

# Akutne komplikacije hemodijalize

---

**Banić, Marko**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2019**

*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:105:096682>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-02-06**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Marko Banić**

**Akutne komplikacije hemodijalize**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2019.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Marko Banić**

**Akutne komplikacije hemodijalize**

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2019.**

Ovaj diplomski rad je izrađen u Zavodu za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju bubrega Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom doc.dr.sc. Nikoline Bašić-Jukić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

## Popis i objašnjenje kratica

ACEi – inhibitor angiotenzin-konvertaze od eng. *Angiotensin-convertase enzyme inhibitor*

AOB – Akutno oštećenje bubrega

ACR – Urinarni albuminsko-kreatininski omjer od eng. *Urinary Albumine-to-Creatinine Ratio*

AKS – Akutni koronarni sindrom

APTV – Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme

ARDS – Akutni respiratorni distres-sindrom

ATN – Akutna tubularna nekroza

AV – Arteriovenski ili atrioventrikularni

AVF – Arterio-venska fistula

AVG – Arterio-venski sintetički graft

CRP – C-reaktivni protein

CRRT – Kontinuirana nadomjesna bubrežna terapija od eng. *Continuous Renal Replacement Therapy*

CVI – Cerebrovaskularni inzult

CVK – Centralni venski kateter

CVVHDF – Kontinuirana venovenska hemodijafiltracija od eng. *Continuous Veno-venous haemodiafiltration*

CVVHF – Kontinuirana venovenska hemofiltracija od eng. *Continuous Veno-venous Haemofiltration*

Da – dalton

EKG – Elektrokardiografija/elektrokardiogram

ERC – European Resuscitation Council

FA – Fibrilacija atrijska

GFR – Razina glomerularne funkcije od eng. *Glomerular Filtration Rate*

HD – Hemodijaliza

HDF – Hemodijafiltracija

HF – Hemofiltracija

HUS – hemolitičko-uremički sindrom

IDH – Intradijalitička hipotenzija

IHD – Intermitentna hemodijaliza

IDH – Intradijalitička hipotenzija

IDNM – Interdijalitički dobitak na masi

IH – Intradijalitička hipertenzija

IL - Interleukin

IRRT – Intermitentna nadomjesna bubrežna terapija od eng. *Intermittent Renal Replacement Therapy*

KBB – Kronična bubrežna bolest

KV - kardiovaskularno

LMWH – Niskomolekularni heparin od eng. *Low Molecular Weight Heparin*

LMWM – Molekule male molekularne mase od eng. *Low Molecular Weight Molecules*

*m.* – Mišić od lat. *musculus*

NSAID – Nesteroidni protuupalni lijekovi od eng. *Non-steroid antiinflammatory drugs*

PV – Protrombinsko vrijeme

RAAS – Renin-angiotenzin-aldosteron sustav

RRT – Bubrežna nadomjesna terapija od eng. *Renal Replacement Therapy*

SAD – Sjedinjene Američke Države

SIRS – Sindrom sistemskog upalnog odgovora od eng. *Systemic Inflammatory Response Syndrome*

SMV – Srčani minutni volumen

ŠB – Šećerna bolest

UV – Ultravioletno

VF – Ventrikularna fibrilacija

VJI – Unutarnja jugularna vena od lat. *vena jugularis interna*

VT – Ventrikularna tahikardija

ZSKBB – Završni stadij kronične bubrežne bolesi

## SAŽETAK

Naslov rada: Akutne komplikacije hemodijalize

Autor rada: Marko Banić

Hemodijaliza je jedan od modaliteta vantjelesne nadomjesne bubrežne terapije. Vantjelesna nadomjesna bubrežna terapija se koristi u intermitentnom obliku najčešće u bolesnika sa završnim stadijem kronične bubrežne bolesti, dok se u kontinuiranom koristi u akutnim zbivanjima poput akutnog oštećenja bubrega, teškog metaboličkog poremećaja ili nekih trovanja. Hemodijaliza se većinom temelji na fizikalnim principima difuzije kojom se odlično odstranjuju iz krvi manje molekule, a tek nešto manje na principima ultrafiltracije i konvekcije kojima se lakše odstranjuju molekule veće molekularne mase i višak tekućine. Kao i svaki postupak u medicini, hemodijaliza može imati kronične i akutne komplikacije. Akutne komplikacije su većinom izazvane promjenama volumena vanstanične tekućine i pomakom elektrolita i drugih malih molekula u krvi. Od akutnih komplikacija su najčešće blaže poput mučnine, povraćanja, grčeva i hipotenzije, a one teže poput teške slike disekvilibrirskog sindroma ili reakcija preosjetljivosti na dijalizator ili krvne linije se pojavljuju češće.

Vjerojatnost da će se zbiti akutna komplikacija hemodijalize se može svesti na minimum, a ako ipak nastane, postoje terapijske opcije. Iskustvo medicinskog osoblja pri poznavanju akutnih komplikacija može uvelike dovesti do smanjivanja njihove pojavnosti.

Ključne riječi: Hemodijaliza, komplikacije hemodijalize, kronična bubrežna bolest



## SUMMARY

Title: Acute complications of haemodialysis

Author: Marko Banić

Haemodialysis is one of the modalities of extracorporeal renal replacement therapy. Extracorporeal renal replacement therapy is used in its intermittent form to treat end-stage chronic kidney disease, while its continuous form is usually used to treat acute conditions, such as acute kidney injury, severe metabolic disorders or poisoning by certain chemical compounds. Haemodialysis is mostly based on a physical principle of diffusion to remove small solutes from blood but, in a smaller portion, also on principles of ultrafiltration and convection to remove larger solutes and extra volume from the body. Like any procedure used in medicine, there are certain complications possible when utilizing haemodialysis, both chronic and acute. Acute complications are mostly caused by extracellular volume and electrolyte shifts. The most common acute complications are usually mild and include nausea, vomiting, muscle cramps, hypotension. The more severe ones are dysequilibrium syndrome or hypersensitivity reaction to dialyser or blood lines. They are also far less common. The probability of acute complication occurrence can be minimised. If it does occur, there is a range of procedures and therapies used to treat them. Experienced medical personnel and their knowledge of acute complications may greatly assist in minimising their incidence.

Key words: Haemodialysis, haemodialysis complications, chronic kidney disease

## Sadržaj

1. UVOD.....	1
2. POVIJEST HEMODIJALIZE .....	2
2.1. Povijest hemodijalize u Republici Hrvatskoj.....	3
3. PRINCIPI DIJALIZE .....	3
3.1. Difuzija .....	4
3.2. Ultrafiltracija .....	6
3.3. Konvekcija.....	8
3.4. Adsorpcija .....	9
4. MODALITETI VANTJELESNE DIJALIZE .....	9
4.1. Hemodijaliza .....	11
4.1.1. <i>Low-flux</i> (konvencionalna) hemodijaliza .....	12
4.1.2. Visokoučinkovita hemodijaliza .....	13
4.1.3. <i>High-flux</i> hemodijaliza .....	13
4.1.4. Adsorpcijska hemodijaliza .....	14
4.2. Hemofiltracija .....	14
4.3. Hemodijafiltracija .....	15
5. KRVOŽILNI PRISTUP ZA HEMODIJALIZU.....	16
5.1. Arterio-venska fistula.....	16
5.2. Arterio-venski sintetički graft.....	17
5.3. Centralni venski kateter.....	17
6. INDIKACIJE ZA HEMODIJALIZU .....	18

6.1.	Bubrežne indikacije .....	19
6.1.1.	Kronična bubrežna boleat.....	19
6.1.2.	Akutno oštećenje bubrega.....	24
6.2.	Nebubrežne indikacije .....	26
6.2.1.	Sindrom lize tumora .....	27
6.2.2.	Trovanja.....	27
6.2.3.	SIRS i sepsa .....	28
6.2.4.	Ostale indikacije .....	29
7.	AKUTNE KOMPLIKACIJE HEMODIJALIZE .....	30
7.1.	Akutne komplikacije vezane uz krvožilni pristup .....	30
7.1.1.	Akutne komplikacije vezane uz AVF/AVG .....	30
7.1.2.	Akutne komplikacije vezane uz CVK .....	35
7.2.	Komplikacije vezane uz kardiovaskularni sustav .....	36
7.2.1.	Hipotenzija .....	37
7.2.2.	Grčevi .....	41
7.2.3.	Aritmije.....	43
7.2.4.	Nagla srčana smrt i srčani arest.....	45
7.2.5.	Hipertenzija .....	46
7.3.	Neurološke komplikacije.....	47
7.3.1.	Glavobolja.....	47
7.3.2.	Konvulzije.....	48
7.3.3.	Disekvilibrijski sindrom .....	49

7.4.	Komplikacije vezane uz opremu za hemodijalizu.....	51
7.4.1.	Reakcija na dijalizator .....	51
7.4.2.	Komplikacije vezane uz vodu za hemodijalizu.....	52
7.4.3.	Zračna embolija.....	53
7.5.	Ostale komplikacije .....	54
7.5.1.	Mučnina i povraćanje .....	54
7.5.2.	Pruritus .....	55
7.5.3.	Hemoliza .....	57
8.	ZAHVALE.....	58
9.	LITERATURA.....	59
10.	ŽIVOTOPIS .....	71

# 1. UVOD

Do oštećenja bubrežne funkcije može doći naglo, čime nastaje akutno oštećenje bubrega (AOB) ili postepeno, čime dolazi do kronične bubrežne bolesti (KBB) (1). Te dva klinička entiteta su najčešće indikacije za nadomještanje bubrežne terapije koje se najčešće provodi nekim od modaliteta hemodijalize. Dijalizom se pokušava oponašati normalna bubrežna funkcija otklanjanjem niskomolekularnog i dušičnog otpada iz krvi, održavanjem normalnih koncentracija elektrolita, prevencijom acidoze i održavanjem normalnog vanstaničnog volumena. Od 53 000 bolesnika koji su na nekoj vrsti nadomještanja bubrežne funkcije u Ujedinjenom Kraljevstvu, njih 42% je na hemodijalizi (oko 22 260), a polovica ukupnog broja živi s funkcionirajućim transplantatom (2). Na dan 31. prosinca 2001. godine, u hrvatskoj je bilo 2 303 bolesnika na hemodijalizi, a prema podacima na dan 31. prosinca 2014. godine, taj broj je pao na 2051 bolesnika! Bitno je za napomenuti da se u istom razdoblju drastično promijenio broj transplantiranih bolesnika, pa je on skočio s 444 na 1934. Budući da se broj bolesnika na peritonejskoj dijalizi nije značajno mijenjao (3,4), lako se dolazi do zaključka da je sve više bolesnika na nekoj od metoda nadomještanja bubrežne funkcije, a takvi su i svjetski trendovi. Povećanje prevalencije KBB-i se objašnjava starenjem populacije uz sve bolju zdravstvenu skrb, porast pojavnosti šećerne bolesti i nereguliranom hipertenzijom (5).

Akutne komplikacije hemodijalize nisu česte, a nastaju kao posljedica međudjelovanja mnogih etioloških čimbenika (6). U zadnjih 27 godina se znatno promijenila učestalost različitih komplikacija tijekom hemodijalize. Značajan napredak u tehnologiji hemodijalize, biokompatibilnosti membrana i pripremi dijalizata je doveo do smanjene pojavnosti intradijalitičkih tehničkih komplikacija, pa tako danas prevladavaju kardiovaskularne komplikacije poput intradijalitičke hipotenzije (IDH) i grčenja mišića (7). Osim ovih najčešćih, postoje i one rjeđe poput mučnine i povraćanja, glavobolje, boli u prsima, boli u leđima, svrbeža, temperature i zimice (6). Osim toga, postoje i neke rijetke komplikacije koje spadaju u intradijalitičke hitnosti, a to su disekvilibrijski sindrom, hemoliza, alergijska reakcija i srčani arrest (6–8). U ovom diplomskom radu će biti opisane sve ove komplikacije, njihova

pojavnost, etiopatogeneza, prevencija i liječenje. Osim toga, bit će riječi i o povijesti hemodijalize, indikacijama za hemodijalizu i njenim osnovnim principima.

## 2. POVIJEST HEMODIJALIZE

Hemodijalizi kao danas standardnoj i naširoko rasprostranjenoj terapijskoj opciji prethodila je duga povijest. Kao i svaki komplicirani postupak danas, mnoga druga, jednostavnija otkrića su popločala put prvoj uspješnoj hemodijalizi na čovjeku (9). Škot Thomas Graham (1805.-1869.) je udario temelje koloidne kemije otkrivši da tvar otopljena u urinu prolazi kroz semipermeabilnu membranu. Pretpostavio je da bi jednog dana njegova otkrića mogla biti primjenjiva i u medicini čime je daleko podcjenio važnost svog rada (9–11). Njegova teza da je osmoza zapravo konverzija kemijskih afiniteta u mehaničku silu ni danas nije daleko od istine.(10) Danas se upravo on smatra ocem moderne dijalize (9–11).

Američki znanstvenici John J. Abel, Leonard Rowntree i B.B. Turner su prvi uspješno odstranili neku tvar iz krvi živućih životinja koristeći se upravo principima difuzije. Doduše, u svojim radovima nisu spomenuli Grahama kao izvor informacija za ovaj pokus. Smatra se da su oni i prvi iskoristili termin „umjetni bubreg“ i razmišljali o upotrebi svog otkrića u humanoj medicini. Također su prvi primjenili i antikoagulaciju u pokusnih životinja tijekom svojih pokusa koristeći hirudin dobiven iz pijavica (9,10).

Prvu humanu dijalizu je pak izveo Georg Haas u listopadu, 1924. godine u tadašnjoj Weimarskoj Republici. Koristeći hirudin kao antikoagulant, mogao je pročistiti tek 150 ml krvi, što je bio beznačajan učinak za bolesnika, no velika stvar za razvoj medicine. Idući put je s heparinom pročistio nešto više krvi tijekom dijalize od 35 min (9–11).

Od pionira hemodijalize je potrebno spomenuti još Willema Johana Kolffa koji je kroz strahote Drugog svjetskog rata uvelike doprinio razvoju hemodijalize, a uz pomoć inženjera Hendrika Berka je konstruiran „bubanj“ za hemodijalizu koji je kasnije distribuiran u više bolnice u SAD-u. Vrijedno je još spomenuti Amerikance Murrayja, Delormea i Thomasa koji

su u isto vrijeme, ne znajući za Kolffov rad, izveli uspješnu hemodijalizu, no njihov „umjetni bubrež“ nije nikada zaživio (1,11).

Šezdesetih godina prošlog stoljeća se javlja ideja o kroničnom nadomještanju bubrežne funkcije dijalizom i počinje se izvoditi hemodijaliza putem arterio-venske fistule (AV fistule). Osim toga, dolazi do razvoja kapilarnih dijalizatora gdje krv protiče sustavom kapilara u jednom smjeru, a oplahuje ju dijalizat koji protječe u drugom smjeru. Takav sustav je i danas u širokoj upotrebi (9).

### 2.1. Povijest hemodijalize u Republici Hrvatskoj

Prvi uređaj za hemodijalizu je na području Republike Hrvatske nabavljen 1961. godine. Najveće zasluge za to preuzima predstojnik odjela urologije, dr. Josip Zmajević, uz potporu ravnatelja bolnice Sušak u Rijeci, Ive Mangana. Tada se osniva tim za hemodijalizu i prva akutna hemodijaliza se izvodi već 17. lipnja 1962. godine u istoj bolnici. 1966. godine se u Rijeci osniva i centar za hemodijalizu sa sedam kreveta za bolesnike sa završnim stadijem KBB-i i dva za akutne postupke (9,12,13).

## 3. PRINCIPI DIJALIZE

Hemodijaliza je jedan od postupaka nadomjesne bubrežne terapije (od *Renal Replacement Therapy* – RRT) kojim se iz krvi bolesnika uklanjaju razgradni produkti, toksini, elektroliti i voda u suvišku, a dodaju tvari koje nedostaju (1).

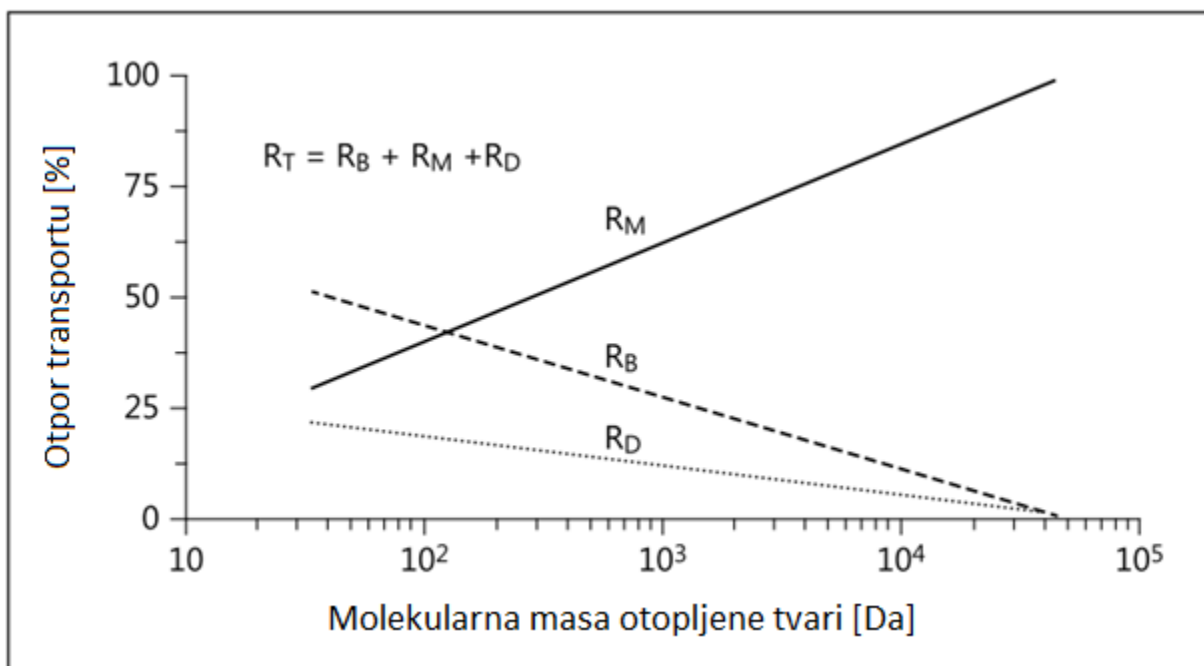
Razlog za postojanje širokog spektra indikacija za hemodijalizu (14) i njene varijacije je upravo što se ona ne temelji na isključivo jednom principu. Četiri temeljna principa kojima liječnik djeluje na sastav plazme, a posredno na sastav međustanične i unutarstanične tekućine su difuzija, konvekcija, hemofiltracija i posljednje otkrivena adsorpcija (15–21).

Može se reći da je hemodijaliza zajedno sa svojim modalitetima metoda kojom se uspješno manipulira sastavom vanstanične, a posljedično i unutarstanične tekućine.

### 3.1. Difuzija

Difuzija je dominantni mehanizam prijenosa otopljenih čestica male molekularne mase (LMWM) u hemodijalizi, a temelji se na prolasku molekula otopljenih u krvi kroz polupropusnu membranu u dijalizat. Molekule pokretane vlastitom kinetičkom energijom prolaze kada tijekom nasumičnog kretanja kroz krv prođu kroz poru polupropusne membrane i pređu na stranu dijalizata. To je pasivni način prijenosa čestica. Neto prijenos čestica nastaje onda kada postoji razlika u koncentraciji čestica koje mogu proći kroz membranu s dvije strane polupropusne membrane.

*Graf 1 - Otpor prolasku čestica kroz pojedine komponente za visokoprotični filter kao funkcija molekularne mase čestice.  $R_T$  – ukupni otpor,  $R_M$  – otpor membrane,  $R_B$  – otpor krvi,  $R_D$  – otpor dijalizata. Preuzeto i prevedeno uz dopuštenje iz Ronco C, Ghezzi PM, Brendolan A, Crepaldi C, La Greca G. The haemodialysis system: basic mechanisms of water and solute transport in extracorporeal renal replacement therapies. Nephrol Dial Transplant. 1998;13 Suppl 6:3–9.*



Dakle, veličina neto-difuzije je razmjerna razlici čestica s dvije strane polupropusne membrane:

$$D_n \propto c_b - c_d$$



Gdje  $D_n$  označava neto-difuziju, a  $c_b$  koncentraciju neke čestice u krvi i  $c_d$  koncentraciju neke čestice u dijalizatu (22).

Difuzija je dominantni mehanizam otklanjanja tvari iz krvi kojim se otklanjaju male otopljenje čestice. Kao što je spomenuto, čestice prelaze iz odjeljka krvi kroz polupropusnu membranu u odjeljak dijalizata. Tako se može definirati ukupni otpor prolasku čestice čime se kvantificira sposobnost filtriranja krvi:

$$R_u = R_k + R_m + R_d$$

Gdje je  $R_u$  otpor krvi difuziji,  $R_m$  otpor membrane difuziji, a  $R_d$  otpor dijalizata difuziji. U suvremenoj hemodijalizi, otpor krvi je „pacemaker“ procesa difuzije (19).

Prvi Fickov zakon difuzije govori da je protok kroz membranu određen sljedećom jednačinom:

$$\varphi = \frac{-DA\Delta C}{\Delta X}$$

Gdje je  $\varphi$  difuzijski protok izražen u mol s<sup>-1</sup>,  $D$  konstanta difuzije u m<sup>2</sup> s<sup>-1</sup>,  $A$  površina membrane u m<sup>2</sup>,  $\Delta C$  koncentracijski gradijent u mol m<sup>-3</sup>, a  $\Delta X$  debljina membrane u m.

