

Utjecaj godina hemodijalize na difuzijski kapacitet pluća

Ajduković, Jasna

Scientific master's theses / Magistarski rad

2005

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:820880>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-01**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



MEDICINSKI FAKULTET SVEUČILIŠTA U SPLITU

Jasna Ajduković

**UTJECAJ GODINA HEMODIJALIZE NA
DIFUZIJSKI KAPACITET PLUĆA**

Magistarska radnja

Split, svibanj 2005.

Rad je napravljen na Klinici za unutarnje bolesti i u Laboratoriju za plućnu funkcionalnu dijagnostiku KB Split pod mentorstvom prof.dr. sc. Dragana Ljutića, interniste-nefrologa.

Zahvaljujem prof. dr. sc. Draganu Ljutiću, prof. dr. sc. Jadranki Tocilj, liječnicima, medicinskim sestrama i laborantima koji su sudjelovali u nastanku ovog rada.

Zahvaljujem gospođi Mariti Mimica i profesorima Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu.

Sadržaj

Popis oznaka i kratica	4
1. Uvod	5
1.1. Uremija i dijaliza	5
1.1.0. Uremički sindrom	7
1.1.1. Patofiziološke promjene na razini stanice u uremiji	7
1.1.2. Kliničke značajke uremije	9
1.1.3. Liječenje bolesnika s terminalnim stanjem bubrežne funkcije	18
1.2. Plućna funkcija	18
1.2.1. Osobitosti plućne funkcije	18
1.2.2. Plućna funkcija u osoba koje se liječe kroničnom hemodijalizom	24
2.0. Postavke i cilj istraživanja	27
3.0. Ispitanici i postupci	28
4.0. Rezultati	32
5.0. Rasprava	39
6.0. Zaključak	43
7.0. Sažetak	44
8.0. Summary	46
9.0. Literatura	48
10.0. Životopis	55

Popis oznaka i kratica

CAMP - ciklički adenzin-monofosfat

CO - ugljikov monoksid

1,25(OH)₂D₃ - 1,25- dihidroksi-vitamin D₃

DLCO - difuzijski plućni kapacitet

Dm - membranska komponenta difuzijskog plućnog kapaciteta

ERV - ekspiracijski rezervni volumen

FEV₁ - forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi

FEV_{1%} - omjer forsiranog ekspiracijskog volumena i vitalnog kapaciteta

FRC - funkcionalni rezidualni kapacitet

FVC - forsirani vitalni kapacitet

GFR - glomerulska filtracija

IVC – inspiratorni kapacitet

KCO - difuzijski koeficijent

Kt/V - normalizirani terapijski omjer za ureju, u izrazu je **K** je klirens ureje za punu krv, **t** duljina dijalize, a **V** volumen raspodjele

PFT - plućno funkcijsko testiranje

PTH - paratiroidni hormon

TLC -ukupni plućni kapacitet

VC - vitalni kapacitet

Vc - krvna komponenta difuzijskog plućnog kapaciteta

1. Uvod

Krajnji stupanj kroničnoga zatajenja bubrega dovodi do kliničkoga sindroma uremije koji nastaje zbog nemogućnosti izlučivanja elektrolita, vode, krajnjih produkata metabolizma bjelančevina i drugih tvari, te zbog deficita drugih funkcija bubrega [1-4].

Svaka bubrežna bolest zbog koje propada više od 70% svih nefrona dovodi do kroničnog terminalnoga zatajenja bubrega [3].

U razvijenim su zemljama vodeći uzroci kroničnog bubrežnoga zatajenja šećerna bolest, kronična hipertenzivna bubrežna bolest, glomerulonefritisi, policistična bubrežna bolest. Naprotiv, u zemljama u razvoju zarazne bolesti bubrega glavni su uzroci kroničnog bubrežnog zatajenja.

Klinički se kronično oštećenje bubrežne funkcije dijeli u pet faza [5]:

- Faza 1- Bubrežno oštećenje s normalnom ili povišenom glomerulskom filtracijom (GFR), GFR manja ili jednaka $90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$
- Faza 2- Bubrežno oštećenje sa blagim smanjenjem GFR, GFR= 60-89 mL/min/1.73m^2
- Faza 3 - umjereno smanjenje GFR, GFR= 30- 59 mL/min/1.73 m^2
- Faza 4- Značajno smanjenje GFR, GFR= 15-29 mL/min/1.73 m^2
- Faza 5- Krajnje bubrežno zatajenje, GFR< 15 mL/min/1.73 m^2

Kronična bubrežna bolest definira se bilo kao kronično bubrežno oštećenje ili smanjenje glomerulske filtracije (GFR) $<60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$. Kronično bubrežno oštećenje uključuje morfološka i laboratorijska odstupanja od normale tri ili više mjeseci.

U prve tri faze kroničnog zatajenja bubrega nema povećanja dušičnih tvari u serumu bolesnika. Bolesnik nema subjektivnih tegoba, a funkcija bubrega je održana [4,5]. No, bilo kakav poremećaj tjelesne homeostaze izazvan drugim akutnim bolestima može u tim fazama kroničnog bubrežnog oštećenja dovesti do akutnog smanjenja glomerulske filtracije.

U četvrtoj fazi kroničnog zatajenja bubrega (azotemiji) postoji povećana koncentracija dušičnih tvari u serumu. Bolesnici pojačano mokre (poliurija) zbog povećane osmolalnosti plazme, smanjene reapsorpcije osmotski aktivnih tvari što sve povećava njihovu količinu u mokraći i dovodi do osmotske diureze. Dodatni čimbenici poliurije su ubrzani protok kroz tubule i neosjetljivost sabirnih tubula na antidiuretski hormon [4]. Pojačano noćno mokrenje također se javlja u toj fazi bubrežnog zatajenja a povezuje se s preraspodjelom tekućine nagomilane danju iz donjih dijelova tijela u krvotok poradi promjene hidrostatskih tlakova pri ležanju.

