

Sekundarni hiperparatireoidizam

Dropulja, Antonella

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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:105:713932>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-02**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ SESTRINSTVA**

Antonella Dropulja

Sekundarni hiperparatiroidizam

DIPLOMSKI RAD



ZAGREB, 2022.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ SESTRINSTVA**

Antonella Dropulja

Sekundarni hiperparatireodizam

DIPLOMSKI RAD



ZAGREB, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za unutarnje bolesti, Odjel za transplantaciju bubrega, pod vodstvom doc. dr. sc. Nikolina Bašić Jukić, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

POPIS NAJČEŠĆE KORIŠTENIH KRATICA

SHPT	sekundarni hiperparatireoidizam
KBB	kronična bubrežna bolest
FGF – 23	engl. fibroblast – growth factor
PTH	paratireoidni hormon
GFR	glomerularna filtracija
CaSR	receptor za osjet kalcija
VDR	receptor za vitamin D
TNF	tumor nekrotizirajući faktor

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. KRONIČNA BUBREŽNA BOLEST	3
2.1. Klasifikacija kronične bubrežne bolesti	4
2.2. Liječenje kronične bubrežne bolesti	7
3. PARATIREOIDNE ŽLIJEZDE	8
3.1. Primarni hiperparatireoidizam.....	10
4. RAZVOJ SEKUNDARNOG HIPERPARATIREOIDIZMA	11
4.1. Mehanizam razvoja sekundarnog hiperparatireoidizma	12
4.2. Paratireoidna hiperplazija.....	13
4.3. Vaskularna kalcifikacija	14
5. POSLJEDICE SEKUNDARNOG HIPERPARATIREOIDIZMA	15
5.1. Bolest ubrzane pregradnje kostiju	15
5.2. Bolest usporene pregradnje kostiju	15
5.3. Miješani oblik pregradnje kostiju	16
6. HEMODIJALIZA.....	17
6.1. Povijest hemodijalize	17
6.2. Temeljni principi dijalize	18
6.3. Sustav za hemodijalizu.....	18
6.4. Krvožilni pristup za hemodijalizu	20
6.5. Akutne komplikacije tijekom hemodijalize	22
6.6. Kronične komplikacije hemodijalize.....	22
7. PERITONEALNA DIJALIZA	24
7.1. Povijest peritonealne dijalize	24
7.2. Temelji peritonealne dijalize.....	25
7.3. Pristup peritonealnoj šupljini.....	26
7.4. Modaliteti peritonealne dijalize.....	27
7.5. Komplikacije peritonealne dijalize	28

8.	LIJEČENJE I PREVENCIJA SEKUNDARNOG HIPERPARATIREOIDIZMA	31
8.1.	Vezači fosfora	31
8.2.	Vitamin D.....	33
8.3.	Kalcimimetici	35
8.4.	Ostali lijekovi	36
8.5.	Paratireoidektomija	36
8.6.	Prehrana bolesnika sa sekundarnim hiperparatireoidizmom.....	37
9.	ULOGA MEDICINSKE SESTRE/TEHNIČARA	38
10.	ZAKLJUČAK.....	39
11.	LITERATURA.....	40
12.	ŽIVOTOPIS.....	42
13.	ZAHVALA.....	44

SAŽETAK

Sekundarni hiperparatireoidizam (SHPT) je izazov s kojim se često susrećemo u liječenju bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću (KBB). Poremećena regulacija paratireodnog hormona, vitamina D i receptora za osjet kalcija predstavljaju kritične korake koji dovode do abnormalnosti u metabolizmu minerala: visok sadržaj fosfata, nizak kalcij i manjak vitamina D. Posljedica je hiperplazija paratireodnih žlijezda uz razvoj vaskularnih kalcifikacija.

Nove studije su utvrdile središnju ulogu faktora rasta fibroblasta 23 (FGF-23) u regulaciji homeostaze fosfata i vitamina D. Koncentracija FGF-23 raste u kroničnoj bubrežnoj bolesti i pridonosi razvoju hiperparatireoidizma.

Postizanje trenutačnih ciljeva za ključne mineralne parametre u upravljanju SHPT-om postavljenim smjernicama za poboljšanje globalnih ishoda bolesti bubrega (KDIGO) može biti izazovno.

Ako se loše kontrolira, SHPT napreduje i može dovesti do bolesti kostiju, kalcifikacija mekog tkiva i vaskularnih kalcifikacija, što nepovoljno utječe na mortalitet i morbiditet.

Tradicionalne terapije koje ciljaju na razine vitamina D i fosfora nisu bez nedostataka. Pojava kalcimimetika i bolje razumijevanje prednosti i ograničenja prirodnih i aktivnih spojeva vitamina D poboljšali su mogućnosti liječenja pacijenata sa SHPT. Paratireodoktomija je učinkovita kod prikladnih kandidata otpornih na medicinsku terapiju i standard prema kojima bi se trebali određivati novi pristupi. Buduće strategije mogle bi se usredotočiti na stimulaciju apoptotičke aktivnosti hiperplastičnih paratiroidnih stanica.

Ključne riječi: sekundarni hiperparatireoidizam, kronična bubrežna bolest, KDIGO.

SUMMARY

Secondary hyperparathyroidism (SHPT) is a challenge frequently encountered in the management of patients with chronic kidney disease (CKD). Downregulation of the parathyroid hormone, vitamin D and calcium-sensing receptors represent critical steps that lead to abnormalities in mineral metabolism: high phosphate, low calcium, and vitamin D deficiency. These imbalances result in parathyroid hyperplasia and contribute to vascular calcification.

New studies have established a central role for fibroblast growth factor 23 (FGF-23) in the regulation of phosphate-vitamin D homeostasis. FGF-23 concentration increases in CKD and contributes to SHPT.

Achieving current targets for the key mineral parameters in the management of SHPT set by the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) guidelines can be challenging.

If poorly controlled, SHPT progresses and can lead to bone disease, soft tissue calcification, and vascular calcification, all of which adversely influence morbidity and mortality.

Traditional therapies targeting vitamin D and phosphorous levels are not without drawbacks. The emergence of the calcimimetics and a better understanding of the strengths and limitations of native and active vitamin D compounds have improved the treatment options for patients with SHPT.

Parathyroidectomy is effective in suitable candidates refractory to medical therapy and the standard against which new approaches should be measured. Future strategies may focus on the stimulation of apoptotic activity of hyperplastic parathyroid cells.

Key words: secondary hyperparathyroidism, chronic kidney disease, KDIGO.

1. UVOD

Kronična bubrežna bolest (KBB) je veliki javnozdravstveni problem zbog sve veće potrebe za nadomještanjem bubrežne funkcije dijalizom i transplantacijom. Vrlo je raširena, javlja se u 10 – 13% populacije, ireverzibilna je, progresivna i povezana sa sve većim kardiovaskularnim rizikom. Bolesnici s ovom patologijom ostaju asimptomatski većinu vremena, predstavljajući komplikacije tipične za bubrežnu disfunkciju samo u uznapredovalim stadijima [1].

Kronična bubrežna bolest je definirana poremećajem bubrežne strukture ili funkcije koja traje barem 3 mjeseca i ima posljedice po zdravlje. Još u ranoj fazi bolesti dolazi do poremećaja u homeostazi minerala s teškim posljedicama za organizam. Opadanjem funkcije bubrega te poremećajem u homeostazi hormona stvara se začarani krug koji posljedično dovodi do razvoja sekundarnog hiperparatireoidizma s visokim paratireoidnim hormonom (PTH), hiperfosfatemijom i hipokalcemijom [2].

Sekundarni hiperparatireoidizam (SHPT) je adaptivni i u mnogim slučajevima neispravljiv proces koji se razvija kao odgovor na slabljenje funkcije bubrega, oslabljeno izlučivanje fosfata i u neuspjeh u bioaktivaciji vitamina D. Disregulacija homeostaze kalcija i fosfora dovodi do smanjenog izlučivanja fosfata putem bubrega, povećanog serumskog fosfora, povišene razine faktora rasta fosfatona fibroblasta 23 (FGF-23) i smanjene sinteza razina kalцитriola, aktivnog oblika vitamina D [3].

Te promjene rezultiraju povećanom sintezom i lučenjem paratireoidnog hormona (PTH) i paratireodnom hiperplazijom, pridonoseći razvoju začaranog kruga. Objavljeni su detaljni pregledi potencijalne uloge trajnog povišenja PTH jer djeluje kao uremički toksin, a 1979. Massyr je predložio niz kriterija koje treba zadovoljiti prije utvrđivanja uloge PTH ili bilo kojeg drugog predloženog toksina u genezi uremičke toksičnosti. Ovi kriteriji su uključivali demonstraciju povišenih razina u krvi, odnos između predloženog toksina i uremijskih manifestacija [3].

Cilj liječenja SHPT je održavanje vrijednosti serumskog fosfora i kalcija unutar referentnih vrijednosti, te PTH unutar preporučenog raspona. Liječenje SHPT uključuje tri osnovne mjere: potiskivanje proizvodnje PTH uporabom kalцитriola ili njegovih analoga, smanjenje unosa fosfora uz uporabu vezača fosfora, te uporabu kalcimimetika koji smanjuju lučenje i sintezu PTH. Posljednji način liječenja SHPT uključuje paratireoidektomiju [2].

Čak i sada, 30 godina kasnije, ostaje prilična sumnja u ulogu sekundarnog hiperparatireoidizma i njegovog liječenja u odnosu na bolove u kostima, učestalost prijeloma, funkciju mišića, kardiovaskularne bolesti, spolnu funkciju, hematopoezu, imunološku funkciju, svrbež i kalcifikaciju, sve što može utjecati na duljinu i kvalitetu života [3].

2. KRONIČNA BUBREŽNA BOLEST

Bubrežna bolest se definira kao abnormalnost bubrežne strukture ili funkcije s posljedicama po zdravlje pojedinca. Može se pojaviti naglo te nestati (akutno oštećenje bubrega) ili postati kronična. Kronična bubrežna bolest je opći izraz za heterogene poremećaje koji utječu na strukturu i funkciju bubrega sa varijabilnom kliničkom slikom [4].

Kronična bubrežna bolest klinički je sindrom sekundaran u odnosu na definitivnu promjenu u funkciji i/ili strukturi bubrega, a karakterizirana je svojom ireverzibilnošću te sporim i progresivnim razvojem. Važan aspekt KBB je da patologija predstavlja veći rizik od komplikacija i smrtnosti, osobito kardiovaskularnim [1].

Dijagnoza KBB se postavlja ako odrasla osoba tijekom razdoblja jednakog ili duljeg od tri mjeseca ima, brzinu glomerularne filtracije (GFR) nižu od 60 ml/min/1,73 m² ili GFR veću od 60 ml/min/1,73 m² ali s dokazanim oštećenjem bubrežne strukture. Neki pokazatelji oštećenja bubrežne strukture su albuminurija, promjene u slici bubrega, hematurija/leukociturija, trajni hideroelektrolitički poremećaji, histološke promjene u biopsiji bubrega i prethodna transplantacija bubrega. Albuminurija se definira prisutnošću više od 30 mg albumina u 24-satnom urinu ili više od 30 mg/g albumina u izoliranom uzorku urina prilagođenom kreatininom u mokraći [5].

Glavni uzroci KBB uključuju dijabetes, hipertenziju, kronični glomerulonefritis, kronični pijelonefritis, kroničnu upotrebu protuupalnih lijekova, autoimune bolesti, policističnu bubrežnu bolest, Alportovu bolest, kongenitalne malformacije i dugotrajnu akutnu bubrežnu bolest [1].

Komplikacije KBB-i zahvaćaju sve organske sustave. Zatajenje bubrega dovodi do uobičajenih simptoma uremije. Lakša KBB prepoznata je kao neovisni čimbenik rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti i druga uobičajena stanja koja pogađaju starije osobe, kao što su infekcije i oštećenja tjelesne funkcije i spoznaje [4].

Otkrivanje KBB u ranim stadijima omogućuje da se povezane komplikacije i napredovanje do zatajenja bubrega, odgodi ili čak spriječi odgovarajućim intervencijama [4].

