego intermitentna hemodijaliza zbog nekoliko razloga. Zbog male molekularne težine lijeka i nedostatka vezanja na proteine, konvencionalni načini liječenja (dijaliza i/ili ultrafiltracija) mogu postići visok klirens

metformina iz plazme. Metformin ima veliki volumen distribucije. CRRT se može koristiti dulje vrijeme i maksimizira uklanjanje metformina. Ako je potrebna produljena bubrežna terapija, početak CRRT-a nakon prijema bolesnika može biti brz i prikladan tretman. Zato CRRT može biti bolji izbor liječenju metforminske laktacidoze, jer postupno uklanja otopljene tvari i dovodi pacijente u produljeno fiziološki stabilno stanje. Intermitentna dijaliza može imati štetan utjecaj na hemodinamiku, koji se očituje u velikim varijacijama u otopljenim tvarima, bikarbonatima, elektrolitima, acidobaznom statusu i volemiji (59).

Pojava spontane diureze, a nakon primjene kontinuirane nadomjesne bubrežne terapije bila je najvažniji prediktor uspješnog prekida, osobito ako nastane bez primjene diuretika (60).

U literaturi se navodi slučaj kod pacijenta s teškom laktacidozom i intoksikacijom metforminom, a koji je uspješno liječen i oporavljen kombinacijom intermitentne hemodijalize i kontinuirane hemofiltracije velikog volumena (61).

Prihvaćeno je da se liječenje metforminske laktacidoze prvenstveno liječi bubrežnim nadomjesnim liječenjem kako bi se ispravila metabolička acidoza, a istovremeno se uklanja višak metformina. Unatoč vrlo niskoj kvaliteti dostupnih dokaza, koji se uglavnom sastoje od izvještaja o slučajevima, radna skupina EXTRIP preporučuje nadomjesno bubrežno liječenje u teškim slučajevima trovanja metforminom (laktat > 20 mmol/L, $\text{pH} \leq 7$, i kod neuspjeha standardne terapije koja se sastoji od bikarbonata i hidratacije). Postoje kontroverze u pogledu metode, trajanja i učestalosti nadomjesnog bubrežnog liječenja jer se većina pristupa temelji na izvješćima o slučajevima i mišljenjima stručnjaka (58, 62).

Rana primjena kontinuiranog nadomjesnog bubrežnog liječenja je siguran i učinkovit način upravljanja metforminskom laktacidozom u bolesnika s hemodinamskom nestabilnošću te bi njegova uporaba trebala postati sve raširenija. Ovaj modalitet nadomjesnog bubrežnog liječenja, u kombinaciji s drugom simptomatskom terapijom, brzo ispravlja metaboličke poremećaje i učinkovito eliminira metformin. Međutim, potrebne su daljnje studije kako bi se odredili najadekvatniji načini primjene ovog liječenja u bolesnika s metforminskom laktacidozom (59).

2. CILJ RADA

Cilj rada je prikazati kliničku sliku, dijagnostiku i tijek liječenja akutnog bubrežnog oštećenja uzrokovanog multifaktorijalnim čimbenicima (metaboličkim i infektivnim) pridruženim COVID-19.

Kroz prikaz slučaja objasniti potrebu za žurnim i neodgodivim liječenjem akutnog bubrežnog oštećenja, njihovim metodama i primjenom u izvanrednim uvjetima rada, uz povoljan klinički ishod. Isto tako prikazane su komplikacije bolesti u razdoblju poslije COVID-19.

Rad pokazuje i izazove kojim se medicinski tim susretao tijekom pandemije COVID-19.

3. PRIKAZ SLUČAJA

3.1. Anamneza

Pacijentica u dobi od 67 godina, inicijalno pregledana kroz hitan bolnički prijem, kod pregleda je navela da je unazad nekoliko dana imala gastrointestinalne smetnje u vidu mučnine, povraćanja i više uzastopnih proljevastih stolica. Također navodi i pečenje u grlu. Negira teže dispanoične smetnje, bolove u prsima, smetnje okusa, njuha, febrilitet. Inače četiri dana ima blažu respiratornu simptomatologiju, a tri dana prije je testirana na SARS-COV-2 virus s pozitivnim nalazom. Prema liječniku opće prakse u terapiju je uvedena azitromicin tableta od 500 miligrama, zadnju tabletu je bolesnica uzela na dan pregleda. Drugih subjektivnih tegoba nije imala. Kod internističkog pregleda je pacijentica somnolentna, reagira na grube draži, djelomično otvara oči, nemirna, dezorijentirana, tahipnoična, normokardna, normotenzivna, afebrilna te je bilo nemoguće uzimanje anamnestičkih podataka koji se dobiju iz postojeće dokumentacije.

Pacijentica je od ranije bolovala od šećerne bolesti, arterijske hipertenzije, hiperlipidemije, stanje po operaciji paraumbilikalne hernije, laparoskopski odstranjen žučnjak, lezija jetre, liječi se po neurologu radi tremora (ostavljena sumnja na esencijalni tremor) te joj je preporučena daljnja obrada, liječena psihijatrijski.

U terapiji je trošila: atorvastatin tableta 20 miligrama 1 x 1 uvečer, moksonidin tableta 0,2 miligrama ujutro + 0,4 miligrama uvečer, metformin tableta 850 miligrama 2 x 1, bisoprolol tableta 2,5 miligrama 1 x 1 ujutro, pantoprazol tableta 20 miligrama 1 x 1 ujutro, propranolol tableta 40 miligrama 1 x 1 ujutro, indapamid tableta 1,5 miligram 1 x 1 ujutro, ramipril/amlodipin tableta 10/5 miligrama 1 x 1 ujutro, bromazepam tableta 3 miligrama 1 x 1 uvečer, ibuprofen tableta prema potrebi, paracetamol/tramadolklorid tableta 37,5/325 miligrama prema potrebi. Alergije na lijekove nisu poznate.

Funkcije i navike: apetit slab, oskudno mokri unazad nekoliko dana, nekoliko proljevastih vodenastih stolica dnevno bez primjese krvi.

Pacijentica se hospitalizira u COVID-interni odjel radi dalje dijagnostike i liječenja.

3.2. Klinički status

U kliničkom statusu: kod pregleda je pacijentica somnolentna, reagira na grube draži, djelomično otvara oči, nemirna, dezorijentirana, tahipnoična, normokardna, normotenzivna, adipozna, afebrilna. Koža i vidljive sluznice uredne prebojenosti, blaže dehidrirana. Auskultacija srca i pluća se ne izvodi zbog zaštitne opreme (bolest COVID-19 - pregled u izolacijskoj jedinici). Trbuh je iznad razine prsnog koša, adipozne stijenke, mekan, bezbolan na palpaciju, bez organomegalije, vidljiv je stari postoperativni ožiljak u predjelu pupka. U predjelu nogu vidljivi su blaži pretibijalni edemi obje potkoljenice, bez znakova cijanoze, urednih pulzacija perifernih arterija.

3.3. Dijagnostika

U hitnim laboratorijskim nalazima (tablica 4) prate se visoke vrijednosti renalnih parametara (urea 44,6 mmol/l, kreatinin 1043 umol/l), povišene vrijednosti upalnih parametara (C-reaktivni protein 106,2 mg/L, leukociti 17,6 x10⁹/L), hiperkalijemija (kalij 6,5 mmol/l), teška metabolička acidoza (tablica 6), uz povišene vrijednosti laktata (6,5 mmol/l) te patološki nalaz urina (tablica 5).