Daljnjim napredovanjem bubrežne bolesti i padom glomerulske filtracije pojavljuju se gubitak apetita, glavobolja, mučnina, slabost te arterijska hipertenzija.

Peta faza kroničnog bubrežnog zatajenja predstavlja razvijeni uremički sindrom koji zahtijeva nadomještanje bubrežne funkcije, a nastaje pri sniženju glomerulske filtracije na vrijednosti manje od $15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ [3,4-6]. U razvijenoj uremiji javlja se oštećenje sviju organskih sustava, pa tako i pluća.

U uremičkih bolesnika elektronska mikroskopija pluća otkriva epitelijalna oštećenja u rasponu od bubrenja stanica do raspada i deskvamacije [7]. Uremija se radiološki očituje perihilarnim zastojem pluća. Intersticijske promjene uključuju žarišno nakupljanje tekućine, osobito u perikapilarnim prostorima, fibrozu i pojačanu staničnu infiltraciju [7].

Više je načina nadomještavanja bubrežne funkcije u krajnjem stupnju kroničnog bubrežnog zatajenja: peritonejska dijaliza, hemodijaliza, te bubrežno presađivanje. Danas se za nadomještavanje bubrežne funkcije najčešće koristi hemodijaliza. Hemodijaliza je postupak izvantjelesnog pročišćavanja krvi kojim se uklanjaju nakupljeni metaboliti i voda iz organizma. Tijekom postupka hemodijalize krv bolesnika se sustavom izvantjelesne cirkulacije dovodi do polupropusne opne dijalizatora gdje dolazi do difuzije uremičkih toksina u dijaliznu tekućinu (koja protustrujno teče u drugom odjeljku dijalizatora), a istovremeno se višak vode iz krvi bolesnika uklanja postupkom ultrafiltracije [1,8,9].

Razvidno je kako promjene koncentracije krvnih elektrolita, osmolalnosti plazme, te arterijska hipotenzija, koja se povremeno pojavljuje tijekom postupka hemodijalize, mogu utjecati na plućnu funkciju. Naime, mjerenjem plućne funkcije istih ispitanika neposredno prije i poslije hemodijalize, pokazano je kako se nakon hemodijalize povećava forsirani vitalni kapacitet, alveolarni volumen i FEF_{25-75%} (forsirani ekspiracijski protok između 25-75% forsiranog vitalnog kapaciteta) [10].

Naprotiv difuzijski kapacitet i difuzijski koeficijent su sniženi nakon postupka hemodijalize što je povezano sa smanjenjem kapilarnog plućnog volumena (posljedica gubitka tekućine dijalizom) i smanjenim srčanim izbačajem [10].

1.1.0. Uremički sindrom

Razvijena uremija je klinički sindrom koji je posljedica toksičnog djelovanja povišene razine krajnjih produkata metabolizma koji se normalno izluče urinom, a osobito dušičnih spojeva kao krajnjih produkata metabolizma bjelančevina [1-4]. Osim retencije dušičnih spojeva poremećeni su i homeostaza vode, minerala, proizvodnja eritropoetina, osmolalnost krvi i acidobazna ravnoteža.

1.1.1. Patofiziološke promjene u uremiji na staničnoj razini

Osim poremećaja ravnoteže vode, acidobaznog stanja i lučenja hormona, u patofiziologiji uremičkog sindroma od osobitog značaja su uremički toksini.

Uremički toksini su molekule koje se fiziološki uklanjaju zdravim bubrezima, a u uremičkom sindromu se zadržavaju u tijelu bolesnika i odgovorni su za mnoge značajke uremije.

Najvažniji organski spojevi koji se nakupljaju u uremiji su uremički toksini male relativne molekularne mase (do 500 daltona): kalij, ureja, kreatinin, guanidin, metilguanidin, mokraćna kiselina, indoli, poliamini, cAMP, amonijak, fenoli, brom, porfirini, inozitoli, benzoati, manitol, oksalati, glukuronat, glikoli i dr. Uremični toksini iz skupine srednjih i velikih molekula (relativne molekularne mase veće od 500) su neenzimski glikozilirani peptidi, endotelin, beta 2 mikroglobulin, granulocitni inhibicijski protein, faktor D, inhibitor lipoproteinske lipaze te hormoni (prolaktin i PTH) [1,4,11-14].

Povišena razina ureje pridonosi gubitku apetita, slabosti, povraćanju, glavobolji, smanjenoj kontraktilnosti srca [15,16]. Metilguanidin izaziva gastrointestinalne i neurološke smetnje [17]. Indoksil sulfat i hipurična kiselina koče transportne bjelančevine, a mikofenolična kiselina smanjuje vezanje na serumske albumine. Poliamini mijenjaju aktivnost mnogih enzima te koče eritropezu [4]. Povišena koncentracija cAMP u uremiji ometa funkciju trombocita koji se slabije agregiraju. Neenzimski glikozilirani peptidi dovode do pojačane ateroskleroze, a endotelin1, koji je vrlo jak vazokonstriktor, utječe na povišenje arterijskog tlaka [12,14]. Imunološke poremećaje izazivaju granulocitni inhibicijski protein i faktor D. Smanjena aktivnost lipoproteinske lipaze pridonosi povišenju razine triglicerida u krvi. Smanjeno metaboliziranje inzulina dovodi do povećanja proizvodnje triglicerida [1,4]. Osim toga, u uremiji se zapaža zakočenje

glukolitičkih enzima i rezistencija perifernih tkiva na djelovanje inzulina. Povišena razina prolaktina dovodi do spolne disfunkcije i smanjenja plodnosti. PTH izaziva koštanu bolest, smanjenu kontraktilnost srca i hematološke promjene.

U stanici dolazi do smanjene aktivnosti Na –K crpke, voda ulazi u stanicu koja bubri i posljedično se mijenja stanična funkcija. Poremećaj ravnoteže vode i natrija koji se javlja pri smanjenju glomerulske filtracije na 30 mL/min i niže, očituje se poliurijom i izostenurijom [1,4]. U slučaju ekscesivnog unosa vode, nemogućnost izlučivanja u kratkom vremenu dovodi do edema, hipertenzije i kongestivnog srčanog zatajenja.