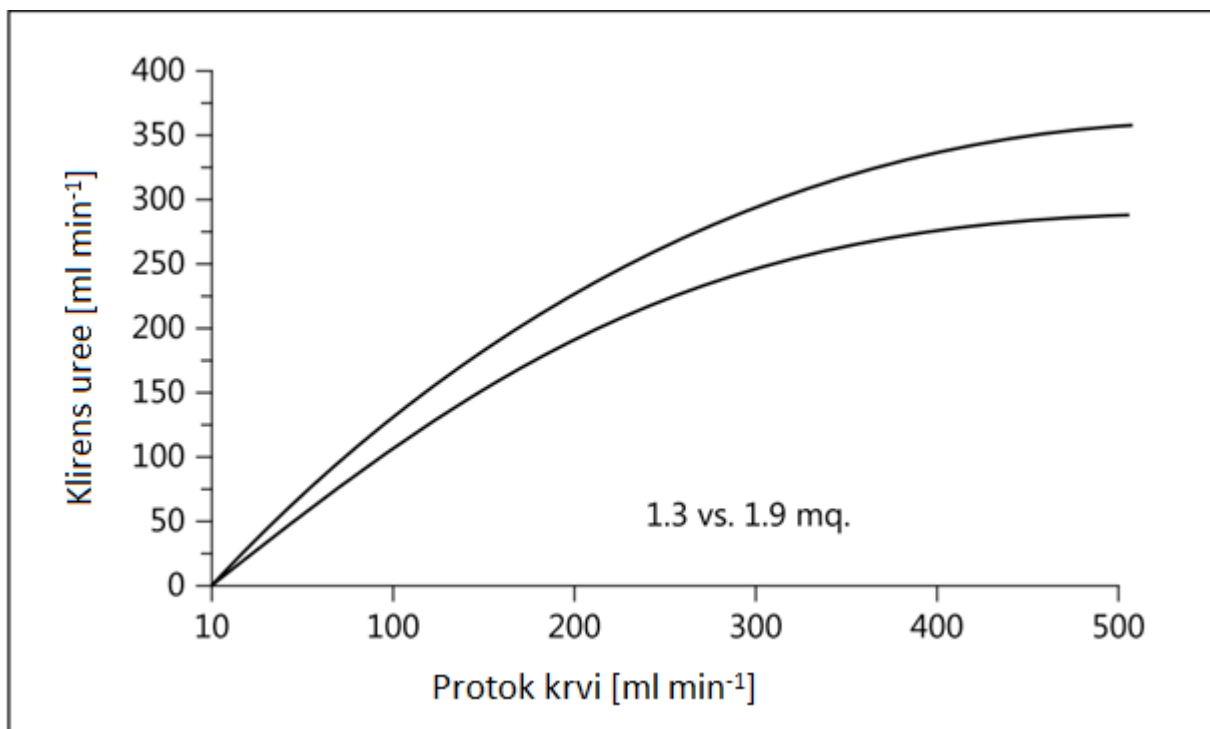
Tijekom dijalize na jednom uređaju za hemodijalizu s određenom membranom su neki parametri u ovoj jednačini konstante, poput  $D$  za određenu temperaturu i poput debljine membrane  $\Delta X$ . S tim na umu,  $\frac{D}{\Delta X}$  se mogu zapisati kao maseni koeficijent prijenosa tvari  $K_u$  u m s<sup>-1</sup>. Ako se protok izrazi po jedinici površine, a spomenuti koeficijent izrazi kao recipročna vrijednost ranije spomenutog ukupnog otpora, što on i jest, dobiva se konačan izraz:

$$\frac{\varphi}{A} = -\Delta C K_u = -\frac{\Delta C}{R_u}$$

Glede parametara koji utječu na brzinu difuzije, bitno je spomenuti da ju debljina membrane usporuje, a viša temperatura, veća površina membrane, viši koncentracijski gradijent i viši difuzijski koeficijent ubrzavaju (19,21).

Do određenog platoa se može povećati stopa odstranjivanja neke molekule. Stopom odstranjivanja se smatra postotak za koji se smanjio broj čestica u krvi na izlazu iz dijalizatora s obzirom na broj čestica koji je ušao u dijalizator. To se može učiniti povećanjem protoka krvi i/ili dijalizata kroz dijalizator, no uz neka ograničenja čije objašnjavanje prelazi okvire ovog diplomskog rada (19,21).

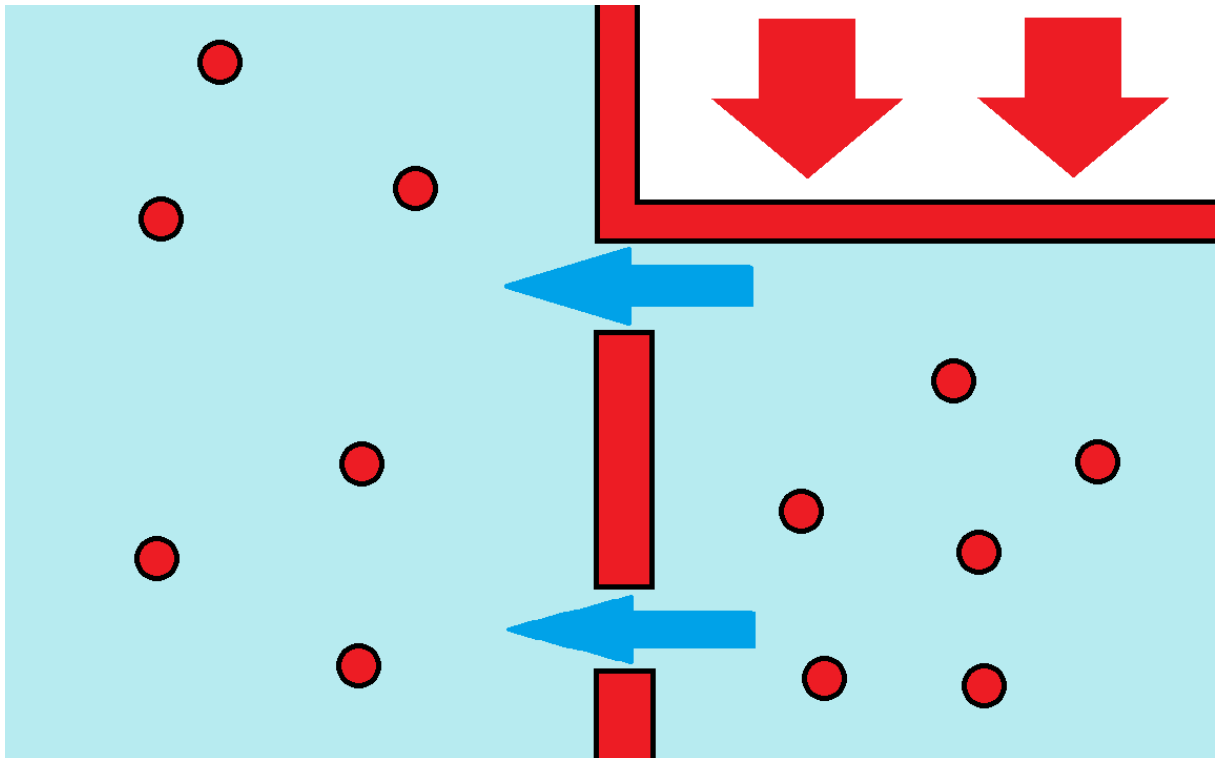
Graf 2 - Grafički prikaz pojave platoa kliernsa uree pri povećanju protoka krvi kroz dijalizator. Preuzeto i prevedeno uz dopuštenje iz Ronco C, Ghezzi PM, Brendolan A, Crepaldi C, La Greca G. *The haemodialysis system: basic mechanisms of water and solute transport in extracorporeal renal replacement therapies. Nephrol Dial Transplant. 1998;13 Suppl 6:3–9.*



### 3.2. Ultrafiltracija

Višak vode iz tijela je moguće odstraniti hemofiltracijom koja se provodi ili hemodijalizom ili preitonejskom dijalizom, a koristi se, osim u bubrežnim bolestima, u nekim situacijama gdje se smatra da je bolesnik preopterećen tekućinom (23–25). Temeljem činjenice da postoji razlika tlakova s dvije strane polupropusne membrane će doći i do „potiskivanja“ vode sa strane krvi na stranu dijalizata što je prikazano u shemi na slici 1 (21,24). Dok se odstranjivanje manjih čestica vrši difuzijom i njenim povećanjem putem npr. povećanja

protoka krvi, povećanom stopom ultrafiltracije se odstranjuju primarno veće molekule poput inulina (26,27).



Slika 1 - Shema procesa ultrafiltracije. Lijeva strana predstavlja odjeljak dijalizata, a desna odjeljak krvi na koju se vrši primjena tlaka. Preuzeto i modificirano uz dopuštenje iz Bašić-Jukić N. Osnovni principi hemodijalize. In: Bašić-Jukić N, editor. Hemodijaliza. 1st ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. p. 36–44.

Od početaka hemodijalize je bilo jasno da različiti dijalizatori imaju različitu moć odstranjivanja tekućine i otopljenih tvari ovisno o vrsti membrane u njima na način da je veća površina pora i tanja membrana dovodili do veće propusnosti za vodu. Ova pojava se morala definirati pa je razvijen koeficijent ultrafiltracije -  $K_{UF}$ . On se prema Darcyjevom zakonu definira na sljedeći način:

$$K_{UF} = \frac{Q_{UF}}{\Delta P} = \frac{Q_{UF}}{TMP - \pi}$$

Odnosno, predstavlja se kao omjer stope ultrafiltracije ( $Q_{UF}$ ) i  $\Delta P$  koji nije ništa drugo do razlika transmembranskog tlaka ( $TMP$ ) i proteinsko-onkotskog tlaka krvi ( $\pi$ ) (24). Ovaj koeficijent je mjera učinkovitosti membrane koja govori koliko lako voda prolazi kroz određenu membranu. Osim spomenute površine pora i debljine membrane, na koeficijent

ultrafiltracije utječu i proteini koji mogu začepiti pore s unutrašnje strane membrane i tako ga smanjiti (21).

Ovisno o  $\Delta P$ , koji nije isti cijelom dužinom dijalizatora, postoji efekt povratne filtracije (*backfiltration*) koji nastupa kada tlak na strani dijalizata postane veći od onog na strani krvi. Ovaj efekt nastupa iz razloga što tlakovi na obje strane membrane nisu statični cijelom dužinom dijalizatora (28). Pri ovoj pojavi također postoji rizik ulaska bakterijskih produkata u krvotok zbog čega je potrebno posebno obratiti pozornost na higijenu i oprez pri pripremi vode za dijalizu (29,30).

### 3.3. Konvekcija

Slično kao i u bubregu čovjeka, kada voda prolazi kroz pore membrane, za sobom povlači i otopljene tvari (31). Transport konvekcijom se koristi upravo tim mehanizmom koji se zove povlačenje otapalom (*solvent drag*) da bi se prenijele primarno čestice srednje veličine preko membrane. Tim mehanizmom se nadoknađuje nedostatak prijenosa molekula srednje veličine putem difuzije (19). Konvekcija je pogonjena razlikom tlakova s dvije strane membrane, za razliku od difuzije koja je primarno pogonjena razlikom u koncentraciji neke tvari (21,32). Transport putem konvekcije je određen stopom ultrafiltracije i propusnošću membrane koja se može opisati koeficijentom prosijavanja (*sieving coefficient - S*). On je pak određen omjerom koncentracija neke otopljene tvari u ultrafiltratu ( $C_f$ ) i u plazmi ( $C_p$ )

$$S = \frac{C_f}{C_p}$$

Pojednostavljeno, koeficijent prosijavanja govori koliko membrana nekog dijalizatora dopušta prolaz nekoj molekuli (18,19). On se mijenja tijekom jednog tretmana hemodijalize zbog promjena u propusnosti membrane (32,33). Konvektivni prijenos tvari  $J_C$  ovisi o  $Q_{UF}$ , površini membrane ( $A$ ), koncentraciji neke tvari u krvi ( $C_b$ ), i koeficijentu prosijavanja (32).

$$J_C = \frac{Q_{UF} C_b S}{A}$$

Konvekcija dobiva na važnosti s povećanjem molekularne mase tvari prilikom različitih modaliteta hemodijalize, a čini osnovu nekih modaliteta poput hemodijafiltracije (21).

### 3.4. Adsorpcija

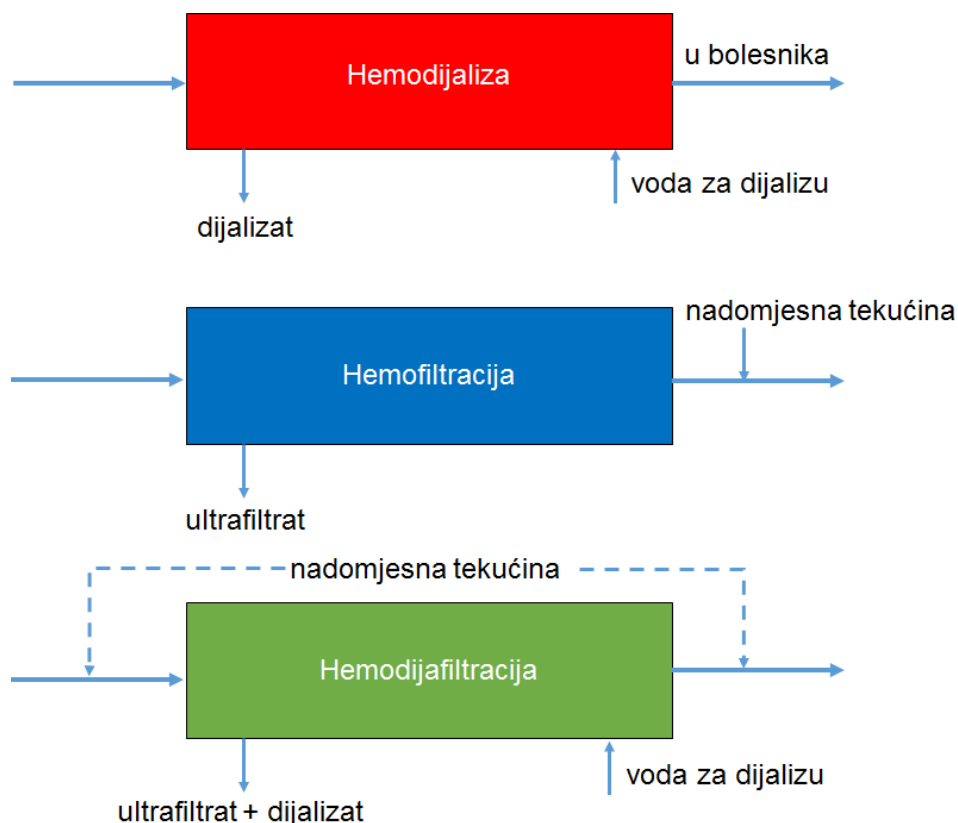
Izlaganjem krvi bilo kakvoj stranoj umjetnoj površini se pokreće nekoliko mehanizama u tijelu, a u te mehanizme spadaju i kaskadni put aktivacije komplementa i koagulacije. Jedan od nuspoizvoda pokretanja takvih mehanizama je adsorpcija proteina na površinu membrane – zadnji fenomen koji može imati značajan utjecaj na uklanjanje tvari otopljenih u plazmi (20,34). U procesu adsorpcije se za membranu najprije vežu veći proteini, a tek potom oni manje molekularne mase poput  $\beta$ 2-mikroglobulina, citokina i anafilatoksina (21). Kao što je spomenuto ranije (vidi 3.2. Ultrafiltracija), sloj adsorbiranih proteina koji se nazivaju „*protein cake*“ ili „*gel layer*“ (proteinski kolač ili sloj gela) smanjuje efikasnost transporta membrane i otopljenih tvari preko membrane. Sastavljen je primarno od proteina koji i imaju najveću koncentraciju u plazmi – albumin i fibrinogen, a dio čine i imunoglobulini G (19,20). Taj adsorbirani materijal utječe na biokompatibilnost i trombogenost bilo kojeg biomaterijala zbog smanjenog dodira krvi s tim umjetnim materijalom (20,21). Adsorpcija ovih proteina može doprijeti smanjenom mortalitetu i morbiditetu osoba na kroničnoj hemodijalizi sa završnim stadijem kronične bubrežne bolesti (ZSKBB) (20).

## 4. MODALITETI VANTJELESNE DIJALIZE

Hemodijaliza je jedan od modaliteta nadomjesne terapije bubrega – RRT. U RRT spadaju još hemofiltracija i hemodijafiltracija koji dijele neke principe s hemodijalizom i obavljaju se vantjelesno (30). Vantjelesni modaliteti se mogu primjenjivati kontinuirano (CRRT od *Continuous Renal Replacement Therapy*) ili intermitentno (IRRT od *Intermittent Renal Replacement Therapy*) (35). Dijele se i po krvožilnom pristupu u arteriovenske i venovenske. Arteriovenske je bitno spomenuti iz povijesnih razloga, a danas se ne koriste zbog prevelikog morbiditeta povezanog s tim pristupom (36).

Cilj sistema za vantjelesnu dijalizu je dostava krvi od bolesnika do dijalizatora na siguran način kako bi se odstranili uremijski toksini i tekućina. Nakon toga, zadaća mu je dostaviti pročišćenu krv natrag bolesniku. Glavni dijelovi sistema za dijalizu uključuju vantjelesni krug krvi, dijalizator, aparat za dijalizu i sistem za pročišćavanje vode. Aparat za dijalizu dostavlja tekućinu za dijalizu željenim protokom, željene temperature i željenog kemijskog sastava. Dio tog aparata su i sigurnosni sistemi za zrak, krvi, protok i tlak; pumpe za krv i dijalizat; sustav za grijanje; jedinica za miješanje dijalizata i odstranjivanje zraka i sustav za balansiranje ultrafiltracije. Uloga sustava za pročišćavanje vode je da proizvede vodu za dijalizu koja zadovoljava određene kemijske i mikrobiološke standarde (37).

Hemodijaliza (i njene vrste), hemofiltracija i hemodijafiltracija se razlikuju po nekoliko stvari. Na slici 2 se jasno vidi da hemofiltracija i hemodijafiltracija trebaju nadomjesnu tekućinu iz razloga što se tijekom tih postupaka izmjenjuju vrlo velike količine tekućine koje treba nadoknaditi bolesniku. Kod hemodijalize to nije slučaj. Uz to, hemofiltracija, za razliku od HD-e i HDF-e ne koristi dijalizat već primjenom povećanog hidrostatskog tlaka krvi „istiskuje“ tekućinu iz nje. HDF pak kombinira obje metode (21,38–40).



Slika 2 - Shematski prikaz modaliteta vantjelesne dijalize. Preuzeto i modificirano uz dopuštenje iz Bašić-Jukić N. Modaliteti izvantjelesne dijalize. In: Bašić-Jukić N, editor. Hemodijaliza. 1st ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. p. 45–60.

Slikovito je prikazano nešto niže, na slici 3 kako, ovisno o primjenjenom modalitetu, se mijenja i zastupljenog pojedinog principa vantjelesne dijalize. Kao dva kraja spektra, HD i HF se razlikuju u količini zastupljenosti konvekcije i difuzije kao glavnog principa u odstranjivanju tekućine/uremijskih toksina. Između ta dva kraja spektra se nalaze vrste hemodijalize i HDF kao metode s nešto sličnijim udjelom konvekcije i ultrafiltracije (21,24,40,41).

#### 4.1. Hemodijaliza

Hemodijaliza razlikuje nekoliko osnovnih tipova: konvencionalna ili *low-flux* (niskoprotlačna) HD, visokoučinkovita HD, *high-flux* (visokoprotlačna) HD i adsorpcijska HD. Osim konvencionalne HD su dizajnirane ostale vrste zbog toga što se konvencionalna metoda pokazala neadekvatnom za održavanje homeostaze s povećanim rizikom kardiovaskularne smrti i smrti od svih uzroka. Međusobno se razlikuju u brzini protoka krvi i dijalizata, razini ultrafiltracije i građi cjevčica dijalizatora koje imaju različitu površinu i veličinu pojedinih i svih

pora kao i različit afinitet za velike molekule iz krvi. Povećanjem efikasnosti hemodijalize dolazi i do povećanja kontrole volemije, klirensa uremijskih toksina i kvalitete života (42).

Efikasnost hemodijalize se danas najčešće mjeri upotrebom veličine  $Kt/V$  gdje je  $K$  klirens ureje,  $t$  vrijeme dijalize, a  $V$  volumen raspodjele ureje u tijelu. Za tu veličinu postoji formula, a ona uključuje veličinu koja se označava s  $R$  – omjer ureje prije i poslije dijalize. No, bitno je naglasiti da taj  $R$  jako ovisi o tome kada se točno nakon dijalize uzima krv za izračun ureje u krvi. Tako su definirani uravnoteženi  $Kt/V$  – *double-pool  $Kt/V$*  - kod kojeg se krv uzima za analizu najmanje 30 minuta nakon kraja hemodijalize. 30 minuta nakon kraja hemodijalize dolazi do porasta ureje u krvi jer se uravnotežuju unutarstanična i vanstanična koncentracija ureje. Budući da velik broj bolesnika ne čeka 30 minuta nakon kraja, postoji i neuravnoteženi  $Kt/V$  (*single-pool  $Kt/V$* ) koji se izračunava s koncentracijom ureje u krvi odmah nakon hemodijalize (43).

Razlika između *single-pool* i *double-pool  $Kt/V$*  iznosi 0,15-0,21 u korist *double-pool  $Kt/V$* . Prema tome, razine veličine  $Kt/V$  koje bi se trebale održavati su dogovorno 1,4 pri mjerenju *single-pool* metodom prema KDOQI smjernicama iz 2006. godine.  $Kt/V$  je uvelike pomogao standardizaciji hemodijalize, no određeni nedostaci postoje, a uključuju greške u njegovom određivanju, to što se temelji na odstranjivanju ureje iz krvi, a nije poznato ima li sama ureja utjecaj na preživljavanje bolesnika itd. (42–44). Međutim, poznato je da se  $Kt/V$  iznad 0,9 povezuje sa značajnim smanjenjem u morbiditetu i mortalitetu (45).

#### 4.1.1. *Low-flux* (konvencionalna) hemodijaliza

Ova vrsta hemodijalize se bazira uglavnom na principu difuzije, a prijenos molekula konvekcijom je zanemariv. Time se odstranjuju uglavnom molekule male molekularne mase (<500 Da; urea, kreatinin), no prijenos većih molekula poput  $\beta$ 2-mikroglobulina, proinflammatoryh citokina i p-krezola je nizak do nikakav. Obično se provodi tri puta tjedno po 4 sata. Iako je tijekom godina konvencionalni način terapije HD-om znatno poboljšao preživljenje bolesnika s ZSKBBI-i, smatra se da posjeduje tek 10% moći klirensa pravog



bubrega. Osim toga, nefiziološki način gdje ova HD uzrokuje gubitak velikog volumena tekućine tijekom 4 sata može dovesti do trajnog disekvilibrijskog sindroma koji je jedan od komplikacija hemodijalize. Konvencionalna HD i zaista je povezana s intradijalitičkim komplikacijama poput grčeva i hipotenzije, no puno više se povezuje s rizikom od kardiovaskularne smrti koji je puno veći nego u općoj populaciji (30,42,46).