2.1. Klasifikacija kronične bubrežne bolesti

KBB se klasificira prema dva kriterija. Prvi je prema glomerularnoj filtraciji (5 stadija), a drugi je na temelju albuminurije (3 stadija), kao što je pokazano u tablicama navedenima u nastavku [1]:

Stadiji	GFR ml/min/1.73 m ²	Klasifikacija
I	>90	Normalna ili povišena
II	60-89	Lagano smanjena
III A	45-59	Blago do umjereno smanjena
III B	30-44	Umjereno do jako smanjena
IV	15-29	Jako smanjena
V	<15	Zatajenje bubrega

Tablica 1. Klasifikacija kronične bubrežne bolesti prema GFR

Stopa glomerularne filtracije (GFR) pruža izvrsnu mjeru kapaciteta filtriranja bubrega. Nizak ili opadajući GFR dobar je pokazatelj kronične bubrežne bolesti. Budući da je ukupni GFR bubrega jednak zbroju stopa filtracije u svakom od funkcionalnih nefrona, ukupni GFR može se koristiti kao indeks funkcionalne bubrežne mase. Smanjenje u GFR-u prethodi zatajenju bubrega u svim oblicima progresivne bolesti bubrega. Razina GFR snažan je prediktor vremena do početka zatajenja bubrega, kao i rizika od komplikacija kronične bubrežne bolesti [5].

Kategorija	24-satna albuminurija mg/24h	A/C omjer mg/g	Klasifikacija
A1	<30	<30	Normalna do diskretna
A2	30-300	30-300	Umjerena
A3	>300	>300	Teška

Tablica 2. Klasifikacija kronične bubrežne bolesti prema albuminuriji

Identifikacija perzistentne proteinurije ili albuminurije u bolesnika svih dobnih skupina važna je pri razmatranju dijagnoze, prognoze, i terapijskih mogućnosti. Relativna lakoća kojom se proteinurija može procijeniti i pratiti omogućuje kliničarima da identificiraju pojedince s potpuno asimptomatskim oblicima progresivne bolesti bubrega tijekom ranih stadija bolesti. Takvi pacijenti mogu imati koristi od naknadnih promjena u liječenju koje sprječavaju dodatne probleme s bubrezima [5].

Uzrok KBB-i tradicionalno se utvrđuje na temelju prisutnosti ili odsutnosti temeljnih sistemskih bolesti i lokacije poznatih ili pretpostavljenih patoloških anatomskih abnormalnosti. Razlika između sistemskih bolesti koje zahvaćaju bubreg i primarnih bolesti bubrega temelji se na podrijetlu i lokusu procesa bolesti [4].

Kod primarne bubrežne bolesti proces nastaje i ograničen je na bubreg, dok je kod sistemskih bolesti bubreg samo jedna žrtva specifičnog procesa, npr. šećerne bolesti. Određene genetske bolesti prelaze ovu granicu zahvaćajući različita tkiva, npr. policistična bolest bubrega kod odraslih. Lokalizacija patoloških anatomskih nalaza temelji se na veličini proteinurije, nalazima pretrage sedimenta urina, slikanju i bubrežnoj patologiji [4].

	Primjeri sustavnih bolesti koje zahvaćaju bubrege	Primjeri primarnih bubrežnih bolesti (odsustvo sistavne bolesti koje utječu na bubrege)
Glomerularne bolesti	diabetes, sustavne autoimune bolesti, sustavne infekcije, droge, neoplazije (uključujući amiloidozu)	difuzni, žarišni ili brzo progresivni glomerulonefritis; žarisna i segmentalna glomeruloskleroza, membranska nefropatija, bolest minimalnih promjena
Tubulointersticijske bolesti	sustavne infekcije, autoimune bolesti, sarkoidoza, droge, okolišni toksini (olovo, aristolohinska kiselina), neoplazija (mijelom)	infekcije mokraćnog sustava, kamenci, opstrukcije
Vaskularne bolesti	ateroskleroza, hipertenzija, ishemija, trombotska mikroangiopatija, sistemska skleroza	bubrežni ograničeni vaskulitis povezan s antineutrofilnim citoplazmatskim antitijelom (ANCA), fibromuskularna displazija
Cistične i kongenitalne bolesti	policistična bolest bubrega, Alport sindrom, Fabrijeva bolest	Bubrežna displazija, medularna cistična bolest, podocitopatije

Tablica 3. Klasifikacija kronične bubrežne bolesti na temelju prisutnosti ili odsutnosti sistemske bolesti i lokacije patoloških anatomskih nalaza unutar bubrega

Postoje velike geografske razlike u uzrocima bolesti bubrega. U razvijenim zemljama hipertenzija i dijabetes najčešći su uzroci kronične bubrežne bolesti, osobito u starijih osoba. U populaciji s visokom prevalencijom dijabetesa i hipertenzije može biti teško razlikovati kroničnu bubrežnu bolest zbog hipertenzije i dijabetesa od kronične bubrežne bolesti uzrokovane drugim poremećajima [4].

2.2. Liječenje kronične bubrežne bolesti

Briga za oboljele od KBB uključuje [1]:

- usporavanje progresije KBB;
- liječenje komplikacija povezanih s patologijom kao što su anemija, mineralni i koštani poremećaji, hidroelektrolitički poremećaji, metabolička acidoza i kardiovaskularne bolesti;
- priprema bolesnika za bubrežnu nadomjesnu terapiju;
- uspostaviti rutinu imunizacije, posebice protiv Hepatitisa B [1].

Važno je istaknuti da je u svim razinama liječenja nužan multidisciplinarni tim, posebice nutricionizma, njege, psihologije i socijalne pomoći [1].

Procjena progresije KBB temelji se na procjeni tri aspekta: opadanja bubrežne funkcije u bolesnika koji su praćeni na longitudinalan način usporedivim metodama; pojava zatajenja bubrega; simptomi ili komplikacije smanjenja bubrežne funkcije i razvoja ili pogoršanja proteinurije, osobito kod dijabetičke nefropatije [1].

Općenito, strategije koje se koriste za smanjenje progresije KBB-i su [1]:

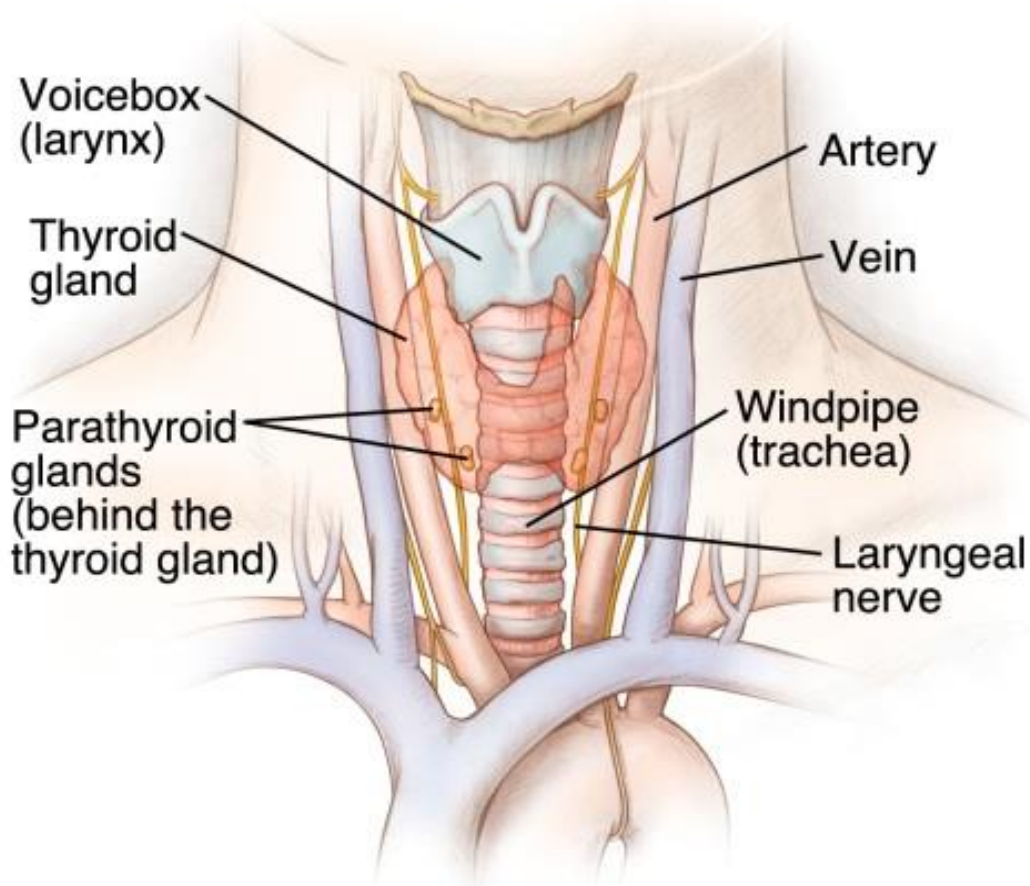
- primjena inhibitora angiotenzin - konvertirajućeg enzima ili blokatora angiotenzinskih receptora za bolesnike s proteinurijom iznad 500mg/24 sata;
- postići ciljani krvni tlak ispod 130/80 mmHg;
- postići razine glikoliziranog hemoglobina niže od 7% za dijabetičare;
- ograničenje bjelančevina, naznačeno i vođeno od strane nutricionista;
- korekcija metaboličke acidoze;
- stimulacija za prestanak pušenja [1].

Osim toga, bitno je procijeniti prisutnost čimbenika egzacerbacije kronične bubrežne bolesti, kao što su manjak volumena, uporaba nefrotoksičnih tvari kao što je kontrast s jodom, antibiotici, nesteroidni protuupalni lijekovi i opstrukcija urinarnog trakta [1].

3. PARATIREOIDNE ŽLIJEZDE

Paratireoidne žlijezde razvijaju se kao epitelna zadebljanja dorzalnog endoderma treće i četvrte granalne vrećice oko petog tjedna intrauterinog života i histološki su vidljive tek nakon 14 tjedana. Četvrta vrećica daje gornje paratireoidne žlijezde, dok donje paratireoidne žlijezde potječu iz treće granalne vrećice. Do kraja njihove migracije, otprilike 80% gornjih paratireoidnih žlijezda nalazi se u blizini stražnjeg ruba štitnjače na spoju gornjeg i središnjeg dijela svakog režnja štitnjače [6].

Normalni anatomski položaj inferiornih paratireoidnih žlijezda je varijabilniji od položaja njihovih gornjih parnjaka. Tijekom embriogeneze i intrauterinog razvoja, donje paratireoidne žlijezde putuju kaudalno u vratu i zaustavljaju se 1cm od sjecišta donje donje tireoidne arterije i rekurentnog laringealnog živca [6].



Slika 1. Položaj paratireoidnih žlijezda;

preuzeto sa: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/the-parathyroid-glands>

Paratireodne žlijezde proizvode PTH koji ima ključnu ulogu u regulaciji razine kalcija u krvi. Točna razina kalcija važna je u ljudskom tijelu, jer male promjene mogu uzrokovati probleme s mišićima i živcima [7].

Paratireodni hormon stimulira sljedeće funkcije:

- izlučivanje kalcija iz kosti u krvotok;
- apsorpcija kalcija iz hrane u crijevima;
- očuvanje kalcija u bubrezima;
- Stimulira stanice u bubrezima da transformiraju slabije oblike vitamina D u oblik koji je najjači u apsorpciji kalcija iz crijeva [7].

Abnormalnosti paratireoidnih žlijezda najčešći su uzroci hiperkalcemije. Spekter paratireoidnih proliferativnih poremećaja uključuje paratireoidnu hiperplaziju, paratireoidni adenom, atipični paratireoidni adenom i paratireoidni karcinom [6].

Normalne paratireoidne žlijezde su male, s ukupnim dimenzijama koje su obično u prosjeku $5 \times 3 \times 1$ mm i teže manje od 50 mg, što predstavlja izazov za radiološko otkrivanje [6].

Paratireoidni proliferativni poremećaji rezultiraju povećanjem jedne ili nekoliko žlijezda, povećavajući vjerojatnost otkrivanja lezija. Glavna svrha obrade pacijenata s hiperparatireoidizmom je identificirati one koji su prikladni za minimalno invazivnu operaciju točnim identificiranjem položaja povećane žlijezde ili žlijezda [8].

Hiperplazija paratireoidne žlijezde definira se kao apsolutno povećanje mase parenhimskih stanica koje nastaje proliferacijom glavnih stanica, onkocita i prijelaznih onkocita u više paratireoidnih žlijezda [9]. U više od 50% slučajeva, povećanje žlijezda je simetrično. Kada je asimetrično, razlika između hiperplazije i adenoma može biti izazovna samo prema standardnim morfološkim kriterijima. Hiperparatireoidizam se dijeli na primarni, sekundarni i tercijarni [6].

3.1. Primarni hiperparatireoidizam

Primarni hiperparatireoidizam je u 80 – 85% slučajeva uzrokovan paratireoidnim adenomom, u 15% slučajeva je uzrok primarna paratireoidna hiperplazija, te u <5% slučajeva paratireoidni karcinom [6].

Bolesnici s primarnim hiperparatireoidizmom imaju abnormalnu regulaciju serumske sekrecije paratireoidnog hormona. Karakterizira ga povećana razina kalcija u serumu u sklopu povišene razine paratireoidnog hormona [6].