Klinički simptomi vezani uz povišenu razinu kalija javljaju se pri glomerulskoj filtraciji od 5 mL/min ili manjoj [4], a očituju se kao srčana aritmija, mišićna slabost te iznenadna smrt.

Metabolička se acidoza pojavljuje kad glomerularna filtracija padne na 20 mL/min. Ona mijenja sve metaboličke procese u tijelu, a osobito utječe na katabolizam vlastitih mišićnih bjelančevina, što dovodi do opće mišićne slabosti ili pak smanjenog rasta u djece. Također, metabolička acidoza pridonosi koštanim promjenama u uremičnim bolesnika.

1.1.2. Kliničke značajke uremije

a) Bolesti krvožilnog sustava su vodeći uzrok smrti u bolesnika s krajnjim kroničnim zatajenjem bubrega. Klinički se krvožilne promjene očituju kao arterijska hipertenzija, hipertrofija lijeve klijetke, srčano zatajenje, te generalizirana ateroskleroza.

Uremički perikarditis se očituje perikardijalnim trenjem, EKG promjenama, a u slučaju perikardijalnog izljeva tihim tonovima, mikrovoltažom u EKG i vrećastom srčanom sjenom na RTG snimci. Napredovanje izljeva dovodi do srčane tamponade.

Hipertenzija u uremiji je u pravilu sistoličko- dijastoličkog tipa, a tlak pulsa je povećan kao odraz smanjene rastegljivosti srca i krvožilja. Pojačani gubitak natrija mokraćom u nekim fazama uremije, prekomjerni gastrointestinalni gubici ili pretjerana terapija diureticima mogu dovesti i do hipotenzije u uremiji.

b) Plućne promjene u uremiji su kongestija, edem i pleuralni izljev. O njima će biti više riječi u posebnom poglavlju.

c) Gastrointestinalni poremećaji u uremiji uključuju stomatitise, ragade u usnoj šupljini, češću pojavu ulkusne bolesti, pankreatitis u hiperkalcijemičnih uremičara, te enterokolitis. Najčešći simptomi uremičnih bolesnika su mučnina, povraćanje, gubitak teka i štucanje [2,3]. U bolesnika koji se liječe kroničnom hemodijalizom javljaju se i infekcije hepatotropnim krvlju prenosivim virusima [1,4].

d) Poremećaji središnjeg živčanog sustava kreću se od nemogućnosti zadržavanja pozornosti, nemira, nesanice do stupora i kome. Pojavljuje se i periferna neuropatija, akatizija, te ekstrapiramidni simptomi. Polineuropatija zahvaća obično donje udove, a smetnje mogu napredovati sve do paralize [3]. U bolesnika koji se liječe kroničnom hemodijalizom česta je demencija [1].

e) Najčešći hematološki poremećaji u uremiji su normocitna, normokromna anemija, smanjenje ukupnog broja T i B limfocita, te poremećena funkcija trombocita. Anemija je

posljedica smanjenog stvaranja eritropoetina, usporenja eritropoeze i pojačane hemolize [4]. Pojačana je sklonost krvarenju. Povremeno se nađe deficit folne kiseline [3], osobito kod bolesnika liječenih kroničnom hemodijalizom.

f) Elektrolitski poremećaji uključuju povišenu unutarstaničnu količinu natrija s osmotski uvjetovanom hiperhidracijom stanica. Nemogućnost izlučivanja dovodi do gomilanja natrija u organizmu i povećanog volumena plazme. Ovo se stanje liječi smanjenim unosom natrija i primjenom diuretika Henleove petlje. U slučaju smanjene bubrežne sposobnosti za izlučivanje vode razvija se dilucijska hiponatremija koja se kontrolira smanjenim unosom vode. U nekim slučajevima kroničnog bubrežnog zatajenja izazvanog tubulointersticijskim bolestima, nesposobnost tubularne resorpcije filtriranog natrija dovodi do smanjenja volumena plazme i hipotenzije. Poremećena bubrežna prilagodba na suvišak kalija u uremiji dovodi do hiperkalemije koja toksičnim djelovanjem na srce može akutno ugroziti život bolesnika. Hiperkalemija se liječi glukozom s inzulinom, natrijevim bikarbonatom, beta 2 agonistima te primjenom smola kationskih izmjenjivača [1,3], a u slučaju neučinkovitosti ovih mjera hiperkalijemija se liječi postupkom dijalize, poglavito hemodijalizom.

g) Nagomilavanje endogenih kiselina, smanjeno stvaranje NH_4^+ spojeva, smanjena regeneracija bikarbonata u tubulima te gubitak koštane mase kao izvora alkalnog pufera za kisele spojeve u krvi, dovode do metaboličke acidoze. Istovremeno se zadržavaju u krvi različiti anioni, te je povećan anionski zjap. Acidoza se očituje mučninom, slabošću, gubitkom teka, smanjenjem mišićne mase i acidotičkim disanjem. Liječi se natrijevim hidrokarbonatom [1,3] ili dijalizom.

h) Bubrežno nakupljanje fosfata nastupa kad se glomerulska filtracija smanji na 25% normalne. Oštećenje bubrežnog parenhima dovodi do sniženja $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Manjak kalcija, hiperfosfatemija i smanjena osjetljivost receptora za kalcij u paratiroidnim žlijezdama dovodi do povišenja PTH. Radiološki se resorpcija kalcija iz kostiju očituje kao osteomalacija, osteitis fibrosa cystica, a u djece kao poremećaj rasta. Kliničke posljedice uremičke bolesti kostiju su koštani bolovi i sklonost prijelomima. Sekundarni hiperparatiroidizam može dovesti do hiperkalcemije. Hiperkalcemija smanjuje koncentracijsku sposobnost bubrega, s posljedičnom poliurijom. Normalan ili povišen kalcij uz hiperfosfatemiju dovodi do metastatskih kalcifikacija. Metastatske kalcifikacije javljaju se kad je umnožak kalcija i fosfora viši od $55 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$ [6]. Najčešća mjesta kalcifikacija su srednje velike krvne žile, potkožno tkivo, zglobovi, periartikularna tkiva, miokard, oči i pluća [1]. Za snižavanje koncentracije fosfata u krvi koriste se soli kalcija (karbonat, acetat i druge), aluminij hidroksid, sevelamer itd. Hipokalcijemija je obično asimptomatska i ne zahtijeva liječenje. Ako se ponavljaju napadi tetanije, peroralno se daju preparati kalcija, osobito ako postoji i hiperfosfatemija. U rezistentnim slučajevima s napredovanjem koštanih promjena opravdana je primjena vitamina $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, poglavito kod visokih vrijednosti PTH.