#### 4.1.2. Visokoučinkovita hemodijaliza

U ovom tipu hemodijalize se koriste dijalizatori s visokim klirensom za ureju (>600 ml/min). To su najčešće celulozni dijalizatori. Visokoučinkoviti dijalizatori također imaju veliku površinu nevezano uz veličinu pora i time povećani klirens za male molekule. Budući da i dalje imaju male pore, klirens velikih molekula poput  $\beta_2$ -mikroglobulina je ograničen. Ovaj tip hemodijalize zahtijeva velike brzine protoka krvi i dijalizata (30,37).

#### 4.1.3. *High-flux* hemodijaliza

Kao što se i vidi na slici 3 niže, visokoprotlačna ili *high-flux* HD pomoću nešto većeg udjela konvekcije i ultrafiltracije nego ranije metode uspješnije odstranjuje veće molekule poput  $\beta_2$ -mikroglobulina iz krvi što uvelike smanjuje kardiovaskularni rizik budući da neke od tih molekula (npr. endotelin, p-krezol) imaju velik utjecaj na endotel i kardiovaskularni sustav. Ova metoda koristi dijalizatore s većim porama kroz koje takve molekule mogu i proći. Dijalizator se može smatrati visokoprotlačnim ako  $K_{UF}$  dijalizatora prelazi  $15 \text{ ml h}^{-1} \text{ mmHg}^{-1}$ , a klirens  $\beta_2$ -mikroglobulina prelazi  $20 \text{ ml min}^{-1}$ . Također je izražena i ranije spomenuta povratna filtracija zbog koje se na jednoj hemodijalizi ovom metodom u krv vraća 5-10 litara dijalizata i kvaliteta vode ovdje dolazi puno više do značaja nego u metodama koje se baziraju više-manje samo na difuziji. S time na umu, voda koja se koristi ovdje mora biti sterilna, aseptična i bez endotoksina da bi se izbjegla kontaminacija krvi(42).

2002. godine provedena je HEMO studija u kojoj je veliko pitanje bila efikasnost i utjecaj na morbiditet i mortalitet bolesnika s obzirom na *high-flux* ili *low-flux* metodu hemodijalize. Studija je zaključila da nema značajnijih razlika u mortalitetu i morbiditetu u dvije skupine

bolesnika, no postojale su naznake smanjenog mortaliteta od kardiovaskularnih uzroka u *high-flux* grupi (47). Metaanaliza Cochrane grupe iz 2016. godine je potvrdila otprilike 17% manji mortalitet od kardiovaskularnih uzroka u istoj skupini, što bi iznosilo tri smrti tog uzroka manje na 100 bolesnika u 3 godine liječenja *high-flux* metodom. Relevantno za ovaj diplomski rad – nije uočena promjena u učestalosti komplikacija između te dvije skupine (48).

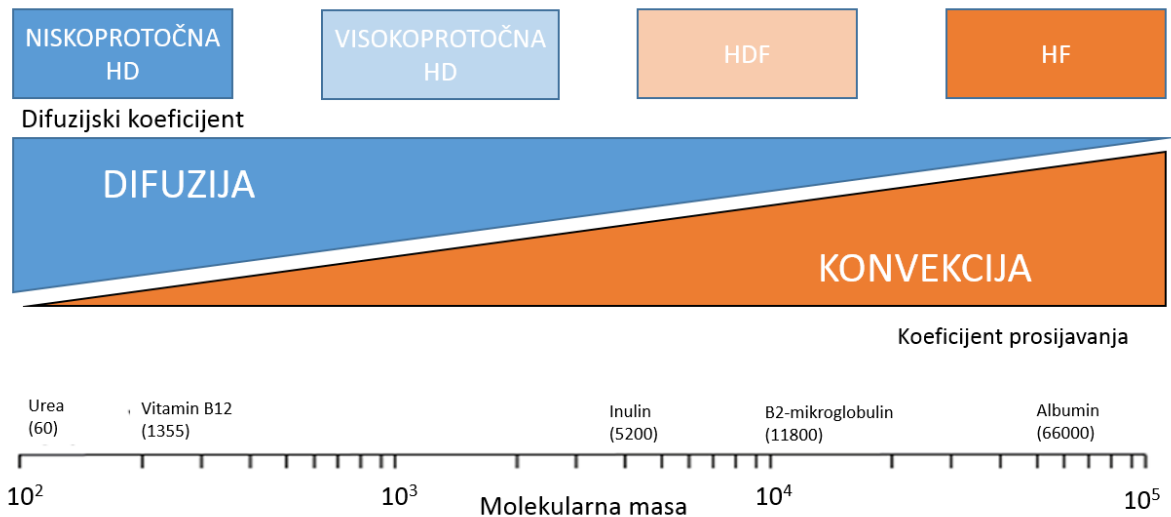
#### 4.1.4. Adsorpcijska hemodijaliza

Unatoč povećanom odstranjivanju molekula srednjih veličina, *high-flux* HD i dalje nema moć odstranjivanja velikih molekula (50-200 kDa) koje sadrže uremijske toksine vezane za sebe. Te toksine se povezuje s nekim od simptoma uremije poput svrbeža i nekim stanjima u ZSKBB-i poput promjenjenog imunosnog odgovora zbog odlakanja lakih lanaca imunoglobulina u unutarnjim organima. Novije konstruirane membrane koje imaju veliku moć adsorpcije takvih molekula se nazivaju adsorptivnim membranama i pokazale su se korisne u rješavanju ovog problema čime se odstranjuju neki specifični uremijski toksini (42).

#### 4.2. Hemofiltracija

Hemofiltracija (HF) je metoda kojom se tvari otopljene u krvi odstranjuju konvekcijom preko visokoprotodne polupropusne membrane, no odstranjuje se i otapalo putem ultrafiltracije. Velike količine tekućine se odstranjuju ovom metodom pa ih je potrebno nadomjestiti. Ovom metodom se odstranjuju primarno hidrofilne molekule srednje i velike veličine otopljenje u plazmi (veličine 1000 kDa – nekoliko tisuća kDa) (7,30,35,36,39).

Hemofiltracija se rijetko koristi u liječenju bolesnika sa ZSKBB-i zbog potrebe za velikom količinom nadomjesne tekućine, ali zato se njeni razni kontinuirani modaliteti često koriste u jedinicama intenzivne skrbi.(30,39) Istraživanjima je pokazano da je klirens manjih molekula puno veći primjenom kontinuirane venovenske hemofiltracije (CVVHF od eng. *Continuous Venovenous Haemofiltration*) nego IHD (*Intermittent haemodialysis*), a pogotovo srednjih i velikih – upravo zbog primjene kombinacije ultrafiltracije i konvekcije (49).



Slika 3 - Omjer između djelovanja konvekcije i difuzije u pojedinim modalitetima vantjelesne dijalize s pripadajućom veličinom molekula koje se pritom odstranjuju. Preuzeto i modificirano uz dopuštenje iz Imamović G, Canaud B, Mehmedović N, Scholz C. *Advances in Hemodiafiltration* [Internet]. Karkar A, editor. *Advances in Hemodiafiltration. InTech*; 2016. Available from: <http://www.intechopen.com/books/advances-in-hemodiafiltration>

### 4.3. Hemodijafiltracija

HDF je tehnika nadomještanja bubrežne funkcije metodama konvekcije i difuzije, čime se dobiva širok spektar veličine odstranjenih molekula – može se reći da je HDF kombinacija HF-e i HD-e. Ipak, veličina ultrafiltracije premašuje količinu tekućine koja se želi odstraniti, pa je potrebna i nadomjesna tekućina koja će bolesnika ostaviti sa željenim volumenom tekućine (35,50). Ovisno o primjenjenom modalitetu HDF-e, tekućina se može bolesniku nadoknađivati ispred, iza ili unutar filtra za dijalizu, a najčešće se primjenjuje poslije – postdilucijska HDF (7,30).

Postoji više vrsta HDF-e. U standardnoj ili konvencionalnoj se odstranjuje 9 litara tekućine po jednoj terapiji, a u visokovolumnoj HDF-i se upotrebljava 15 ili više litara po postupku. Još neke metode uključuju „on-line“ HDF koja koristi ultračisti obrađeni dijalizat i omogućava primjenu velikog volumena tekućine (do 30 litara), ili pak biofiltraciju bez acetata u kojoj se uklanjaju i najmanji tragovi acetata što pomaže hemodinamski nestabilnim bolesnicima. Za napomenu – ultračista voda je potrebna za provođenje „on-line“ metoda, no sve relevantne smjernice ju snažno preporučuju za sve modalitete (50).

## 5. KRVOŽILNI PRISTUP ZA HEMODIJALIZU

Razlikujemo vensko-venski i arterio-venski krvožilni pristup za sve modalitete. Općenito, u svim modalitetima se preporuča vensko-venski pristup zbog veće učestalosti komplikacija u arterio-venskom pristupu, ali arterijski se može koristiti u izvanrednim stanjima katastrofa poput razornih potresa i slično (39).

Tri su korištena vensko-venska pristupa krvožilnom sustavu za hemodijalizu: AV fistula (AVF), AV sintetički graft (AVG) i centralni venski kateter (CVK) (7).

U akutnim prilikama se koristi CVK zbog brzog pristupa, a nikako se ne bi trebao koristiti u bolesnika na kroničnoj hemodijalizi duže vrijeme zbog povećanog modaliteta i mortaliteta u takvih bolesnika (7).

Za kroničnu terapiju se mogu koristiti sva tri načina, a najčešće se koriste AVG ili AVF koji se osiguravaju u IV. stadiju KBB-i (51).

### 5.1. Arterio-venska fistula

Ovaj pristup krvožilju za hemodijalizu se smatra zlatnim standardom, a koristi se od 1966. godine kada je zamijenio razne kanile i vanjske AV-šantove, a opisali su ga Cimino i Brescia.(51–53) Fistula bi, prema smjernicama National Kidney Foundation – NKF(54), trebala biti postavljena bar 6 mjeseci prije početka hemodijalize, a pažljivim planiranjem se može postići da ona bude postavljena kada se počinje s hemodijalizom. AVF mora biti postavljena ranije budući da treba od 3 tjedna do više mjeseci da se ona u potpunosti razvije, a to se na koncu ni ne mora dogoditi. Smatra se da je u potpunosti razvijena kada je protok kroz nju minimalno  $350\text{-}500\text{ml min}^{-1}$ , odnosno kada je promjera najmanje 4 mm (52).

Da bi se osiguralo što duže preživljene bolesnika sa ZSKBB-i i da bi se iskoristilo svako moguće mjesto na kojem se radi fistula, one se kreiraju po principu „prvo gornji ekstremitet“ i

„distalo pa proksimalno“. Pri odabiru ekstremiteta se bira prvo nedominantna ruka, a nakon odabira ekstremiteta se preporuča izbjegavati punkciju vena te ruke (7,52,54).

Na zapešću se fistula kreira u području *tabatière anatomique* – između tetiva *m. Extensor pollicis longus* i *m. extensor pollicis brevis*. Fistula se stvara između distalne radijalne arterije i cefalične vene i naziva se radiocefalične fistula (7).

Na podlaktici se stvara fistula između radijalne arterije i cefalične vene podlaktice. To je takozvana Brescia-Cimino fistula i smatra se zlatnim standardom iako treba napomenuti da nema kvalitetnih prospektivnih studija koje bi usporedile rezultate s različitim fistulama (7,52).

Na nadlaktici se fistula stvara najčešće u slučaju ako propadne ili nije moguće izvesti onu na podlaktici. Stvara se brahiocefalična ili brahiobazilična fistula (7,52).

## 5.2. Arterio-venski sintetički graft

AVG podrazumijeva prostetski spoj između arterije i vene. Mogu se koristiti već nakon 2-4 tjedna, za razliku od AVF-e kojoj obično treba više vremena da dozrije. Dostupni su biološki i sintetski graftovi za ugradnju, a prema smjernicama NKF izbor između ta dva se temelji na kirurgovom iskustvu, tehničkoj opremljenosti i trošku, a konačnu odluku donosi kirurg koji ugrađuje graft. Koristie se u slučajevima kada su krvne žile neadekvatne za stvaranje fistule (najčešće zbog arterijske insuficijencije ili zbog preuskog lumena iz nekog drugog razloga). Mogu se ugraditi na gornjim i donjim udovima. Materijali koji se koriste za graft moraju biti biokompatibilni kako bi se izbjegle alergijske i druge reakcije, no svejedno ostaje potencijal za razvoj kronične upale zbog prisutnosti stranog tijela i povećan rizik zgrušavanja i infekcije (7,51,52,54). Pri izboru između AVF-e i AVG-a se preporuča individualan pristup jer, prema Woo et al. (55), postoje skupine bolesnika koje bi više profitirale od na prvi pogled „suboptimalnog“ AVG-a mjesto AVF-e.

## 5.3. Centralni venski kateter

Kateteri se tipično koriste u hitnim situacijama u kojima je potrebna vantjelesna dijaliza ili onda kada nije osiguran krvožilni pristup putem AVF-e ili AVG-a. Unatoč tome što bi se trebali koristiti što manje za kroničnu dijalizu, njihova je upotreba u porastu zbog činjenice da je dijalizirana populacija sve starija sa sve neprikladnijim krvnim žilama za izradu AVF-e. CVK-i se klasično dijele na tunelirane i netunelirane (7,51,56). Smatra se da bi se uvriježeni izrazi poput „trajni“ ili „dugoročni“ i „privremeni“ ili „kratkotrajni“ kateteri trebali izbjegavati, budući da je duži rok upotrebe katetera povezan s infekcijama, venskom stenozom i inadegvatnom terapijom dijalizom. Tunelirani kateteri su „premosno“ rješenje dok se ne uspostavi trajni pristup krvožilju za dijalizu (7) .

Tunelirani kateteri mogu trajati od 6 do 12 mjeseci, a za razliku od netuneliranih su elastičniji i imaju obujmicu u koju s vremenom urasta tkivo, fibrozira i tako ih fiksira (7,56).

Netunelirani kateteri se koriste kod akutnih dijaliza, a traju dva do tri tjedna i krući su od tuneliranih katetera (56). Većina bolesnika na akutnoj vantjelesnoj dijalizi dobiva venske katetere s dva lumena u femoralnoj, jugularnoj ili potključnoj veni. Ti kateteri su dizajnirani tako da se krvi izvlači iz proksimalnih otvora i vraća u nešto distalniji što doprinosi recirkulaciji koja je pak više izražena u femoralnoj nego potključnoj veni (57).

## 6. INDIKACIJE ZA HEMODIJALIZU

Termin „uremija“ dolazi od grčkih riječi za mokraću i sufiksa „-emija“ koji označava da se ono što je u osnovici riječi nalazi u krvi.(58) Prvi put je termin iskorišten 1847. godine da se opiše stanje u kojem se čovjek nalazi kada mu zataje bubrezi, a značio je doslovno „mokraća u krvi“. U modernija vremena i otkrićem dijalize se termin ograničio na simptome koji su otklonjeni procesom dijalize, iako su i anemija i malnutricija dio kroničnih bubrežnih bolesti, a ostaju problem kod bolesnika na dijalizi. Dakle, može se zaključiti da je najstarija indikacija za dijalizu bila upravo taj „sindrom mokraće u krvi“, odnosno zatajivanje bubrega (7).

Razvojem aparata za dijalizu i dijalizatora su, osim odstranjivanja uremijskih toksina difuzijom dodane i druge funkcije, poput ultrafiltracije za odstranjivanje viška tekućine i

mogućnosti odstranjivanja toksina veće molekularne mase – odnosno, razvijena je hemodijafiltracija i hemofiltracija. Naposljetku dolazi do razvoja adsorpcije koja dodatno, korištenjem različitih materijala za izradu dijalizatora, doprinosi odstranjivanju uremijskih toksina vezanih za proteine (1,7,30,42).

Općenito, indikacije za hemodijalizu će biti podijeljene na bubrežne i nebubrežne, a uključivat će i one koje koriste ostale modalitete vantjelesne dijalize, no u manjem obujmu.

## 6.1. Bubrežne indikacije

### 6.1.1. Kronična bubrežna bolest

Ovaj naziv je zamijenio tradicionalnije nazive poput kroničnog zatajenja bubrega ili kronične bubrežne insuficijencije. Termin je deskriptivan, a označava dugotrajno (duže od 3 mjeseca) i potencijalno progresivno smanjenje bubrežne funkcije. Najčešće ne postoji način na koji bi se kurativno tretirala bolest (osim uklanjanja opstrukcije urinarnog trakta ili bubrežnih arterija, imunosupresivne terapije za glomerulonefritise npr.), no često se može usporiti (2).

Bubreg ima mnoge funkcije, među kojima su najbitnije ekskretorna, endokrina i metabolička, no uzima se da je pokazatelj ekskretorne funkcije – razina glomerularne filtracije ili *Glomerular Filtration Rate (GFR)* – i najbolji pokazatelj generalne funkcije bubrega jer se paralelno smanjuje s ostalima. KBB se dijeli u više stadija – od G1 do G5 koji označava zatajenje bubrega (Tablica 1). U KDIGO smjernicama za evaluaciju i terapiju KBB-i, odabran je prag od  $60 \text{ ml min}^{-1} 1,73^{-1} \text{ m}^{-2}$  koji treba trajati duže od 3 mjeseca da bi se dijagnosticirala KBB. GFR se lako može izračunati iz rutinskog laboratorijskog testa kojim se mjeri razina kreatinina u serumu (59).

*Tablica 1 Predviđanje rizika komplikacija i povoljnog ishoda u bolesnika s KBB-i. Kombiniraju se razina albuminurije i GFR. Lijeva tablica je i stupnjevanje KBB u stadije G1-G5 prema GFR-u. Crvena predstavlja vrlo lošu prognozu i vrlo visok rizik komplikacija, narančasta lošu prognozu i visok rizik, žuta srednje povoljnu*

prognozu i umjeren rizik, a zelena povoljnu prognozu i nizak rizik. Preuzeto i prevedno uz dopuštenje iz KDIGO smjernica iz 2012. (59)

				Razina perzistentne albuminurije		
				Raspon i opis		
				A1	A2	A3
				Normalno do blago povišena	Umjereni povišena	Iznimno povišena
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
Kategorije GFR (ml min <sup>-1</sup> 1,73 <sup>-1</sup> m <sup>-2</sup> ) Raspon i opis	G1	Normalna ili visoka	≥90			
	G2	Blago snižena	60-89			
	G3a	Blago do umjereni snižena	45-59			
	G3b	Umjereni do teško snižena	30-44			
	G4	Teško snižena	15-29			
	G5	Zatajenje bubrega	<15			

Kako je ranije spomenuto, smanjenjem GFR-a dolazi ne samo do smanjenja ekskretorne funkcije, već i endokrine i metaboličke. Pri graničnoj razini od 60 ml min<sup>-1</sup> 1,73<sup>-1</sup> m<sup>-2</sup> i manje dolazi do povećane učestalosti tri najbitnije komplikacije KBB-i.

Prva od tri najbitnije je toksičnost lijekova. Mnogi lijekovi se izlučuju upravo mokraćom putem bubrega, a smanjena ekskretorna funkcija znači da će se njihova razina u krvi vremenom povećavati i dovesti do toksičnosti, što znači da dozu treba prilagoditi.

Drugi tip komplikacija uključuje metaboličke i endokrine komplikacije, a one podrazumijevaju nastanak anemije, acidoze, malnutricije i poremećaj metabolizma minerala i kostiju.

Treći tip uključuje povećan rizik kardiovaskularnog i *all-cause* (eng. od svih uzroka) mortaliteta, a relativni rizik za sve negativne ishode koji su mjereni je bio povećan (59).



Općenito se procjenjuje da u Europi od KBB-i boluje oko 10% populacije, s tim da je 20% te populacije starije od 65 godina. Ukupna prevalencija raste, što se može objasniti sve dužim prosječnim životom i čimbenicima rizika specifičnim za stareću populaciju (5). Prema Global Burden of Disease studiji iz 2010., KBB je postala 18.-ti najučestaliji uzrok smrti – skočila je na to mjesto s 27.-og 1990. godine (60). Smatra se da su šećerna bolest (ŠB) i hipertenzija s metaboličkim sindromom odgovorni za većinu KBB-i u razvijenom svijetu i zemljama u razvoju. Genetika, autoimunosne bolesti i pušenje također zauzimaju dio odgovornosti. ŠB je direktno odgovorna za 30-% svih KBB-i, a smatra se da će do 2030.-te godine biti odgovorna za nešto ispod 70% svih slučajeva. Sve veća prevalencija hipertenzije, dislipidemije, veća dostupnost biljnih preparata s područja azijske i sve veća konzumacija lijekova su još neki od faktora koji uzrokuju ovakve razmjere ove epidemije (5,7,13,36,60,61).

Patološki, zajednička krajnja značajka svih vrsta KBB-i je renalna fibroza. Kao i kod svake kronične bolesti unutarnjeg organa, konstantna upala s neuspjehom regeneracijom i prekomjernim cijeljenjem u vidu ožiljkivanja dovodi do fibroze cijelog organa. Odvija se kroz patološke entitete glomeruloskleroze, tubularne atrofije i intersticijske fibroze.

Glomeruloskleroza se događa nakon dužeg oštećivanja endotela ili putem hipertenzije ili u vidu mikroangiopatije u ŠB zbog glikiranja proteina glomerula ili pak iz nekog drugog razloga. Zajednički put koji dovodi do glomeruloskleroze je svakako trajna upala. Uništava se glomerularna bazalna membrana, nožice podocita, proliferiraju mezangijske stanice i stanice glatkog mišića, a glomerul gubi svoju funkciju (5,61). Tubularna atrofija, intersticijska fibroza i ožiljkavanje su usko povezani s GFR i proteinurijom. Tubularne epitelne stanice proizvode inflamatorne produkte poput reaktivnih kisikovih spojeva i kemokina zbog stimulusa od strane raznih abnormalno filtriranih proteina poput albumina, komplementa, i citokina. Ovi agensi privlače upalne stanice u bubrežni intersticij i interagiraju s intersticijskim miofibroblastima. Fibroza se razvija, a ozljeđeni tubularni epitel gubi sposobnost regeneracije, pa naposljetku dolazi do apoptoze i tubularne atrofije (61).

Slično kao i kreatinin za GFR, ureja i kreatinin iz seruma se mogu koristiti kao parametri nakupljanja toksičnih supstanci jer se ugrubo prate po koncentraciji, a nisu sami toliko toksični. Simptomi obično nastupaju pri koncentraciji ureje višoj od  $40 \text{ mmol}^{-1}$ . Zato većina ljudi uopće nema simptome pri početnim stadijima KBB-i, no dobar dio ih može razviti simptome prije ove granice, ovisno o direktnom uzroku KBB-i. Simptomi uključuju: slabost, gubitak energije, apetita, gubitak na težini, nokturiju, poliuriju, svrbež, povraćanje, dijareja, mučnina, parestezije, sindrom nemirne noge, simptomi perifernih edema i plućnog edema, simptomi anemije, amenoreja u žena i erektilna disfunkcija u muškaraca (2,61).