Tablica 4. Vremenski prikaz laboratorijskih nalaza - Hematologija, biokemija i koagulacija

Pretraga (mjerna jedinica)	Dan 1	Dan 2	Dan 3	Dan 4	Dan 5	Dan 6	Dan 7	Dan 9	Referentne vrijednosti
Hemoglobin (g/L)	146	132	123		120		109	113	119 - 157
Eritrociti x 10 ⁹	5,01	4,52	4,21		4,22		3,79	3,90	3,86 - 5,08
Leukociti x 10 ⁹	17,6	22,00	10,10		7,05		11,10	8,22	3,4 - 9,7
Trombociti x 10 ⁹	273	206	178		158		174	254	158 - 424
Neutrofilni granulociti x 10 ⁹	14,9	18,10							2,06 - 6,49
Limfociti x 10 ⁹	1,73	1,87							1,19 - 3,35
Protrombinsko vrijeme (1)	0,93	0,76	0,96				0,88		> 0,70
Urea (mmol/l)	44,6	32,4	22,3	12,7	12,9	9,9	7,1	6,0	2,8 - 8,3
Kreatinin (umol/l)	1043	750	433	295	243	169	125	110	63 - 107

Amilaze (U/L)	104								23 - 91
Lipaze (U/L)	56								13 - 60
C-reaktivni protein (mg/L)	106,2	77,9	102,8		34,9		95,7	24,3	0 - 5
Kalij (mmol/L)	6,5	5,0	4,0	3,0	3,0	3,8	3,4	3,9	3,9 - 5,1
Natrij (mmol/L)	137	141	141	142	147	146	144	147	137 - 146
Gama-glutamilttransferaza (U/L)	23	26	25		46	53	46		9 - 35
Aspartat-aminotranferaza (U/L)	30	119	60		71	38	23		8 - 30
Alanin-aminotransferaza (U/L)	29	87	67		68	56	40		10 - 36
Bilirubini ukupni (umol/L)	9,1	10,6	9,6				11,0		3 - 20
Kalcij ukupni (mmol/L)		2,08	2,01	2,15	2,05			1,90	2,14 - 2,53
Kalcij ionizirani (mmol/L)		1,15	1,08		1,19			1,11	1,15 - 1,32
Fosfor anorganski (mmol/L)		3,92	1,46	0,57	0,63			0,80	0,79 - 1,42
Kloridi (mmol/L)		97	101	102		110		109	97 - 108
Glukoza (mmol/L)		7,7	6,0				7,7		4,4 - 6,4
Laktat-dehidrogenaza(U/L)		471	360	315					< 241
Mokraćna kiselina (umol/l)		675	424		513				134 - 337
Kreatinin-kinaza (U/L)		162	373						< 153
Izoenzim CK-MB,		60	36						0 - 24

akt. (U/L)								
Troponin T (ug/L)	0,064	0,038						0,000 - 0,100
Kolesterol (mmol/l)	3,28							< 5,0
HDL- kolesterol (mmol/L)	0,64							> 1,2
LDL- kolesterol (mmol/L)	1,54							< 3,0
Trigliceridi (mmol/L)	2,42							< 1,7
Glikozilirani hemoglobin (%)	6,7							4,2 - 6,2
Laktati (mmol/l)	6,5	3,2		1,0				0,5 - 2,2
Magnezij (mmol/L)		0,69						0,65 - 1,05
Albumini (g/L)		33		33		30	30	41 - 51
Ukupni proteini (g/L)		55		57		53	54	66 - 81
Prokalcitonin (ng/mL)		9,96		1,27	0,581		0,111	< 0,06
N- terminalni moždani natriuretski peptid (ng/L)		4559						< 125
Slobodni tiroksin (pmol/L)	16,03							9,00 - 19,00
Tiroidni stimulirajući hormon (mIU/L)	0,48							0,35 - 4,94
Paratireoidni hormon (pg/ml)	138							15 - 68
Alkalna fosfataza (U/L)	106	103		113	100	90		64 - 153

Tablica 5. Kemijska pretraga mokraće tijekom hospitalizacije

Kemijska pretraga mokraće	Rezultat/jedinica		Referentne vrijednosti
	Dan 1	Dan 6	
Izgled	zamućen	lagano zamućen	bistar
Boja	žuta	žuta	svijetlo žuta
Specifična težina	1,014	1,011	1,002 – 1,030
pH	5,0	6,5	5,0 – 9,0
Leukocitna esteraza	u tragu	u tragu	neg
Nitriti	neg	neg	neg
Proteini	poz (++)	poz (+)	neg
Glukoza	neg	neg	neg
Ketoni	u tragu	neg	norm
Urobilinogen	norm	norm	norm
Bilirubin	neg	neg	neg
Eritrociti	poz (+++)	poz (+)	neg
SEDIMENT MOKRAĆE			
eritrociti	31 - 50	11 - 20	0 - 2
leukociti	11 - 20	6 - 10	0 - 2
stanice pločastog epitela	0 - 1	0 - 1	0 - 1
bakterije	mного	malo	neg
gljivice	malo	mного	neg

Tablica 6. Acidobazni status - vremenski prikaz

Acidobazni status	1. dan	2. dan	3. dan	5. dan	Referentne vrijednosti / jedinica
pCO ₂	1,42	2,18	3,16	3,98	4,27 - 6,00 kPa
pO ₂	21,42	14,91	11,31	10,85	8,70 - 11,3 kPa
Akt.HCO ₃	2,4	5,2	16,7	23,9	22- 26 mmol/l
St.HCO ₃	6,9	9,2	20,0	26,2	21- 27 mmol/l
tCO ₂	2,8	5,7	17,4	24,9	23- 27 mmol/l
BE	27,4	21,9	-5,4	2,0	-2,5 - 2,5 mmol/l
SO ₂	98,0	96,7	97,1	97,1	96 - 97 %
pH	6,977	7,120	7,465	7,522	7,35 - 7,45

pCO₂ - parcijalni tlak ugljikovog dioksida, pO₂ - parcijalni tlak kisika, Akt.HCO₃ - koncentracija bikarbonata u plazmi (aktualni bikarbonati), St.HCO₃ - koncentracija bikarbonata u plazmi (standardni bikarbonati), tCO₂ - ukupni ugljikov dioksid, BE - suvišak baze, sO₂ - saturacija kisika, pH - negativan logaritam koncentracije vodikovih iona

U mikrobiološkim laboratorijskim pretragama nalaz stolice na *Clostridioides difficile* učinjen imunokromatografskim testiranjem – dolazi nalaz suspektne smanjene reaktivnosti. Zbog dvojbenog nalaza se konzultira mikrobiologinja koja navodi da se postupa kao da je nalaz pozitivan – treći dan prijema je uzeta kultura, a antibiotska terapija je već bila započeta. Iz urinokulture se izolira *Echerichia coli* uz pozitivnu leukocitnu esterazu (+). Hemokultura ostaje sterilna. Stolica je bakteriološki (*Salmonela*, *Shigella*, *Campylobacter coli/jejuni* i *Yersinia enterocolitica*) i parazitološki bila negativna. Virusni markeri na hepatitis B, C i virus humane imunodeficijencije su bili negativni. Tri dana prije prijema pacijentica je bila testirana na SARS-COV-2 - nalaz je bio pozitivan.

Radiološki učinjenom snimkom srca i pluća kod prijema se opisuje izrazito visok stav kupola ošita, vaskularni hilusi uz kondenziran plućni crtež. Nema vidljivih infiltrata ni akutnih zastoynih promjena. Srce je uredne veličine, hipertonične konfiguracije. Aorta je sklerotična. Zbog COVID-19 bolesti kod pacijentice te potrebne izolacije i liječenja u posebno odvojenom odjelu, nemogućnosti korištenja ultrazvučnog aparata (tehnički razlozi), odlučuje se za hitnu kompjutoriziranu tomografiju abdomena (uz napomenu odgode i prilagodbe termina zbog potrebe dezinfekcije prostorije, a nakon snimanja COVID pozitivne pacijentice).

Učinjenom nativnom kompjutoriziranom tomografijom abdomena se nađu bazalno posteriorno infiltrati, veći s desne strane. Bez izljeva pleure. Jetra je primjerene veličine, nižih koeficijenata apsorcije parenhima sa znakovima steatoze, bez vidljivih žarišnih lezija, stanje nakon kolecistektomije. Intra- i ekstrahepatalni žučni vodovi nisu dilatirani. Gušterača je lobulirane konture, homogene strukture. Slezena je primjerene veličine. Bubrezi su uredne veličine i održane debljine parenhima. Nema dilatacije kanalnog sustava bubrega ni konkremenata. Mokraćni mjehur je slabije ispunjen, u lumenu balon katetera. Malene ciste u području adneksa. Bez slobodne tekućine u abdomenu. Veća količina tekućeg sadržaja u želucu.