i) Promjene kože uremičara su žućkasta boja, svrbež, bljedilo, ekhimoze i drugi znakovi hemoragijske dijateze.

j) Endokrinološki poremećaji uključuju poremećenu toleranciju glukoze, hipertrigliceridemiju, renalnu osteodistrofiju, hiperprolaktinemiju, amenoreju i smanjenu fertilnost u žena. U muškaraca se može razviti impotencija, oligospermija i snižena razina testosterona [1,3,4].

1.1.3. Liječenje bolesnika s terminalnim stanjem bubrežne funkcije

Liječenje kroničnog bubrežnog zatajenja ovisi o ostatnoj funkcionalnoj sposobnosti bubrega. Može biti konzervativno i aktivno. U aktivno liječenje spada nadomještanje bubrežne funkcije dijalizom i bubrežno presađivanje.

Konzervativno liječenje uključuje povremeno praćenje bubrežne funkcije i uklanjanje svakog reverzibilnog čimbenika koji utječe na funkciju. U te čimbenike spadaju prerenalni uzroci (deplecija volumena, smanjen srčani minutni volumen, stenoza renalne arterije), postrenalni (uretralne ili ureteralne opstrukcije), arterijska hipertenzija, bubrežni kamenci, infekcije i dr. [4].

Ograničenje unosa soli je važno u liječenju arterijske hipertenzije. Smanjen unos bjelancevina na 0.6- 0.8 g/ kg dnevno najpovoljnije djeluje dok je glomerulska filtracija > 40 do 50 mL/min. Dokazano je kako tada može usporiti progresiju renalne bolesti [1]. Sniženje arterijskog tlaka ima sličan učinak na odgađanje propadanja bubrežne funkcije [1]. Za ispravljanje metaboličke acidoze koristi se natrij-hidrogenkarbonat. Sekundarni hiperparatiroidizam liječi se regulacijom odnosa koncentracija kalcija i fosfora u krvi, kao i vitaminom 1,25(OH)₂D₃ koji izravno djeluje na lučenje PTH.

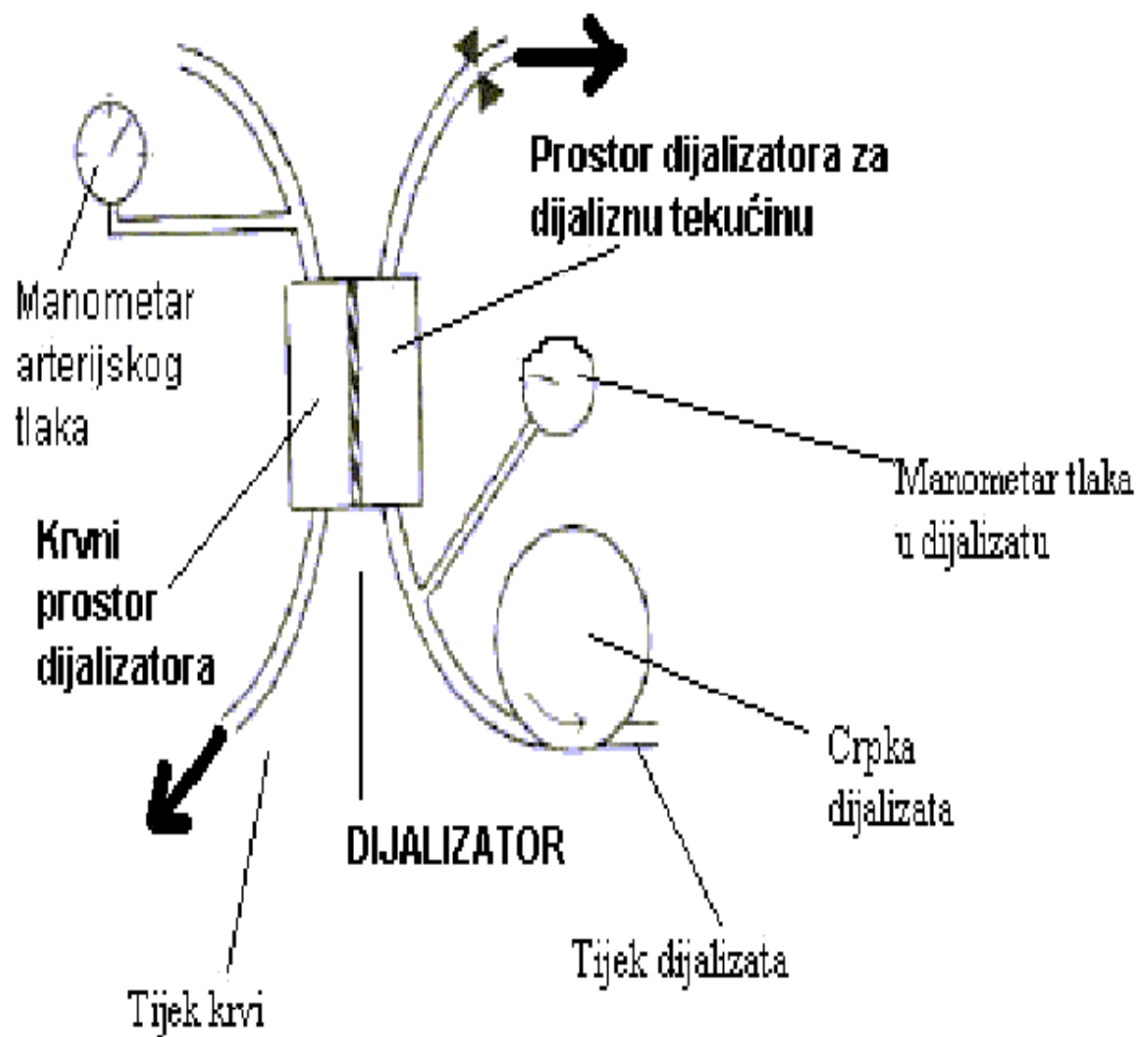
U kroničnog bubrežnog bolesnika nadomještanje bubrežne funkcije dijalizom uvodi se kad kreatinin klirens padne na vrijednost oko 6-8 mL/ min/1.73 m² [2]. Najčešće se za nadomještanje bubrežne funkcije koristi hemodijaliza.