Dijagnoza se postavlja prema spomenutim KDIGO smjernicama prema tablici 2 (59,60).

*Tablica 2 – Dijagnostički kriteriji za KBB prema KDIGO smjernicama. Pojednostavljeno i prevedeno prema Fraser S, Blakeman T. Chronic kidney disease: identification and management in primary care. Pragmatic Obs Res. 2016;Volume 7:21–32.*

---

**Jedan od dijagnostičkih kriterija mora biti prisutan najmanje tijekom 3 mjeseca:**

- 1) GFR manji od  $60 \text{ ml min}^{-1} 1,73^{-1} \text{ m}^{-2}$
  - 2) Jedan ili više znakova oštećenja bubrežne funkcije:
    - a) Albuminurija (urinarni albuminsko-kreatininski omjer (ACR od eng. *Urinary albumine-to creatinine Ratio*)  $>3 \text{ mg mmol}^{-1}$ )
    - b) Strukturne abnormalnosti na slikovnim prikazima
    - c) Abnormalnosti urinarnog sedimenta (hematurija, eritrociti ili leukociti, ovalna masna tjelešca ili cilindri, granulirani cilindri, tubularne epitelne stanice)
    - d) Elektrolitni disbalans ili druge abnormalnosti zbog tubularnog oštećenja
    - e) Histološke abnormalnosti
    - f) Anamneza transplantacije bubrega
- 

Tijekom liječenja KBB-i potrebno je u bolesnika procijeniti rizik KV bolesti i provesti mjere primarne prevencije poput prestanka pušenja, pojačanja fizičke aktivnosti i gubitka tjelesne mase, budući da bolesnici s KBB-i umiru najčešće upravo od KV bolesti (bar u stadijima G4 i

G5) (2,62). Osim toga, potrebno je izbjegavati nefrotoksične lijekove (tetraciklini, diuretici koji štede kalij, NSAID itd.) i organizirati česte preglede nefrologa da bi se na vrijeme prepoznalo kada je bolesnik spreman za RRT. Kada GFR progredira iz stadija G3 u stadij G4, potrebno je početi obraćati pozornost i na komplikacije KBB, poput anemije, metaboličke bolesti kostiju i drugih metaboličkih poremećaja te provesti njihovu korekciju ako je to potrebno. Osim ovih generalnih mjera, postoje mjere renoprotekcije koje služe tome da bi se ostatna bubrežna funkcija sačuvala što duže, tj. Da bi se usporilo napredovanje bolesti. Cilj renoprotekcije je održavati krvni tlak ispod 120/80 mmHg, a proteinuriju ispod 0,3g/24h. U bolesnika s proteinurijom preko 1g/24h se uvodi inhibitor angiotenzin-konvertaze (ACE-i od eng. *Angiotensin-converting enzyme inhibitor*) na maksimalnoj dozi, a ako to ne uspijeva, može se koristiti neki od blokatora receptora angiotenzina. Dodatkom nekog od diuretika se prevenira hiperkalemija i pomaže se kontrolirati krvni tlak. Ako ni to ne uspije kontrolirati krvni tlak, moguće je dodati blokator kalcijevih kanala (verapamil ili diltiazem). Dodatne mjere podrazumijevaju uvođenje statina da bi se kontrolirao kolesterol i održavao ispod 4,5mmol l<sup>-1</sup>, a ŠB bi se trebala kontrolirati da HbA<sub>1c</sub> bude ispod 7%. Unos proteina bi se trebao ograničiti na 0,8-1g na kilogram tjelesne mase (2).

Veliko pitanje u nefrologiji je kada je optimalan trenutak za početi s RRT. Neki autori predlažu razuman i individualan pristup svakom bolesniku bez odgađanja koje bi moglo dovesti do ugroze života (5). KDIGO smjernice preporučuju da se s RRT započne u trenutku pojave jednog od ovih simptoma: simptomi koji se mogu pripisati zatajivanju bubrega (serozitis, acido-bazne abnormalnosti, abnormalnosti elektrolita, pruritus), nemogućnost kontrole volumnog statusa ili krvnog tlaka, progresivno pogoršanje nutritivnog statusa refraktorno na intervencije u prehrani ili pojave kognitivnih simptoma. Ovi simptomi se često pojavljuju unutar GFR od 5 do 10 ml min<sup>-1</sup> 1,73<sup>-1</sup> m<sup>2</sup>. O preemtivnoj transplantaciji treba početi razmišljati kada je GFR ispod 20 ml min<sup>-1</sup> 1,73<sup>-1</sup> m<sup>2</sup> i postoji dokaz progresivne i ireverzibilne KBB-i u prethodnih 6 do 12 mjeseci (59).

### 6.1.2. Akutno oštećenje bubrega

Akutna bubrežno oštećenje (AOB) je definirano s dva uvjeta: 1. nagli nastup pogoršanja bubrežne funkcije, tokom nekoliko sati do nekoliko dana i 2. obično je reverzibilna kroz period od nekoliko dana do nekoliko tjedana. Nekada je teško razlikovati KBB i AOB, ili čak AOB i akutizaciju KBB-i. Klinički ju prati oligurija, a u laboratoriju su vidljivi porast serumskog kreatinina i ureje, no treba biti oprezan s interpretacijom laboratorijskih nalaza, budući da se u drugim stanjima ove vrijednosti također mogu pokazati visokima. Recimo, kreatinin je povišen u osoba s velikim udjelom mišićne mase, tijekom rabdmiolize ili oštećenja mišića. Ureja može biti povišena pri niskom unosu proteina prehranom, pri zatajenju jetre, krvarenju iz gastrointestinalnog trakta ili terapiji valproatima, tetraciklinima ili kortikosteroidima. Etiološki se razlikuje prerenalno, renalno i postrenalno akutno oštećenje bubrega. Prerenalno nastaje smanjenim dotokom krvi u bubreg, renalno oštećenjem samog bubrega, a postrenalno nastaje oštećenjem bubrega povišenim tlakom u urinarnom traktu uslijed njegove opstrukcije (2).

KDIGO smjernice za AOB postavljaju definiciju AOB na način iz tablice 3 (63).

*Tablica 3 – Uvjeti za postavljanje dijagnoze prema KDIGO smjernicama za akutno oštećenje bubrega. Prema podacima iz Kellum JA, Lamiere N. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Int Suppl [Internet]. 2012;2(1):3. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2157171615310406>*

#### **Bilo koji od idućih uvjeta mora biti zadovoljen:**

---

Povećanje serumskog kreatinina za  $26,5 \mu\text{mol l}^{-1}$  ili više u toku od 48h

---

Povećanje serumskog kreatinina 1,5 ili više puta u odnosu na temeljnu vrijednost u proteklih 7 dana

---

Volumen izlučenog urina je manji od  $0,5 \text{ ml kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$  tijekom 6 sati

---

Postoji i definicija za gradaciju AOB koja se dijeli u tri gradusa, a temelji se na razini porasta serumskog kreatinina i smanjenju izlučivanja urina (63).

U Ujedinjenom Kraljevstvu, bar neki oblik AOB postoji u 5% bolesnika koji se prime u bolnicu, no bar polovica njih imaju akutiziranu KBB. Oko 25% bolesnika sa sepsom i 50% sa

septičkim šokom imaju i dijagnozu AOB, a teška AOB, koja često zahtjeva dijalizu zahvaća 130-140 ljudi na milijun stanovnika godišnje (2).

U razvijenim zemljama je prerenalni oblik AOB najčešći, a uzroci uključuju hipovolemiju bilo kojeg uzroka, hipotenziju bez hipovolemije i kardijačni uzroci poput kardiogenog šoka. U obzir dolaze i kombinacije navedenih stanja bilo kojeg uzroka (dijareja, povraćanje, smanjen unos tekućine, opekline, hemoragija, sepsa, septički šok itd.). Obično bubreg održava GFR na normalnoj razini bez obzira na promjene perfuzije bubrega putem autoregulacije. No jednom kada ona zakaže u ekstremnim uvjetima, razvija se AOB. Aktivacija simpatikusa i neurohormonalni odgovor specifičan za bubreg dolaze tada do izražaja. Aktiviraju se renin-angiotenzin-aldosteron osovina, bubrežni simpatički sustav i sustav tubuloglomerularne povratne sprege. Dolazi li pri aktivaciji ovog sustava do intrarenalnog šantinga ili pak do ishemije medule, nije sasvim poznato. U svakom slučaju, predugačak period smanjenog protoka krvi kroz bubreg dovodi do oštećenja parenhima (2,64).

Postrenalna AOB je uzrokovana opstrukcijom na bilo kojem nivou od kaliksa bubrega do uretera. Svakome s neobjašnjenom AOB je potrebno učiniti ultrazvuk urinarnog trakta jer se relativno lako otkriva razina i uzrok opstrukcije. Uklanjanjem opstrukcije dolazi i do oporavka bubrežne funkcije (2).

Renalna AOB u najvećem broju slučajeva (80-90%) nastaje uslijek akutne tubularne nekroze (ATN). ATN je pak najčešće uzrokovan ili prolongiranom ishemijom, tj. prerenalna AOB prelazi u renalnu ili toksinima koji direktno oštećuju stanice tubula. Ostali uzroci mogu biti bolesti koje oštećuju renalne arteriole i kapilare poput nekih vaskulitisa, kolesterolska embolija, ubrzana hipertenzija, hemolitičko-uremični sindrom (HUS), preeklampsija itd. od drugih bitnijih uzroka tu su sindrom lize tumora koji dovodi do akutne hiperurikemijske nefropatije i akutni bilateralni supurativni pijelonefritis (2).

AOB se prezentira simptomima uremije poput povraćanja, dijareje, mučnine, pruritusa, a teži simptomi uključuju promjenu kvalitete svijesti, kvantitete svijesti i hemoragije u obliku

gastrointestinalnog krvarenja ili epistakse. ovisno o etiološkom tipu AOB, bolesnik će se prezentirati drugačijim simptomima koji će usmjeriti kliničara u razmišljanju. U laboratoriju će se naći hiperkalemija, metabolička acidoza i hiponatremija u većini slučajeva. Zbog nakupljanja tekućine može doći do plućnog edema. Osim općih mjera poput kontrole unosa i gubljenja tekućine, specifični problemi poput hiperkalemije i plućnog edema se mogu rješavati i nekim od modaliteta vantjelesne dijalize (2).

Bolesnici s AOB spadaju u jednu od dvije skupine – oni s izoliranim AOB i oni s AOB kao dio multiorganskog zatajenja. Indikacije za započinjanje RRT u izoliranom AOB uključuju: tešku hiperkalemiju (preko  $6,5 \text{ mmol l}^{-1}$ ), acidozu i prepunjenost tekućinom (*volume overload*). Ne postoji točno utvrđen prag kada treba početi s RRT, no potrebno je primjeniti oprez jer bolesnik lako može zapasti u malignu aritmiju zbog hiperkalemije i postati neresuscitabilan iako se to moglo spriječiti dijalizom. Ne valja ju odgađati ako konzervativne mjere nisu dovoljno efikasne. Kao i u KBB, bolesnici sa simptomima uremije trebaju RRT, kao i oni kojima GFR rapidno pada jer se očekuje samo pogoršanje stanja (36,63).

Bolesnike s multiorganskim zatajenjem koje uključuje AOB se češće stavlja na kontinuirani modalitet RRT poput kontinuirane venovenske hemodijafiltracije (CVVHDF od eng. *Continuous Venovenous Haemodiafiltration*) da bi se spriječile daljnje komplikacije uzrokovane disfunkcijom bubrega u njihovom ionako teškom stanju. Takve kontinuirane metode su češće oruđe intenzivista u jedinicama intenzivnog liječenja nego u jedinicama za dijalizu, budući da nefrolozi uglavnom koriste intermitentne modalitete (36).

## 6.2. Nebubrežne indikacije

U ovom će dijelu biti opisane indikacije za dijalizu koje same po sebi ne uzrokuju AOB ili KBB. Dakle rhabdomioliza, kontrastna nefropatija, akutna kortikalna nekroza itd. su entiteti u kojima dolazi do AOB, što je opisano u prethodnoj sekciji. Ovdje će biti opisani sindrom lize tumora, trovanja nekim supstancama i lijekovima, SIRS (sindrom sistemskog upalnog odgovora od eng. *Systemic Inflammatory Response Syndrome*), sepsa i drugi kao indikacije za

RRT.(36,65,66) U pedijatrijske populacije CRRT se najčešće koristi za sljedeće nebubrežne indikacije: prirodene metaboličke greške, sindrom lize tumora i trovanja lijekovima (67).

#### 6.2.1. Sindrom lize tumora

Sindrom lize tumora je metabolički poremećaj koji nastaje prilikom raspada tumorskih stanica zbog citotoksične terapije. Ovaj sindrom se najčešće pojavljuje u hematološkim malignim bolestima – odnosno njihovom liječenju. U kratkom vremenu se raspadne velik broj stanica koje ispuštaju nukleinske kiseline, unutarstanične ione i proteine u vanstanični prostor. Ljudski organizam nije u stanju odstraniti u tako kratkom vremenu sve proskute nastale raspadom tih stanica pa je potrebno primjeniti terapiju da ne bi došlo do preopterećenja homeostatskih mehanizama. Dolazi do hiperurikemije, hiperkalijemije, hiperfosfatemije, hiperkalcijemije i uremije. Sve ovo može djelovati tako da dovede do AOB pa se aplicira terapija koja to prevenira, a u krajnjim slučajevima i neki od modaliteta RRT. Profilaksa uključuje agresivnu hidraciju, kontrolu urikemije alopurinolom i pažljivo motrenje razine elektrolita u krvi (68).

Indikacija za primjenu nekog od modaliteta RRT je bilo koje od sljedećih stanja koje se ne može kontrolirati konzervativnim metodama: hiperkalijemija, hiperurikemija, hiperkalcijemija, hipokalcemija, volumno preopterećenje, nekontrolirana hipertenzija ili uremija sa simptomina CNS-a (središnji živčani sustav od eng. *Central nervous system*). HD je metoda izbora, budući da je primarni cilj u sindromu lize tumora kontrola razine malih molekula/ionu u krvi. Kako je ranije opisano, najefikasnije metode za njihovu kontrolu su one koje se oslanjaju na difuziju, a to je upravo HD. CRRT se može upotrijebiti kao profilaktička metoda u bolesnika visokorizičnih za pojavu sindroma lize tumora (66,68).

#### 6.2.2. Trovanja

Može li se na lijek/otrov utjecati dijalizom je primarno određeno farmakokemijskim svojstvima samog lijeka – njegova sposobnost vezanja za proteine, volumen raspodjele, topljivost u vodi i molekularna veličina (obučvaća masu, oblik i naboj molekule/ionu). Budući da dijaliza

uvelike ovisi o vrsti polupropusne membrane koju koristi, molekularna veličina je jedan od najpredviljivijih faktora koji može nešto reći o tome koliko lako će se lijek moći dijalizirati. Jasno je da će se manje molekule lakše dijalizirati modalitetima koji se oslanjaju na difuziju, a one veće modalitetima koji se oslanjaju na konvekciju. Vežanje za proteine je također bitno, budući da je slobodni oblik molekule onaj koji ima farmakodinamsko djelovanje. Poznato je da uremija može utjecati tako da smanji vežanje lijekova za proteine plazme, pa i to treba uzeti u obzir. Volumen distribucije je određen, među ostalim, topljivošću lijeka u lipidima, pa će lijekovi s velikim volumenom distribucije biti bolje topljivi u mastima i time više raspoređeni u unutarstaničnoj tekućini. Potrebno je procijeniti koliki postotak ukupnog lijeka se može otkloniti dijalizom i koliko lijeku treba da se povuče iz intracelularne u ekstracelularnu tekućinu. Jasno je da će one supstance s manjim volumenom raspodjele biti lakše odstranjene dijalizom. Postoji još nekoliko faktora koji na ovo utječu, no ovo su najbitniji. Dalje neće biti opisivani jer to prelazi okvire teme ovog diplomskog rada (69).

Lijekovi koji se mogu lako odstraniti nekim od modaliteta RRT su salicilati, barbiturati, litij, metformin, valproat, metotreksat i prokainamid, a RRT je korisna i pri odstranjivanju otrova u trovanju metanolom, propilen glikolom (antifriz), izopropanolom (sredstva za čišćenje) i etilen glikolom (66).

### 6.2.3. SIRS i sepsa

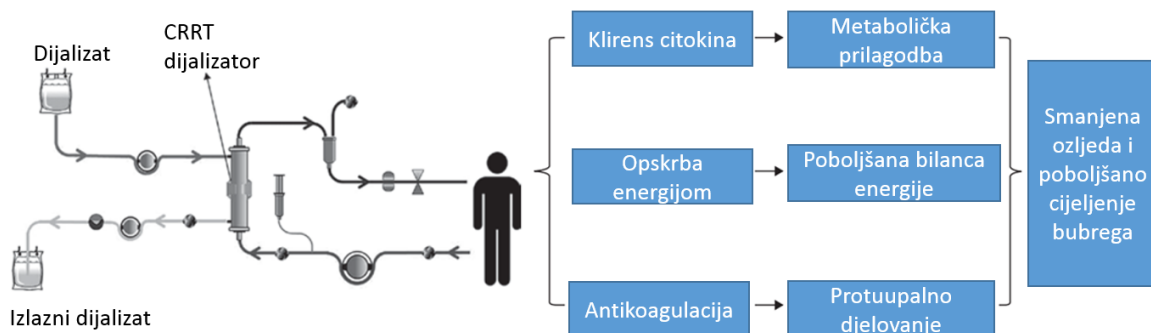
Ovo su dvije česte indikacije za provođenje CRRT jer, u teoriji, odstranjivanje proinflammatoryh citokina bi trebalo smanjiti sistemski upalni odgovor. Međutim, studije pokazuju skromne rezultate kad je riječ o kliničkim prednostima ovog pristupa (65).

U sepsi bez AOB nema jakih dokaza za povoljan učinak odstranjenja citokina putem hemofiltracije, no nekog efekta ipak ima – i za sepsu i za SIRS. Mehanizam ovog djelovanja nije sasvim jasan. Smatra se da je adsorpcija najbitniji efekt kojim se citokini odstranjuju, a da su visoke razine filtracije bitne za hemodinamski efekt. Ne može se jasno reći koliko često



onda treba mijenjati membrane ili koliko visoke te razine filtracije trebaju biti da bi se napisale jasne upute za CRRT u sepsi i SIRS-u, pa pristup ostaje temeljen na kliničkom iskustvu (65).

Najčešća terapija za AOB u sepsi je upravo CRRT. Primjer benefita od CRRT za bubreg u bolesnika u septičkom šoku se može vidjeti na slici 4. Kliničari ju često koriste jer pomaže održavati hemodinamsku stabilnost, a pomaže i pri čuvanju energije opterećenog bubrega. Potvrđeno je da su visoke razine proupalnih citokina u krvi u septičkoj AOB povezane s većim mortalitetom. Molekularne mase citokina su uglavnom ispod 40 kDa, pa se odlično mogu odstraniti putem CRRT. Međutim, nije sasvim jasno kojim modalitetom CRRT se ovo najbolje postiže i u kojoj mjeri je ovo povoljno za bolesnika u kritičnom stanju. Jasno je da se uklanjanjem nekih molekula smanjuje štetan utjecaj takvog kritičnog stanja po bubreg i pomaže se oporavak. Osim toga, putem CRRT se mogu i brzo bolesniku unijeti u organizam neki nutritivni elementi koji se gube i tijekom bolesti i tijekom terapije. Zadnjih desetljeća se ovi učinci sve više istražuju i stvaraju se nove membrane s boljom adsorpcijom koje bi pomogle modulirati imunوسي odgovor organizma uklanjanjem proinflatornih citokina (70).



Slika 4 - Utjecaj CRRT na bubreg u septičkom šoku - tzv. "septički bubreg. Preuzeto i prevedeno uz dopuštenje iz Zhang J, Tian J, Sun H, Digvijay K, Neri M, Bhargava V, et al. How does continuous renal replacement therapy affect septic acute kidney injury? *Blood Purif.* 2018;46(4):326–31.

#### 6.2.4. Ostale indikacije

Još neka stanja u kojima RRT može biti korisna uključuje ARDS (akutni respiratorni distress-sindrom) gdje se pomoću CRRT-a kontrolira volumni status, kongestivno zatajenje srca gdje

se također putem ultrafiltracije kontrolira volumni status i smanjuje opterećenje srca, laktoacidoza i *crush*-ozljedu (65).

## 7. AKUTNE KOMPLIKACIJE HEMODIJALIZE

Akutne komplikacije hemodijalize nisu česte, a nastaju kao posljedica međudjelovanja mnogih etioloških čimbenika (6). U zadnjih 27 godina se znatno promijenila učestalost različitih komplikacija tijekom hemodijalize. Značajan napredak u tehnologiji hemodijalize, biokompatibilnosti membrana i pripremi dijalizata je doveo do smanjene pojavnosti intradijalitičkih tehničkih komplikacija (5). U ovom radu će biti opisane akutne komplikacije razdijeljene u nekoliko didaktičkih skupina – komplikacije vezane uz krvožilni pristup, komplikacije vezane uz kardiovaskularni sustav, komplikacije vezane uz opremu za hemodijalizu, neurološke i ostale komplikacije.

### 7.1. Akutne komplikacije vezane uz krvožilni pristup

Iako u ovoj skupini najčešće komplikacije praktički od početka primjene CVK I AVF/AVG za dijalizu čine tromboza i infekcija na prva dva mjesta uz stenoza i aneurizme na druga dva, postoje i neke akutne komplikacije koje se dobrom edukacijom lako preveniraju, a ako do njih ipak dođe, onda ih je moguće zbrinuti. Kod pristupa AVF/AVG su akutne komplikacije vezane uz krvarenje i rukovanje kanilom bilo prije ili poslije samog postupka hemodijalize, a kod CVK akutne komplikacije nastaju pri samom postavljanju, bilo ono planirano ili u hitnim slučajevima. Akutne komplikacije na samoj operaciji postavljanja AVG ili stvaranju AVF nisu opisane jer spadaju u domenu kirurga i anesteziologa, a ovo je rad usmjeren primarno na uske peridijalitičke i intradijalitičke komplikacije (51,71–73).