Klinički, većina pacijenata je asimptomatska ili pokazuje nespecifične simptome kao što su umor, blaga depresija ili kognitivno oštećenje. Simptomatska hiperkalcemija javlja se kod dugotrajnih povišenih razina paratireoidnog hormona. U tim slučajevima, pacijenti mogu imati čitav niz povezanih komorbiditeta, od iscrpljujućih bubrežnih poremećaja (uključujući nefrolitijazu i bubrežnu insuficijenciju) do gastrointestinalnih problema (uključujući mučninu, povraćanje, peptički ulkus i pankreatitis) i skeletnih komplikacija (bol u kostima, sekundarni prijelomi...) [6].

Sekundarni hiperparatireoidizam

Većina paratireoidnih hiperplazija rezultat je sekundarnog hiperparatireoidizma uzrokovanog kroničnom bubrežnom bolešću, malapsorpcijskim sindromom i kroničnim neadekvatnim izlaganjem sunčevoj svjetlosti [6].

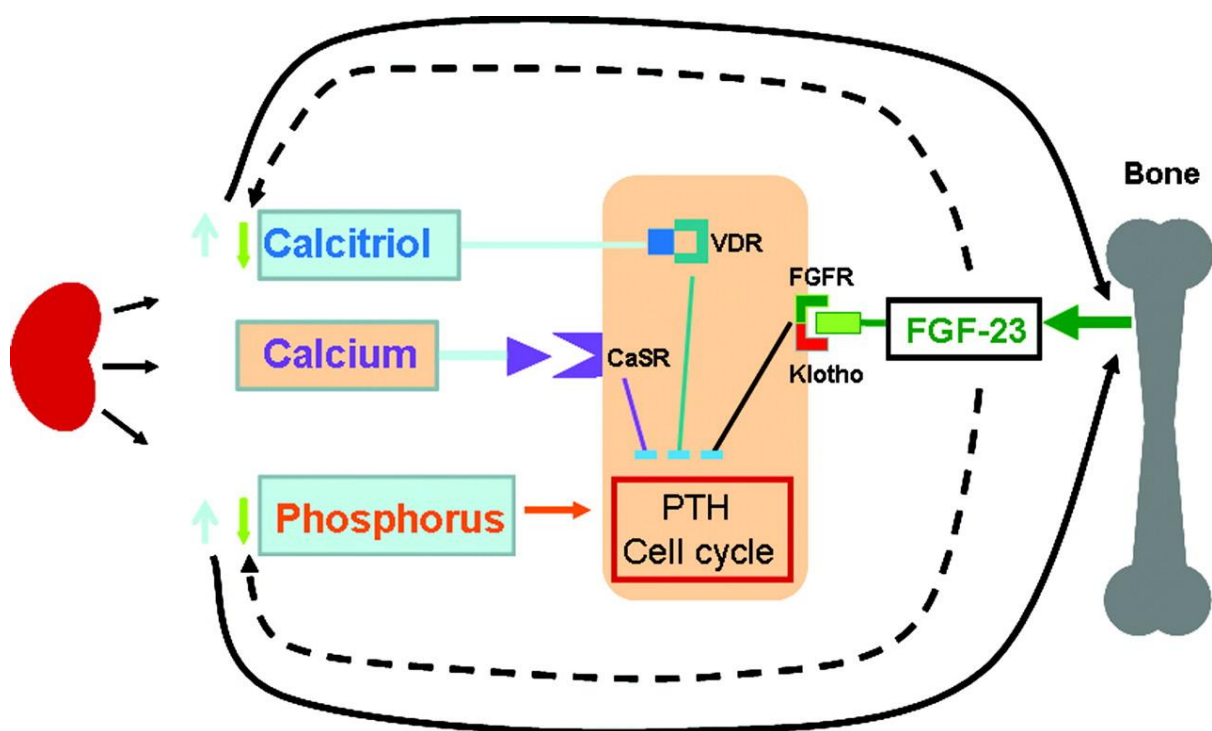
Tercijarni hiperparatireoidizam

Značajan broj bolesnika sa kroničnom bubrežnom bolešću i sekundarnim hiperparatireoidizmom održava povišene razine paratireoidnog hormona nakon transplantacije bubrega. Ovo stanje hiperparatireoze poznato je kao tercijarni hiperparatireoidizam. Bez odgovarajućeg liječenja može dovesti do odbacivanja presađenog bubrega i smanjene stope preživljenja bolesnika [6].

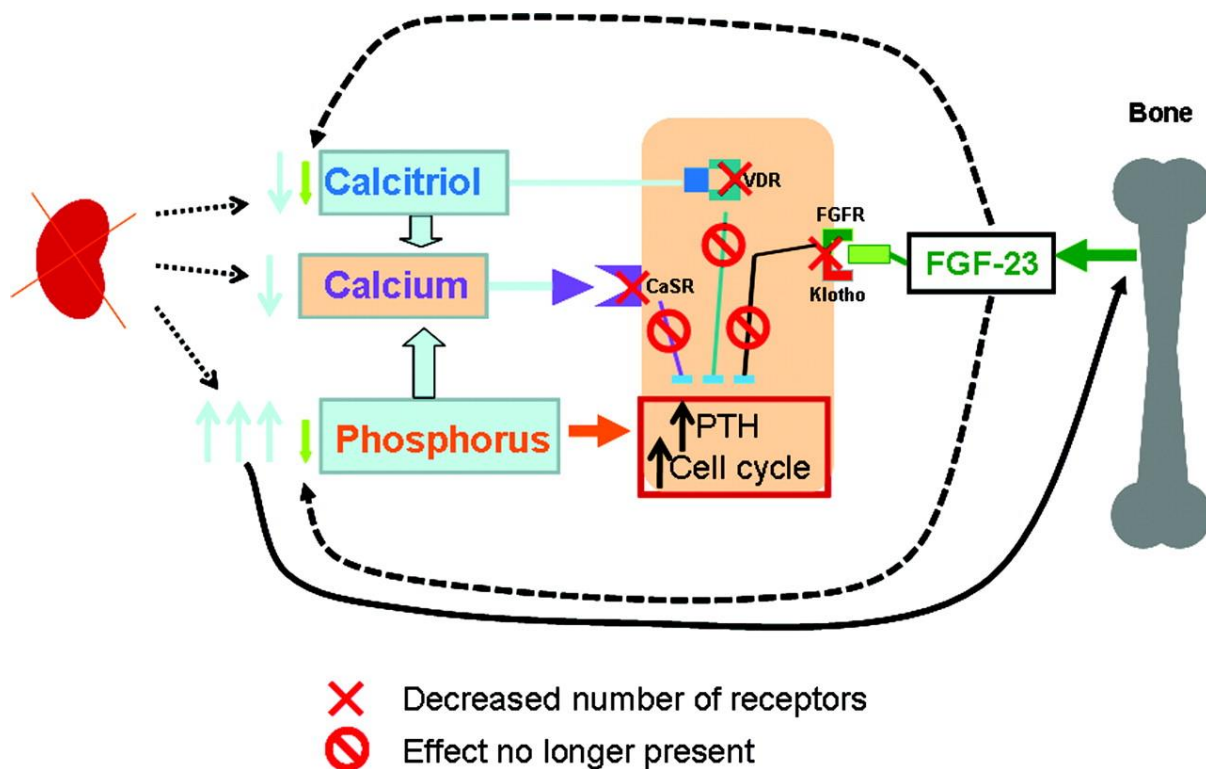
4. RAZVOJ SEKUNDARNOG HIPERPARATIREOIDIZMA

Kontinuirana stimulacija paratireoidnih žlijezda kombinacijom povišene koncentracije izvanstaničnog fosfata, smanjene koncentracije izvanstaničnog ioniziranog kalcija i izrazito smanjenog kalcitriola u serumu dovodi do povećane sinteze i otpuštanja paratireoidnog hormona. U isto vrijeme, povišena ekspresija FGF-23 smanjuje rezidualnu bubrežnu 25(OH)-1 hidroksilazu, što pogoršava učinkoviti nedostatak kalcitriola, djelujući kao dodatni pokretač sekundarnog hiperparatireoidizma [10].

Čak i u ranim fazama razvoja hiperparatireoze, ove promjene su složene varijabilnom nedovoljnom ekspresijom receptora za osjet kalcija (CaSR) i receptora vitamina D (VDR), zbog čega paratireoidne stanice ne mogu prikladno odgovoriti na okolni kalcij i/ili kalcitriol. Posljedično povećanje proliferativne aktivnosti u paratireoidnim žlijezdama na kraju dovodi do paratireoidne hiperplazije [10].



Slika 2. Prikaz normalne funkcije bubrega -> shematski prikaz interakcije različitih faktora regulacije paratireoidnog hormona preuzeto sa: <https://cjasn.asnjournals.org/content/6/4/913.long>



Slika 3. Prikaz bubrežnoj zatajenja -> shematski prikaz interakcije različitih faktora regulacije paratireodnog hormona preuzeto sa: <https://cjasn.asnjournals.org/content/6/4/913.long>

Nedavna istraživanja molekularnih mehanizama, pokazala su da FGF-23 i njegov receptor faktora rasta fibroblasta 1 (FGFR1) imaju važnu ulogu u homeostazi fosfora. FGF-23 je hormon čija je proizvodnja u osteocitima i osteoblastima stimulirana porastom fosfata i kalcetriola [10].

FGF-23 također izravno smanjuje sintezu PTH, dok neizravno povećava sintezu smanjenjem bubrežne proizvodnje kalcetriola. Uočene su korelacije između visokih razina FGF-23 u bolesnika na dijalizi, refraktornog SHPT i smrtnosti [11].

4.1. Mehanizam razvoja sekundarnog hiperparatireoidizma

Bolesnici u ranim fazama KBB obično ne pokazuju nikakve promjene u razinama kalcija i fosfata u serumu, a njihove razine PTH mogu biti samo malo više od referentnih vrijednosti. Nedavna istraživanja pokazuju povećane razine FGF-23 kod ovih pacijenata, što može pomoći u regulaciji serumskih razina fosfata i kalcija [12].

Podražaji za izlučivanje FGF-23 u ranoj KBB-i nisu u potpunosti shvaćeni, a to je trenutno područje aktivnog istraživanja. Čini se da FGF-23 nije akutni postprandijalni regulator fosfaturije u kroničnoj bubrežnoj bolesti, ali neodgovarajuća postprandijalna hipokalcemija može predstavljati dosad neprijavljeni mehanizam sekundarnog hiperparatireoidizma u KBB-i [13].

Istraživanje učinka FGF-23 na funkciju paratireoidnih žlijezda u normalnim i hiperplastičnim paratireoidnim žlijezdama pokazalo je da FGF-23 smanjuje izlučivanje PTH i proliferaciju stanica te povećava ekspresiju CaSR i VDR u normalnim žlijezdama. Nasuprot tome, FGF-23 nije imao učinak na hiperplastične žlijezde [10].

U hiperplastičnim paratireoidnim žlijezdama, ekspresija FGFR1 i Klotho proteina bila je značajno smanjena kod ljudi i pokusnih životinja u usporedbi s normalnim paratireoidnim žlijezdama, pružajući moguće objašnjenje za nedostatak odgovora na FGF-23 kod uremičnih životinja. Dakle, smanjena ekspresija FGFR1 i Klotho proteina onemogućuje kontrolu hiperparatireoidizma pomoću FGF-23 u slučaju zatajenja bubrega [10].

4.2. Paratireoidna hiperplazija

Dugotrajna stimulacija paratireoidnih žlijezda u početku dovodi do difuzne poliklonske hiperplazije nakon koje slijedi monoklonska nodularna hiperplazija. U bolesnika koji primaju kalcimimetike, VDR je reguliran na gore, unatoč činjenici da kalcij može biti na niskim razinama. Stoga se čini vjerojatnim da ako je glavna uloga paratireoidnih stanica podizanje serumskog kalcija na normalne razine, inhibicija kalcitriolom i prevencija hiperparatireoidizma mogući su samo kada je serumski kalcij kontroliran [10].

Nodularna transformacija u uznapredovalom SHPT-u praćena je smanjenjem ekspresije VRD i CaSR te smanjenom osjetljivošću na inhibicijski učinak kalcija i kalcitriola na lučenje PTH. Nastali teški hiperparatireoidizam može uzrokovati hiperkalcemiju i hiperfosfatemiju potaknutu izlučivanjem fosfora i kalcija iz koštanog sustava [10].

4.3. Vaskularne kalcifikacije

Povišene razine kalcija i fosfora povezane su sa sekundarnim hiperparatireoidizmom povezane su s razvojem vaskularnih kalcifikacija, koje su snažno povezane s povećanim morbiditetom i mortalitetom [10].