3.4. Liječenje i klinički tijek

S obzirom na teško kliničko stanje, poremećaj stanja svijesti uz somnolenciju prema komi, tešku metaboličku acidozu (laktacidoza), hiperkalijemiju, oliguriju te izrazito povišene renalne parametre odmah se pristupi aktivnom liječenju pacijentice. Po prijemu se hitno postavi privremeni dijalizni kateter u desnu venu subklaviju bez neposrednih komplikacija po pacijenticu i same procedure vezano za inserciju katetera, iako je rad u zaštitnom odijelu (zbog COVID-19 bolesti) u značajnoj mjeri otežavao normalne uvjete rada. Tijekom postavljanja katetera dolazi do problema tehničke prirode. Tehnički nije bilo moguće postavljati dijalizni kateter u unutrašnju jugularnu venu zbog nepristupačnosti ultrazvučnom aparatu (rad u izolacijskoj jedinici). Kod postavljanja dijaliznog katetera u nekoliko navrata dolazi do nestanka struje tijekom same procedure (rad tijekom noći). Nakon pokretanja pomoćnog napajanja strujom pristupi se akutnoj hemodijalizi u trajanju od 2 sata. Provede se akutna hemodijaliza s polietersulfonskim hemofilterom (E 17M) u trajanju od 2 sata uz ispiranje te nadoknadu volumena zbog dehidracije i nižih vrijednosti krvnog tlaka (ultrafiltracija +500 mililitara, bikarbonatna dijaliza, otopina DC 1,50, centralni venski tlak na početku hemodijalize iznosio je +8, a na kraju +5 milimetara

vodenog stupca). Kod pacijentice već nakon prvog sata hemodijalize dolazi do oporavka stanja svijesti (prethodno somnolentna do komatozna) uz psihoorgansku smetenost. U laboratorijskim nalazima nakon prve hemodijalize dolazi do pada renalnih parametara, pada serumskog kalija (tablica 4), bolje diureze, no i dalje prisutne metaboličke acidoze (laktacidoze). Zbog istog se drugi dan odluči za nastavak primjene kontinuirane metode hemodijalize u modalitetu CVVHDF (uz korištenje hemofiltera-multifiltrate KIT 4 CVVHDF 600, otopine multiBic s 2 mmol/l kalija te postizanje ultrafiltracije 1900 mililitara, primjenom niskomolekularnog heparina za antikoagulaciju - enoksaparin) u trajanju od 8 sati, nakon čega dolazi da daljnjeg pada renalnih parametara, korekcije razine kalija u serumu uz postizanje boljih vrijednosti acidobaznog statusa i tek blaži deficit bikarbonata (tablica 6). Trećeg dana se učini još jedan hemodijalizni postupak (bikarbonatna hemodijaliza s polietersulfonskim hemofilterom - E 17M, otopina BC 1,50, centralni venski tlak na početku +1, a na kraju +3 milimetara vodenog stupca, uz antikoagulaciju niskomolekularnim heparinom - enoksaparinom 4000 internacionalnih jedinica te nadoknadu volumena fiziološkom otopinom tijekom dijalize uz minimalnu ultrafiltraciju) u trajanju od 3 sata zbog zadovoljavajućih vrijednosti krvnih tlakova (na početku dijalize je tlak iznosio 160/73 milimetara živina stupca a na kraju dijalize 157/72 milimetara živina stupca), uz nastavak praćenja poliurične faze (samo tijekom 3 sata hemodijalize kod pacijentice je zabilježeno 700 mililitara urina u kolektoru urinarnog katetera). Za napomenuti je da dolazi i do potpunog oporavka stanja svijesti te do pojave poliurične faze već tijekom drugog dana hospitalizacije te daljeg pada renalnih parametara uz oporavak acidobaznog statusa. Tijekom daljnje hospitalizacije više nije bilo potrebe za nadomjesnim bubrežnim liječenjem zbog uspostavljanja normalne diureze kod pacijentice, praćeno progresivnim smanjivanjem renalnih parametara. Petog dana hospitalizacije se prate i normalne vrijednosti laktata u serumu uz pad upalnih parametara (tablica 4) te daljnji nastavak poliurične faze u sklopu bubrežnog oporavka. Također se svaki dan prati pad renalnih parametara uz održanu diurezu te i od petog dana normalizacija acidobaznog statusa bez metaboličkih poremećaja (tablica 6). Uz primjenu intermitentnog (IHD) i kontinuiranog (CVVHDF) nadomjesnog bubrežnog liječenja kod pacijentice se od početka primjenjivala konzervativna terapija s infuzijama kristaloidnih otopina i 5 postotne glukoze, inhibitori protonske pumpe (pantoprazol), furosemid, antibiotici širokog spektra djelovanja (ceftriakson, od trećeg dana i metronidazol zbog dokazanog toksina *Clostridioides difficile* izoliranog iz stolice). Zbog visokih vrijednosti serumskog kalija se primjenjivao jonski izmjenjivač kalija (kalcijev polistiren sulfonat) te parenteralna primjena kalcijevog glukonata uz vezače fosfora (sevelamer) zbog inicijalno visokih vrijednosti istog (tablica 6). Laktacidoza je

osim dijalizom liječena i parenteralnom primjenom bikarbonata. Cijelo vrijeme hospitalizacije su praćene vrijednosti šećera u krvi; uz primjenu brzodjelujućeg inzulina kod nereguliranih vrijednosti; te ostali vitalni parametri. Petog dana hospitalizacije se u terapiju uvode inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima i amlodipin zbog porasta krvnog tlaka, a zbog ranijih proljevastih stolica i primjene antibiotika se u terapiju uvode probiotici. Važno je napomenuti da je pacijentica cijelo vrijeme hospitalizacije bila respiratorno suficijentna sa zadovoljavajućim saturacijama kisika u krvi (tablica 6).

Tijek hospitalizacije je kompliciran razvojem psihoorganskog sindroma te je pacijentica pregledana od strane psihijatra i ordinirana terapija (kvetiapin) nakon čega dolazi i do psihičke stabilizacije pacijentice. U daljnjem tijeku hospitalizacije pacijentica je cijelo vrijeme bila kardiopulmonalno kompenzirana, ritmički, metabolički i hemodinamski stabilna, dobrog općeg stanja, održane diureze, bez proljeva, afebrilna uz zaostajanje blaže psihoorganske promijenjenosti, gotovo potpuno oporavljene bubrežne funkcije uz regresivnu dinamiku upalnih parametara te je desetog dana hospitalizacije otpuštena na dalje kućno liječenje uz preporuku za sljedeću domicilnu terapiju: vildagliptin tableta 50 miligrama 1 x 1 ujutro, pantoprazol tableta 40 miligrama 1 x 1 ujutro pola sata prije jela, perindopril/indapamid/amlodipin tableta 5/1,25/5 miligrama 1 x 1 ujutro (ovisno o vrijednostima krvnog tlaka korekcija doze), acetilsalicilna kiselina tableta 100 miligrama 1x1 nakon ručka, moksonidin tableta 0,2 - 0,4 miligrama u 17 sati u slučaju nereguliranih vrijednosti tlakova, bisoprolol tableta 2,5 miligrama 1 x 1 ujutro, metronidazol tableta 500 miligrama 3 x 1 još 3 dana, flukonazol kapsula 2 x 100 miligrama još 7 dana, uz preporuku uzimanja probiotika (*Lactobacillus acidophilus*) 1 x 1 kapsula + bulardi probiotik 1 x 1 kapsula kroz 7 dana, optimalna peroralna hidracija (najmanje 2 litre tekućine dnevno) prema preporuci psihijatra kvetiapin tableta 25 miligrama 1 x 1 uvečer. Iz terapije za šećernu bolest je isključen metformin te prema preporuci dijabetologa uveden u terapiju inhibitor dipeptidil peptidaze 4. Planirana je kontrola u nefrološkoj ambulanti za mjesec dana od otpusta.