#### 7.1.1. Akutne komplikacije vezane uz AVF/AVG

Sestre i tehničari su medicinski djelatnici koji postavljaju kanile u bolesnika s AVF/AVG i to je praktična vještina koja nije preširoko znanstveno obrađena, pa je smatrana više umjetnošću

no znanošću. Treba svakako reći da su neke činjenice vezane uz sigurnost i dobru medicinsku praksu su ipak poznate (72,73).

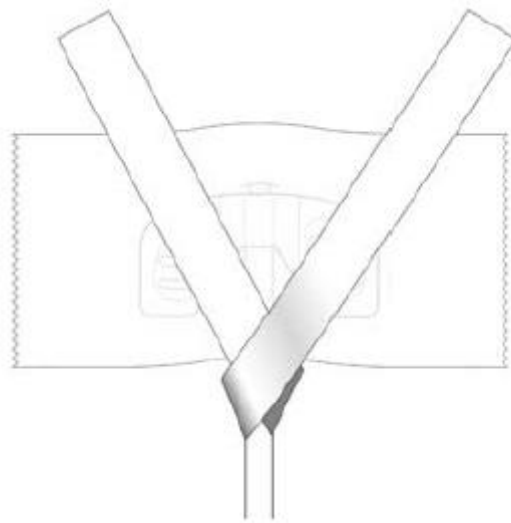
Pri pripremi za postavljanje kanile se obavlja i higijena područja fistule/grafta. Koža se pere sapunom i vodom, a zatim se i provode mjere antiseptike. KDOQI smjernice preporučaju korištenje 2% klorheksidina sa 70% etanola u tom postupku, za kojeg je poznato da može izazvati alergijske reakcije odmah po korištenju u vidu urtika što može predstavljati problem. Pri tome je dobro znati da dio tih „alergijskih“ reakcija može biti uzrokovan slobodnom interpretacijom uputa za korištenje klorheksidina koje preporučaju 30 sekundi nanošenja antiseptika i 30 sekundi sušenja. Dio s nanošenjem može biti slobodnije interpretiran pri čemu jaki pritisak i „ribanje“ mjesta insercije može dovesti do iritacije što nipošto nije urtika ili neka druga vrsta alergijske reakcije kože. Za bolesnike koji su zaista alergični se preporuča korištenje povidon-joda ili etanola kao antiseptika (36,54,73).

Procjenjivanje AVF prije insercije kanile može biti od velike pomoći pri sprječavanju komplikacija. U tome mogu pomoći KDOQI smjernice koje predstavljaju pravilo šestica: stručnjak treba procijeniti AVF 6 tjedana nakon stvaranja, protok kroz AVF treba biti veći od  $600\text{ml min}^{-1}$ , žila treba biti šira od 6 mm i ne dalje od 6 mm od površine kože. Je li AVF sigurna za prvi pristup treba procijeniti netko s višegodišnjim iskustvom kako bi se izbjegle komplikacije. Problem kod neiskusnijih sestara i tehničara je što mogu greškom kanilu postaviti u brahijalnu arteriju, što je ozbiljna greška. Punkcija nedovoljno dozrelih AVF može relativno lako u nespretnim rukama dovesti do probadanja dubljeg, daljeg zida što lako dovodi do krvarenja budući da je bolesnik često antikoaguliran heparinom jer je spremljen za hemodijalizu. Ovo se može spriječiti korištenjem najkraće igle koja može doći do sredine fistule. Manje dramatična komplikacija je ekstravazacija krvi u prostor oko fistule – stanje koje nastaje akutno, no stvara probleme kronično. Infiltracija perivaskularnog tkiva krvlju može značajno smanjiti radni vijek fistule kojoj se to dogodilo. Srećom, brzo se prepoznaje jer bolesnika oštro zaboli pa se brzo reagira pritiskom, hlađenjem i uklanjanjem igle. Potrebno je obratiti pozornost na bolesnikov status antikoaguliranosti i bilo kakvu terapiju

koja bi produžavala vrijeme krvarenja, APTV ili PV. Strah od boli i igle također može omesti proces insercije igle iako nije klasična akutna komplikacija. Za sprečavanje toga se bolesniku 30-60 minuta prije punkcije može namazati anestetika krema ili gel (54,73).

Tijekom postupka hemodijalize se snažno preporuča da mjesto na kojem su kanile postavljene bude vidljivo osoblju u svakom trenutku. Ovo se preporuča jer je jedna od komplikacija tijekom same hemodijalize tzv. *needle dislodgement* ili pomaknuće, ispadanje igle. Time se gubi krv i bolesnik može izgubiti veliku količinu krvi budući da je protok krvi kroz fistulu preko 400 ml min<sup>-1</sup> tako da postoji potencijalna opasnost čak i od smrti. U jednoj studiji u SAD-u iz 2008. godine je procijenjeno da se u SAD-u dogodi 400 katastrofalnih pomicanja igle u godinu dana. Ovaj problem je sada dosita osvješten što se vidi po više preporuka izdanih od strane raznih autora i udruga kao npr. *American Nephrology Nurses' Association (ANNA) Venous Needle Dislodgement Special Project Workgroup*, sestrinska udruga koja je donijela svoje preporuke za sestre koje se bave nefrologijom u SAD-u (74). U njihovim preporukama su identificirane skupine bolesnika na koje treba obratiti više pozornosti upravo zbog ovog problema, a to su: agitirani, konfuzni i nemirni bolesnici, dementni bolesnici, bolesnici koji doživljavaju intradijalitičke hipotenzije ili grčeve mišića, bolesnici koji se znoje, oni koji odbijaju držati vidljivim mjesto krvožilnog pristupa, bolesnici na noćnoj ili kućnoj hemodijalizi. Više radova donosi slične zaključke o tome koje preventivne postupke treba provesti tijekom ili prije hemodijalize. Smatra se da se bolesnike kao i osoblje treba osvijestiti o ovom problemu pa će i sami bolesnici više obratiti pozornost na smještaj igle, a i više će ih se složiti držati mjesto uboda vidljivim. Prihvatljivom, no ne previsokom temperaturom u prostoriji na odjelu će bolesnicima biti ugodnije držati mjesto pristupa otkrivenim, a ipak se neće znojiti da im se odlijepi ljepljiva traka kojom je igla učvršćena. Da bi traka dobro držala, a i mjesto insercije bilo pravilno higijenski obrađeno, potrebno je antiseptiku dopustiti da se osuši do kraja, odnosno, prema uputama proizvođača. Ne postoji jedinstven konsenzus o ljepljivim trakama i pravilnoj upotrebi, no jasno je da će rizik za *dislodgement* biti manji ako u jednoj kući postoje jasne interne smjernice za učvršćivanje mjesta insercije – npr kao na slici

4 niže. Ipak, pri učvršćivanju ljepljivom trakom treba paziti da cjevčice s krvlju nisu napete i da dopuštaju bolesnicima ograničeno pokretanje. Alarm za venski pritisak može biti od pomoći pri detekciji ispadanja igle iako se nekada pokazalo da igla može ispasti bez promjene u monitoringu venskog tlaka. Veći rizik je procijenjen i na odjelima za hemodijalizu s manjkom osoblja. Ako se krvarenje ipak dogodi, a rizik po život je opasan, treba pristupiti zaustavljanju krvarenja, obrtanju antikoagulacije i zvanju kirurga u slučaju nemogućnosti zaustavljanja krvarenja (74,75).



*Slika 5 - Primjer sigurnog učvršćivanja kanile. Preuzeto i prilagođeno uz dopuštenje iz Van Waeleghem J-P, Chamney M, Lindley EJ, Pancírova J. VENOUS NEEDLE DISLODGE­MENT: HOW TO MINIMISE THE RISKS. J Ren Care [Internet]. 2008 Dec [cited 2019 Jun 6];34(4):163–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1755-6686.2008.00047.x>*

Još jedna akutna komplikacija koja nije intradijalitička, odnosno ne mora biti je krvarenje iz aneurizme. Česti uzroci krvarenja iz AVF su aneurizme, stenoze, tromboze, infekcije, traume i samoubojstva. Najčešće krvare komplicirane aneurizme, no događaju se i samoubojstva rezanjem AVF i nesretni slučajevi traume. Jednostavni pregled inspekcijom, palpacijom i auskultacijom već može reći je li AVF komplicirana stenozom ili aneurizmom ili nije i treba ga obavljati redovno kod bolesnika na HD da bi se u slučaju komplikacije koju treba liječiti uputili dalje (8,76,77). U osoba s KBB-i, bile na HD ili ne, postoje određeni rizični faktori za krvarenje. Smatra se da sama uremija utječe na smanjenje agregaciju trombocita inhibitorskim djelovanjem na glikoprotein Ib i von Willebrandov faktor te smanjenjem

produkcije tromboksana A<sub>2</sub>. Još jedan od faktora rizika je antiagregacijska ili antikoagulantna terapija na kojoj su često bolesnici s KBB-i na HD-i zbog mnogih kardiovaskularnih komorbiditeta. Ako se svemu ovome doda neka komplikacija fistule poput pseudoaneurizme, aneurizme ili stenoze, jasan je patofiziološki put nastanka krvarenja iz AVF. Krvarenje se češće događa u bolesnika s AVG nego u onih s AVF, a može se prezentirati sporim krvarenjem do teškom rupturom s velikim gubicima krvi (77). Budući da se velik broj tih slučajeva događa izvan bolnice, potrebno je bolesnike pravilno educirati što da rade u takvom slučaju. Pravilan postupak uključuje pritisak drugom rukom na mjesto krvarenja bez korištenja manžeta tlakomjera, ručnika ili nekih drugih pomoćnih predmeta za zaustavljanje krvarenja. Pritisak trebaju primjenjivati sve dok ne dođe hitna medicinska pomoć (8). Pri prijemu, pritiskom je potrebno zaustaviti krvarenje, a u ekstremnijim slučajevima *tourniquetom*. Pri tome se treba paziti da se čuva integritet same fistule jer je moguć razvoj tromboze pri preagresivnom nastupu. Pri prepasivnom pokušaju zaustavljanja krvarenja pak može doći do anemije zbog hemoragije što je velik teret za ionako često anemične ljude s ZSKBB-i. U obradi bolesnika treba ispitati status antiagregacijske/antikoagulantne terapije i obrnuti učinke koagulopatije, a primjeniti i farmakološku terapiju ako se smatra potrebnim (8,76,77). Djelovanje heparina je moguće antagonizirati protamin sulfatom, gdje se daje 1 mg protamin sulfata za 100 jedinica heparina – potrebno je paziti da se ne pređe ta razina jer visoke doze protamin sulfata također imaju antikoagulantni učinak. Protamin sulfat samo djelomično djeluje na *Low Molecular Weight Heparin* – LMWH, a 1 mg protamin sulfata može neutralizirati 1 mg enoksaparina. Na fondaparinuks pak nema djelovanja. Varfarin se antagonizira svježe smrznutom plazmom i parenternim vitaminom K (78). Od ostalih opcija za zaustavljanje ili smanjivanje krvarenja su tu traneksamska kiselina, dezmopresin i neki topički agensi za zaustavljanje krvarenja (77).

### 7.1.2. Akutne komplikacije vezane uz CVK

Razlikuju se akutne komplikacije vezane uz tunelirane i one uz netunelirane katetere. Većina je vezana uz mehaničke probleme npr. postavljanja katetera. Jednom kada je bolesnik na hemodijalizi, češće su kronične komplikacije ili komplikacije vezane uz infekcije (71,79–81).

Kod netuneliranih katetera, CVK koji se često postavljaju tek privremeno i kod bolesnika u jedinicama intenzivne skrbi, kod akutnog prijema ili onima s AOB, postoji puno komplikacija mehaničke prirode vezanih uz samo postavljanje katetera (7,79). Smatra se da postoji potreba za naglašavanjem načina sprečavanja ovih komplikacija posebno nefrolozima jer, unatoč tome što sigurnosne mjere postoje već dugo, zaobišle su svjetsku nefrološku literaturu. Posebno ih je bitno naučiti jer su mehaničke i infektivne komplikacije postavljanja CVK lako sprečive, a potencijalno fatalne (79).

Ozljede poput hematoma i traume krvne žile su česte (do 5% pri postavljanju CVK), a one poput embolija, pneumotoraksa i aritmija su puno rjeđe, no zato fatalne. Ultrazvuk kao *real-time* metoda je od velike pomoći pri postavljanju CVK kad se radi o femoralnoj i unutarnjoj jugularnoj veni. Značajno je manje neželjenih pojava poput hematoma i ozljeda arterije, no i manje vremena je potrebno da se vena pronađe i u više slučajeva se prvom punkcijom pronađe vena. Ova metoda se pokazala značajno uspješnijom s obzirom na klasično određivanje pozicije unutarnje jugularne (VJI – od lat. *vena jugularis interna*) i femoralne vene poznavanjem anatomije zbog prevelikih anatomskih varijacija od osobe do osobe. Liječnici uglavnom rjeđe koriste ultrazvuk pri postavljanju CVK u femoralnu venu zbog izostanka rizika od pneumotoraksa. Međutim, i ovdje je korištenje ultrazvuka smanjilo vrijeme od početka procedure do uspješno postavljenog katetera i povećalo postotak iz prvog pokušaja postavljenih katetera. Pri postavljanju katetera na ovoj lokaciji, liječnici često zaboravljaju drugu potencijalno fatalnu komplikaciju – retroperitonealno krvarenje, a ono se pojavljuje u čak 0,5% svih postavljanja femoralnih CVK. S ovim na umu, uputno je koristiti ultrazvuk pri postavljanju CVK na obe lokacij (79,81).

U kontekstu nefrologije i postavljanja katetera u VJI potrebno je naglasiti da uremične osobe imaju manju električnu stabilnost srčanog mišića i ionako veću vjerojatnost nastanka maligne aritmije. Zato je posebno potrebno paziti na mehaničku komplikaciju preduboke insercije žice vodilice ili katetera prilikom postavljanja CVK Seldingerovom metodom. Guranje žice/katetera dublje od 20 cm se smatra pogreškom (81).

Ultrazvuk je postao standard brige za bolesnika u postavljanju netuneliranih CVK. Dodatno, iskustvo operatera korelira s nižom stopom komplikacija na svim mjestima postavljanja osim femoralne vene (81).

Što se tiče rjeđih komplikacija, moguće je slučajno odstranjenje CVK ili od bolesnikove ruke ili od ruke medicinskog osoblja, na što treba promptno reagirati jer su zabilježeni i slučajevi smrti od iskrvarenja (81). Postoje i spooradični slučajevi izazivanja srčane tamponade tijekom postavljanja CVK (82).

Kod tuneliranih katetera su akutne komplikacije rijetke. Čak je slučajno vađenje katetera rijetko jer se može dogoditi samo dok kateter ne uraste u fibrozno tkivo bolesnika. Pri postavljanju je moguće produljeno krvarenje koje se zaustavlja standardnim postupcima (81).

## 7.2. Komplikacije vezane uz kardiovaskularni sustav

Prevalencija kardiovaskularnih bolesti općenito u bolesnika na dijalizi je povećana u odnosu na opću populaciju, što ih čini posebno susceptibilnima za kardiovaskularne komplikacije tijekom samog postupka hemodijalize iz više razloga. Sama KBB je veliki rizični faktor za kardiovaskularne bolesti, a incidencija u odnosu na opću populaciju je povećana 16 puta. Smanjenjem GFR se povećava incidencija iznenadne srčane smrti, infarkta miokarda, srčanog zatajenja i CVI, a proteinurija je samo dodatni čimbenik rizika na ionako lošu prognozu. (2,83). Međutim, visok mortalitet u bolesnika sa ZSKBB se ne objašnjava samo utjecajem same bolesti na KV sustav, već je uočeno da je i terapija hemodijalizom veliki stresor koji ima ulogu u patogenezi. Već stvaranjem same AVF prije početka hemodijalize se opterećuje srce. Krv se zapravo putem AVF *shuntira* i dolazi do povećanog priljeva u srce i



zmanjenog sistemskog otpora. Zbog toga se povećava frekvencija srca, a time i plućni otpor i količina krvi koju srce izbacuje u sistemski krvotok u jedinici vremena. Već dva tjedna nakon stvaranja AVF, kombinacija rigiditeta krvnih žila uslijed uremije, aktivacija RAAS (renin-angiotenzin-aldosteron sustav) i simpatikusa dovodi do hipertrofije i dilatacije lijevog srca (84,85). Povećan zahtjev za kisikom u kombinaciji s niskim krvnim tlakom može dovesti do subendokardijalne ishemije u ovih bolesnika. U nekih bolesnika s teškim lijevostranim zatajenjem srca kojima je napravljena AVF je čak u nekim slučajevima zabilježena iznenadna srčana smrt – pretpostavlja se upravo zbog dodatnog opterećenja AVF za ionako previše opterećen KV sustav (84).

Iako bi u teoriji hemodijaliza trebala smanjiti lijevostranu srčanu hipertrofiju i tako povoljno utjecati na preživljenje putem ispravljanja uremije i hipervolemije, to zapravo nije dokazano. Međutim, pokazalo se da duži tretmani hemodijalizom i noćne hemodijalize imaju povoljan učinak na regresiju hipertrofije lijevog ventrikla (84).

#### 7.2.1. Hipotenzija

Intradijalitička hipotenzija (IDH) je ozbiljna i česta akutna komplikacija hemodijalize. Učestalost intradijalitičke hipotenzije u literaturi varira i brojke se kreću od 15 do 55% (6,83,84,86,87). Njena pojava tijekom hemodijalize ozbiljno utječe na kvalitetu života bolesnika, povećava troškove HD, oduzima vremena medicinskim djelatnicima i vodi povećanom mortalitetu i morbiditetu (83). Tijekom dijalize je hipotenzija često povezana sa simptomima poput mučnine, povraćanja grčeva u mišićima, slabosti i omaglice. Osim ovih prolaznih simptoma, intradijalitička hipotenzija ima djelovanje na unutarnje organe. Smanjujući dotok krvi se događa niz mikrooštećenja na, među ostalim organima, mozgu, miokardu i sluznici GI sustava, što može imati kratkoročne i dugoročne posljedice po bolesnika. Osim što može biti uzrokovana infarktom miokarda i nekim aritmijama, može ih i sama precipitirati (87).

KDOQI smjernice za KBB iz 2002. godine definiraju intradijalitičku hipotenziju na idući način: To je smanjenje sistoličkog krvnog tlaka za 20 mmHg ili više ili smanjenje srednjeg arterijskog tlaka za 10 mmHg ili više povezano sa simptomima koji uključuju: nelagodu u trbuhu, zijevanje, mučninu, grčeve u mišićima, nemir, vrtoglavicu ili nesvjesticu i tjeskobu (88).

Učestalost konvencionalne hemodijalize od 3 puta tjedno se opravdava kombinacijom fizioloških eksperimenata, procjeni prihvatljivosti za bolesnike, logistikom i troškovima. Uvođenjem modaliteta poput *high-flux* HD se skratilo vrijeme koje bolesnici moraju provesti na HD i time ubrzalo uklanjanje ureje i viška tekućine. Većina bolesnika između dijaliza dobije preko 1,5 kg, a njih 40% i preko 3 kg. Tijekom HD, intravaskularna tekućina se direktno odstranjuje i nadomješta intersticijskom tekućinom, a cirkulirajući volumen se smanjuje kada se intravaskularna tekućina odstranjuje brže no što se nadomješta iz intersticija. Budući da uremičari imaju oslabljeni kardiovaskularni sustav, teže će se prilagoditi tako brzom promjeni intravaskularnog volumena što može dovesti do intradijalitičke hipotenzije i posljedične hipoperfuzije unutarnjih organa. Osim toga, autonomni refleksi su često smanjeni u bolesnika sa ZSKBB pa se i zbog toga teže prilagođavaju novonastaloj situaciji (84). Dva su značajna faktora koja utječu na pojavu intradijalitičke hipotenzije, a to su količina odstranjene tekućine i brzina odstranjivanja tekućine. Na početku HD, kada je velik cirkulirajući volumen, relativno se lakše podnosi velika brzina odstranjivanja tekućine. No, pri kraju dijalize, ista brzina odstranjivanja može dovesti do hipotenzije upravo zbog spomenutog sporog prelaska tekućine iz intersticija u krvni bazen i slabe prilagodljivosti autonomnog živčanog sustava na novonastalu situaciju (87).

Interdijalitički dobitak na masi (IDNM) može imati veliki učinak na pojavnost intradijalitičke hipotenzije, a jedan od načina da se procijeni „suha“ masa bolesnika koja bi trebala biti putokaz u računanju volumena koji će se bolesniku odstraniti je mjerenje bolesnikove bioimpedancije. Procjenjuje se da je interdijalitički dobitak na masi veći od 3% povezan s većom pojavnosti IDH (6,89). IDNM je bitan iz razloga što, kada se on poveća, mora se

povećati i stopa ultrafiltracije koja će se primjeniti da se odstrani višak tekućine u bolesnika. Pomoću sljedeće formule se može izračunati stopa ultrafiltracije koja se treba provesti da bi se odstranio sav taj višak tekućine:

$$Q_{UF} = \frac{IDNM}{t}$$

$t$  ovdje predstavlja vrijeme trajanja dijalize. Očito je da s većim dobitkom na masi između dijaliza se povećava i brzina ultrafiltracije, a upravo je velika stopa ultrafiltracije rizik za IDH. Ograničavanje IDNM se uspješno postiže kontrolom unosa soli. Procjenjeno je da manje od 3g soli na dan dovodi do uspješne kontrole krvnog tlaka i zadovoljavajućeg IDNM (7).

Postoji opasnost i od ijtrogenog „presoljavanja“ bolesnika kada je koncentracija natrijevih iona veća u dijalizatu nego u plazmi ili kada se bolesniku daje previše fiziološke otopine NaCl tijekom samog postupka dijalize. Poželjno je približno izjednačiti koncentracije soli dijalizata i plazme da bolesnik ne bi dobio previše natrijevih iona iz samog dijalizata tijekom hemodijalize. To bi ga učinilo žednim odmah poslije postupka zbog relativne hipernatrijemije i tako povećalo IDNM čime bi se opet morala povećati stopa ultrafiltracije. Zato se smatra da bi koncentracija natrijevih iona u dijalizatu trebala biti 138 mEq l<sup>-1</sup> ili manje (7).

Pak preniske koncentracije natrija u dijalizatu dovode do snižavanja natrija u intravaskularnoj tekućini, posljedično intravaskularna voda prelazi u međustaničnu tekućinu i uzrokuje relativno smanjenje intravaskularnog volumena i smanjenje krvnog tlaka. To je još jedan od mehanizama nastanka IDH (6).