Koštani proteini kao što su osteopontin, koštani sijaloprotein, kolagen tipa I, osteonektin i alkalna fosfataza također su lokalizirani na mjestima izvanskeletne kalcifikacije. Brojni životinjski modeli vaskularne kalcifikacije, uključujući hiperfosfatemiju uzrokovanom KBB-i, ili one s genetskim modifikacijama ključnih proteina kao što je FGF-23, pomogli su razjasniti složenu patogenezu vaskularne kalcifikacije. Ti modeli su također korišteni za proučavanje preventivnih mjera ili čimbenika koji smanjuju težinu stanja [10].

Dob bolesnika i trajanje dijalize povezani su s povećanim rizikom za razvoj vaskularnih kalcifikacija. Međutim, ne razvijaju svi bolesnici s KBB-om na dijalizi vaskularne kalcifikacije, unatoč tome što su izloženi istim čimbenicima rizika. To upućuje na činjenicu da prirodni zaštitni čimbenici kao što je matrični Gla protein mogu igrati ulogu i mogu objasniti zašto su pogođene samo određene subpopulacije pacijenata s KBB [14].

5. POSLJEDICE SEKUNDARNOG HIPERPARATIREOIDIZMA

Posljedice SHPT-a najviše zahvaćaju koštani sustav, ali i patološke kalcifikacije, kardiovaskularne bolesti perifernih žila kao i povećani morbiditet i mortalitet bolesnika na dijalizi.

SHPT dovodi do bržeg ili sporijeg gubitka koštane mase, a mijenja se i kvaliteta kosti [15].

5.1. Bolest ubrzane pregradnje kostiju

Osnovni poremećaj i mehanizam nastanka bolesti ubrzane pregradnje kostiju nije sasvim razjašnjen, ali dokazi upućuju na retenciju fosfata i posljedičnu hipokalcemiju i smanjenu sintezu kalcitriola [15].

Bolesnici sa SHPT-om mogu imati razine PTH dvadeset do četrdeset puta veće od referentnih vrijednosti. Ubrzana koštana pregradnja je tipična promjena koja se dešava u tom poremećaju. Umnožene koštane stanice (osteoblasti i osteoklasti) i ubrzano odlaganje osteoida su karakteristični za ovaj oblik bolesti. To dovodi do stvaranja grubo vlaknaste kosti, te fibroze koštane srži zbog umnoženog broja fibroblasta [15].

5.2. Bolest usporene pregradnje kostiju

U bolesti usporene pregradnje kostiju spadaju osteomalacija i adinamična koštana bolest [15].

Adinamična koštana bolesti je karakterizirana smanjenim brojem osteoblasta i normalnim ili smanjenim brojem osteoklasta. Mineralizacija kostiju te mjesta nastanka nove kosti jako reducirana. Uzroci su multifaktorijalni, a najčešće se kao uzrok spominje nedostatak vitamina D, visoke vrijednosti serumskih fosfata, metabolička acidoza, povišene vrijednosti cirkulirajućih citokina, snižene vrijednosti estrogena i testosterona, povišene vrijednosti tumor nekrotizirajućeg faktora (TNF) te poremećaj na razini regulacije receptora za PTH. Neki od rizičnih faktora su dijabetes, starija dob, aluminijska i malnutricija, od kojih se malnutricija smatra ključnim čimbenikom za razvoj adinamične koštane bolesti [15].

Inhibicija procesa mineralizacije dovodi do osteomalacije. Nagomilavanje nemineraliziranog osteoida i smanjena izgradnja nove kosti su posljedice

osteomalacije. Uz to je niska celularna aktivnost sa smanjenim brojem ili nestankom osteoblasta i osteoklasta [15].

5.3. Miješani oblik pregradnje kostiju

Kod nekih bolesnika sa kroničnom bubrežnom bolesti se mogu javiti istovremeno histološke karakteristike ubrzane i usporene pregradnje kostiju. Ovaj oblik koštane lezije se susreće u bolesnika sa SHPT-om i intoksikacijom aluminijem [15].

6. HEMODIJALIZA

Izraz hemodijaliza izveden je od riječi “hemo” (grčki haima), što označava krv i “dijaliza” (grčki dialysis), odriješiti iz nečega drugoga. U kliničkom značenju hemodijaliza je postupak s pomoću kojega se iz krvi uremičara uklanjaju razgradni produkti (toksini), elektroliti koji su u suvišku (kalij) i voda, a istodobno dodaju važne supstancije koje manjkaju, a potrebne su organizmu (bikarbonati) [16].

6.1. Povijest hemodijalize

Thomas Graham (1805. – 1869.), pročelnik Katedre za kemiju na Kraljevskom sveučilištu u Londonu, se smatra ocem moderne dijalize. Istraživao je s biljnim pergamentom s pomoću kojeg je pregradio polovinu boce napunjene tekućinom u kojoj su bili otopljeni koloidi i kristaloidi, a zatim je uronio u vodu, što je dovelo do selektivnog propuštanja pergamenta za kristaloide, ali ne i za koloide. Tu je pojavu nazvao „dijaliza“ [16].

Hass iz Giessena u Njemačkoj obavio je 1924. god. prvu hemodijalizu u čovjeka na aparatu koji se sastojao od staklenog cilindra u kojem su bile paralelno postavljene celofanske cijevi kroz koje je tekla krv bolesnika. Kao antikoagulans upotrijebio je hirudin. Hemodijaliza je trajala 15 min, a Hass je zapisao: “Tako se prvi put pokazalo da je u čovjeka moguće s pomoću dijalize pročistiti krv, a da pri tome ne dođe do štetnih posljedica” [16].

1960. god. je u Seattleu otvoren prvi centar za hemodijalizu kroničnih bolesnika, a 1964. god. je otvorena i prva kućna hemodijaliza [16].

Tehnološki napredak u izvedbi aparata za hemodijalizu, aparata za pripremu vode za dijalizu, dijalizatora, unapređenju tehnike dijalize, većoj sigurnosti u izvođenju hemodijalize, uvođenju novih otopina za dijalizu i mogućnosti profiliranja otopina tijekom hemodijalize su temelj za napredak hemodijalize od 1970. god. pa sve do danas. Veliki napredak u liječenju bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega hemodijalizom omogućava takvim bolesnicima dulji i kvalitetniji život [16].

6.2. Temeljni principi dijalize

Pretpostavka da će dvije otopine u kojima se nalaze različite koncentracije određenih supstanci, a koje dijeli propustljiva membrana, teže izjednačavanju koncentracija tih supstanci (preduvjet je da se radi o molekulama male težine koje mogu proći kroz pore u membrani), čine temelj za dijalizu. Difuzija je proces kojim se molekule iz otopine veće koncentracije kreću kroz propustljivu membranu u otopinu manje koncentracije te se temelji na koncentracijskom gradijentu. Na difuziju, osim koncentracijskog gradijenta, utječu i veličina molekula u odnosu na veličinu pore, brzina protoka krvi i dijalizata, građa membrane dijalizatora te nakupljanje bjelančevina na površinu membrane na početku dijalize. Količina supstanci koja će se tijekom dijalize odstraniti iz krvi nije proporcionalna s brzinom protoka krvi [16].

Ultrafiltracija je proces kojim molekule vode, koje su vrlo malene, mogu proći kroz sve vrste propustljive membrane. Pokretački mehanizmi ultrafiltracije su hidrostatski i osmotski tlak -> promjenom hidrostatskog tlaka u krvnom prostoru može se mijenjati količina vode koja se oduzima iz krvi bolesnika (ultrafiltracija). Veličina ultrafiltracije ovisi o transmembranskom tlaku kao i o koeficijentu ultrafiltracije membrane dijalizatora. Sposobnost ultrafiltracije je čimbenik koji dijalizatore dijeli na standardne, visokoučinkovite i visokoprotočne [16].

6.3. Sustav za hemodijalizu

Za hemodijalizu su potrebni: aparat za hemodijalizu, dijalizator (umjetni bubreg), krvne linije, igle za dijalizu (ili centralni venski kateter), koncentrat za dijalizu (acetatna otopina ili kisela i bikarbonatna otopina) i voda (koja je prethodno posebnim postupkom očišćena od suvišnih elektrolita, organskih supstancija, bakterija i njihovih produkata razgradnje). Potrebno je osigurati krvožilni pristup koji će davati od 200 do 400 ml krvi u minuti. Zgrušavanje krvi u izvantjelesnom optoku sprečava se heparinizacijom. Uvjeti u kojima se hemodijaliza radi moraju biti higijenski, a potrošni materijal koji dolazi u kontakt s krvi bolesnika treba biti sterilan, kako bi se spriječila mogućnost nastanka infekcija [16].

Aparat za hemodijalizu omogućava praćenje svih pokazatelja u izvantjelesnom optoku krvi, omogućava miješanje demineralizirane vode i koncentrata za dijalizu u potrebnim omjerima, zagrijava dijalizat na potrebnu temperaturu, a s pomoću sustava senzora osigurava siguran tijek postupka. Sadržava u sebi kompjutorsku bazu

podataka koja prati tijek hemodijalize, upozorava na odstupanja od zadane doze dijalize te automatski ispravlja odstupanja te osigurava kvalitetnu dijalizu [16].

Mjerenje tlaka ispred krve crpke služi za sprečavanje prevelikog isisavanja krvi uz pomoć crpke iz krvne žile bolesnika. A mjerenje u krvnom optoku neposredno iza dijalizatora sprečava vraćanje krvi pod vrlo visokim tlakom u venski dio krvožilnog pristupa [16].

Mjerenje optoka tekućine za dijalizu sprečava izlaganje krvi bolesnika hiperosmolarnoj i hipoosmolarnoj tekućini koja može uzrokovati hiponatremiju, hemolizu i poremećaje u ravnoteži drugih elektrolita [16].

Dijalizator se sastoji od kućišta koje ima četiri otvora. Dva od tih otvora su krvni dijelovi jer komuniciraju s kapilarama dok ostala dva imaju prostor za dijalizat. Kapilare dijalizatora su građene od propustljive membrane. Membrane mogu biti građene od različitih materijala, poput: celuloza (kuprofan), supstituirana celuloza, acetatna skupina (celulozni diacetat ili triacetat) te sintetika (polisulfon, polikarbonat,...). Sposobnosti membrane su određene građom i debljinom, odnosno sposobnošću propuštanja otopina i vode (biokompatibilnost) [16].

Učinkovitost membrane dijalizatora se procjenjuje na temelju sposobnosti odstranjivanja svih važnijih uremijskih toksina i tekućine, pritom ne dovodeći do poremećaja koncentracija aminokiselina i bjelančevina. Membrana dijalizatora ne smije poticati štetne reakcije između krvi i materijala od kojeg je građena. Na temelju toga se procjenjuje biokompatibilnost membrane dijalizatora [16].

Najvažnija podjela membrana za dijalizu je prema propustljivosti. Za standardnu hemodijalizu se rabe niskoprotočne membrane zbog svoje difuzijske sposobnosti. Visokoprotočne membrane su biokompatibilne, omogućavaju prolazak molekulama koje imaju veću molekularnu masu, mogu odstraniti metabolite i uremijske toksine za koje je dokazano da imaju ulogu u nastanku kardiovaskularnih bolesti, bolesti imunosnog sustava itd. te općenito korištenje takvih vrsta membrana povoljno utječe na opće stanje bolesnika te poboljšava kvalitetu života [16].

Najnovija istraživanja su pokazala da uporaba visokoprotočnih sintetičkih ili polusintetičkih membrana kod bolesnika na dijalizi može dovesti do smanjene stope pobolijevanja i smrtnosti te bolničkog liječenja u odnosu na bolesnike koji su dijalizirani

niskoprotlačnim membranama. Uporaba biokompatibilnih visokoprotlačnih membrana omogućuje bolji oporavak te veću stopu preživljenja kod onih bolesnika koji pravodobno započnu liječenje hemodijalizom [16].

Krvne linije za dijalizu moraju biti građene od materijala koji je biokompatibilan, proziran, otporan i koji se može sterilizirati. U Republici Hrvatskoj se upotrebljavaju jednokratni setovi. Krvne linije imaju komorice za hvatanje zraka, sigurnosne hvataljke i dodatke uz pomoć kojih aparat može mjeriti tlakove u sustavu izvantjelesnog optoka, te omogućava bolesniku dobivanje potrebnih infuzija i lijekova [16].

Igle za dijalizu su građene od nehrđajućeg čelika, oštih i pravilnih rubova. Imaju i zaštitnu cjevčicu koja se nakon dijalize povuče preko igle s ciljem sprečavanja nehotičnih ozljeda prilikom rukovanja iglom [16].