Hemodijaliza se zasniva na fizikalno-kemijskim procesima difuzije, ultrafiltracije, konvekcije i adsorpcije čestica koji se zbivaju na polupropusnoj opni dijalizatora koja odjeljuje krv i dijaliznu tekućinu [1, 8, 9]. Načela postupka hemodijalize shematski su prikazana na Slici 1. Tijekom postupka hemodijalize krv ulazi u dijalizator preko sustava izvantjelesnog optoka krvi. Najčešća je brzina krvnog protoka 200- 300 mL/min. Dijalizna tekućina je otopina pročišćene dejonizirane vode koja sadrži natrij, kalcij, magnezij, klor, bikarbonat, a nekad i glukozu. Krv i dijalizna tekućina dolaze u doticaj na polupropusnoj opni dijalizatora, pri čemu molekule iz otopine veće koncentracije prelaze u otopinu manje koncentracije, a taj proces nazivamo difuzijom. Negativan hidrostatski tlak na strani dijalizne tekućine može se mijenjati kako bi se postiglo željeno uklanjanje tekućine, a taj proces nazivamo ultrafiltracijom.

Opne različitih dijalizatora međusobno se razlikuju po ultrafiltracijskim koeficijentima (KUF). KUF predstavlja volumen tekućine koji u jedinici vremena prođe kroz membranu pri jediničnoj razlici tlakova [1,8]. Dijalizatori se prema ultrafiltracijskom koeficijentu dijele na visokoprotočne i niskoprotočne. Prema vrsti membrana dijalizatori se dijele na prirodne (celulozni i sl.), polusintetske (nadmjesne celulozne) i sintetske (uglavnom polimerne, npr. polisulfon). Celulozne membrane imaju slobodne hidroksilne skupine na površini koje aktiviraju sustav komplementa u krvi koja prolazi dijalizatorom. Sintetičke membrane općenito su povezane s vrlo niskim stupnjem aktivacije komplementa, pa se stoga nazivaju i biokompatibilnim membranama. Danas se u postupku hemodijalize najčešće koriste biokompatibilne sintetske membrane, osobito polisulfonske. Druge važna osobine dijalizatora su debljina opne, klirens ureje, klirens kreatinina i većih molekula kao što su B₁₂ ili beta 2 mikroglobulin. Mjera učinkovitosti dijalizatora može se izraziti kao KoA (engl. *dialyzer mass transfer area coefficient*). To je vrijednost povezana s klirensom ureje pri svakoj veličini protoka krvi i dijalizata [8].

Mjera učinkovitosti pojedinog postupka hemodijalize najčešće se izražava izrazom Kt/V , koji predstavlja omjer umnoška klirensa ureje (K) i duljine dijalize (t) s volumenom raspodjele ureje u organizmu, odnosno volumenu ukupne vode u tijelu bolesnika (V). Difuzija koja se ostvaruje tijekom dijalize ovisna je o koncentracijskom gradijentu, molekularnoj težini, brzini kretanja, veličini molekula, temperaturi otopina i svojstvima membrane. Dijalizna tekućina i krv teku protustrujno čime se dodatno pojačava razlika koncentracija tvari između krvi i dijalizne tekućine na opni dijalizatora [8,9], pa se time dodatno povećava difuzija. Debljina membrane i veličina pora opne dijalizatora također značajno utječu na transport molekula [8,9].

Za veličinu ultrafiltracije važna je razlika tlakova (hidrostatskog i osmotskog) između otopina koje dijeli polupropusna membrana.



Slika 1. Princip rada dijalizatora

U širokoj primjeni je i druga metoda nadomještavanja bubrežne funkcije - peritonejska dijaliza. Peritonejska dijaliza obavlja se uvođenjem dijalizne tekućine u peritonejsku šupljinu, te drenažom otopine za dijalizu nakon određenog vremena. Drenažom otopine za dijalizu iz organizma se uklanjaju otpadni produkti i višak vode [19].

Fizikalno – kemijska načela peritonejske dijalize slična su kao i kod hemodijalize. Naime, procesom difuzijom toksične tvari iz krvi i okolnih tkiva prelaze u dijaliznu otopinu, a uklanjanje viška vode iz krvi bolesnika postiže se razlikom osmolarnosti krvi i dijalizne otopine, koja je hipertoničnija u odnosu na krv. Peritonejska opna bolesnika zapravo predstavlja dijaliznu opnu, slično kao kod postupka hemodijalize.

1.2. Plućna funkcija

1.2.1. Osobitosti plućne funkcije

Ispitivanje plućne funkcije osnovni je postupak u kliničkoj obradi osoba s dišnim poremećajima. Spirometrija je najčešće korištena metoda mjerenja volumena zraka kojeg ispitanik forsirano udahne ili izdahne. Parametri plućne funkcije koji se dobiju spirometrijom jesu plućni volumeni i kapaciteti. Dijele se na statičke i dinamičke plućne volumene i kapacitete (Slika 2.). Statički odražavaju elastična svojstva pluća i prsišta, a dinamički stanje dišnih putova. Dinamički se iskazuju u odnosu na protok izdahnutoga zraka ili na vrijeme u kojem se mjere volumeni [19, 20-22]. Plućno funkcijsko testiranje [PFT] ključno je za utvrđivanje kronične opstruktivske plućne bolesti. Koristi se i za procjenu utjecaja okoliša, radijacijske terapije i lijekova s poznatim toksičnim djelovanjem na pluća. PFT služi i za kliničku procjenu različitih srčanih, vaskularnih, neuromuskularnih i upalnih bolesti [19].