3.5. Komplikacije

Nakon mjesec dana pacijentica se ponovo hospitalizira u Interni odjel kao hitan slučaj zbog bolova u predjelu lijevog ramena sa širenjem prema lopatici i duž lijeve ruke, bez bolova u

prsimu, bez osjećaja lupanja ili preskakanja srca. Teže se kretala i brže se umorila u naporu uz urednu toleranciju horizontalnog položaja. Bez bolova u predjelu abdomena, bez mučnine, bez povraćanja, afebrilna.

U laboratorijskim nalazima po prijemu se prati tek blaže povišenje renalnih parametara (kreatinin 128 $\mu\text{mol/l}$, urea 11,2 mmol/l), stabilne krvne slike (hemoglobin 105 g/L), blaže sniženih vrijednosti trombocita (132), urednog hepatograma, bez znakova metaboličke acidoze, prati se hipokalijemija (kalij 3,2 mmol/l), visokih vrijednosti D-dimera ($>4,4$ mg/L), laktat-dehidrogenaze (333 U/L) i upalnih parametara (C- reaktivni protein 210,9 mg/L) uz parcijalnu respiratornu insuficijenciju. U urinu se prati eritrociturija u sedimentu (15 - 20) drugog dana hospitalizacije koji je u kontrolnom nalazu petog dana bio uredan.

Učinjenom pulmonalnom angiografijom se pokaže jašuci tromb na bifurkaciji plućnog trunkusa koji se širi u obje glavne grane plućnih arterija te u sve lobarne ogranke kao znak masivne plućne embolije. Vidio se povrat kontrasta u hepatalne vene, uz širi desni ventrikul kao znak opterećenja desnog srca. Opisan je i konsolidat u donjem plućnom režnju lijevo, bez pleuralnog ili perikardnog izljeva. Na nativnim presjecima kroz abdomen se opisuje steatozna jetra te vidljive dvije hipodenzne lezije promjera 2,1 centimetra i 1,2 centimetra u VIII. i VII. segmentu, kao moguće fokalno izraženija masna infiltracija. Stanje nakon kolecistektomije. Bubrezi su uredne veličine i održane debljine parenhima, vidio se mali kalcifikat uz vanjsku konturu gornje trećine lijevog bubrega s medijalne strane. Nije bilo dilatacije kanalnih sustava bubrega ni konkremenata, bez slobodne tekućine u abdomenu.

Učini se ultrazvuk srca te se nađe izravnani anteroseptum tako da lijevi ventrikul ima „D oblik“ uz pomak lijevog ventrikula u korist desnog ventrikula uz hipertonično zadebljanje. Bilo je prisutno diskinetično gibanje anteroseptuma uslijed opterećenja desnog ventrikula uz urednu sistoličku funkciju lijevog ventrikula uz ejekcijsku frakciju po Simpsonu Biplaneu 65 posto, dijastolička disfunkcija po tipu inkompletne relaksacije uz uvećan desni ventrikul. Lijevi atrij je apikalno izdužen i potisnut u korist desnog atrija koji je uvećan, blage mitralne regurgitacije, blaže je dilatiran trikuspidalni prsten uz izdužene kuspise trikuspidalne valvule uz trikuspidnu regurgitaciju srednje teškoga stupnja. Prisutna je plućna hipertenzija. Nije bilo znakova perikardijalnog izljeva.

Učinjenim doplerom vena obje noge se nađe duboka venska tromboza vene poplitee desno te vena stražnje tibijalne skupine lijevo duž čitave potkoljenice koje su ispunjene ehogenijim trombom i nekompresibilne.

Sedmog dana hospitalizacije pacijenticu je pregledao neurolog zbog tremora koji u terapiju uvodi propranolol tablete 2 x 20 miligrama kroz tjedan dana, zatim povišenje doze na 2 x 40 miligrama. Također istog dana ju je pregledao konzilijarno vaskularni kirurg zbog opisane duboke venske tromboze koji indicira da uz antitikoagulantnu terapiju pacijentica nosi i elastične kompresivne čarape, obostrano natkoljениčno. Učinjen je kontrolni ultrazvuk srca sedmog dana hospitalizacije gdje se nađe lijevi ventrikul uredne dimenzije bez znakova opterećenja desnog ventrikula (urednih dimenzija i kontraktilnosti) još uvijek prisutno diskinetično gibanje anteroseptuma uz urednu sistoličku funkciju lijevog ventrikula, ejekcijsku frakciju 65 posto te blagu trikuspidnu regurgitaciju uskog ekscentričnog mlaza uz ostali nalaz nepromijenjen. Trećeg dana stiže sterilan nalaz učinjene urinokulture uz sterilan nalaz hemokulture, koji je pristigao osmog dana hospitalizacije. Tijekom hospitalizacije pacijentica je bila uredne diureze, stabilnih tlakova i ostalih vitalnih parametara.

Zbog masivne plućne embolije ordinirana je fibrinolitička terapija alteplazom te nastavak heparinske terapije prema protokolu uz koju se prati poboljšanje ehokardiografskog nalaza i značajno poboljšanje stanja pacijentice. Primjenjivana je i dvojna antibiotska terapija, inhibitori protonske pumpe, infuzije kristaloidnih otopina i glukoze, diuretici, beta blokatori, parenteralna nadoknada kalija, antagonisti aldosterona, uz inhibitore angiotenzin konvertirajućeg enzima, kortikosteroide, kisik, bronhodilatatore uz ostalu suportivnu i simptomatsku terapiju. U podlozi masivne plućne embolije je bila duboka venska tromboza vene poplitee desno te vena stražnje tibijalne skupine lijevo duž čitave potkoljenice. Pacijentica je otpuštena na daljnje kućno liječenje nakon 10 dana hospitalizacije gotovo u potpunosti oporavljena s potpuno urednim kliničkim statusom uz uredne vrijednosti renalnih parametara bez znakova kardiorespiratorne insuficijencije, uz slijedeću terapiju: sitagliptin tableta 50 miligrama 1 x 1 ujutro, pantoprazol tableta 40 miligrama 2 x 1 kroz 14 dana a potom 1 x 1 tableta, propranolol tableta 40 miligrama 2 x 1/2 kroz tjedan dana, zatim povisiti na 2 x 1 tabletu, valsartan tableta 80 miligrama 1 x 1 uvečer, alopurinol tableta 100 miligrama 1 x 1 ujutro, eplerenon tableta 50 miligrama u 17 sati 1 x 1, rosuvastatin tableta 10 miligrama 1 x 1, rivaroksaban tableta 15 miligrama 2 x 1 kroz 14 dana potom tableta 20 miligrama 1 x 1, doksiciklin tableta 100 miligrama 2 x 1 kroz 5 dana, teofilin tableta 350 miligrama 2 x 1, ipratropij bromid 3 x 2 udaha, bromazepam tableta 3 miligrama 2 x 1, elastične kompresivne čarape obostrano natkoljениčno. Planirana je internistička kontrola za tri mjeseca nakon otpusta iz bolnice.

3.6. Kontrolno praćenje

Kod pacijentice je bila planirana kontrola u nefrološkoj ambulanti mjesec dana nakon otpusta iz bolnice, međutim zbog razvoja komplikacija duboke venske tromboze s masivnom plućnom embolijom nakon mjesec dana ista nije učinjena. Nakon druge hospitalizacije je otpuštena uz preporuku kontrole za tri mjeseca. Zbog COVID-19 pandemije te naglog pogoršanja epidemiološke situacije uz veliki broj oboljelih i umrlih te reduciranog kapaciteta medicinskog osoblja u našoj ustanovi kao i u našoj cijeloj zemlji te straha same pacijentice, javlja se na nefrološku kontrolu nakon godinu dana od prve hospitalizacije.