Koncentrati za dijalizu nisu sterilni nego imaju strogo određenu količinu bakterija (<2000 CFU/mL) i endotoksina koji mogu biti u dijalizatu. Tu spadaju acetatne otopine, bikarbonatne otopine (koja se sastoji od dvije otopine: otopine elektrolita i bikarbonata) te se može koristiti i bikarbonatni prah [16].

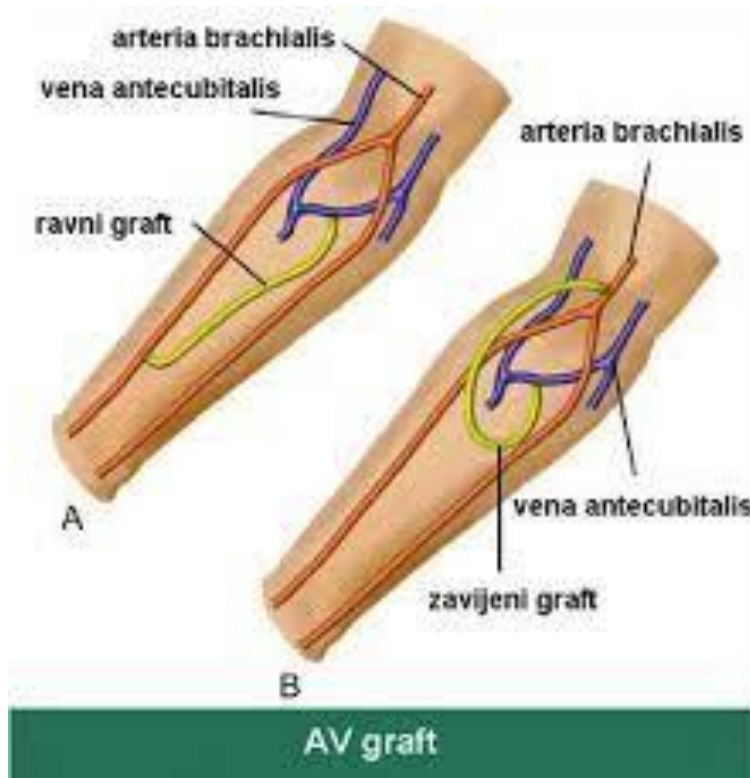
Voda za dijalizu je prethodno očišćena od elektrolita i suvišnih organskih supstancija te se miješa u aparatu za dijalizu s ostalim koncentratima u propisanom omjeru [16].

6.4. Krvožilni pristup za hemodijalizu

Bolesnicima s akutnim oštećenjem bubrega se krvožilni pristup osigurava postavljanjem centralnog venskog katetera u jugularnu, femoralnu ili venu suplaviju. Bolesnicima sa završnim stadijem KBB se osigurava trajni krvožilni pristup u obliku direktne ili indirektno arteriovenske fistule, a kod onih bolesnika kod kojih su iscrpljene druge mogućnosti osiguravanja venskog puta se postavlja centralni venski kateter [16].

Arteriovenska fistula se dijeli na direktnu i indirektnu. Direktna arteriovenska fistula je potkožni spoj između radijalne arterije i cefaličke vene na podlaktici, ali se mogu iskoristiti krve žile koje se nalaze proksimalno od karpalnog tunela ili ispod pregiba lakta. Direktna arteriovenska fistula je najdugovječniji, ali ujedno i najsigurniji put za hemodijalizu. Čak 75% arteriovenskih fistula radi i nakon tri godine uporabe. Indirektna arteriovenska fistula se postavlja kod onih bolesnika kod kojih nije moguće

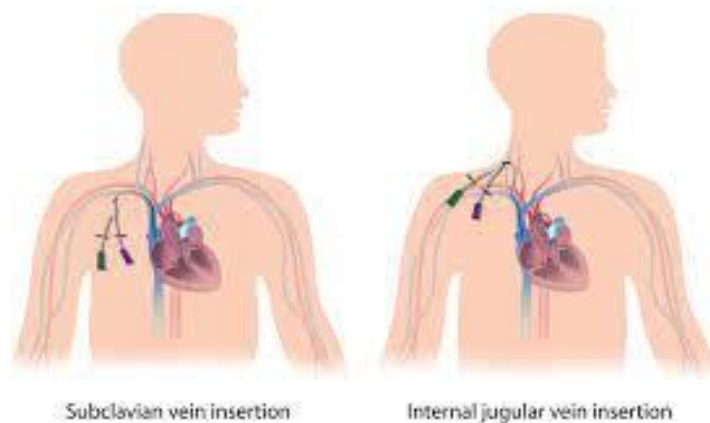
više postaviti direktnu arteriovensku fistulu. Ona je spoj između arterije i vene te se radi od uporabom umjetnog materijala (politetraflueten - EPTFE). Indirektna arteriovenska fistula se radi na podlaktici, nadlaktici i na nozi. Takva vrsta fistule nema trogodišnje preživljenje poput direktne arteriovenske fistule, nego je oko 30% [16].



Slika 4. Prikaz arteriovenske fistule;

preuzeto sa: https://undt.ba/wp-content/uploads/2017/03/brosura_hemodijaliza_web.pdf

Centralni venski kateter se postavlja u venu supklaviju, jugularnu venu ili femoralnu venu. Kod bolesnika s akutnim zatajenjem bubrega služe kao privremeni krvožilni pristup, dok se kod bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega centralni venski kateter postavlja samo u slučaju nemogućnosti postavljanja direktne ili indirektna arteriovenske fistule [16].



Slika 5. Prikaz centralnog venskog katetera;

preuzeto sa: https://undt.ba/wp-content/uploads/2017/03/brosura_hemodijaliza_web.pdf

6.5. Akutne komplikacije tijekom hemodijalize

Najčešće akutne komplikacije tijekom hemodijalize su: hipertenzija, grčevi, mučnina i povraćanje, glavobolja, bol u leđima, svrbež kože, vrućica. Akutne komplikacije se javljaju u oko 20% postupaka hemodijalize bez obzira na značajno uapređenje u postupku hemodijalize u posljednjih 15 godina [16].

Hipotenzija spada u najčešće komplikacije hemodijalize, a javlja se kao posljedica odstranjivanja velike količine vode u odnosu na volumen plazme u cirkulaciji. Može biti i posljedica izostanka vazokonstrikcije i bolesti srca, dok su rijetki uzroci sepsa, zračna embolija i hemoliza [16].

6.6. Kronične komplikacije hemodijalize

Kronična oboljenja koja se javljaju kod bolesnika na hemodijalizi mogu biti posljedica tehnike liječenja liječenja i krvožilnog pristupa. Najčešće su vezana uz uremijski sindrom, njegove komplikacije i pridružene bolesti [16].

Arterijska hipertenzija se nalazi u 60% bolesnika liječenih hemodijalizom i kod 30% bolesnika liječenih kontinuiranom ambulatornom peritonealnom dijalizom. Važan je čimbenik u smrtnosti dijaliziranih bolesnika. Cilj liječenja arterijske hipertenzije je održavanje tlaka ispod 140/90 mmHg što se postiže učestalim ili produženim

hemodijalizama, sniženjem koncentracije natrija u dijalizatu, antihipertenzivima te procjenom „suhe“ tjelesne težine [16].

Anemija nastaje zbog manjka eritropoetina, ometanja eritropoeze uremijskim toksinima, gubitkom krvi tijekom hemodijalize te skraćenim vijekom eritrocita. Brojne su posljedice anemije zbog hipoksije tkiva koja nastaje. Liječenje se provodi eritropoetinom uz nadoknadu željeza [16].

Srčanožilne bolesti se javljaju kod bolesnika liječenih dijalizom po stopi od 7% na godinu. Čak 31% bolesnika ima zatajenje srca [16].

7. PERITONEALNA DIJALIZA

Peritonealna dijaliza je metoda nadomještanja bubrežne funkcije pri kojoj peritoneum, koji oblaže unutrašnjost trbušne šupljine, služi kao membrana kroz koju se uklanjanju razgradni proizvodi ili toksini koji se nakupljaju u organizmu kao rezultat zatajenja bubrežne funkcije [17].

Peritoneum potječe od grčke riječi *peritonaion* što u prijevodu znači obaviti. Smatra se da potječe iz 1550. godine prije nove ere, gdje se prvi put spominje peritonealna šuplja na Ebersovu papirusu [17].

7.1. Povijest peritonealne dijalize

Stephen Hales i Christopher Warrick se smatraju začetnicima koncepta liječenja peritonealnom dijalizom. Georg Ganter na Sveučilištu Wurzburg u Njemačkoj, je 1923. god. učinio prvu peritonealnu dijalizu (PD) uremičnog bolesnika. Bolesnica je imala obostranu opstrukciju uretera zbog karcinoma maternice. Postupak se sastojao od točenja 1,5L fiziološke otopine u trbušnu šupljinu. Bolesnica je ubrzo nakon dijalize preminula, iako je imala kratko doba poboljšanja stanja, ali su njegovu metodu nastavili koristiti uz male preinake. Heusser je dodao glukozu u PD otopinu kako bi poboljšao ultrafiltraciju, a Rhoads je 1938. u tekućinu dodao laktat kako bi ispravio acidozu [17].

Morton Maxwell je postigao da lokani proizvođači otopina za dijalizu proizvedu otopine u steriliziranim staklenim bocama od 1L. Uveo je sustav plastičnih cijevi oblika slova Y koje su spajale dvije boce od 1L i najlonski kateter sa zavijenim vrhom koji je imao brojne otvore. Kateter se postavljao u donji dio peritonealne šupljine i nije više bio podložan presavijanju. Gravitacijom bi se utkalo 2L tekućine u trbušnu šupljinu, koja bi odstajala 1 sat te bi se potom gravitacijom istočila u originalne boce. Ovaj postupak se ponavljao sve do stabilizacije biokemijskih nalaza bolesnika [17].

Temelji peritonealne dijalize su u Hrvatskoj postavljeni u prvoj polovici 1948. god. na Rebru u Zagrebu kada je Laslo Kallai liječio bolesnicu s akutnom ozljedom bubrega, koja je nastala u sepsi, a ispirao je trbušnu šupljinu sterilnom otopinom glukoze preko dvaju katetera uvedenih u trbušnu šupljinu [17].

7.2. Temelji peritonealne dijalize

Peritonealna dijaliza se temelji na prijenosu tvari i vode kroz membranu koja razdvaja dva prostora ispunjena tekućinom. Jedan je prostor krv u peritonealnim kapilarama, dok je drugi prostor peritonealna šupljina koja je u slučaju peritonealne dijalize ispunjena otopinom za dijalizu [17].

Peritonealni dijalizni sustav je prirodna verzija umjetnog kapilarnog bubrega. Za vrijeme zadržavanja peritonealnog dijalizata u trbušnoj šupljini se istodobno događaju tri različita prijenosa tvari i vode. To su difuzija, ultrafiltracija te konvekcija [17].

Difuzija je proces kojim uremijski toksini i kalij prolaze iz krvi kapilara u peritonealnu dijaliznu otopinu niz koncentracijski gradijent. Najintenzivnija je tijekom prvog sata izmjene jer je tada gradijent najviši. Čimbenici koji utječu na difuziju su: površina i propusnost membrane, obilježja otopljenih tvari, koncentracijski gradijent, temperatura dijalizata, protok krvi kroz kapilare, volumen dijalizata te trajanje izmjene [17].

Ultrafiltracija vode se događa zbog hiperosmolarnosti otopine za peritonealnu dijalizu. Otopljene tvari prate kretanje vode kroz membranu. Čimbenici koji utječu na ultrafiltraciju su: površina i propusnost membrane, gradijent tlaka (hidrostatskog, osmotskog te koloidno – osmotskog) [17].

Prijenos konvekcijom je važan za molekule velike molekularne mase jer većina otopljenih tvari ne prolazi u jednakoj mjeri kao voda. Peritoneum pruža veći otpor prolasku otopljenih tvari nego vodi te je zbog toga koncentracija otopljenih tvari u ultrafiltratu manja od njihove koncentracije u plazmi. To je posebice važno u prijenosu natrija. Najvažnija posljedica je hipernatremija i osjećaj žeđi te hipertenzija [17].

Uspješnost peritonealne dijalize uvelike ovisi o peritonealnoj membrani. Infekcija i funkcionalne promjene peritonealne membrane su čimbenici koji određuju uspješnost peritonealne dijalize. Gubitak funkcije membrane se događa u čak 50% bolesnika koji se liječe PD-om, a uključuje progresivnu fibrozu, angiogenezu i vaskularnu degeneraciju koja dovodi do povećanog prijenosa otopljenih tvari i gubitka ultrafiltracije [17].