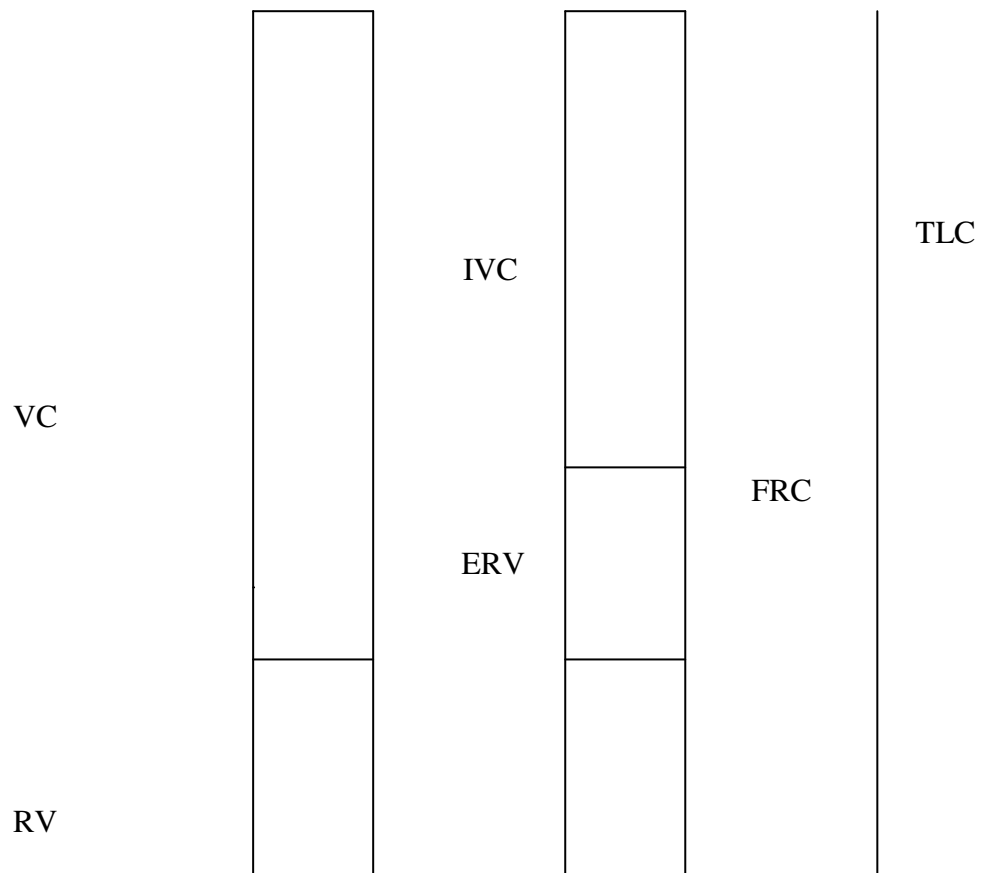
Statički plućni kapaciteti i volumen

Statički plućni kapaciteti i volumeni jesu: ukupni plućni kapacitet, vitalni kapacitet, forsirani vitalni kapacitet, funkcionalni rezidualni kapacitet, inspiratorni rezervni volumen, ekspiratorni rezervni volumen i rezidualni volumen.

Ukupni plućni kapacitet (engl. *total lung capacity*, TLC) jest ukupni volumen zraka unutar prsišta nakon najjačeg udaha. Vitalni kapacitet (engl. *vital capacity*, VC) jest najveći volumen zraka koji se može potpuno izdahnuti nakon najjačeg udaha. Forsirani vitalni kapacitet (engl. *forced vital capacity*, FVC) također se dobiva najjačom potpunom ekspiracijom, nakon brzog, najjačeg udaha. Kad postoji opstrukcija, terminalni se dišni putovi prerano zatvore i FVC tada ne će biti jednak nego niži od VC poradi zaostajanja zraka i nemogućnosti potpunog izdaha [20].

Funkcionalni rezidualni kapacitet (engl. *functional residual capacity*, FRC) jest volumen zraka u plućima na kraju normalnog izdaha kada su svi respiratorni mišići relaksirani. To je zbroj ekspiratornoga rezervnog volumena (ERV) i volumena zraka koji ostaje u plućima na kraju najjačeg izdaha (rezidualni volumen, RV) [8]. Na FRC otpada otprilike 40% TLC. Normalno je RV 25% ukupnoga plućnog kapaciteta (TLC).

Inspiratorni kapacitet (IVC) se dobije kao razlika između TLC i FRC. FRC je smanjen u plućnom edemu, intersticijskoj plućnoj fibrozi, a povećan je u emfizemu [20]. TLC je smanjen u restriktivnim bolestima pluća. Može biti normalan ili povišen u opstruktivnim bolestima. Plućna fibroza smanjuje sve plućne volumene [19, 20-22].



Slika 2. Plućni volumeni i kapaciteti. TLC, ukupni plućni kapacitet; VC, vitalni kapacitet; RV, rezidualni volumen; IVC, inspiratorni vitalni kapacitet; ERV, ekspiratorni rezervni volumen; FRC, funkcionalni rezidualni kapacitet.