Pomoću bioimpedancije, kliničar može procijeniti koliku će razinu izvanstanične tekućine ostaviti u bolesnika poslije HD. Ona se obično ravna da bude kao u zdravih osoba sličnih karakteristika kao i pojedini bolesnik. Još nije jasno je li taj „optimalni“ nivo vanstanične tekućine bolji od suboptimalnog nivoa koji uključuje nešto manje tekućine i na ovu temu se još provode istraživanja. Poznato je samo da su slučajevi intradijalitičke hipotenzije bili rjeđi kada su kliničari određivali suhu „masu“ putem bioimpedancije, za razliku kada su bili češći, tijekom kliničke procjene „suhe“ mase (87).

Ključnu ulogu pri pojavi hipotenzije tijekom dijalize igra i temperatura dijalizata. Značajno niža pojavnost IDH je zabilježena kada se koristi dijalizat niže temperature. Osim toga, zabilježeno je i manje oštećenje miokarda i bijele tvari CNS-a. No, bitno je za napomenuti, farmakološki agensi poput midodrina i sertralina, koji se mogu koristiti u liječenju IDH, nemaju efekta ako se daju bolesnicima koji se dijaliziraju koristeći dijalizat niže temperature (87).

Jedan od starijih načina preveniranja IDH je povećanje koncentracije natrija u dijalizatu. Tako je povećanje koncentracije natrija na  $150 \text{ mmol l}^{-1}$  uspjelo uspješno smanjiti pojavnost IDH, no zauzvrat se povećavala masa koju su bolesnici dobivali interdijalitički i povećao im se krvni tlak. Od ovakvog pristupa se na koncu odustalo (7).

Strategija sprečavanja IDH se temelji na više principa. Osnovni su da se stopa ultrafiltracije održi dovoljno niskom i da se srčani minutni volumen (SMV) održi dovoljnim. Stopa ultrafiltracije može se održati niskom tako da se smanji IDNM, a to će se učiniti tako da se bolesniku daju jasne upute o prehrani između dva tretmana dijalize. Bitan faktor je ograničavanje unosa soli i točno određivanju „suhe“ mase. Osim toga, duljim ili češćim tretmanima HD se može smanjiti stopa ultrafiltracije na račun dužeg vremena provedenog na aparatu za HD. Naravno, suradljivost bolesnika s ovim pristupom je manja – često bolesnici odbijaju ostajati duže ili dolaziti na četvrtu hemodijalizu tjedno. Što se tiče održavanja SMV-a, tu je postupak nešto kompliciraniji. Potrebno je održavati sistoličku i dijastoličku funkciju, venski priljev, periferni otpor i srčanu frekvenciju. Dobrom kardiološkom kontrolom se to može postići, pogotovo problemi oko frekvencije ili aritmija srca koji se mogu konvertirati ili bar farmakološki kontrolirati. Ostali kardiološki problemi se moraju riješiti u suradnji s kardiologom. Za periferni otpor se može dati midodrin prije HD, a za hemodinamsku stabilnost su se uspješnim pokazali i sertralin i L-karnitin, iako nisu toliko česti u kliničkoj praksi (6,7,83,87).

Ako se naglo pojavi simptomatska intradijalitička hipotenzija u bolesnika, najprije treba uspostaviti hemodinamsku stabilnost. Ultrafiltracija se smanji, bolesnika se postavi u

Trendelenburgov položaj i primjeni se nadoknada tekućine intravenski. Za nadoknadu se koristi fiziološka tekućina (0,9% NaCl), hipertonična otopina NaCl, manitol, albumin ili hidroksietil-škrob (HES). Bolesniku se predlože dodatne hemodijalize, no na to se najčešće ne pristaje, pa se mogu poduzeti farmakološke mjere koje su već spomenute (7,83).

### 7.2.2. Grčevi

Grčevi ili krampi su svrstani pod akutne komplikacije vezane uz kardiovaskularni sustav primarno zbog svoje etiologije u čijem je sukusu vazokonstrikcija i posljedična hipoperfuzija mišića, a osim toga i zbog svoje povezanosti s hipotenzijom i sličnosti njihovih etioloških čimbenika (6,90).

Postotak u kojem se grčevi pojavljuju u bolesnika na dijalizi se uvelike razlikuje u istraživanjima, a kreće se u rasponima malim poput 5-20% (6,7), pa sve do onih većih od ~30 do ~85% (83,90). Kako god bilo, ne može se reći da je zanemariva pojava pri HD. Najčešće se pojavljuju kod mišića donjih ekstremiteta, no mogu se vidjeti i kod mišića abdominalnog zida i gornjih ekstremiteta (83).

Etiološki čimbenik u nastanku grčeva koji se smatra najbitnijim je subnormalni metabolizam mišića. Iz ovog razloga, sve što dovodi do hipoperfuzije mišića ili do poremećaja u dopremi tvari za njihovo normalno funkcioniranje, dovodi i do grčeva u mišićima. Najčešći su etiološkim čimbenicima smatrani hipotenzija, promjene u osmolarnosti plazme, hiponatrijemija, deficijencija-karnitina, hipomagnezijemija i hipoksija (83). U većini slučajeva, grčevi su potencijalni prekursori IDH (7).

Budući da se grčevi smatraju simptomom hipotenzije, sve što uzrokuje hipotenziju i opisano je u podnaslovu prije, može dovesti i do pojave krampa. Grčevi u tom slučaju nisu ništa drugo nego patofiziološka posljedica hipoperfuzije s poremećajem metabolizma mišića uzrokovane hipotenzijom. Nezavisno, hipoosmolarnost plazme može dovesti to grčeva, kao i, vezano ili nevezano za hipoosmolarnost, niske koncentracije natrijevih i magnezijevih iona. Ranije je spomenuto da niske koncentracije natrija u dijalizatu i plazmi dovode do

hipotenzije, a time mogu dovesti i do grčeva. U tablici 4 su navedeni različiti spojevi i ioni čije povišenje ili smanjenje koncentracije u plazmi može biti etiološki čimbenik grčeva u bolesnika na hemodijalizi (90).

*Tablica 4 - Promjene koncentracije različitih tvari koje su mogući uzroci grčeva u bolesnika na hemodijalizi. Izrađeno prema podacima iz Ulu MS, Ahsen A. Muscle Cramps During Hemodialysis: What Can We Do? New Approachs For Treatment And Preventing. Eur J Gen Med. 2015 Sep 30;17(11):570–2.*

<b>Razina u plazmi bolesnika na hemodijalizi</b>	
Povišena koncentracija	Snižena koncentracija
Magnezijevi ioni	Magnezijevi ioni
Kalcijevi ioni	Vitamin C
Fosfati	Karnitin
Leptin	

Poznato je da L-karnitin ima veliku ulogu u metabolizmu masti i njihovoj razgradnji u mitohondrijima, a budući da je mala hidrofilna molekula, relativno lako se odstranjuje hemodijalizom. Njegova produkcija je ionako značano snižena u bolesnika sa ZSKBB, pa bi njegov manjak objasnio poremećaj metabolizma i pojavu grčeva u tih skupina bolesnika. Leptin se smatra uremijskim toksinom srednje molekularne mase i povećane koncentracije tog toksina su povezane s poremećajem rada neurona, pa i to predstavlja jedno od objašnjenja nastanka grčeva u ove skupine bolesnika (90).

U akutnom liječenju grčeva se mogu intravenski primjeniti hipertonična otopina NaCl, hipertonična otopina glukoze ili manitol. Neke studije pokazuju da je primjena 320 mg kinin sulfata 1-2 sata prije hemodijalize efikasna u sprečavanju intradijalitičkih grčeva, no opasnost od nuspojava poput cinhonizma, trombocitopenije, optičke atrofije i aritmija mogu prevladati

benefite ove preventivne mjere. Profilaktička primjena deficijentnih spojeva koji su navedeni kao mogući uzrok grčeva isto može biti korisna. Još neke tvari poput kreatinin monohidrata ili prazosina mogu biti od pomoći ako se primjene prije postupka hemodijalize (6,83,91). Fizioterapija i istezanje prije hemodijalize su se isto pokazali korisnim postupcima za sprečavanje intradijalitičkih grčeva (90).

### 7.2.3. Aritmije

U bolesnika na dijalizi su česti poremećaji ritma srca. Poremećaji provođena, kao i visoka razina ekstrasistola su samo odraz velikog stresa za srce od strane ZSKBB i samog procesa hemodijalize. Prevalencija povremenih ili stalnih poremećaja ritma u populaciji na hemodijalizi je 50 do 100% veća nego u opće populacije. Kronična terapija aritmija u ovih bolesnika predstavlja izazov, a omjer koristi i štetnosti farmakološke terapije nije sasvim jasan (7). U ovom podnaslovu se neće opisivati kronične aritmije bolesnika ZSKBB na terapiji hemodijalizom, već one koje su akutni problem.

Zbog ranije navedenih razloga u podnaslovu 7.2, rano u KBB-i se razvijaju takozvana uremijska kardiomiopatija. Oštećenja mikrocirkulacije koja dovode do ožiljkavanja i mikrofibreze pogoduju razvoju aritmija. Identificirani su uremijski toksini poput paratireoidnog hormona i hiperfosfatemije koji nezavisno od poremećaja *preloada* i *afterloada* potiču fibrozu srca. Kada se na to stanje doda još i hemodijaliza kao dodatan stresor, postaje jasno zašto se tijekom dijalize često pojavljuju poremećaji ritma srca. Recimo, hipoperfuzija nekih segmenata srca može biti uzrokovana ultrafiltracijom, pa tako može doći do inhomogenosti repolarizacije miokarda. Osim prethodno spomenutih utjecaja poput preraspodjele volumena u organizmu i promjene koncentracija elektrolita koji utječu na nastanak hipotenzije i grčeva, dodatan aritmogeni učinak imaju nagle promjene koncentracije kalijevih iona i količina bikarbonata koju organizam dobije iz dijalizata. Iako ona popravlja stanje metaboličke acidoze, uzrokuje brz pad kalijevih iona što ima bitne posljedice na kardiovaskularni sustav (92,93). Općenito, faktorima koji precipitiraju nastanak intradijalitičkih aritmija se smatraju digitalis, hipokalcijemija, hipomagnezijemija, hipokalijemija, nagli pomaci tekućina i ishemija

miokarda. Ove aritmogene faktore, kao i lijekove koji djeluju aritmogeno je uputno izbjegavati tijekom hemodijalize (7).

Atrijska fibrilacija (FA) je, osim kroničnog oblika, i aritmija koja se može pojavljivati paroksizmalno tijekom hemodijaliza. Dvije značajke P vala mogu utjecati na nastanak FA, a to su disprezija P vala i produljenje njegovog trajanja. O tome koji od ovih faktora koliko utječe na nastanak paroksizmalne FA tijekom HD, nije jasno. Poznato je da se SVES (supraventrikularne ekstrasistole) povećano pojavljuju tijekom hemodijalize, a upravo one mogu precipitirati pojavu FA. Istražuje se i povezanost autonomnog živčanog sustava i pojave FA tijekom HD, no za sada, bez jasnih zaključaka. Ova komponenta etiologije FA se počela istraživati zbog zamijećenih sličnosti između vagalne paroksizmalne FA u srcu bez strukturnih promjena i FA bolesnika na hemodijalizi – u oba slučaja vagalna stimulacija utječe na povećanu pojavu SVES (92). FA tijekom dijalize nije rijetka pojava, no većina bolesnika ostane asimptomatska, iako dio pokazuje simptome i treba intervenciju. U asimptomatskog dijela bolesnika se češće zamijeti nepravilan i ubrzan puls pa se tek EKG-om potvrdi FA. Takvi bolesnici se lako zbrinu i na kontrolama na pregledu kod specijalista ako se prethodno isključi visoka vjerojatnost zbivanja poput sepse, tromboembolije, AKS ili nečeg slično životnougrožavajućeg. Ako provođenja u FA nije prebrzo, poduzmu se mjere da se smanje aritmogena djelovanja pri idućoj dijalizi, modificira farmakološka terapija manje aritmogenim lijekovima i bolesnika se otpusti kući uz napomenu da se javi u hitnu službu u slučaju pojave simptoma. Unutar 48h, 80% takvih paroksizama spontano prestane. Ako FA postane perzistentna, ordinira se terapija kontrole ritma ili frekvencije, po procjeni liječnika internista (7).

Što se tiče supraventrikularnih tahikardija, moguća je pojava *reentry* tahikardija poput atrioventrikularne ili atrioventrikularne nodalne *reentry* tahikardije ili rjeđe Wolf-Parkinson-White (WPW) sindroma, a one se liječe ili ablacijom čvora u težim slučajevima ili nekim od varijacija vagalnog manevra (2,7).



Bradikardije su nešto rjeđa pojava i njima treba uzrok tražiti u lijekovima koje bolesnik na hemodijalizi prima jer često usporavaju provođenje kroz AV čvor. Mogući uzrok je i hiperkalemija (7).

Sve maligne aritmije – fibrilacija ventrikula (VF), ventrikularna tahikardija (VT) i njene varijacije - koje se pojave tijekom hemodijalize je potrebno liječiti prema smjernicama ERC-a (*European Resuscitation Council*) kao što bi se liječile i izvan hemodijalize. Jedine razlike uključuju ako se zamjeti neki od faktora koje je moguće brzo korigirati u jedinici za dijalizu, poput bloka induciranog hipokalijemijom. Međutim, neke značajke intradijalitičkih aritmija koje ugrožavaju život je dobro imati na umu, poput one da je preko 90% tahikardija sa širokim QRS kompleksom VT (7). Dalje neće biti opisivane jer nema posebnosti u liječenju, odnosno, primjenjuju se smjernice ERC-a.

#### 7.2.4. Nagla srčana smrt i srčani arrest

Srčani arrest se rijetko događa u jedinici za hemodijalizu, tek tri do četiri puta na 100 000 tretmana hemodijalize, u nekim studijama 7 na 100 000 tretmana. Česti ritmovi koji se povezuju s arestom i odsudstvom pulsa su VT, VF, asistolija i električna aktivnost bez pulsa. Kao što je napomenuto u prethodnom podnaslovu, oni se liječe prema smjernicama ERC-a, uz par izuzetaka kao što je aritmija ili bradikardija u kojoj valja pokušati dati kalcijev glukonat i inzulin da bi se uklonila hiperkalijemija. U bolesnika s uremijskim perikarditisom, srčana tamponada može biti reverzibilan uzrok električne aktivnosti bez pulsa i na nju treba misliti pri pojavi aresta. Nagla srčana smrt se definira kao smrt uslijed neočekivanog cirkulatornog aresta unutar jedan sat od pojave prvih simptoma ili neočekivana smrt bez svjedoka bez mogućeg nesrčanog uzroka u bolesnika za koje se zna da su bili dobro u prethodna 24 sata. Najčešće se pretpostavlja da je neočekivana srčana smrt uslijedila nakon nekog od arestnih srčanih ritmova zbog čega se poziva na opres s aritmogenim lijekovima kod bolesnika na hemodijalizi. Vrlo rijetko se ovakvi događaji uočavaju u jedinici za dijalizu, češće kod kuće (7,94).

### 7.2.5. Hipertenzija

Hemodijaliza je dobar način kontrole hipertenzije u bolesnika sa ZSKBB i pa se zato pojava intradijalitičke hipertenzije teško objašnjava, budući da je devijacija od očekivanog odgovora na hemodijalizu. Postoje neki dokazi da bolesnici koji imaju epizode IH imaju i veći rizik za dugoročne komplikacije dijalize (95).

Nekoliko je čimbenika koji mogu utjecati na pojavu IH, iako treba napomenuti da ovo područje nije još sasvim istraženo. Fokus istraživanja se stavlja na fenotip osoba s IH, što se pokazalo ispravnim. Jedan smjer istraživanja se fokusira na raspodjelu tekućina u organizmu bolesnika s ID. Pokazalo se da ti bolesnici uvelike profitiraju kada im se smanji „suha masa“ – tj. ciljna masa na kraju dijalize, bez preopterećenosti tekućinom. Ako kod njih dođe to smanjenja „suhe mase“, dolazi i do smanjenja tlaka interdijalitički, ali i manjeg povećanja tijekom tretmana dijalizom. Osim toga, istraživanjima u kojima se koristila ranije spomenuta bioimpedancija za određivanje „suhe mase“ bolesnika, izveden je zaključak da su te osobe predominantno imale povećan omjer ekstracelularne tekućine naspram ukupne vode u tijelu. Dakle, kod njih određeni parakrini i neurohormonalni mehanizmi dovode do pomaka vode izvan stanica. Smanjenjem ukupne vode bi se smanjila i ekstracelularna voda u tijelu, što objašnjava zašto im to pomaže pri redukciji krvnog tlaka prije, tijekom i poslije dijalize. Drugi mehanizam koji može utjecati na nastanak IH se smatra utjecaj perifernog otpora. Tijekom istraživanja ovih bolesnika, uvidjelo se da hipoteza o povećanom srčanom *outputu* tijekom i poslije dijalize koji bi povećavao krvni tlak ne drži vodu jer je u većine individua s IH srčani *output* jednak prije, tijekom i poslije dijalize. Međutim, primjećeno je da u takvih individua dolazi do povećanja perifernog otpora i iz tog razloga se povećava krvni tlak. Posebno interesantan spoj pri ovoj patofiziologiji je endotelin-1 (ET-1) koji je vazokonstriktor. Osobe s IH predominantno imaju povećane razine tog vazokonstriktora u krvi, ali i smanjen omjer između vazodilatatora NO i vazokonstriktora ET-1. U iste grupe bolesnika je zapažena smanjen razina endotelinih progenitornih stanica koje su i u općoj populaciji u smanjenom

broju marker kardiovaskularnih bolesti. Treći mehanizam, čije je djelovanje objašnjeno u podnaslovu 7.2.1 je povećana koncentracija natrijevih iona u dijalizatu (95,96).

Što se tiče liječenja, jedan način je spomenut u prethodnom odlomku, a uključuje smanjenje „suhe“ mase bolesnika. U većine, međutim, to neće biti moguće pa se uvodi antihipertenzivna farmakološka terapija. Ako ona već postoji, treba ju modificirati na način da se visokodijalizabili lijekovi zamijene manije dijalizabilnim lijekovima. Natrij u dijalizatu treba smanjiti na razumne koncentracije koje neće izazivati hipotenziju, ali neće ni pomagati hipertenziji (96).

### 7.3. Neurološke komplikacije

#### 7.3.1. Glavobolja

Intradijalitička glavobolja je opisana još sedamdesetih godina prošlog stoljeća kao glavobolja koja se pojavljuje tijekom dijalize ili tijekom dijalize promijeni svoj karakter. Općenito zahvaća 50-70% bolesnika s ZSKBB na HD. Uzorak pojave glavobolje se može opisati kao „migrenski“. Klasifikacija koju izdaje Međunarodno društvo za glavobolju (IHS od eng. *International Headache Society*) naziva *International Classification of Headache Disorders* (ICHD-3) strogo definira intradijalitičku glavobolju kao sekundarnu glavobolju koja mora ispunjavati sljedeće kriterije (97):

- A) Bolesnik mora imati najmanje 3 epizode glavobolje koje ispunjavaju kriterije
- B) Bolesnik je na tretmanu hemodijalizom
- C) Postoje kauzalni dokazi ako vrijede najmanje 2 od sljedeća 3 uvjeta:
  - a. Svaka epizoda glavobolje počinje tijekom hemodijalize
  - b. Jedno ili oboje je točno:
    - i. Svaka epizoda glavobolje se pogoršava tijekom hemodijalize
    - ii. Svaka ataka glavobolje završava prije isteka 72h od kraja hemodijalize
  - c. Epizode glavobolje se ne ponavljaju nakon transplantacije bubrega i kraja tretmana hemodijalizom

D) Glavobolja se ne može bolje opisati nekim drugim ICHD-3 kriterijima

Patofiziološki, uzrokom se smatra velik pomak tekućina i elektrolita tijekom hemodijalize. Povećane koncentracije ureje, vrijednosti sistoličkog i diastoličkog tlaka su se pokazale rizičnim faktorima za glavobolju, kao i niske koncentracije magnezija. Jedan od mogućih mehanizama nastanka je to što se koncentracija tvari u vanstaničnoj tekućini puno prije smanji s krvne strane krvno-moždane barijere, pa velik tok tekućine prema mozgu uzrokuje blagi edem i zbog toga glavobolju. Smatra se da bi i sindrom sustezanja od kofeina mogao igrati ulogu u hemodijalnoj glavobolji. Osim ovih faktora, glavobolja se češće pojavljivala u bolesnika s epizodama IDH, na tretmanima hemodijalizom u kojima se upotrebljavao acetatni dijalizat, i u bolesnika s velikim varijacijama u koncentracijama endogenih vazodilatatora (97,98).

Nema jakih preporuka u literaturi ni za kakvu abortivnu ili profilaktičku terapiju hemodijalzne glavobolje. Obraćanje pozornosti na koncentracije elektrolita, kontrolu krvnog tlaka i pomake tekućina kao i zabrana pretjerane konzumacije kofeina bolesnicima može biti od pomoći. Farmakološki su od koristi paracetamol i ergot-alkaloidi, no s potonjima treba biti oprezan zbog mogućnosti zatvaranja fistule (97).

### 7.3.2. Konvulzije

Intradijalitičke konvulzije se pojavljuju u manje od 10% bolesnika i većinom su generalizirane, no, lako se kontroliraju. One fokalne ili refraktorne na terapiju zahtijevaju neurološku evaluaciju u smislu fokalnih neuroloških bolesti pritom na umu imajući primarno intrakranijalno krvarenje. Među uzrocima intradijalitičkih konvulzija su IDH, intrakranijsko krvarenje ili kakav drugi CVI, acidobazni ili poremećaji elektrolita, hipertenzivna ili uremična encefalopatija, odstranjivanje antikonvulziva dijalizom, korištenje epileptogenih lijekova poput teofilina, meperidina i eritropoetina. Postupak pri pojavi konvulzija zahtjeva prekid dijalize, održavanje dišnog puta i traženje metaboličkog uzroka. Alprazolam, diazepam, klonazepam

ili fenitoin se daju intravenski. Ako se sumnja na hipoglikemiju kao uzrok konvulzija, daje se 50%-tna dekstroza u infuziji (28).