Otopine koje se koriste za peritonealnu dijalizu moraju biti takve da omogućuju uklanjanje, balansiranje ili infuziju čestica u oba smjera. Sastavni dijelovi otopina za

PD su osmotski agens, pufer i elektroliti otopljeni u vodi, uz mogući dodatak neke komponentne poput inzulina, heparina i sl. [17].

Otopine se dijele na komercijalne, čiji se sastav nije znantno mijenjao od 1950-ih kada ih je u Seattleu rabio Boen, i biokompatibilne, nova generacija otopina koja nema toliko negativnih učinaka poput komercijalnih. One imaju neutralni pH, nisku osmolalnost i koncentraciju glukoze te niski GDP. Smatra se da korištenje biokompatibilnih otopina ne bi dovelo do narušavanja funkcionalnog i anatomskog integriteta peritonealne membrane. [17].

7.3. Pristup peritonealnoj šupljini

Za uspješnost peritonealne dijalize je vrlo bitna ispravna tehnika postavljanja katetera. Mogu ih postavljati nefrolozi, intervencijski radiolozi ili kirurzi. Pri postavljanju se koriste perkutane tehnike, otvoreno kirurško postavljanje i laparoskopija. Laparoskopski se mogu i korigirati pojedine disfunkcije peritonealnih katetera [17].

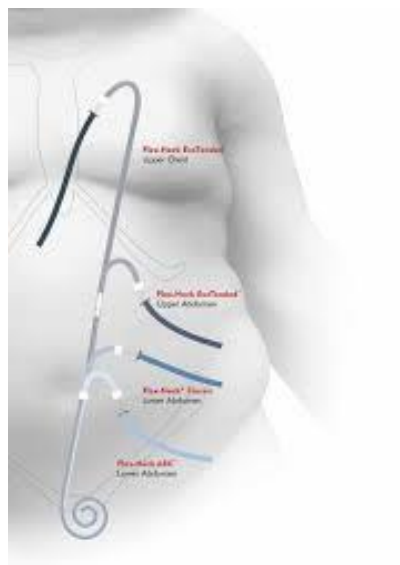
Kateteri koji se koriste za PD su napravljeni od silikona. Duž katetera nalazimo radiološki vidljivu nit kako bi se rentgenom mogao pratiti i kontrolirati položaj. Kateter za peritonealnu dijalizu je načinjen od tri dijela: vanjski (nalazi se izvan tijela i vidljiv nam je), intramuralni (dio koji prolazi kroz trbušnu stijenku) i intraperitonealni (smješten unutar peritonealne šupljine) [17].

Danas se najviše koriste kateteri sa dvije obujmice jer su na taj način učvršćeni na dvije točke. Svaka obujmica ima različitu funkciju. Površinska obujmica je mikrobiološka barijera, dok unutarnja služi za učvršćivanje položaja katetera i sprječava curenje dijalizata. Postoje i kateteri sa jednom obujmicom kod kojih jedna obujmica objedinjuje sve funkcije. Dio između obujmica može biti ravan ili savijen i prema tome razlikujemo ravne i savijene katetere [17].

Postoji više vrsta katetera. Njih biramo ovisno o mjestu izlaza katetera. *Swan-neck* katetere ćemo birati ako želimo da nam izlazno mjesto bude smješteno u donjem abdomenu. Ako želimo da nam izlazno mjesto bude više i lateralnije na trbušnoj stijenci onda birano ravne katetere [17].

Najčešća komplikacija peritonealnih dijaliznih katetera je pomak vrha katetera iz male zdjelice. Zbog toga su osmišljeni različiti izgledi intraperitonealnog segmenta, oni mogu biti ravni ili namotani [17].

Postoje različiti čimbenici koji utječu na izbor tipa katetera, tj. željeno ilazno mjesto. Neki od čimbenika su: građa bolesnika i status trbušne stijenke (prijašnje operacije, stome, infekcije). Izbor katetera ovisi i o tehnici postavljanja, pr. kod laparoskopskog postavljanja najčešće se rabe ravni kateteri. Izbor pojedinog katetera se prilagođava bolesniku i njegovim obilježjima [17].



Slika 6. Prikaz peritonealnog katetera;

preuzeto sa: <https://www.merit.com/products-home/solutions/peritoneal-dialysis-solutions/>

7.4. Modaliteti peritonealne dijalize

Temeljni modaliteti peritonealne dijalize su „kontinuirana ambulantna peritonealna dijaliza (CAPD)“ i „automatizirana peritonealna dijaliza (APD)“. Prije svega, koriste se u liječenju završnog stadija kronične bubrežne bolesti. Izbor određene metode ovisi o kliničkom stadiju bolesnika, ostatnoj bubrežnoj funkciji, higijenskim uvjetima bolesnika, pomoći obitelji i aktivnostima bolesnika [17].

Kontinuirana ambulantna peritonealna dijaliza (CAPD) se temelji na intermitentnom unošenju nove svježe dijalizne otopine u peritonealnu šupljinu u svrhu depuracije krvi i uklanjanja viška zadržane tekućine. Sastoji se od ručnog izvođenja 4-5 dijaliznih izmjena tijekom 24 sata, s pojedinačnim utakanjem u trbušnu šupljinu 1,5-3 litre sterilne dijalizne otopine. Omogućuje učinkovito uklanjanje molekula veće molekularne mase od ureje (pr. fosfor) i vode, primjenom glukoze kao osmotskog agensa, te najmanjih volumena dijalizata i najmanjeg protoka dijalizata [17].

Automatizirana peritonealna dijaliza (APD) se temelji na upotrebi prijenosnog uređaja koji automatski obavlja cjeloukupan ili najveći dio dijaliznog programa dok bolesnik spava. Prednost je što omogućuje bolesniku normalan život tijekom dana te maksimalnu psihosocijalnu i radnu rehabilitaciju. Omogućuje da se lakše dostigne adekvatna doza peritonealne dijalize. Postoje različiti modaliteti APD-a:

- kontinuirana ciklična peritonealna dijaliza (CCPD),
- klasična intermitentna peritonealna dijaliza (IPD),
- noćna intermitentna peritonealna dijaliza (NIPD),
- PD-plus,
- tidal peritonealna dijaliza (TPD) i
- adaptirana automatizirana peritonealna dijaliza (aAPD) [17].

7.5. Komplikacije peritonealne dijalize

Komplikacije peritonealne dijalize se dijele na infektivne, neinfektivne i one koje zahtijevaju kirurško zbrinjavanje.

Infektivne komplikacije peritonealne dijalize su [17]:

- akutni peritonitis – najčešća komplikacija koja ima veliko kliničko značenje zbog mogućnosti gubitka katetera, prekida peritonealne dijalize, razvoja priraslica u trbušnoj šupljini, povećanog gubitka bjelančevina i povećanog pobolijevanja;
- infekcija izlazišta katetera za PD i infekcija tunela – definirana je gnojnim iscjetkom uz eritem okolne kože koji može i izostati;

- sterilni peritonitis – akutna upala potrbušnice bez identificiranog uzročnika [17].

Neinfektivne komplikacije peritonealne dijalize su [17]:

- hipervolemija – vodi povišenju krvnog tlaka i hipertrofiji lijeve klijetke;
- gubitak ultrafiltracijske sposobnosti peritonealne membrane ili nedostatna doza isporučene dijalize
- gastroezofagealni refluks i bol u leđima – povišenje intraabdominalnog tlaka utječe na povećanje vremena koje je potrebno na prolazno opuštanje donjeg sfinktera jednjaka;
- metaboličke komplikacije: hipoalbuminemija, hipertrigliceridemija, hiperglikemija, debljina;
- upala gušterače – mogući je uzrok anatomske prirode: manji je dio peritoneuma u izravnom kontaktu s prednjom stranom gušterače što može podraživati gušteraču i dovesti do upale;
- hematoperitoneum;
- supkapsularna steatoza jetre – rijedak oblik masne jetre koji se pojavljuje isključivo u dijabetičnih CAPD bolesnika koji inzulin primaju intraperitonealno;
- hiloperitoneum – rijedak uzrok zamućenog dijalizata;
- *sleep* apneja – čest sindrom u bolesnika u završnom stadiju kronične bubrežne bolesti;
- kalcifilaksija – ishemijska ulceracija kože i potkožja koja nastaje zbog kalcifikacije malih krvnih žila potkožnoga tkiva; čimbenik rizika je peritonealna dijaliza;
- opstipacija;
- problemi s istokom dijalizata – nekompletan istok utočenog dijalizata koji najčešće nastaje zbog opstipacije, malpozicije peritonealnog katetera itd.;
- bol pri istoku dijalizata – ozbiljna komplikacija te je indikacija za prelazak na tidalnu PD;
- proteinsko – energetska pothranjenost – neovisan je čimbenik rizika smrtnosti [17].

Komplikacije koje zahtijevaju kirurško zbrinjavanje [17]:

- hernije – rizik za razvoj hernije se povećava sa svakom godinom dijalize;
- propuštanje dijalizata – može uzrokovati edem spolovila i/ili abdominalne stijenke, hidrotoraks i perikateteralno propuštanje;
- ekstruzija vanjske obujmice – najčešći uzrok je neadekvatno postavljanje katetera za PD tako da je obujmica ostavljena preblizu izlaznome mjestu na koži;
- perforacija crijeva – rijetko se pojavljuje, češće kod katetera koji se postavljaju uz pomoć stileta -> čimbenici rizika su uporaba imunosupresiva, prisutnost divertikula kolona ili amiloidoze kolona;
- malpozicija katetera za PD – najčešće je mjesto malpozicije gornji desni kvadrant abdomena.

8. LIJEČENJE I PREVENCIJA SEKUNDARNOG HIPERPARATIREOIDIZMA

Učinkovite terapijske intervencije vrlo su poželjne ako se želi smanjiti morbiditet i mortalitet povezanih s nekontroliranim SHPT-om. Međutim, zbog poteškoća povezanih sa snižavanjem PTH uz istovremenu kontrolu serumskih razina kalcija i fosfora, tradicionalne terapije za liječenje SHPT imaju nekoliko ograničenja [18].

Postizanje trenutanih ciljeva postavljenih od strane KDIGO smjernica za ključne mineralne parametre može biti izazovno. Prekidi u terapiji su česti i mogu omogućiti progresiju bolesti [18].

Trenutačne intervencije uključuju modulaciju ravnoteže kalcija i fosfora putem hrane i dijalize, aktivnim spojevima vitamina D kao što su kalcitriol i noviji analozi vitamina D, vezača fosfata i novijih kalcimimetika [10].

Bisfosfonati, ograničavajući visoku stopu resorpcije kosti kod teškog SHPT-a, mogu imati ulogu u liječenju SHPT-a, ali samo kao most ka definitivnijem rješenju za to stanje. Uporaba bisfosfonata ne spada u licencirane indikacije i zbog njihovog sporog uklanjanja iz kosti nose rizik od induciranja bolesti niskog metabolizma kostiju, posebno kod pacijenata koji su u konačnici podvrgnuti paratireoidektomiji. Kirurška intervencija u obliku paratireoidektomije općenito dolazi u obzir samo u slučaju teškog SHPT [10].

8.1. Vezači fosfora

Ciljne vrijednosti koncentracije fosfora u bolesnika s KBB-om su postavljene od strane mnogih nefroloških društava: u bolesnika u 3. do 5. stadiju KBB-a unutar su referentnog raspona, a kod bolesnika na dijalizi se koncentracija fosfora treba smanjiti do gornje granice referentnog raspona [17].

Trajna hiperfosfatemija u određenim slučajevima smanjuje učinkovitost terapije vitaminom D, a postoji korelacija između razine fosfora i smrtnosti povezane sa SHPT-om [10].

Vezači fosfora sprječavaju apsorpciju fosfora u gastrointestinalnom traktu. Vezači fosfata bez kalcija, kao što su sevelamer i lantanov karbonat, smanjuju razinu fosfata u serumu (nisu registrirani u našoj zemlji), ali ne pokazuju povezane učinke na kalcij u serumu i ne smanjuju značajno razine cirkulirajućeg PTH. Najčešće rabljeni

vezač fosfata je bio aluminijev hidroksid koji se u današnje vrijeme rijetko koristi zbog moguće toksičnosti. Može se upotrijebiti ako se uz dijetu i ostale vezače fosfata ne može ispraviti hiperfosfatemija, te se ne smije koristiti duže od 4 tjedna. Nekalcijski vezači fosfora su prvi lijek izbora kod bolesnika na dijalizi [2,10].