U kontrolnom intervalu pacijentica kod pregleda navodi da je primijetila oticanje gležnjeva sa širenjem prema potkoljenicama. Tegobe su prisutne više mjeseci, bez otežanog disanja, bez gušenja, uredno tolerira horizontalni položaj. Mjeri i više vrijednosti krvnog tlaka, kod kuće i do 170/90 milimetara živina stupca. Bez prekordijalnih opresija, bez palpitacija, bez bolova u predjelu abdomena, bez mučnine, bez povraćanja, bez proljeva, afebrilna je kod pregleda.

Funkcije i navike: održane je diureze oko 1,5 litre dnevno, apetit dobar, stolica uredna. U terapiji je uzimala teofilin tableta 2 x 350 miligrama, pantoprazol tableta 40 miligrama 1 x 1 ujutro, perindopril/indapamid/amlodipin tableta 5/1,25/5 miligrama 1 x 1 ujutro, amlodipin tableta 5 miligrama 1 x 1 uvečer, propranolol tableta 40 miligrama, moksonidin tableta 0,2 miligrama ujutro + 0,4 miligrama uvečer, rivaroksaban tableta 20 miligrama 1 x 1 ujutro, bisoprolol tableta 2,5 miligrama 1 x 1 ujutro, alopurinol tableta 100 miligrama 1 x 1 ujutro, metformin tableta 850 miligrama 1x1 ujutro, bromazepam tableta 3 miligrama 1 x 1 uvečer.

Kod pregleda pacijentica je pri svijesti, orijentirana i kontaktibilna, samostalno pokretna, adipozna, normokardna, normotenzivna, eupnoična u mirovanju, koža i vidljive sluznice su uredno prokrvljene i hidrirane. Na srcu je akcija ritmična, tonovi jasni, šuma se ne čuje. Nad plućima je uredan šum disanja. Trbuh je mekan, iznad razine prsnog koša, adipozne stijenke, bezbolan na palpaciju, organomegalija se ne palpira sa sigurnošću, peristaltika je čujna. Obostrano edemi stopala i gležnjeva bez cijanoze. Tlak 130/80 milimetara živina stupca.

Učini se sljedeća kontrolna dijagnostička obrada:

Laboratorijska obrada (tablica 7, 8, i 9)

Elektrokardiografija: sinus ritam, frekvencija 77/min, horizontalna električna os, QS od V1-V3

Ultrazvuk abdomena: jetra je uvećana, izrazito masno infiltrirana s uočljivom cistom u desnom jetrenom režnju promjera 25 milimetara. Drugih žarišnih lezija jetre se ne uočava. Stanje po

kolecistektomiji. Intra i ekstrahepatalni žučni vodovi nisu prošireni. Gušterača je lipomatozno promijenjena, bez uočljivih žarišnih lezija u insoniranom segmentu. Slezina je primjerene veličine, homogenog parenhima. Desni bubreg je primjerene veličine i debljine parenhima, dok je lijevi nešto manji te početno reduciranog parenhima. Ne uočava se žarišnih lezija oba bubrega, odjeka suspektnih na nefrolitijazu kao ni dilatacije kanalnih sustava. Ne uočava se značajno uvećanih limfnih čvorova analizi dostupnog dijela retroperitoneuma, a abdominalna aorta je primjerene širine. Mokraćni mjehur je slabije ispunjen urinom, bez značajnije zadebljane stijenke te bez jasno uočljivog patološkog sadržaja intraluminalno. Uterus je naglašenije hipoehogene strukture te se preporučuje učiniti pregled ginekologa. Nema slobodne tekućine intraabdominalno. Rentgen srca i pluća u jednom smjeru: na snimci torakalnih organa vidi se perihilarno naglašen bronhovaskularni crtež bez jasno formiranog svježeg upalnog infiltrata ili znakova akutnog zastoja. Srčana sjena je dužeg transverzalnog promjera, hilusi su krupni vaskularni.

Tablica 7. Kontrolni laboratorijski nalazi - Hematologija, biokemija, koagulacija

Laboratorijski nalazi	Vrijednosti/ jedinice / prema referentnim vrijednostima - N-normalna, S-snižena, P-povećana vrijednost		
Hemoglobin	128	g/L	N
Leukociti	6,52	x10 ⁹ /L	N
Eritrociti	4,48	x10 ¹² /L	N
MCV	87,5	fL	N
Trombociti	208	x10 ⁹ /L	N
Neutrofilni granulociti	4,25	x10 ⁹ /L	N
Limfociti	1,45	x10 ⁹ /L	N
Protrombinsko vrijeme	0,69	1	S
Glukoza	7,6	mmol/l	P
Urea	10,1	mmol/l	P
Kreatinin	104	umol/l	N
Mokraćna kiselina	421	umol/l	P
Aspartat-aminotransfaza	17	U/L	N
Alanin-aminotransferaza	20	U/L	N
Gama-glutamilttransferaza	26	U/L	N

Alkalna fosfataza	76	U/L	N
Kreatin-kinaza	145	U/L	N
Laktat-dehidrogenaza	171	U/L	N
Troponin I	2,0	ng/L	N
Alfa-amilaza	79	U/L	N
Lipaza	32	U/L	N
Kolesterol	6,42	mmol/l	P
HDL-kolesterol	1,15	mmol/l	S
LDL-kolesterol	4,30	mmol/l	P
N-terminalni moždani natriuretski peptid	81,2	ng/L	N
Trigliceridi	2,14	mmol/l	P
Željezo	11,1	umol/l	N
Nezasićeni kapacitet vezivanja željeza	50,4	umol/L	N
Ukupni kapacitet vezivanja željeza	61,5	umol/L	N
Albumin	41	g/L	N
Ukupni proteini	65	g/L	N
C-reaktivni protein	9,6	mg/L	P
Kalcij, ukupni	2,48	mmol/l	N
Kalcij, ionizirani	1,33	mmol/l	N
Fosfor, anorganski	1,33	mmol/l	N
Natrij	141	mmol/l	N
Kalij	4,0	mmol/l	N
Kloridi	105	mmol/l	N
Prokalcitonin	0,02	ng/ml	N
Feritin	63,62	ng/ml	N
Tiroidni stimulirajući hormon	1,82	mIU/L	N
Slobodni tiroksin	14,37	pmol/l	N
Paratireoidni hormon	55	pg/mL	N
Karcinoembionalni antigen	2,9	ug/L	N

Karbohidratni antigen 19-9	10,18	U/ml	N
Karcinomski antigen 15-3	16,0	U/ml	N
Karcinomski antigen 125	10,8	U/ml	N
Alfa-1-fetoprotein	1,28	IU/ml	N
Glikozilirani hemoglobin	6,9	%	P

Tablica 8. Kontrolni nalaz urina i biokemije urina

Kemijska pretraga mokraće	Rezultat	Referentne vrijednosti
Izgled	lagano zamućen	bistar
Boja	žuta	svijetlo žuta
Specifična težina	1,025	1,002 – 1,030
pH	5,0	5,0 – 9,0
Leukocitna esteraza	poz (+)	neg
Nitriti	neg	neg
Proteini	poz (++)	neg
Glukoza	neg	neg
Ketoni	norm	norm
Urobilinogen	norm	norm
Bilirubin	neg	neg
Eritrociti	neg	neg
SEDIMENT MOKRAĆE		
eritrociti	0	0 – 2
leukociti	10 – 15	0 – 2
stanice pločastog epitela	3 – 5	0 – 1
bakterije	nešto	neg
BIOKEMIJA MOKRAĆE		
Kalcij (mmol/dU)	2,0	2,5 – 7,5
Kloridi (mmol/dU)	217	110-250
Kalij (mmol/dU)	38	40 – 90
Natrij (mmol/dU)	228	90 – 220
Fosfor anorganski	9,9	10 – 32

(mmol/dU)		
Mikroalbumini (mg/dU)	3,1	<30
Ukupni proteini (g/dU)	0,080	0,028 – 0,141
Volumen 24 h urina (ml)	1140	
Klirens kreatinina (ml/min)	54,1	60 –108