### 7.3.3. Disekvilibrijski sindrom

Ovaj sindrom je prvi put opisan 1962. godine, a primarno se pojavljuje u bolesnika koji tek kreću na tretmane hemodijalizom. Zaslužnim za nastanak disekvilibrijskog sindroma se smatra agresivno odstranjivanje otopljenih toksina u krvi uremičara i posljedičnog cerebralnog edema. Disekvilibrijski sindrom se češće viđao prije par desetljeća, kada se koristila starija oprema za hemodijalizu, a danas se viđa rijetko, iako se sumnja da je premalo prijavljivan, odnosno da se pojavljuje u većini slučajeva s blagim simptomima koji se ne ocijene kao disekvilibrijski sindrom (6,99).

Za disekvilibrijski sindrom se očekuje da će se pojaviti nakon snažne hemodijalize u grupi bolesnika visokog rizika. Tu spadaju primarno bolesnici koji su prvi put na hemodijaliz, pogotovo ako imaju razine ureje u krvi veće od  $60 \text{ mmol l}^{-1}$ . Osim ovih bolesnika, visokorizični su i bolesnici kojima se promijeni režim hemodijalize i koji koriste hemodijalizu s visokim protokom dijalizata. Od ostalih rizičnih skupina, tu su djeca, stariji bolesnici i bolesnici s prethodnim oštećenjima CNS-a (99,100).

Jedna od teorija objašnjenja nastanka disekvilibrijskog sindroma je „teorija obrnutog efekta ureje“. U ovoj teoriji se smatra da prva HD u bolesnika sa ZSKBB brzo odstranjuje ureju iz plazme. Iako se ureja ne smatra dobrim osmolitom, njeno brzo uklanjanje će uzrokovati relativni zaostatak povećane koncentracije ureje s moždane strane krvno-moždane barijere, što će ju učiniti dobrim osmolitom. Zbog toga će voda početi prelaziti također na moždanu stranu iz krvi i izazvati cerebralni edem s različitim stadijima neurološke disfunkcije. Druga teorija je teorija intracerebralne acidoze. Iako tijekom hemodijalize pH krvi bolesnika raste i približava se neutralnim vrijednostima, paradoksalno, pH cerebrospinalnog likvora pada. Povećavaju se koncentracije elektrolita u mozgu i zato voda ulazi u moždano tkivo i uzrokuje edem. Dodatak ovoj teoriji su idiogeni osmoli koje čine raspali proteini mozga zbog acidoze

cerebrospinalnog likvora koji su osmotski aktivni i zato navlače vodu. Treća, najmodernija teorija je razvijena zahvaljujući slikovnoj tehnici magnetske rezonance koja je pokazala da edem mozga koji zaista nastane kod bolesnika s disekvilibrijskim sindromom nije lociran u stanicama već u intersticiju mozga. Smatra se da je disekvilibrijski sindrom samo još jedna posljedica povećane vanstanične tekućine, a da je krvno-moždana barijera oštećenog djelovanja i prije prve hemodijalize zbog uremijskih toksina (83,100).

Dijagnoza disekvilibrijskog sindroma se postavlja isključivanjem. U diferencijalnu dijagnozu ulaze subduralni hematomi, uremična encefalopatija, poremećaji elektrolita i metabolita poput hiponatrijemije i hipoglikemije i encefalopatija inducirana lijekovima. Simptomi se pojavljuju tijekom ili odmah nakon hemodijalize. Uključuju glavobolju, mučninu, nemir, zamagljen vid, asteriks, slabost, grčeve u mišićima i anoreksiju. Uključuju i poremećaje stanja svijesti do kome. Magnetnom rezonancom i kompjuteriziranom tomografijom se mogu isključiti strukturne bolesti mozga. Ukoliko bolesnik ima strukturna oštećenja mozga nevezana za disekvilibrijski sindrom, mjerenje intrakranijalnog pritiska može biti od koristi pri postavljanju dijagnoze. Rijetko završava smrću (6,83,99).

U prevenciji ovog sindroma se posebna pozornost obraća na rizične skupine koje su navedene ranije u ovom podnaslovu. Dakle, bolesniku koji prvi put dolazi na hemodijalizu se sporije odstranjuju toksini uremije metodama poput korištanje manje efikasnih dijalizatora, s manjom površinom i slično. Bolesnicima koji su dugo na kroničnoj dijalizi se ne bi naglo trebao mijenjati režim hemodijalize (99).

Jednom kada se simptomi pojave, obično su blagi i samoograničavajući. Ipak, mogu se umanjiti dodavanjem neke hiperosmotske otopine dijalizatu poput natrijevog acetata, laktata ili hipertonične otopine NaCl. Bolesniku se mogu direktno dati tvari poput manitola, sve s ciljem smanjenja takve velike promjene u osmolarnosti opisane ranije. Prilikom težih simptoma je moguće ordinirati kiruršku drenažu ventrikla da se smanji intrakranijalni tlak, a u slučaju pojave konvulzija, preporuča se fenitoin (99).

## 7.4. Komplikacije vezane uz opremu za hemodijalizu

### 7.4.1. Reakcija na dijalizator

Reakcije na dijalizator se svrstavaju u dva tipa – A i B. Reakcija tipa A je anafilaktička po prirodi, dok reakcija tipa B nema jasnu etiologiju. Izvori navode da se pojavljuju u jednoj od 20 hemodijaliza do u jednoj od 20-50 hemodijaliza s novim dijalizatorom. Neki autori navode broju od 4 reakcije na 100 000 dijaliza. U svakom slučaju, ne smatra se čestom akutnom komplikacijom, no pojavljuje se u svakoj jedinici za dijalizu s vremena na vrijeme i nije zanemariva komplikacija. Prvi put je opisana 1975. godine i od tada su se opisivali broji slučajevi povezani s određenim spojevima ili membranama za dijalizu, ali nisu napravljene velike prospektivne epidemiološke studije koje govore o stvarnoj incidenciji i učinku ovih reakcija. Reakcije se smatraju rezultatom imunološkog odgovora bolesnika na strane tvari prilikom izlaganja krvi vantjelesnoj cirkulaciji kroz aparat za hemodijalizu ili rezultatom interakcije krvi i membrane dijalizatora. Zna se da su češće povezane sa sintetskim membranama dijalizatora (7,83,101).

Tip A reakcije na dijalizator se pojavljuje u prvih 30 minuta od početka dijalize. U blažim slučajevima, kao simptomi se pojavljuju kašalj, rinoreja, svrbež, mučnina, suzenje, povraćanje. U težim slučajevima se pojavljuje osjećaj vrućine u fistuli, strah od smrti, dispneja, a u zaista teškim reakcijama dolazi i do cirkulatornog kolapsa i smrti. Teže reakcije se češće viđaju u bolesnika s atopijom ili eozinofilijom. Razvijeni su kriteriji za dijagnozu reakcije na dijalizator tip A, a oni glase kako slijedi:

#### A) Veliki kriteriji:

- a. Pojava reakcije u prvih 20 minuta od početka dijalize
- b. Dispneja
- c. Osjećaj topline ili žarenja na mjestu pristupa krvožilju ili kroz cijelo tijelo
- d. Angioedem

#### B) Mali kriteriji:

- a. Ponovna reakcija na idućoj dijalizi pri korištenju istog dijalizatora ili dijalizatora iste klase
- b. Urtikarija
- c. Rinoreja ili suzenje
- d. Abdominalni grčevi
- e. Svrbež

Dijagnoza se smatra postavljenom ako su zadovoljena tri velika kriterija ili dva velika i jedan mali. Reakcije se tipično događaju pri „reused“ dijalizatorima, kada se koristi etilen oksid u sterilizaciji i kada se koristi poliakrilonitrilna membrana AN69 u kombinaciji s nekim od ACEi. Još neki od spojeva koji se povezuju s ovom reakcijom su heparin, intravensko željezo vodikov peroksid, lateks i formaldehid. U liječenju je potrebno bolesnika skinuti s dijalize i nikako ne vraćati krv iz cijevi nazad u bolesnika. Primjenjuju se standardne smjernice za anafilaktičku reakciju s nadoknadom volumena, antihistaminicima, kortikosteroidima i adrenalinom (83,101).

Reakcije tipa B su češće i blaže od tipa A. One se pojavljuju nešto kasnije, od 20 do 40 minuta nakon početka dijalize, a često same prestanu i nema potrebe za prekidanjem tretmana hemodijalize. Kao simptomi se pojavljuju bol u prsima, mučnina, dispneja, povraćanje i hipotenzija. Smatra se da su povezane s aktivacijom komplementa zbog membrane dijalizatora. Terapija je ista kao i kod tipa A, prilagođena prema težini simptoma (83,101).

#### 7.4.2. Komplikacije vezane uz vodu za hemodijalizu

Voda koja se koristi za dijalizu mora biti posebno čista, čišća nego voda iz vodovoda, pa se mora posebno pripremati u jedinicama za dijalizu, što znači da je sama jedinica odgovorna za kvalitetu vode. Da bi se koristila za dijalizu, mora zadovoljavati standarde koje je postavila Europska Farmakopeja. Europska Farmakopeja je definirala razine kemijskih i mikrobioloških onečišćenja ispod kojih se voda smatra čistom, odnosno ultračistom. U standardnoj



hemodijalizi s niskim protokom se može koristiti čista voda, no za postupke u kojima krv bolesnika dolazi u veći kontakt s vodom za dijalizu, odnosno, gdje postoji veća izmjena tekućina poput *high-flux* hemodijalize ili hemodijafiltracije, potrebno je koristiti ultračistu vodu kako bi se smanjila vjerojatnost kontaminacije bolesnikove krvi. Zato je potrebno često provjeravati razine onečišćenja vode i redoviti provoditi higijenu sustava za vodu, kao npr. redovita sterilizacija spremnika za vodu. Potrebno je promptno reagirati ako se primjeti pojava biofilma ili nečeg sličnog. Visoke, odnosno niske koncentracije elektrolita poput natrija, kalija i kalcija izazivaju tipične simptome i potrebno ih je brzo prepoznati kako bi se izregulirala koncentracija tih elektrolita i u krvi i u dijalizatu. Drugi problem su bakterijski endotoksini i ostala mikrobiološka onečišćenja na koja bolesnik može razviti brzu i tešku reakciju anafilaktičkog ili septičkog šoka. Mana sustava za vodu je što se može previdjeti takvo onečišćenje endotoksinima i velika količina može doći do krvi bolesnika prije nego što se bilo što primjeti, a bolesnik je već životno ugrožen. Iz tog razloga postoji niz filtera koje ta voda prolazi, a jedan od njih može biti i filter/detektor bakterijskih endotoksina (36,102).

#### 7.4.3. Zračna embolija

Zračna embolija je potencijalno teška komplikacija hemodijalize. U sustavu za hemodijalizu postoji detektor i zamka za mjehure zraka, no on ima granicu prepoznavanja zraka, pa ne može prepoznavati takozvane mikro mjehuriće. Zrak potencijalno može ući u krvotok u slučaju nepropisno spojenih krvnih linija ili kod odspojenih CVK. Prije pumpe za krv postoji dio s negativnim tlakom koji također može usisati zrak i ispumpati ga u krvotok. Akutni problem su ti veliki mjehuri zraka koji mimođu sustav za detekciju zraka ili nastanu poslije njega. Gdje će zrak otići, ovisi o položaju bolesnika, pa će kod uspravno sjedećih bolesnika završiti u krvotoku mozga. Zato se pri zračnoj emboliji na hemodijalizi glava bolesnika mora odmah postaviti što niže od ostatka tijela. U drugim slučajevima može doći do plućne embolije. Kronični problem predstavljaju mali mjehurići koje ultrazvučni detektor zraka ne može primjetiti pa izazivaju mikroembolije pluća i mozga s dugoročnim posljedicama, no to nije predmet ovog diplomskog rada (7,83).

## 7.5. Ostale komplikacije

### 7.5.1. Mučnina i povraćanje

Ovi simptomi se često pojavljuju intradijalitički, a obično imaju podležeći uzrok koji se lako može otkriti. Pojavljuju se u 10-18,2% bolesnika na hemodijalizi, a neka istraživanja pokazuju da i do 25% bolesnika na HD iskusi ove simptome. Budući da su ovi i inače učestali simptomi česti, logika nalaže da se prvo isključe neki teži etiološki faktori koji im mogu biti uzrok, a to su AKS (akutni koronarni sindrom), CVI (cerebrovaskularni inzult) i infekcije. Svako od navedenih stanja može dovesti do intradijalitičke mučnine i povraćanja, a u njihovom isključivanju je potreban oprez i kvalitetan fizikalni pregled bolesnika (6,83,103).

Drugi uzroci mučnine i povraćanja tijekom HD mogu biti druge česte akutne komplikacije od kojih je posebno česta intradijalitička hipotenzija. Od drugih uzroka vezanih uz samu HD, tu su alergijske reakcije, disekvilibrirski sindrom, kontaminacija vode za dijalizu, nagli pad ureje i poremećaj elektrolita. Bolesnici s ZSKBB su ionako pod velikim opterećenjem što se tiče njihovog probavnog sustava, s povećanom incidencijom gastritisa, duodenitisa, peptičkog ulkusa i kolelitijaze. Kao što je ranije spomenuto, njihova prehrana je promijenjena da bi negativni efekt prehrane na bubrege bio što manji. Osim toga, sve različite moguće etiologije KBB, utjecaj lijekova i komorbiditeti mogu biti dio uzroka. U dijabetičara je potencijalni uzrok gastropareza. Veliki interdijalitički dobitak volumena u bolesnika na hemodijalizi je povezano s edemom mukoze probavnog sustava, što je pak povezano s mučninom i povraćanjem (7,83,103). Ovi simptomi se često pojavljuju u prvom satu nakon početka HD što bi se moglo objasniti oblikom disekvilibrirskog sindroma ili visokom koncentracijom natrija i niskom koncentracijom kalcija u dijalizatu (104).

Dakle, uzroci mučnine i povraćanja kao akutne komplikacije HD su broji. Zdrav razum nalaže da se prvo isključe uzroci najopasniji po život bolesnika, a to su CVI, AKS i infekcije. Nakon toga bi se trebali provjeriti česti intradijalitički uzroci poput hipotenzije. Ako se ni time ne može objasniti nastanak mučnine i povraćanja, vjerojatni razlozi su neki od ostalih poput

gastropareze u dijabetičara, visoke koncentracije natrijevih iona i niske koncentracije kalcijevih iona u dijalizatu, edem sluznice probavnog sustava i ostali općeniti uzroci. Bitno je smanjiti ove simptome jer bolesniku mogu stvoriti veliku odbojnost prema postupku HD i značajno smanjiti kvalitetu života (83,103). Zapažena je jača mučnina u žena nego u muškaraca što se može objasniti većom incidencijom straha, tjeskobe i depresije u žena, a te psihičke pojave su povezane s većom incidencijom i jačinom mučnine (103).

Preporuča se bolesnicima koji često osjećaju mučninu i povraćaju dati antiemetik prije početka HD – parenteralni metoklopramid u dozi od 5 do 10 mg. Metoklopramid pomaže pri mučninama koje nisu povezane s promjenom hemodinamike (83). Od ostalih općih mjera se preporuča postavljanje u polusjedeći položaj, poticanje konzumacije malih količina hrane koja ne izaziva mučninu, monitoring unosa hrane i provođenje higijene usta i nosa nakon povraćanja (86,103).

#### 7.5.2. Pruritus

Ova komplikacija naočigled nije niti povezana s hemodijalizom niti opasna. Pojavljuje se otprilike u 5% bolesnika tijekom hemodijalize (86). Poznato je da se pruritus često pojavljuje u bolesnika s KBB, budući da je simptom uremije (2,36). Može se svrstati u komplikaciju hemodijalize jer se od bolesnika sa ZSKBB koji su na HD zahtjeva da mirno leže 4 sata tri puta tjedno, a to može biti problem ako su simptomi pruritusa jako izraženi i može komplicirati cijeli proces. Nažalost, za bolesnike on ostaje veliki problem i izvan jedinice za dijalizu i utječe im uvelike na kvalitetu života, pogotovo jer remeti normalan san (105–107).

Patofiziološki mehanizam nastanka pruritusa nije sasvim jasan. Smatra se da CNS ima veliku ulogu u patogenezi. Teško se objašnjava lokalnim mehanizmima poput odlaganja kalcijevog fosfata jer bi on izazvao ili asimetričan ili generalizirani svrbež, no uzorak lokalizacije je gotovo uvijek bilateralna simetrija. Postoji mnogo hipoteza o nastanku ovog simptoma. Jedna od njih je da on nastaje imunosno posredovano zbog narušene homeostaze imunosnog sustava u ZSKBB-i, povećanih razina T1 pomagačkih limfocita,

CRP-a, IL-6, IL-1, niskog broja leukocita i niske razine albumina. Histaminska teorija govori o povećanim razinama histamina i mastocita, uremijska teorija govori o magneziju, kalciju, vitaminu A, aluminiju i fosforu kao uzroku pruritusa. Još su značajne teorije poremećaja endogenog opioidnog sustava, periferne neuropatije i hiperparatireoidizma (106).

Liječenje antihistaminicima nije pokazalo nikakve rezultate, a postoji pritom i rizik od prekomjerne sedacije starijih bolesnika, pa se oni ne preporučaju u pruritusu.

Imunomodulatorna terapije su obećavale na počecima istraživanja, no samo UV B fototerapija i gama-linolenska kiselina su pokazale značajne rezultate. Isprobani su i UV A fototerapija i topikalni takrolimus. Interesantno je da je pri istraživanju s topikalnim takrolimusom podjednak broj bolesnika u placebo skupini i u skupini s takrolimusom prijavilo smanjenje u intezitetu svrbeža za 80% (106).

Tretmani za suhu kožu u vidu emolijensa su niskorizične masti koje se mogu dati sa svim bolesnicima s pruritusom, a nekima i pomažu, pa se preporuča davanje svim bolesnicima s pruritusom, a tek ako ta terapija ne pokaže rezultate se preporuča nastaviti na neke rizičnije opcije. Uklanjanje uremijskih toksina je dobar način tretmana pruritusa. Povećanjem Kt/V iznad 1,5 se smanjuje broj bolesnika sa simptomima pruritusa, ali se može utjecati na uremijske toksine tako sa im se smanji unos iz GI sustava oralnom terapijom kolestiraminom ili aktivnim ugljenom. Agonisti perifernih kappa-opioida su se pokazali korisnim. To su lijekovi poput nalfurafina, a njihovo djelovanje se u teoriji oslanja na teoriju endogenog opioidnog sustava. Na tu teoriju se oslanja i skupunktura koja je pokazala dobre rezultate u kliničkim ispitivanjima (106).

Na koncu, pruritus najviše utjecaja ima na kvalitetu života bolesnika s ZSKBB-i, no budući da se pruritus može javiti i tijekom dijalize, postaje akutna komplikacija hemodijalize, unatoč nedostatku etiološke podloge u samoj hemodijalizi. Neki autori tvrde da može biti jedan od znakova preosjetljivosti na dijalizator ili krvne linije (6). U metaanalizi Pisoni et al. iz 2006. (107) pokazano je da povećan mortalitet u bolesnika s pruritusom može biti objašnjen

utjecajem na kvalitetu života zbog nedostatka sna. Ako ne zbog drugih razloga, ovo može biti pravi poticaj da se ozbiljno posveti ovom problemu u jedinicama za dijalizu.

### 7.5.3. Hemoliza

Tijekom hemodijalize, eritorciti trpe fizički stres, osmotske promjene krvi, zagađivače iz vode za dijalizu i slično, a sve to može utjecati na njihovo raspadanje. Osim toga, hipertermija je još jedan čimbenik koji može potaknuti hemolizu. Tipično se tijekom hemodijalize ne događa hemoliza koja bi uzrokovala značajniji pad hematokrita, no u nekim slučajevima poput prevelikog protoka kroz premalu iglu, ipak može doći do značajne hemolize. Hipertermijska hemoliza je rijetka u moderno doba zbog alarma aparata za hemodijalizu koji upozorava na previsoku temperaturu dijalizata i krvi. Mehanički stres na eritrocite koji uzrokuje hemolizu je također rijedak. Svaki nagli „zavoj“ u cijevima, promjene lumena u većoj mjeri i nagle promjene tlaka su mehanički stres koji može oštetiti eritrocite, no zato postoje mjere prevencije takve hemolize od strane proizvođača opreme. Uzroci hemolize mogu biti i od strane samog bolesnika, poput anemije srpastih stanica, autoimune hemolize i nasljedne sferocitoze (8).

U slučaju da do veće hemolize ipak dođe, bolesnik će se prezentirati slabošću, mučninom, povraćanjem, dispnejom cijanozom i glavoboljom. „Test ružičastog seruma“ je test u kojem se provjerava boja seruma bolesnika koji će biti ružičaste boje u slučaju masivne hemolize. Akutna masivna hemoliza je hitno stanje koje može rezultirati hiperkalemijom, anemijom i pankreatitisom i svim posljedicama ovih stanja. U terapiji je potrebno zaustaviti hemodijalizu i bolesniku dati kisik ako je potrebno. Zatim se traže uzroci hemolize koji mogu biti svi od navedenih. Bolesniku se treba uspostaviti elektrolitni balans i pružiti potporne mjere (7,8).

## 8. ZAHVALE

Zahvaljujem doc. dr. sc. Bašić-Jukić što mi je pomogla u izradi ovog diplomskog rada i tijekom studija me uključila u svoj rad i time potaknula moj interes za nefrologiju. Veliko hvala upućujem mojoj užoj obitelji koja me neizmjereno i strpljivo podupirala i pomagala tijekom godina studija. Zahvaljujem široj obitelji za svu potporu tijekom studiranja. Na kraju, zahvale upućujem i svojim prijateljima i kolegama koji su učinili ovaj studij daleko podnošljivijim i lakšim.