Kalcijski vezači su najčešće prvi lijek s kojim se započinje liječenje bolesnika. Preporučena količina unosa kalcija u tih bolesnika je 2000 mg dnevno, a u 1 g kalcijeva karbonata ima 400 mg kalcija, doza lijeka ne bi trebala biti veća od 3 g. Mogu se koristiti vezači fosfata koji su kombinacija kalcij acetata i magnezij subkarbonata. Prednost je povoljan učinak magnezija u prevenciji patoloških kalcifikacija krvnih žila te je znatno manji rizik od hiperkalcemije [17].

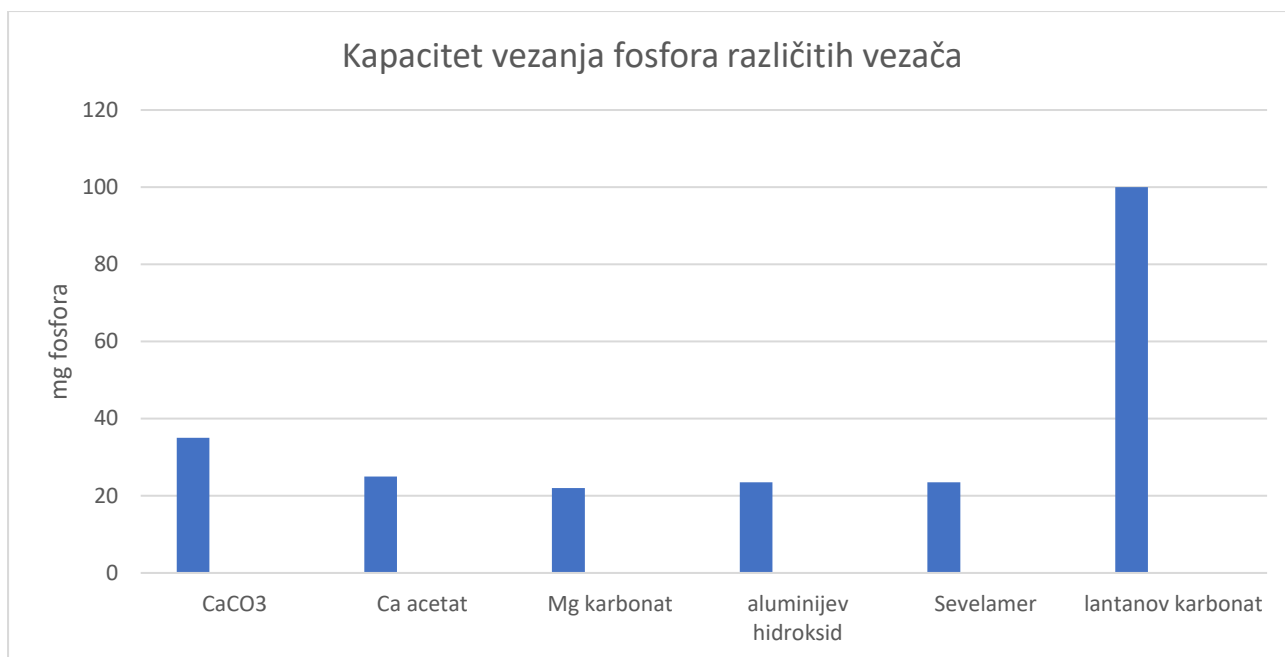
Kalcijski vezači su jedni od najčešće korištenih vezača (npr. kalcijev karbonat). Mogu poboljšati hipokalcemiju, ali mogu također doprinijeti povećanom unosu kalcija (hiperkalcemija), što je rizični faktor za vaskularnu kalcifikaciju i mortalitet [19].

Nekalcijski vezači fosfata su lijek izbora kod bolesnika kod kojih se dijetom i kalcijskim vezačima fosfata nije uspjela ispraviti hiperkalcemija. Indicirani su i kod bolesnika s hiperfosfatemijom i hiperkalcemijom [17].

Vezači na bazi željeza (npr. željezov citrat) mogu poboljšati anemiju, ali mogu rezultirati preopterećenjem željezom i povezanom toksičnošću. Iznimka je sukroferni oksihidroksid (eng. succroferric oxyhydroxide) novij vezač s minimalnom sistemskom apsorpcijom i bez dokaza o nakupljanju željeza. Nema izraženijih nuspojava na gastrointestinalni sustav te je trenutno jedan od najučinkovitijih veziva na tržištu [19].

Veziva ionske izmjene na bazi smole (npr. sevelamer) nemaju sistemsku apsorpciju, mogu sniziti kolesterol i imaju blagotvorne učinke na vaskularnu kalcifikaciju. Međutim, sevelamer može imati štetne gastrointestinalne učinke zbog velikog opterećenja tabletama i veže se za vitamine topive u mastima, čime se smanjuje njegova bioraspodjeljivost [19].

Lantanov karbonat, još jedan nekcalcijski vezač, ima visok afinitet vezanja fosfata, malo opterećenje tabletama i djeluje u širokom rasponu pH vrijednosti bez negativnih učinaka na kosti. Međutim, skup je, može izazvati štetne gastrointestinalne učinke i ima neizvjesne dugoročne učinke na jetru i živčana tkiva zbog sistemske apsorpcije te ga je teško žvakati [19].



Slika 7. Grafički prikaz kapaciteta vezanja fosfora različitih vezača;

izvor: Bašić Jukić N, Rački S i sur. Peritonealna dijaliza. Zagreb: Medicinska naklada;2017.

Kalcijski vezači fosfata se ne bi trebali koristiti u bolesnika s nižim koncentracijama PTH, te bi trebalo prekinuti korištenje takve vrste terapije kod bolesnika s povremenom ili trajnom hiperkalcemijom [2].

Vezači fosfata se uzimaju uz svaki obrok, a njihova doza ovisi o veličini obroka. Kalcijski vezači bi se trebali uzimati odmah nakon obroka, a nekalcijски neposredno prije [2].

Vezači fosfata imaju ograničenu upotrebu kao terapija za uspostavljeni SHPT, iako je hiperfosfatemija važan čimbenik u patogenezi ranog SHPT. To je u skladu s manjim učinkom terapije vezačima fosfata na razvoj i liječenje SHPT. Ne smiju se zanemariti noviji tretmani za kontrolu razine fosfora, posebno kao preventivna mjera tijekom ranog KBB-a [10].

8.2. Vitamin D

Kalcitriol – 1,25-(OH)₂D je aktivan oblik vitamina D. Pojačava apsorpciju kalcija i fosfora u gastrointestinalnom sustavu, inducira sazrijevanje osteoklasta, pospješuje odlaganje kalcija u kost te suprimira PTH. Nedostatak ednogenog kalcitriola u bolesnika s KBB-om rješava se liječenjem kalcitriolom ili njegovim prolijekom,

alfakalcidolom, dokserkalciferolom (ekvivalent vitamina D2 alfa-kalcidolu), 22-oksakalcitriolom ili parakalcitolom [10,17].

Svi ti aktivni spojevi vitamina D aktiviraju VDR, iako neizravno u slučaju alfa-kalcidola i dokserkalciferola. Aktivni steroli vitamina D povećavaju apsorpciju kalcija i fosfora iz crijeva i smanjuju sintezu PTH. Više (farmakološke) doze često dovode do hiperkalcemije i hiperfosfatemije, a obje su povezane s ektopičnom kalcifikacijom [10].

Osovina 1,25(OH)D-VDR ima čitav niz neklasičnih bioloških djelovanja[2].:

- nefroprotektivno djelovanje – smanjenje upale, antiproteinuričko djelovanje, povećana ekspresija nefrina....
- Metabolizam glukoze – povišena sekrecija inzulina, povećana osjetljivost na inulin, povećan transport glukoze u stanicu, povećana ekspresija inzulinskih receptora
- Endotel i kardiovaskularni sustav – kontrola upale, inhibicija proliferacije stanica glatkih mišića, supresija renin-angiotenzin sustava...
- Imunomodulacija limfocita, makrofaga, dendritičkih stanica
- Povećano uništavanje M.tuberculosis, antiproliferativno djelovanje na stanice kože, povoljno djelovanje na diferencijaciju stanica, regulacija apoptoze i antitumorske aktivnosti
- Kontrola mišićnih i neuralnih funkcija [2].

Kod mnogih, iako ne kod svih pacijenata, terapijski raspon za aktivnu upotrebu vitamina D je uzak. Pokazalo se da noviji analozi vitamina D, kao što su dokserkalciferol i parikalciol, smanjuju razinu PTH barem jednako dobro kao kalcitriol [10].

Otpornost na aktivne spojeve vitamina D je izazovna, osobito kod pacijenata sa teškim oblikom SHPT koji je napredovao do nodularnog fenotipa. Predloženi mehanizmi otpornosti su smanjena ekspresija VDR-a u paratiroidnim stanicama ili neuspjeh kalcitriol-VDR kompleksa u interakciji s elementom odgovora vitamina D njegovih ciljnih gena [10].

Ključni pokazatelj uspjeha ili neuspjeha liječenja je veličina paratireodine žlijezde. Spojevi vitamina D općenito dobro kontroliraju SHPT u bolesnika s umjereno povećanim žlijezdama i slabije u bolesnika s povećanim žlijezdama [10].

Neka su istraživanja pokazala da vitamin D ima dvofaznu kardiovaskularnu krivulju „doza-odgovor“, sa sklonošću vaskularnoj kalcifikaciji koja proizlazi ne samo iz viška vitamina D, već i iz nedostatka vitamina D [20].

Niska aktivna izloženost vitaminu D rezultira povećanjem proupalnih citokina, matriksnih metaloproteinaza i smanjenjem zaštitnih faktora endotelnih stanica, dok visoke doze rezultiraju hiperkalcemijom, medijalnom kalcifikacijom, krutošću arterija i hipertrofijom lijeve klijetke. Ovi dokazi, međutim sugeriraju da je odgovarajuća izloženost i prirodnom i aktivnom vitaminu D povezana s općenito korisnim pleiotrofnim učincima, od kojih bi oni na kardiovaskularni sustav mogli biti najvažniji [10].

Za bolesnike sa KBB-om još uvijek nije poznata poželjna razina 25(OH)D u bolesnika, a preporuka je uzimanje 600-1800 IU kolekalciferola dnevno [2].

8.3. Kalcimimetici

Kalcimimetici, poput sinakalceta, su pozitivni alosterički modulatori CaSR. U interakciji s membranskom domenom receptora induciraju konformacijsku promjenu koja pojačava prijenos signala. Ova promjena u konformaciji dovodi do povećane osjetljivosti na na izvanstanični kalcij i posljedično do smanjenja razine cirkulirajućeg PTH [10].

Smatra se da bi održiva, dugoročna učinkovitost kalcimimetika u suzbijanju razine PTH kod pacijenata na dijalizi mogla biti povezana s njihovom aktivnošću kao alosteričnih aktivatora, a ne kao agonista u CaSR. Aktivnost receptora stoga može biti važnije od razine ekspresije receptora. Nadalje, aktivacija CaSR povećava ekspresiju VDR. Stoga dodavanje vitamina D kalciju može prekomjerno potisnuti PTH, s mogućim negativnim posljedicama [10].

Opsežne pretkliničke studije pokazale su da se razvoj i napredovanje paratireodine hiperplazije može inhibirati kalcimimeticima. Sinakalcet inhibira proliferaciju paratireoidnih stanica. Kalcimimetici dosljedno sprečavaju povećanje težine i/ili volumena paratireoidne žlijezde kada se daju ubrzo nakon subtotalne nefrektomije, a taj je učinak reverzibilan nakon prekida liječenja [10].

Rutinska primjena sinakalceta u bolesnika na dijalizi nema značajan utjecaj na smrtnost te ima nejasan učinak na srčano-žilne bolesti, ali može prevenirati paratireoidektomiju i hiperkalcemiju. Smanjuje serumski PTH i kalcij, ali bez značajnijeg utjecaja na fosfor [2,10].

8.4. Ostali lijekovi

- Teriparatid – rekombinantni oblik PTH koji potiče funkciju osteoblasta što rezultira izgradnjom kosti [2].
- Denosumab – humano monoklonalno protutijelo s visokim afinitetom i specifičnošću za humani RANK ligand koji regulira aktivnosti osteoklasta - > povećava mineralnu gustoću kosti i smanjuje rizik prijeloma [2].
- AMG 416 – dugodjelujući peptidni agonist CaSR koji se primjenjuje intravenski. Smanjuje PTH unutar 30 minuta od primjene, a najjače djelovanje ima 24 do 48 sati nakon primjene [2].

8.5. Paratireoidektomija

Paratireoidektomija se razmatra samo u slučajevima kada se farmakološke intervencije pokažu neuspješnima. Kada konzervativna terapija više ne osigurava učinkovitu kontrolu (trajne serumske razine PTH >1000pg/mL povezane s hiperkalcemijom) ili je refraktorna na medikamentoznu terapiju i kada je volumen barem jedne hiperplastične žlijezde >500 mm³, izvodi se paratireoidektomija kod odgovarajućih kandidata [10].