Dinamički plućni volumeni

Forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi (FEV_1) jest volumen zraka naj snažnije izdisan tijekom prve sekunde poslije punog udaha. Njegova se vrijednost često izražava kao postotak vitalnog kapaciteta ($FEV_{1\%}$) [20]. Normalna vrijednost FEV_1 veća je od 75% VC. U restriktivnim plućnim bolestima $FEV_{1\%}$ je normalan ili čak veći od normalnoga. U opstruktivnim plućnim bolestima FEV_1 niži je od 75% FVC [20]. Tumačenje abnormalnih spirometrijskih nalaza važno je za razlikovanje opstruktivskih bolesti (npr. astma, emfizem, kronični bronhitis) od restriktivskih (npr. fibroza, pleuralne i neuromišićne bolesti) [19].

Smanjenje omjera FEV_1/FVC tipično je za opstruktivske bolesti. FEV_1 se koristi za stupnjevanje jačine opstrukcije i iskazuje se kao postotak referentnih vrijednosti. Normalan ili povišen FEV_1/FVC uz smanjenje FVC govori za plućnu restrikciju [19, 23].

Spirometrija koja se napravi nakon udaha bronhodilatatora može ukazati na terapijsku opravdanost primjene bronhodilatatora u pojedinom slučaju. Značajnim odgovorom smatra se povećanje FEV_1 ili FVC za 12% ili više [19].

Difuzijski kapacitet pluća (DLCO ili transfer faktor) definira se kao količina plina ugljikovog monoksida (CO) koja prolazi kroz alveo-kapilarno-eritrocitnu membranu tijekom 1 minute pri razlici tlakova od 1 kPa [22]. DLCO ovisi o difuzijskom kapacitetu alveolarne membrane, krvnom volumenu u alveolarnim kapilarama i brzini vezanja CO s oksihemoglobinom [10, 22]. DLCO je smanjen u stanjima narušene alveokapilarne membrane (emfizem, intersticijska upala), kao i u težoj anemiji. Plućni edem, vaskulitis,

odnosno fibroza pluća smanjuju vrijednost DLCO, kao i neki lijekovi (npr. amiodaron) [22, 24]. Kako je u pušača hemoglobin već zasićen ugljikovim monoksidom, DLCO je kod njih smanjen.

DLCO je povišen u policitemiji. U slučajevima pojačane plućne cirkulacije (u početnoj fazi kongestivnih srčanih grešaka, tjeleježbe, pretilosti) povišen je DLCO [19,20].

Astmatičari često imaju povišen DLCO poglavito poradi povećanoga plućnoga volumena krvi [19]. Difuzijskim plućnim kapacitetom procjenjuje se sposobnost ispitanika za apsorpciju alveolarnih plinova.

Difuzijski koeficijent (KCO) jest omjer DLCO i alveolarnoga volumena.

Roughton i Forster [25] su pokazali matematički odnos difuzijskoga kapaciteta plućne membrane (DM) i plućnoga kapilarnoga volumena izloženog alveolarnom zraku (VC) prema plućnom difuzijskom kapacitetu:

$$1/DM + 1/\theta Vc = 1/DLCO.$$

DM se definira kao ukupni volumen CO koji difundira kroz ukupnu membransku plućnu površinu pri jediničnoj razlici tlakova u jedinici vremena.

U gornjoj jednadžbi θ je volumen ugljičnoga monoksida koji je ušao u eritrocite podijeljen s volumenom krvi i vremenom kontakta pri jediničnoj razlici parcijalnih tlakova otopljenog ugljičnoga monoksida između plazme i unutrašnjosti eritrocita [25].

$1/DLCO$ je difuzijski otpor. Prema tom modelu sastoji se od membranskog otpora ($1/DM$) i "otpora" zbog konačne brzine vezivanja CO za oksihemoglobin ($1/\theta Vc$).

. Mjereći DLCO istoj osobi pri različitim poznatim alveolarnim tlakovima plina može se dobiti membranska (DM) i krvna komponenta plućnog difuzijskog kapaciteta (Vc) [25].

Česti uzroci niskoga KCO jesu emfizem i difuzna alveolarno-kapilarna oštećenja povezana sa autoimunim bolestima i bolestima vezivnoga tkiva. Gubitak ili oštećenje plućne kapilarne arhitektonike mnogo je značajniji mehanizam smanjenja KCO od zadebljanja ili upalnih promjena u ekstravaskularnim dijelovima pluća [26].

Fiziološki uzroci visokoga KCO jesu nepotpuno širenje alveola, kada pluća nisu napuhana do razine očekivanoga TLC, te porast plućnoga krvnoga protoka po jedinici plućnoga volumena. Klinički se to vidi u pleuralnim bolestima, neuromuskularnim bolestima, alveolarnoj hemoragiji, atrijalnom septalnom defektu i astmi [26].

Sniženu vrijednost DLCO u restriktivskim plućnim bolestima povezuje se s akutnim neuromuskularnim bolestima, alveolarnom hemoragijom, resekcijom ili kolapsom pluća, difuznim oštećenjem alveola ili plućnom vaskularnom patologijom [26].

Nedavna fiziološka istraživanja i postmortalna mjerenja na plućima upućuju kako najveći otpor prijenosu CO možda leži u samim eritrocitima [26].

1. 2. 2. Plućna funkcija u osoba koje se liječe hemodijalizom

Najznačajnije plućne komplikacije u dijaliziranih osoba jesu plućni edem, izljev u prsište i infekcije. Međutim, bolesnici na dijalizi mogu imati i druge tegobe vezane uz plućnu funkciju: dispneju tijekom hemodijalize, oštećenje respiratorne funkcije poradi hiperkalikemije, hipofosfatemije, prekomjernog unosa glukoze i apneje u spavanju [27].

U slučaju prekomjernoga porasta težine između dvaju postupaka dijalize može se razviti plućni edem s jasnom kliničkom slikom: ortopneja, dispneja, hropci, proširene jugularne vene. Radiogram pluća tada pokazuje tipični leptirasti izgled pluća, preraspodjelu plućne cirkulacije prema vršcima i kardiomegaliju [27]. Naravno, takvu snimku treba usporediti s prijašnjima jer kao posljedica plućne kalcifikacije od prije mogu postojati raspršena, mala zgušnjena plućnoga parenhima ili veći čvorići.