Tablica 9. Kontrolni nalaz acidobaznog statusa

Acidobazni status	Rezultat	Referentne vrijednosti / jedinica
pCO ₂	5,15	4,27 – 6,00 kPa
pO ₂	9,11	8,70 – 11,3 kPa
Akt.HCO ₃	25,7	22 – 26 mmol/l
St.HCO ₃	25,9	21 – 27 mmol/l
tCO ₂	26,9	23 – 27 mmol/l
BE	1,7	-2,5 –2,5 mmol/l
sO ₂	94,3	96 – 97 %
pH	7,441	7,35 –7,45

pCO₂ - parcijalni tlak ugljikovog dioksida, pO₂ - parcijalni tlak kisika, Akt.HCO₃ - koncentracija bikarbonata u plazmi (aktualni bikarbonati), St.HCO₃ - koncentracija bikarbonata u plazmi (standardni bikarbonati), tCO₂ - ukupni ugljikov dioksid, BE - suvišak baze, sO₂ - saturacija kisika, pH - negativan logaritam koncentracije vodikovih iona

U kontrolnom intervalu (tablica 7, 8 i 9) se prati dobra bubrežna funkcija s tek blaže povišenim vrijednostima ureje (10,1 mmol/l) uz uredne vrijednosti kreatinina (104 umol/l), bez značajnog elektrolitskog disbalansa, bez znakova metaboličke acidoze, održane diureze 1100 mililitara urina (slabiji unos tekućine), bez znakova mikroalbuminurije i proteinurije, povišenog kolesterola (6,4 mmol/l) i triglicerida (2,14 mmol/l), nešto leukocita 10 – 15 u sedimentu urina, bez eritrociturije. Radiološki su krupniji vaskularni hilusi uz srčanu sjenu dužeg transverzalnog promjera. Ultrazvukom abdomena se verificira izrazito masno infiltrirana jetra s uočljivom cistom u desnom jetrenom režnju promjera 25 milimetara, desni bubreg je primjerene veličine i debljine parenhima, dok je lijevi nešto manji te početno reduciranog parenhima.

U terapiji se preporučilo uzimati: vildagliptin tableta 50 miligrama 2 x 1 (metformin ne uzimati), furosemid tableta 40 miligrama 1 x 1 ujutro uz kalijev citrat 1/2 eferveta, pantoprazol tableta 40 miligrama 1 x 1 ujutro pola sata prije jela, teofilin tableta 350 miligrama 2 x 1, perindopril/indapamid/amlodipin tableta povisiti na 10/2,5/10 miligrama 1 x 1 ujutro, propranolol tableta 40 miligrama 2 x 1, moksonidin tableta 0,2 miligrama ujutro + 0,4 miligrama uvečer, rivaroksaban tableta 20 miligrama 1 x 1 ujutro, alopurinol tableta 100 miligrama povisiti na 3 x 1, u slučaju nereguliranih tlakova u terapiju se može uvesti urapidil tableta 30 miligrama 2 – 3 x 1, bromazepam tableta 3 miligrama 1 x 1 uvečer. Bisoprolol, amlodipin i metformin su izostavljeni iz terapije. Preporučena je dalja adekvatna hidracija najmanje 2 litre tekućine dnevno uz obaveznu redukciju tjelesne težine sa smanjenim unosom masti životinjskog porijekla u prehrani, uz smanjenje unosa soli u prehrani te provođenje umjerenih tjelesnih aktivnosti. Nefrološka kontrola je preporučena za 4 – 6 mjeseci sa kontrolnim laboratorijskim nalazima i dnevnikom samokontrole krvnog tlaka uz obaveznu dalju kontrolu dijabetologa.

4. ZAKLJUČAK

Laktacidoza kao moguća komplikacija uporabe metformina predstavlja relativno rijetko stanje koje sa sobom nosi visok mortalitet. Metformin je lijek prvog izbora u liječenju šećerne bolesti. Šećerna bolest kod osoba udružena s ostalim komorbiditetima, a osobito unazad nekoliko godina pojavom bolesti COVID-19 predstavlja čimbenik visokog rizika za razvoj najtežih komplikacija (akutno bubrežno oštećenje, laktacidoza, sepsa, razvoj akutnog respiratornog distres sindroma i drugih) kod oboljenja od COVID-19. Također je povećan i broj pacijenata koji se liječe u jedinicama intenzivne skrbi kao posljedica komplikacija COVID-19 bolesti. Iako se prema studijama uporaba metformina povezuje s povoljnim ishodima u COVID-19 bolesti koja nije teške kliničke slike, zbog rizika od razvoja akutnog bubrežnog oštećenja, hipoksemije, acidoze te kardiovaskularnih komplikacija, potrebno je razmotriti ukidanje metformina, osobito kod težih oblika COVID-19 bolesti.

Rana dijagnostika i pristup liječenju akutnog bubrežnog oštećenja uzrokovanog bolesti COVID-19 u bolesnika sa šećernom bolesti je od vitalnog značaja u sprječavanju razvoja komplikacija te razvoja kronične bubrežne bolesti i povećanog mortaliteta. Bubrežno nadomjesno liječenje je ključno i predstavlja metodu prvog izbora u liječenju i brzom ispravljanju metforminske laktacidoze uz potporu konzervativnog i suportivnog liječenja.

Budući da je COVID-19 otkriven prije nekoliko godina, potrebna su dodatna istraživanja za bolje razumijevanje akutnog bubrežnog oštećenja udruženog s laktacidozom kod COVID-19 bolesti.

U ovom prikazu slučaja se prezentira pacijentica s akutnom bubrežnom ozljedom, šećernom bolesti, laktacidozom uvjetovanom primjenom metformina s COVID-19 bolesti te enterokolitisom uzrokovanim *Clostridium difficile*. Prikazana je klinička slika, dijagnostički postupci i način uspješnog liječenja akutne bubrežne ozljede uzrokovane metforminskom laktacidozom udruženom s COVID-19 bolesti. Također je opisana moguća životno ugrožavajuća komplikacija COVID-19 bolesti (plućna embolija) u razdoblju poslije COVID-19, a koja je adekvatnim zbrinjavanjem i liječenjem dovela do potpunog oporavka stanja pacijentice. Opisano je i razdoblje praćenja pacijentice nakon godinu dana s vrlo dobrim kontrolnim nalazima i kliničkim stanjem, bez znakova pogoršanja bubrežne funkcije i bez metaboličko-elektrolitskog disbalansa.

Zaključno se može reći da je brzim pristupom nadomjesnom bubrežnom liječenju, kod akutnog bubrežnog oštećenja udruženog s COVID-19 bolesti i metaboličkim poremećajem s

razvojem laktacidoze uslijed metforminske uporabe, potrebno pristupiti bez odlaganja u cilju smanjenja razvoja komplikacija i mortaliteta. Ovaj prikaz slučaja opisuje da se i unatoč tehničkim manjkavostima, dobrom organizacijom u izvanrednim uvjetima rada mogu se postići uspješni rezultati liječenja, kao i adekvatno zbrinjavanje i liječenje mogućih komplikacija.