Paratireoidektomija poboljšava SHPT, povećavajući stope preživljavanja i kvalitetu života pacijenata koji se mogu podvrgnuti takvome zahvatu [10].

Međutim, SHPT može se ponovo pojaviti zbog hiperfunkcije paratireoidnog ostatka ili transplantiranog autotransplantiranog paratireoidnog tkiva da bi se izbjegao hipoparatireoidizam. Posljednjih godina kirurgija se poboljšala zahvaljujući napretku minimalni invazivne paratireoidektomije, iako se vode rasprave o metodologijama i kriterijima koji se koriste u ovom postupku [21].

Napredak u kirurškim postupcima doveo je do razvoja endoskopske totalne paratireoidektomije s autotransplantacijom, s preoperativnom ultrazvučnom

lokalizacijom paratireoidnih žlijezda i visokoosjetljivim ^{99m}Tc -sestamibi radionuklidnim skeniranjem [21].

Endoskopska totalna paratireoidektomija s autotransplantacijskom tehnikom ublažava preoperativne simptome, poboljšava ili normalizira razine minerala u većine pacijenata i pokazala se sigurnom za liječenje SHPT-a, nudeći pacijentima kratak boravak u bolnici i nisku stopu recidiva [21].

U današnje vrijeme primjenjujemo tri metode kirurškog liječenja hiperparatireoidizma [17]:

- Suptotalna paratireoidektomija – uklanjanje 3 i $1/2$ žlijezde, $1/2$ žlijezde ostaje *in situ*;
- Totalna paratireoidektomija – uklanjanje svih 4 paratireoidnih žlijezda s autotransplantacijom tkiva žlijezde i,
- Totalna paratireoidektomija bez autotransplantacije tkiva žlijezde [17].

Kod bolesnika sa sekundarnim hiperparatireoidizmom je uspješnost liječenja kod sve tri metode vrlo visoka (od 90% do 100%). Poslijeoperacijski se rizik od recidiva povećava s vremenom, bez obzira na primijenjenu kiruršku tehniku prilikom zahvata [17].

8.6. Prehrana bolesnika sa sekundarnim hiperparatireoidizmom

Zbog napredovanja KBB-a posljedično dolazi i do nakupljanja fosfora u organizmu. Bolesnici bi trebali unositi manje od 700 mg fosfora dnevno, no u svakodnevnom životu je to jako teško [17].

Bolesnici sa sekundarnim hiperparatireoidizmom bi trebali smanjiti unos mliječnih proizvoda, jaja, mesa, ribe, mahunarki, gljiva, suhog i koštunjavog voća, žitarica, kolača, čokolade, a osobito gaziranih pića i konzervirane hrane jer sadržavaju velike količine fosfora [17].

Bitno je izbjeći razvoj proteinsko-energetske pothranjenosti, no to je vrlo teško s obzirom da sve navedene namirnice koje treba izbjegavati su izvori bjelančevina. Stoga je bitno da bolesnik ne zaboravi uzeti vezače fosfora prilikom konzumiranja takve hrane [17].

9. ULOGA MEDICINSKE SESTRE/TEHNIČARA

Medicinska sestra/tehničar ima posebnu ulogu u liječenju bolesnika na dijalizi. Ona sudjeluje kao voditelj resursa za isporuke potrošnog materijala i otopina za PD, opći je savjetnik za sve bolesnikove potrebe poput dijete, rehabilitacije i lijekove. Pruža informacije o javnoj dobrobiti za bolesnike na dijalizi te potiče interakciju između bolesnika i liječnika te otalih članova interdisciplinarnog tima [17].

Krajnji cilj sestrinske skrbi je postizanje samostalnosti bolesnika u provođenju nadomjesnog liječenja uz dobro opće stanje bolesnika te zadovoljavajuću kvalitetu života [17].

Sestrinske intervencije uključuju prijeoperacijsku pripremu bolesnika za uvođenje peritonealnog katetera, sudjelovanje u procesu uvođenja peritonealnog katetera kao sestra instrumentarka ili kao asistent, poslijeoperacijsku skrb za peritonealni kateter, edukacija bolesnika, te podrška bolesniku i obitelji tijekom liječenja [17].

Najvažnija uloga medicinske sestre/tehničara u prevenciji i liječenju SHPT je u edukaciji bolesnika kako bi se osigurala suradljivost s primjenom propisanih vezača fosfora, ali i s programom prehrane kako bi se izbjegli s jedne strane hiperfosfatemija, a s druge strane proteinsko-energetska pothranjenost.

10. ZAKLJUČAK

Sekundarni hiperparatireoidizam je progresivna bolest koja se javlja kao kronična komplikacija u bolesnika s KBB i ima ozbiljne posljedice po zdravlje bolesnika. Ako se loše kontrolira, SHPT napreduje i može dovesti do bolesti kostiju, kalcifikacija mekog tkiva i vaskularnih kalcifikacija, što nepovoljno utječe na morbiditet i mortalitet. Tradicionalne terapije, koje uključuju vitamin D i vezače fosfora nisu bez nedostataka. Pojava kalcimimetika i bolje razumijevanje prednosti i ograničenja prirodnih i aktivnih spojeva vitamina D poboljšali su mogućnosti liječenja pacijenata sa SHPT. Medicinska sestra/tehničar ima bitnu ulogu u liječenju pacijenata na dijalizi te pacijenata sa sekundarnim hiperparatireoidizmom. Najznačajniji su edukacija te podrška tijekom liječenja. Suradnja između svih članova interdisciplinarnog tima koji skrbi o bolesniku može znatno poboljšati kvalitetu života bolesnika te olakšati tijekom liječenja.

11. LITERATURA

1. Ammirati AL. Chronic Kidney Disease. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2020;66Suppl 1(Suppl 1):s03-s09. Published 2020 Jan 13. doi:10.1590/1806-9282.66.S1.3 D
2. Bašić – Jukić N, et al. Smjernice za prevenciju, praćenje i liječenje poremećaja koštano – mineralnog metabolizma u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti. [Internet]. Dostupno na: <https://www.hdndt.org/system/hdndt/files/files/000/000/005/original/Smjernice-CKD-MBD.pdf?1575503688>
3. Slatopolsky E, Brown A, Dusso A. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int Suppl*. 1999;73:S14-S19. doi:10.1046/j.1523-1755.1999.07304.x
4. KDIGO. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3(1):1-150.
5. National Kidney Foundation. K-DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
6. Guilmette J, Sadow PM. Parathyroid Pathology. *Surg Pathol Clin*. 2019;12(4):1007-1019. doi:10.1016/j.path.2019.08.006
7. Hopkinsmedicine.org Dostupno na: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/the-parathyroid-glands>
8. Patel CN, Salahudeen HM, Lansdown M, et al. Clinical utility of ultrasound and ^{99m}Tc sestamibi SPECT/CT for preoperative localization of parathyroid adenoma in patients with primary hyperparathyroidism. *Clin Radiol* 2010;65(4):278–87.
9. MacKenzie-Feder J, Sirrs S, Anderson D, et al. Primary hyperparathyroidism: an overview. *Int J Endocrinol* 2011;2011(1):1–8.
10. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: Pathogenesis, Disease Progression, and Therapeutic Options. *CJASN*. 2011 Apr; 6(4):913-921. doi:10.2215/CJN.06040710
11. Nakanishi S, Kazama JJ, Nii-Kono T, et al. Serum fibroblast growth factor-23 levels predict the future refractory hyperparathyroidism in dialysis

- patients. *Kidney Int.* 2005;67(3):1171-1178. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00184.x
12. Rodriguez M, Felsenfeld AJ. PTH, FGF-23 and early CKD. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(11):3391-3393. doi:10.1093/ndt/gfn438
 13. Isakova, Tamara, et al. "Postprandial mineral metabolism and secondary hyperparathyroidism in early CKD." *Journal of the American Society of Nephrology* 19.3 (2008): 615-623.
 14. Block GA, Raggi P, Bellasi A, Kooienga L, Spiegel DM. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2007;71(5):438-441. doi:10.1038/sj.ki.5002059
 15. Orlić L. Mineralno – koštani poremećaji u kroničnoj bubrežnoj bolesti. *Med. Flum.* 2010;46(4):463-470 Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/file/94538>
 16. Kes P. Hemodijaliza: prošlost i sadašnjost. *Medicus.* 2001;10(2):269-282 Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/clanak/31003>
 17. Bašić Jukić N, Rački S i sur. Peritonealna dijaliza. Zagreb: Medicinska naklada;2017.
 18. Moe SM, Drüeke TB. Management of secondary hyperparathyroidism: the importance and the challenge of controlling parathyroid hormone levels without elevating calcium, phosphorus, and calcium-phosphorus product. *Am J Nephrol.* 2003;23(6):369-379. doi:10.1159/000073945
 19. Rastogi A, Bhatt N, Rossetti S, Beto J. Management of Hyperphosphatemia in End-Stage Renal Disease: A New Paradigm. *J Ren Nutr.* 2021;31(1):21-34. doi:10.1053/j.jrn.2020.02.003
 20. Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R. Vitamin D and vascular calcification. *Curr Opin Lipidol.* 2007;18(1):41-46. doi:10.1097/MOL.0b013e328011c6fc
 21. Sun Y, Cai H, Bai J, Zhao H, Miao Y. Endoscopic total parathyroidectomy and partial parathyroid tissue autotransplantation for patients with secondary hyperparathyroidism: a new surgical approach. *World J Surg.* 2009;33(8):1674-1679. doi:10.1007/s00268-009-0086-3

12. ŽIVOTOPIS

Antonella Dropulja (09.04.1999.)

Osobni podaci

E-adresa: antonella.dropulja9@gmail.com

Broj telefona: 095-824/8122

Adresa: Mostarska 3, Kraljevečki Novaki, 10 360 Sesvete

Obrazovanje

1. *XII gimnazija Zagreb (2013. – 2017.)*
 - <http://gimnazija-dvanaesta-zg.skole.hr/>
2. *Zdravstveno veleučilište Zagreb (2017. – 2020.)*
 - Prvostupnica sestrinstva
 - <https://www.zvu.hr/>
3. *Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu (2020. – 2022.)*
 - Magistra sestrinstva
 - <https://mef.unizg.hr/>

Radno iskustvo

Razni studentski poslovi tijekom studija (prodavačica, rad u skladištu....)

Studentsko obavljanje poslova medicinske sestre:

1. *Dom za starije i nemoćne osobe „Godan“ (3/2020. – 7/2020.)*
 - Briga i zbrinjavanje starijih i nemoćnih osoba.
2. *Dom za starije osobe „Medisal“ (9/2020. – 6/2021.)*
 - Briga i zbrinjavanje starijih i nemoćnih osoba.
3. *Poliklinika Urocentar (6/2021. – 11/2021.)*
 - Rad u poliklinici u području urologije, nefrologije i ginekologije.
4. *KBC Zagreb, Rebro (12/2021. – do sad)*
 - Rad u objedinjenom hitnom bolničkom prijemu KBC-a Zagreb.

Jezične vještine

Materinski jezik: hrvatski jezik

Ostali jezici: talijanski jezik (C2); engleski jezik (B2)

Digitalne, komunikacijske i međuljudske vještine

Odlično korištenje računala u Windows okruženju / Napredno služenje MS Office paketom / Vješto korištenje Internetom / Ljubazna / Pristupačna / Pozitivna i vedra osoba / Strpljivost u radu s ljudima / Motiviranost i predanost radu / Dobro organizirana / Sposobnost brzog učenja i prilagođavanja okolini / Timski rad / Uporna / Točna / Kvalitetno i brzo rješavanje svake situacije

Vozačka dozvola

Vozačka dozvola: B 20/06/2017 – 20/06/2027

13. ZAHVALA

Zahvaljujem mentorici prof. dr. sc. Nikolina Bašić Jukić, dr. med. na svim savjetima, svakoj sugestiji i pruženoj pomoći prilikom pisanja diplomskog rada.

Najviše zahvaljujem svojoj obitelji, tati Predragu, mami Mirjani, sestrama Anni, Karolini i Marti na bezuvjetnoj podršci tijekom studiranja i što mi je omogućila da ostvarim svoje ciljeve i snove.

Također se zahvaljujem svim prijateljicama, Luciji, Ani, Kiki, Ani, Ivani, Lauri, Ivani, Mateji, Ilijani, Željani i ostalim prijateljima, i dečku Luki što su mi ispunili studentske dane najljepšim uspomnama i bili uz mene tijekom studija.