## 9. LITERATURA

1. Kes P. Hemodijaliza : promlost i sadašnjost Haemodialysis : Past and Present. 2001;10(1):269–82.
2. Kumar P, Clark M, editors. Kumar and Clark's Clinical Medicine. 9th ed. Elsevier; 2017.
3. Izvještaj za 2001. godinu - Hrvatski registar nadomještanja bubrežne funkcije - HDNDT - [Internet]. [cited 2019 May 5]. Available from: <https://www.hdndt.org/registar/hrn01.html>
4. Izvještaj za 2014. godinu - Hrvatski registar nadomještanja bubrežne funkcije - HDNDT - [Internet]. [cited 2019 May 5]. Available from: <https://www.hdndt.org/registar/hrn14.html>
5. Bašić-Jukić N. Kronična bubrežna bolest. In: Bašić-Jukić N, editor. Hemodijaliza. 1st ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. p. 1–26.
6. Jurić I. Akutne Komplikacije Hemodijalize. In: Bašić-Jukić N, editor. Hemodijaliza. 1st ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. p. 247–59.
7. Nissenson AR, Fine RN. Handbook of Dialysis Therapy. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017.
8. Saha M, Allon M. In-Depth Review Diagnosis , Treatment , and Prevention of Hemodialysis Emergencies. Clin J Am Soc Nephrol [Internet]. 2017 [cited 2019 Apr 21];12(13):357–69. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27831511>
9. Bašić-Jukić N. Povijest hemodijalize. In: Bašić-Jukić N, editor. Hemodijaliza. 1st ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. p. 27–34.
10. Gottschalk CW, Fellner SK. History of the science of dialysis. Am J Nephrol [Internet]. 1997 [cited 2019 Apr 20];17(3–4):289–98. Available from:

<https://www.karger.com/Article/FullText/169116>

11. Drukker W. Haemodialysis: A Historical Review. In: Maher JF, editor. Replacement of Renal Function by Dialysis: A textbook of dialysis [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 1989. p. 20–86. Available from: [https://doi.org/10.1007/978-94-009-1087-4\\_3](https://doi.org/10.1007/978-94-009-1087-4_3)
12. Milan Zgrablić. U PRIGODI 45. OBLJETNICE PRVE DIJALIZE U HRVATSKOJ IZVEDENE U RIJECI 1962. Acta medico-historica Adriat [Internet]. 2007 Dec 15 [cited 2019 Apr 21];5(2):299–310. Available from: [https://hrcak.srce.hr/index.php?show=clanak&id\\_clanak\\_jezik=149863](https://hrcak.srce.hr/index.php?show=clanak&id_clanak_jezik=149863)
13. Rački S. Suvremeni pristup kroničnoj bubrežnoj bolesti – 45 godina riječkog iskustva Modern approach to chronic kidney disease – 45 years. 2010;46(4):344–51.
14. CLARK JE, SORICELLI RR. Indications for Dialysis. Med Clin North Am [Internet]. 1965;49(5):1213–39. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0025-7125\(16\)33261-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0025-7125(16)33261-8)
15. Clark WR, Rocha E, Ronco C. Solute removal by hollow-fiber dialyzers. Contrib Nephrol. 2007;158:20–33.
16. Clark WR, Gao D, Lorenzin A, Ronco C. Membranes and Sorbents. Contrib Nephrol. 2018;194:70–9.
17. Ronco C, Clark WR. Haemodialysis membranes. Nat Rev Nephrol [Internet]. 2018;14(6):394–410. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41581-018-0002-x>
18. Clark WR. Quantitative Characterization of Hemodialyzer Solute and Water Transport. Semin Dial. 2003;14(1):32–6.
19. Clark WR, Gao D, Neri M, Ronco C. Solute Transport in Hemodialysis: Advances and Limitations of Current Membrane Technology. Contrib Nephrol. 2017;191:84–99.
20. Aucella F, Gesuete A, Vigilante M, Prencipe M. Adsorption dialysis: From physical



- principles to clinical applications. *Blood Purif.* 2013;35(SUPPL.2):42–7.
21. Bašić-Jukić N. Osnovni principi hemodijalize. In: Bašić-Jukić N, editor. *Hemodijaliza*. 1st ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. p. 36–44.
  22. Guyton AC, Hall JE. Fiziologija membrane, živci i mišići. In: Taradi SK, Andreis I, editors. *Guyton i Hall Medicinska fiziologija - udžbenik*. 12th ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2012. p. 45–56.
  23. Chou JA, Kalantar-Zadeh K. Volume Balance and Intradialytic Ultrafiltration Rate in the Hemodialysis Patient. *Curr Heart Fail Rep.* 2017;14(5):421–7.
  24. Ficheux A, Ronco C, Brunet P, Argilés À. The ultrafiltration coefficient: this old “grand inconnu” in dialysis. *Nephrol Dial Transpl [Internet]*. 2015 [cited 2019 May 13];30:204–8. Available from:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4309188/pdf/gft493.pdf>
  25. Aronoff GR. The effect of treatment time, dialysis frequency, and ultrafiltration rate on intradialytic hypotension. *Semin Dial.* 2017;30(6):489–91.
  26. Ronco C, Clark WR. Factors affecting hemodialysis and peritoneal dialysis efficiency. *Contrib Nephrol.* 2006;150:1–2.
  27. Donadio C, Kanaki A, Sami N, Tognotti D. High-Flux Dialysis: Clinical, Biochemical, and Proteomic Comparison with Low-Flux Dialysis and On-Line Hemodiafiltration. *Blood Purif.* 2017;44(2):129–39.
  28. Rangel AV, Kim JC, Kaushik M, Garzotto F, Neri M, Cruz DN, et al. Backfiltration: Past, Present and Future. In 2011 [cited 2019 May 19]. p. 35–45. Available from:  
<https://www.karger.com/Article/FullText/333626>
  29. Ofsthun NJ, Leyboldt JK. Ultrafiltration and Backfiltration during Hemodialysis. *Artif Organs.* 1995;19(11):1143–61.
  30. Bašić-Jukić N. Modaliteti izvantjelesne dijalize. In: Bašić-Jukić N, editor. *Hemodijaliza*.

- 1st ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. p. 45–60.
31. Guyton AC, Hall JE. Tjelesne tekućine i bubrezi. In: Taradi SK, Andreis I, editors. Guyton i Hall Medicinska fiziologija - udžbenik. 12th ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2012. p. 323–43.
  32. Neri M, Villa G, Garzotto F, Bagshaw S, Bellomo R, Cerda J, et al. Nomenclature for renal replacement therapy in acute kidney injury: basic principles. Crit Care [Internet]. 2016;20(1):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-016-1489-9>
  33. Ronco C, Bellomo R, Ronco C, Bellomo R. Principles of solute clearance during continuous renal replacement therapy. Crit Care Nephrol. 2011;1213–23.
  34. Ronco C, Ballestri M, Cappelli G. Dialysis membranes in convective treatments. 2000;31–6.
  35. Himmelfarb J, Ikizler TA. Chronic Kidney Disease, Dialysis, and Transplantation [Internet]. 4th ed. Chronic Kidney Disease, Dialysis, and Transplantation. Philadelphia; 2019. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323529785180012>
  36. Levy J, Brown E, Lawrence A. Oxford Handbook of Dialysis. Oxford Handb Dial. 2016;
  37. Kotanko P, Kuhlmann MK, Levin NW. Hemodialysis: Principles and Techniques. Compr Clin Nephrol. 2010;1053–9.
  38. Bašić-jukić N. Modaliteti izvantjelesne dijalize. In: Bašić-jukić N, editor. Hemodijaliza. 1st ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. p. 45–58.
  39. Cerdá J, Ronco C. Modalities of continuous renal replacement therapy: Technical and clinical considerations. Semin Dial. 2009;
  40. Imamović G, Canaud B, Mehmedović N, Scholz C. Advances in Hemodiafiltration [Internet]. Karkar A, editor. Advances in Hemodiafiltration. InTech; 2016. Available from: <http://www.intechopen.com/books/advances-in-hemodiafiltration>

41. Cerdá J, Ronco C. Modalities of continuous renal replacement therapy: Technical and clinical considerations. *Semin Dial.* 2009;22(2):114–22.
42. Karkar A. Modalities of hemodialysis: quality improvement. *Saudi J Kidney Dis Transpl* [Internet]. 2012 Nov [cited 2019 Jun 5];23(6):1145–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23168842>
43. Gavranić BB. Doza Hemodijalize. In: Bašić-Jukić N, editor. *Hemodijaliza*. 1st ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. p. 141–51.
44. Daugirdas J, Depner TA, Inrig MHS J, Mehrotra R, Rocco MSCE M V, Suri FRCPC R, et al. KDOQI CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR HEMODIALYSIS ADEQUACY: 2015 UPDATE [Internet]. Vol. 66, *American Journal of Kidney Diseases*. 2015 [cited 2019 Apr 18]. Available from: [https://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(15\)01019-7/pdf](https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(15)01019-7/pdf)
45. Smye SW, Dunderdale E, Brownridge G, Will E. Estimation of Treatment Dose in High-Efficiency Haemodialysis. *Nephron* [Internet]. 1994;67(1):24–9. Available from: <https://www.karger.com/DOI/10.1159/000187883>
46. Bašić-Jukić N. Srčano-žilne bolesti u bolesnika na hemodijalizi. In: Bašić-Jukić N, editor. *Hemodijaliza*. 1st ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. p. 162–79.
47. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, Daugirdas JT, Greene T, Kusek JW, et al. Effect of Dialysis Dose and Membrane Flux in Maintenance Hemodialysis. *N Engl J Med* [Internet]. 2002 Dec 19 [cited 2019 May 26];347(25):2010–9. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa021583>
48. Palmer SC, Rabindranath KS, Craig JC, Roderick PJ, Locatelli F, Strippoli GF. High-flux versus low-flux membranes for end-stage kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2012 Sep 12 [cited 2019 Jun 5];(9). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005016.pub2>
49. Liao Z, Zhang W, Hardy PA, Poh CK, Huang Z, Kraus MA, et al. Kinetic comparison of

- different acute dialysis therapies. *Artif Organs*. 2003;27(9):802–7.
50. Ronco C. Hemodiafiltration: Technical and Clinical Issues. *Blood Purif*. 2015;40(suppl 1):2–11.
  51. Maleta I, Vujičić B, Devčić IM, Ćuruvija D, Rački S. Pristupi krvotoku za hemodijalizu vascular access for hemodialysis. *Med Flum*. 2010;46(4):403–12.
  52. Tvrtko Hudolin. Arterio-venska fistula. In: Bašić-Jukić N, editor. *Hemodijaliza*. 1st ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. p. 109–20.
  53. Riella MC, Roy-chaudhury P. Vascular access in haemodialysis : strengthening the Achilles ' heel. *Nat Publ Gr [Internet]*. 2013;9(6):348–57. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2013.76>
  54. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for 2006 Updates: Hemodialysis Adequacy, Peritoneal Dialysis Adequacy and Vascular Access. *Am J Kidney Dis [Internet]*. 2006 [cited 2019 May 24];48:S176–247. Available from: [www.kidney.org](http://www.kidney.org)
  55. Woo K, Ulloa J, Allon M, Iii CGC, Chemla ES, Henry ML, et al. Establishing patient-specific criteria for selecting the optimal upper extremity vascular access procedure HHS Public Access. *J Vasc Surg [Internet]*. 2017 [cited 2019 May 23];65(4):1089–103. Available from: [www.jvascsurg.org](http://www.jvascsurg.org).
  56. Premužić V. Centralni venski kateteri za hemodijalizu. In: Bašić-Jukić N, editor. *Hemodijaliza*. 1st ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. p. 121–7.
  57. Abdeen O, Mehta RL. Dialysis modalities in the intensive care unit. *Crit Care Clin*. 2002;
  58. Hrvatski jezični portal [Internet]. [cited 2019 Jun 6]. Available from: [http://hjp.znanje.hr/index.php?show=search\\_by\\_id&id=f19gWRJ6&keyword=uremija](http://hjp.znanje.hr/index.php?show=search_by_id&id=f19gWRJ6&keyword=uremija)
  59. Willis K, Cheung M, Slifer S. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for Evaluation &

- Management of CKD. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1).
60. Fraser S, Blakeman T. Chronic kidney disease: identification and management in primary care. *Pragmatic Obs Res.* 2016;Volume 7:21–32.
  61. Webster AC, Nagler E V., Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet* [Internet]. 2017;389(10075):1238–52. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32064-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32064-5)
  62. Thompson S, James M, Wiebe N, Hemmelgarn B, Manns B, Klarenbach S, et al. Cause of Death in Patients with Reduced Kidney Function. 2015;2504–11.
  63. Kellum JA, Lamire N. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* [Internet]. 2012;2(1):3. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2157171615310406>
  64. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet* [Internet]. 2012 Aug [cited 2019 Jun 9];380(9843):756–66. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673611614542>
  65. Schetz M. Non-renal indications for continuous renal replacement therapy. *Kidney Int.* 2003;56(S72):88–94.
  66. Singh U, Tiwari SC. Non Renal Indications of Renal Replacement Therapy ( Hemodialysis ). *JIMSA.* 2012;25(2):117–21.
  67. Fleming GM, Walters S, Goldstein SL, Alexander SR, Baum MA, Blowey DL, et al. Nonrenal indications for continuous renal replacement therapy: A report from the Prospective Pediatric Continuous Renal Replacement Therapy Registry Group. *Pediatr Crit Care Med.* 2012;13(5):299–304.
  68. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: New therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol.* 2004;127(1):3–11.
  69. Sinisa Sefer, Degoricija V. About drug dializability. *Acta Clin Croat.* 2003;42(3):257–

- 67.
70. Zhang J, Tian J, Sun H, Digvijay K, Neri M, Bhargava V, et al. How does continuous renal replacement therapy affect septic acute kidney injury? *Blood Purif*. 2018;46(4):326–31.
71. McCann M, Einarsdottir H, Van Waeleghem JP, Murphy F, Sedgewick J. Vascular access management III: central venous catheters. *J Ren Care* [Internet]. 2010;36(1):25–33. Available from: [http://gateway.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed9&AN=20214706%5Cnhttp://sfx.nottingham.ac.uk:80/sfx\\_local?genre=article&atitle=Vascular+access+management+III%3A+central+venous+catheters&title=Journal+of+renal+care&issn=1755-6686&](http://gateway.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed9&AN=20214706%5Cnhttp://sfx.nottingham.ac.uk:80/sfx_local?genre=article&atitle=Vascular+access+management+III%3A+central+venous+catheters&title=Journal+of+renal+care&issn=1755-6686&)
72. McCann M, Einarsdottir H, Waeleghem JP Van, Murphy F, Sedgwick J. Vascular access management II: AVF/AVG cannulation techniques and complications. *J Ren Care*. 2009;35(2):90–8.
73. Dinwiddie LC, Ball L, Brouwer D, Doss-Mcquitty S, Holland J. What Nephrologists Need to Know about Vascular Access Cannulation. *Semin Dial*. 2013;26(3):315–22.
74. Axley B, Speranza-Reid J, Williams H. Venous needle dislodgement in patients on hemodialysis. *Nephrol Nurs J* [Internet]. 2012;39(6):435–45; quiz 446. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23469410>
75. Van Waeleghem J-P, Chamney M, Lindley EJ, Pancírova J. VENOUS NEEDLE DISLODGEEMENT: HOW TO MINIMISE THE RISKS. *J Ren Care* [Internet]. 2008 Dec [cited 2019 Jun 6];34(4):163–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1755-6686.2008.00047.x>
76. Saeed F, Kousar N, Sinnakirouchenan R, Ramalingam VS, Johnson PB, Holley JL. Blood Loss through AV Fistula: A Case Report and Literature Review. *Int J Nephrol*.

2011;2011:1–6.

77. Sweat K, Clare J, Evans D. Vascular access emergencies in the dialysis patient. *Emerg Med*. 2017;49(9):393–404.
78. Zehnder JL. Lijekovi za liječenje bolesti krvi, upale i uloga (gihta). In: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ, editors. *Temeljna i klinička farmakologija*. 11th ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. p. 587–603.
79. Clark EG, Barsuk JH. Temporary hemodialysis catheters: Recent advances. *Kidney Int [Internet]*. 2014;86(5):888–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2014.162>
80. Poinen K, Quinn RR, Clarke A, Ravani P, Hiremath S, Miller LM, et al. Complications From Tunneled Hemodialysis Catheters: A Canadian Observational Cohort Study. *Am J Kidney Dis [Internet]*. 2019;73(4):467–75. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.10.014>
81. Clark E, Kappel J, MacRae J, Dipchand C, Hiremath S, Kiaii M, et al. Practical aspects of nontunneled and tunneled hemodialysis catheters. *Can J Kidney Heal Dis*. 2016;3(1).
82. Azevedo AC, Lima IF de, Brito V, Centeno MJ, Fernandes A. Cardiac tamponade: a rare complication of central venous catheter \_ a clinical case report. *Rev Bras Anesthesiol [Internet]*. 2018;68:104–8. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-70942018000100104&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-70942018000100104&nrm=iso)
83. Özkan G, Ulusoy S. Acute Complications of Hemodialysis. In: Penido MG, editor. *Technical Problems in Patients on Hemodialysis [Internet]*. Rijeka: IntechOpen; 2011. Available from: <https://doi.org/10.5772/22623>
84. Chirakarnjanakorn S, Navaneethan SD, Francis GS, Tang WHW. Cardiovascular impact in patients undergoing maintenance hemodialysis: Clinical management

- considerations. *Int J Cardiol* [Internet]. 2017/01/04. 2017 Apr 1;232:12–23. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28108129>
85. Wakabayashi K, Ito H, Nakata J, Nakamoto H, Sato M, Sasaki Y, et al. Effects of Cardiac Function with Postoperative Arteriovenous Fistula Blood Flow in Patients with Hemodialysis. *Blood Purif*. 2017;44(1):24–9.
  86. Costa RHS, Dantas ALDM, Leite ÉMD, Lira ALB de C, Vitor AF, Da Silva RAR. Complications in renal patients during hemodialysis sessions and nursing interventions. *Rev Pesqui Cuid é Fundam Online*. 2015;7(1):2137.
  87. Daugirdas JT. Measuring Intradialytic Hypotension to Improve Quality of Care. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(3):512–4.
  88. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;
  89. Park JH, Jo Y II, Lee JH. Clinical usefulness of bioimpedance analysis for assessing volume status in patients receiving maintenance dialysis. *Korean J Intern Med*. 2018;33(4):660–9.
  90. Ulu MS, Ahsen A. Muscle Cramps During Hemodialysis: What Can We Do? New Approaches For Treatment And Preventing. *Eur J Gen Med*. 2015 Sep 30;17(11):570–2.
  91. Kobrin SM, Berns JS. Quinine—A Tonic Too Bitter for Hemodialysis-Associated Muscle Cramps? *Semin Dial*. 2007;20(5):396–401.
  92. Vincenti A, Passini E, Fabbrini P, Luise MC, Severi S, Genovesi S. Recurrent intradialytic paroxysmal atrial fibrillation: Hypotheses on onset mechanisms based on clinical data and computational analysis. *Europace*. 2014;16(3):396–404.
  93. Oktavia D, Suhardjono, Nasution S, Setiati S. The clinical factors' prediction of increased intradialytic qt dispersion on the electrocardiograms of chronic hemodialysis



- patients. Saudi J Kidney Dis Transplant. 2013;24(2):274.
94. Karnik JA, Young BS, Lew NL, Herget M, Dubinsky C, Lazarus JM, et al. Cardiac arrest and sudden death in dialysis units [Internet]. Vol. 60, Kidney International. 2001 [cited 2019 May 5]. Available from: [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(15\)47854-8/pdf](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(15)47854-8/pdf)
  95. Van Buren PN. Pathophysiology and implications of intradialytic hypertension. Curr Opin Nephrol Hypertens [Internet]. 2017 Jul;26(4):303–10. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00041552-201707000-00011>
  96. Van Buren PN, Inrig JK. Mechanisms and Treatment of Intradialytic Hypertension. Blood Purif [Internet]. 2016;41(1–3):188–93. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/441313>
  97. E. SM, F. CA, P.A. SR-F. Dialysis Headache: A Narrative Review. Headache [Internet]. 2017;57(1):161–4. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L611292046%0Ahttp://dx.doi.org/10.1111/head.12875>
  98. Göksan B, Karaali-Savrun F, Ertan S, Savrun M. Haemodialysis-Related Headache. Cephalalgia [Internet]. 2004 Apr 26;24(4):284–7. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1111/j.1468-2982.2004.00668.x>
  99. Flannery T. Dialysis Disequilibrium Syndrome: A Neurological Manifestation of Haemodialysis. In: Penido MG, editor. Special Problems in Hemodialysis Patients [Internet]. Rijeka: IntechOpen; 2011. Available from: <https://doi.org/10.5772/25009>
  100. Zepeda-Orozco D, Quigley R. Dialysis disequilibrium syndrome. Pediatr Nephrol. 2012;27(12):2205–11.
  101. Alvarez-de Lara MA, Martín-Malo A. Hypersensitivity reactions to synthetic haemodialysis membranes — an emerging issue? Nefrologia [Internet].

- 2014;34(6):698–702. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84894695098&partnerID=tZOtx3y1%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25415569>
102. Coulliette AD, Arduino MJ. Hemodialysis and water quality. *Semin Dial.* 2013;26(4):427–38.
103. Asgari MR, Asghari F, Ghods AA, Ghorbani R, Hoshmand Motlagh N, Rahaei F. Incidence and severity of nausea and vomiting in a group of maintenance hemodialysis patients. *J Ren Inj Prev [Internet].* 2016;6(1):49–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.15171/jrip.2017.09>
104. Habas E. Common Complications during Hemodialysis Session; Single Central Experience. *Austin J Nephrol Hypertens.* 2019;6(1):2–6.
105. Akhyani M, Ganji MR, Samadi N, Khamesan B, Daneshpazhooh M. Pruritus in hemodialysis patients. *BMC Dermatol.* 2005;5:4–9.
106. Shirazian S, Aina O, Park Y, Chowdhury N, Leger K, Hou L, et al. Chronic kidney disease-associated pruritus: Impact on quality of life and current management challenges. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2017;10:11–26.
107. Pisoni RL, Wikström B, Elder SJ, Akizawa T, Asano Y, Keen ML, et al. Pruritus in haemodialysis patients: International results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(12):3495–505.

## 10. ŽIVOTOPIS

### OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Marko Banić

Datum rođenja: 17. travnja 1995.

E-mail: markob785@gmail.com

### OBRAZOVANJE

2013.-2019. Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet

2009.-2013. XV. gimnazija, Zagreb

2001.-2009. Osnovna škola Brestje, Zagreb

### AKTIVNOSTI

2016.-2018. demonstrator na Zavodu za medicinsku kemiju i biokemiju Medicinskog fakulteta

2018. Aktivno sudjelovanje na simpoziju Diatransplant u Opatiji

2018. Aktivno sudjelovanje na kongresu Hrvatskog društva za transplantacijsku medicinu u Zagrebu

### POSEBNA ZNANJA I VJEŠTINE

Aktivan govornik engleskog jezika na C1 razini – Cambridge CAE – *Certificate in Advanced English*

Aktivan govornik njemačkog jezika na A2 razini

Znanje francuskog jezika na A2 razini

Položen lovački ispit

*Advanced Open Water Diver* certifikat prema PSS školi SCUBA ronjenja