5. LITERATURA

1. Kes P. i sur. Akutno oštećenje bubrega. Zagreb: Medicinska naklada; 2019.
2. KDIGO. Akutna ozljeda bubrega (AKI). 2012. Dostupno na: <https://kdigo.org/guidelines/acute-kidney-injury/> (20.05.2022.)
3. Weiner E.D., Gilbert J.S. National Kidney Foundation's Primer on Kidney Diseases, 7th Edition. Elsevier; 2018.
4. Krmoptić-Nemanić J., Marušić A. Anatomija čovjeka. Zagreb: Medicinska naklada; 2007.
5. Aumuller G., Aust G., Engele J., Kirsch J. i sur. Anatomija Duale Reihe, 3. prerađeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2018
6. Junquiera L.C., Carneiro J. Osnove histologije-udžbenik i atlas. Zagreb: Školska knjiga; 2005.
7. https://sr.wikipedia.org/wiki/Embriologija_bubrega_i_mokra%C4%87nog_sistema (20.05.2022.)
8. Arthur C. Guyton, John E. Hall: *Medicinska fiziologija*, 13. izdanje, Medicinska naklada, Godina izdanja, 2017.
9. Mehta RL, Chertow GM. Acute renal failure definitions and classification: time for change? *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003;8:2178-87. (27.05.2022.)
10. Kellum JA., Bellomo R., Ronco C. Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI): methodology. *Int J Artif Organs.* 2008;2:90-93.
11. RIFLE Criteria and AKIN Classification Chris Nickson (27.05.2022.)
12. Makris K., Spanou L. Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes. *Clin Biochem Rev.* 2016;2:85-98. (29.05.2022.)
13. Lameire NH., Bagga A., Cruz D, i sur. Acute kidney injury: an increasing global concern. *Lancet.* 2013;9887:170-9. (29.05.2022.)
14. Case J., Khan S., Khalid R., Khan A. Epidemiology of acute kidney injury in the intensive care unit. *Crit Care Res Pract.* 2013;2013:1-9. (29.05.2022.)
15. Johnson F., Phillips D., Talabani B., Wonnacott A., Meran S., Phillips AO. The impact of acute kidney injury in diabetes mellitus. *Nephrology (Carlton).* 2016;6:506-11. (29.05.2022.)
16. Coca SG. Acute kidney injury in elderly persons. *Am J Kidney Dis.* 2010;1:122-31.

17. Rahman M., Shad F., Smith MC. Acute kidney injury: a guide to diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2012;7:631-639. (29.05.2022.)
18. Gamulin S., Marušić M., Kovač Z. *Patofiziologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
19. Vrhovac B., Jakšić B., Reiner T., Vucelić B. *Interna medicina*. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008.
20. Basile D.P., Anderson D.M., Sutton T. A. Pathophysiology of Acute Kidney Injury. *Compr Physiol*. 2012;2: 1303-1353. [Online]. Dostupno na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cphy.c110041> (20.5.2022.)
21. MSD priručnik dijagnostike i terapije, drugo hrvatsko izdanje. Split: Placebo d.o.o.; 2010.
22. Galešić K. i sur. *Bolesti glomerula, primarne i sekundarne*, Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
23. Sutton TA, Fisher CJ, Molitoris BA. Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure. *Kidney Int*. 2002;5:1539-49. (08.06.2022.)
24. Gaut JP, Liapis H. Acute kidney injury pathology and pathophysiology: a retrospective review. *Clin Kidney J*. 2020;2:526-536. (08.06.2022.)
25. Bašić-Jukić N. i sur. *Hemodijaliza*. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.
26. Hrvačević R. *Savremene metode dijalize*. Beograd: Grafolik; 2012. [Online]. Dostupno na: https://intertim.net/content/intertim/savremene_metode_dijalize_2.pdf (20.5.2022.)
27. Davidson s *Principles and Practice of Medicine*, Churchill Livingstone; 22nd edition, 2014.
28. Palevsky PM., O'Connor TZ., Chertow GM., Crowley ST., Zhang JH., Kellum JA. US Department of Veterans Affairs/National Institutes of Health Acute Renal Failure Trial Network. Intensity of renal replacement therapy in acute kidney injury: perspective from within the Acute Renal Failure Trial Network Study. *Crit Care*. 2009;4:310. (09.06.2022.)
29. RENAL Replacement Therapy Study Investigators, Bellomo R, Cass A, Cole Lp sur. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;17:1627-38. (09.06.2022.)
30. Ishani A., Xue JL., Himmelfarb J., i sur. Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly. *J Am Soc Nephrol*. 2009;1:223-8. (10.06.2022.)
31. Lo LJ., Go AS., Chertow GM., i sur. Dialysis-requiring acute renal failure increases the risk of progressive chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2009;8:893-9. (10.06.2022.)

32. Odutayo A., Wong CX., Farkouh M., i sur. AKI and Long-Term Risk for Cardiovascular Events and Mortality. *J Am Soc Nephrol.* 2017;1:377-387. (10.06.2022.)
33. Sawhney S, Mitchell M, Marks A, Fluck N, Black C. Long-term prognosis after acute kidney injury (AKI): what is the role of baseline kidney function and recovery? A systematic review. *BMJ Open.* 2015;1:1-13. (10.06.2022.)
34. Sawhney S, Marks A, Fluck N, Levin A, Prescott G, Black C. Intermediate and Long-term Outcomes of Survivors of Acute Kidney Injury Episodes: A Large Population-Based Cohort Study. *Am J Kidney Dis.* 2017;1:18-28. (10.06.2022.)
35. Sawhney S, Marks A, Fluck N, i sur. Post-discharge kidney function is associated with subsequent ten-year renal progression risk among survivors of acute kidney injury. *Kidney Int.* 2017;2:440-452. (10.06.2022.)
36. Triverio PA, Martin PY, Romand J, Pugin J, Perneger T, Saudan P. Long-term prognosis after acute kidney injury requiring renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;7:2186-9. (10.06.2022.)
37. Ahmadian E., Abediazar S., Ardalan M. i sur. COVID-19 and kidney injury: Pathophysiology and molecular mechanisms. *Rev Med Virol.* 2021;31(3). [Online]. Dostupno na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/rmv.2176> (20.5.2022.)
38. Glowacka M., Lipka S., Mlynarska E., Franczyk B., Rysz J. Acute Kidney Injury in COVID-19. *Int J Mol Sci.* 2021;22(15). [Online]. Dostupno na: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/15/8081> (23.5.2022.)
39. Sabaghian T., Omi T., Mirsaeidi M. i sur. COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Systematic Review. *Frontiers in Medicine.* 2022;9:1-9. [Online]. Dostupno na: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2022.705908/full> (23.5.2022.)
40. Tarragón B., Valdenebro M., Serrano ML i sur. Acute kidney failure in patients admitted due to COVID-19. *Nefrologia (Engl Ed).* 2021;1:34-40. (31.05.2022.)
41. Hirsch JS., Ng JH., Ross DW., i sur. Northwell COVID-19 Research Consortium; Northwell Nephrology COVID-19 Research Consortium. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int.* 2020;1:209-218. (31.05.2022.)
42. Pei G., Zhang Z., Peng J., i sur. Renal Involvement and Early Prognosis in Patients with COVID-19 Pneumonia. *J Am Soc Nephrol.* 2020;6:1157-1165. (31.05.2022.)
43. Gupta, A., Madhavan, M.V., Sehgal, K. i sur. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* 2020;7:1017–1032 (31.05.2022.)

44. Fisher M., Neugarten, J., Bellin, i sur. AKI in Hospitalized Patients with and without COVID-19: A Comparison Study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2020;9:2145–2157. (31.05.2022.)
45. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M., i sur. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020;20:2052-2059. (31.05.2022.)
46. Nadim M.K., Forni L.G., Mehta R.Li sur. COVID-19-associated acute kidney injury: Consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. *Nat. Rev. Nephrol.* 2020;12:747-764. (01.06.2022.)
47. Ronco C., Reis T., Husain-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med.* 2020;7:738-742. (03.06.2022.)
48. Thakar CV., Christianson A., Himmelfarb J., Leonard AC. Acute kidney injury episodes and chronic kidney disease risk in diabetes mellitus. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;11:2567-72. (12.06.2022.)
49. Salpeter SR., Greyber E., Pasternak GA., Salpeter Posthumous EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;4. (12.06.2022.)
50. DeFronzo R., Fleming GA., Chen K-, Bicsak TA. Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. *Metabolism.* 2016;2:20-9. (12.06.2022.)
51. Graham GG., Punt J., Arora M., i sur. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet.* 2011;2:81-98. (12.06.2022.)
52. Peters N., Jay N., Barraud D., Cravoisy A., Nace L., Bollaert PE., Gibot S. Metformin-associated lactic acidosis in an intensive care unit. *Crit Care.* 2008;6:1-5. (12.06.2022.)
53. Arroyo D., Melero R., Panizo N. i sur. Metformin-Associated Acute Kidney Injury and Lactic Acidosis. *International Journal of Nephrology.* 2011; 2011:1-5. [Online]. Dostupno na: <https://www.hindawi.com/journals/ijn/2011/749653/> (23.5.2022.)
54. Li H., Cheng X., Zhang X. i sur. Metformin Is Associated with Higher Incidence of Acidosis, but Not Mortality, in Individuals with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Science Direct.* 2020;32:537-547. [Online]. Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1550413120304265> (23.5.2022.)
55. Zhu L., She ZG., Cheng X., i sur. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab.* 2020;6:1068-1077. (15.06.2022.)

56. Clifford J.B., Gwilt M. Diabetes, Metformin and the Clinical Course of COVID-19: Outcomes, Mechanisms and Suggestions on the Therapeutic Use of Metformin. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;13:1-13. [Online]. Dostupno na: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2022.784459/full> (23.5.2022.)
57. Bornstein SR., Rubino F., Khunti K., Mingrone G., Hopkins D., Birkenfeld AL., Boehm B., Amiel S. i sur. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;6:546-550. (15.06.2022.)
58. Vordoni A., Theofilis P., Vlachopoulos G., Koukoulaki M., Kalaitzidis RG. Metformin-associated lactic acidosis and acute kidney injury in the era of COVID-19. *Front Biosci*. 2021;13:202–207. [Online]. Dostupno na: <https://www.imrpress.com/journal/FBS/13/2/10.52586/S563> (23.5.2022.)
59. Keller G., Cour M., Hernu R., Illinger J., Robert D., Argaud L. Management of metformin-associated lactic acidosis by continuous renal replacement therapy. *PLoS One*. 2011;6(8). (17.06.2022.)
60. Uchino S., Bellomo R., Morimatsu H., i sur. Discontinuation of continuous renal replacement therapy: a post hoc analysis of a prospective multicenter observational study. *Crit Care Med*. 2009;9:2576-82. (17.06.2022.)
61. Panzer U., Kluge S., Kreymann G., Wolf G. Combination of intermittent haemodialysis and high-volume continuous haemofiltration for the treatment of severe metformin-induced lactic acidosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;8:2157-8. (17.06.2022.)
62. Calello DP., Liu KD., Wiegand TJ., i sur. Extracorporeal Treatment for Metformin Poisoning: Systematic Review and Recommendations from the Extracorporeal Treatments in Poisoning Workgroup. *Critical Care Medicine*. 2015;43:1716–1730. (17.06.2022.)

6. SAŽETAK

Od početka izbijanja epidemije koronavirusa (SARS-COV-2) krajem 2019. godine, kasnije nazvanom infekcijom COVID-19, ona je doživljavana primarno kao respiratorna bolest. Međutim, vrlo brzo je otkriveno da praktično nema organskog sustava koji ova bolest ne zahvaća, pa tako i uzrokuje oštećenje bubrega. Akutno bubrežno oštećenje je učestala komplikacija kod hospitaliziranih pacijenata s COVID-19 infekcijom, osobito kod osoba s pridruženim komorbiditetima kao što su šećerna bolest tipa 2. Kako je metformin jedan od najčešće korištenih oralnih hipoglikemika; lijek prvog izbora i linije; kod tih pacijenata je i povećan rizik za razvoj metaboličke laktacidoze.

Laktacidoza uvjetovana uporabom metformina u terapiji je relativno rijetko zbivanje, no može uzrokovati teške komplikacije osobito kod osoba s bubrežnim oštećenjem. Zbog smanjenog izlučivanja putem urina dolazi do posljedične akumulacije metformina u organizmu te disbalansa u metabolizmu laktata te nastanka metaboličke acidoze. Kao dodatni čimbenik se izdvaja i dehidracija u sklopu ostalih simptoma kao što su proljev i povraćanje koji dodatno doprinose oštećenju bubrežne funkcije.

U ovom prikazu slučaja se opisuje pacijentica s akutnom bubrežnom ozljedom, šećernom bolesti, laktacidozom uvjetovanom primjenom metformina s COVID-19 infekcijom te enterokolitisom uzrokovanim *Clostridium difficile*. Iako je laktacidoza opisana kao rijetka komplikacija uporabe metformina, ista može biti i fatalnog ishoda. Prikazane su i moguće životno ugrožavajuće komplikacije COVID-19 infekcije (plućna embolija) u razdoblju poslije bolesti COVID-19.

Brzim pristupom nadomjesnom bubrežnom liječenju, bez odlaganja, unatoč tehničkim manjkavostima, dobrom organizacijom te požrtvovanošću medicinskog osoblja u izvanrednim uvjetima rada, mogu se postići uspješni rezultati liječenja kao i adekvatnog zbrinjavanja i liječenja mogućih komplikacija.

Ključne riječi: akutna bubrežna ozljeda, nadomjesno bubrežno liječenje, laktacidoza, metformin, šećerna bolest, infekcija COVID-19, plućna embolija, *Clostridium difficile*

7. SUMMARY

Since the beginning of the outbreak of the corona virus epidemic (SARS-COV-2) at the end of 2019, then called COVID-19 infection, it has been seen primarily as a respiratory disease. However, it was quickly discovered that there is practically no organ system that is not affected by this disease, and thus causes kidney damage. Acute renal impairment is a common complication in hospitalized patients with COVID-19 infection, particularly in individuals with associated comorbidities such as type 2 diabetes. How metformin is one of the most commonly used oral hypoglycemics; drug of first choice and line; these patients also have an increased risk of developing metabolic lactic acidosis.

Lactic acidosis due to the use of metformin in therapy is relatively rare, but can cause severe complications, especially in people with renal impairment. Due to reduced urinary excretion, there is a consequent accumulation of metformin in the body and an imbalance in lactate metabolism and the development of metabolic acidosis. An additional factor is dehydration as part of other symptoms such as diarrhea and vomiting, which further contribute to impaired renal function.

This case report describes a patient with acute renal injury, diabetes, lactic acidosis due to metformin with COVID-19 infection, and enterocolitis caused by *Clostridium difficile*. Although lactic acidosis has been described as a rare complication of metformin use, it can be fatal. Possible life-threatening complications of COVID-19 infection (pulmonary embolism) in the post-covid period have also been presented.

With quick access to renal replacement therapy, without delay, despite technical shortcomings, good organization and dedication of medical staff in emergency conditions, successful treatment results can be achieved as well as adequate care and treatment of possible complications.

Key words: acute renal injury, renal replacement therapy, lactic acidosis, metformin, diabetes, COVID-19 infection, pulmonary embolism, *Clostridium difficile*

8. ŽIVOTOPIS

Osobni podaci:

Ime: Neven

Prezime : Bosanac

Mjesto i datum rođenja: Pakrac, 26. travnja 1979. godine

Adresa prebivališta: Čileanska 7, 10090 Zagreb

Mobitel: 099/816-06-16

E-mail: nevenb79@yahoo.com

Obrazovanje:

1985. – 1993. Osnovna škola „Vladimir Nazor“, Daruvar

1993. – 1994. Srednja medicinska škola Bjelovar

1994. – 1997. Srednja medicinska škola „7. april“ Novi Sad – smjer medicinski tehničar

1997. – 2007. Medicinski fakultet, Sveučilišta u Novom Sadu

2008. Diploma nostrificirana 2008. godine u Zagrebu, u Agenciji za znanost i visoko obrazovanje.

2017. – 2018. Poslijediplomski specijalistički studij iz nefrologije

2014. – 2019. Specijalizacija iz nefrologije u KB Dubrava u Zagrebu

Radno iskustvo:

2008. – 2012. liječnik opće prakse u DZ Žabalj – opća praksa i služba hitne medicinske pomoći.

Od studenog 2012. do danas – liječnik sekundarac, potom specijalizant, a od rujna 2019. godine kao specijalist nefrolog u Općoj bolnici Bjelovar

Od veljače 2022. do danas – vanjski suradnik u Poliklinici za internu medicinu i dijalizu – B Braun Avitum u Zagrebu