Najčešći uzrok plućnog edema u bolesnika koji se liječe kroničnom hemodijalizom jest nepridržavanje mjera ograničenja uzimanja soli i tekućine. Važno je napomenuti kako je kapilarna propusnost u uremičara veća, tako da i malo povećanje plućnog kapilarnog tlaka može dovesti do edema. Uklanjanje viška tekućine iz organizma tijekom postupka hemodijalize popravlja i kliničku sliku [27].

Plućni izljev također je povezan s prekomjernom količinom tekućine u organizmu. U tom slučaju pomaže rasterećenje dijalizom. Idiopatski plućni izljev u uremičara je nepoznatog uzroka. Iako se uklanja pleuralnom punkcijom i intenzivnom dijalizom, može se ponovo vratiti i trajati mjesecima.

Uremičari, nadalje, imaju pojačanu sklonost pneumonijama i plućnoj tuberkulozi [27]. Dobro je poznato kako u uremičara volumno opterećenje, imunološka supresija, kalcifikacije mekih tkiva, malnutricija, elektrolitski poremećaji i acidobazna neravnoteža

posredno oštećuju plućnu funkciju. Osobito su značajni cirkulirajući uremički toksini koji smanjuju kapiloalveolarnu propusnost. Hipofosfatemija mijenja afinitet hemoglobina za kisik i slabi funkciju respiratornoga mišićja. Nadalje, hiperkalijemija koja uzrokuje slabost mišića može izazvati akutno plućno zatajenje [27]. Radiološki se uremija može očitovati i obostranim plućnim perihilarnim zastojem. Fibrozni pleuritis nađe se u 20 do 58% uremičkih bolesnika [28]. Histološki se vidi mononuklearna alveolarna infiltracija i ponekad plućna fibroza. Elektronska mikroskopija uremičkih pluća otkriva epitelijalna oštećenja u rasponu od staničnog bubrenja do raspada i deskvamacije [29]. Intersticijske promjene uključuju žarišno nakupljanje tekućine, osobito u perikapilarnim prostorima, fibrozu i pojačanu staničnu infiltraciju [29].

Kronični bubrežni bolesnici bez primarne plućne bolesti pokazuju blage restriksijske promjene plućne funkcije [30]. Uobičajen je nalaz smanjenoga protoka u malim dišnim putovima.

Promjena koncentracije elektrolita, osmolalnosti i arterijska hipotenzija, koje se pojavljuju tijekom dijalize, utječu na plućnu funkciju. Tijekom dijalize parcijalni tlak kisika u arterijama padne za 5 do 15 mm Hg. Kroničnim plućnim bolesnicima preporuča se u tom slučaju ordinirati kisik tijekom dijalize.

Nakon hemodijalize povisuje se forsirani vitalni kapacitet, alveolarni volumen i $FEF_{25-75\%}$ [10]. DLCO i KCO sniženi su akutno nakon hemodijalize poradi smanjenja kapilarnoga krvnoga volumena u plućima.

Približno 20% smanjenje plućnog kapilarnog volumena prouzročeno dijalizom reducira difuzijski kapacitet za oko 10%.

Difuzijski plućni kapacitet mijenja se ovisno o koncentraciji hemoglobina. Povišenje koncentracije hemoglobina za 10 g/L povisuje DLCO prosječno za 7.2% [10]. Bush i Gabriel [31] su pokazali kako DLCO može trajno ostati sniženim kakav je bio prije

uspješnog presađivanja bubrega u uremičara prethodno liječenih kroničnom hemodijalizom.

Herrero i suradnici [32] su pokazali kako bolesnici koji se liječe kroničnom hemodijalizom dulje od 5 godina imaju značajno niže vrijednosti DLCO od bolesnika s niskim klirensom kreatinina ($6.8 \text{ ml/min/1.73m}^2$) koji se još ne liječe dijalizom, odnosno bolesnika koji se liječe hemodijalizom kraće od jedne godine. Trajno snižene vrijednosti DLCO (ispod 60%) pokazuju teško funkcionalno plućno oštećenje koje smanjuje kvalitetu života bolesnika kojima su kasnije uspješno transplantirani bubrezi.

2.0. Postavke i cilj istraživanja

Sukladno prethodno iznesenim spoznajama za pretpostaviti je kako se difuzijski kapacitet pluća značajno smanjuje ovisno o duljini liječenja kroničnom hemodijalizom.

Novina u ovom istraživanju u odnosu na ranije studije koje su ispitivale povezanost duljine liječenja kroničnom hemodijalizom i plućnu funkciju je prospektivno praćenje istih ispitanika.

Cilj ovog istraživanja jest:

1. izmjeriti DLCO, DM, Vc, KCO, inspiratorni vitalni kapacitet (IVC), ukupni plućni kapacitet (TLC), FEV₁, FEV₁ u postotku maksimalnoga vitalnoga kapaciteta (FEV_{1%}) u skupini bolesnika koji se liječe kroničnom hemodijalizom,
2. istražiti povezanost ukupne duljine liječenja kroničnom hemodijalizom s gore spomenutim parametrima plućne funkcije, te
3. . prospektivno pratiti promjene plućne funkcije tijekom otprilike jedne godine u skupini bolesnika koji se liječe kroničnom hemodijalizom.

3.0. Ispitanici i postupci

U istraživanje je uključeno dvadeset osmero uremičara (8 žena i 20 muškaraca) koji se liječe kroničnom hemodijalizom u KB Split. Prosječna dob ispitanika bila je 46.03 ± 14.05 godina. Prosječna duljina liječenja kroničnom hemodijalizom bila je 6.40 ± 5.02 godina, a medijan je bio 5 godina, uz raspon od 0.6 do 25 godina.

Uzroci kroničnog bubrežnoga zatajenja u 28 ispitanika bili su: glomerulonefritis i kronični pijelonefritis (19 ispitanika), opstruktivna bubrežna bolest (2 ispitanika), arterijska hipertenzija (2), policistična bubrežna bolest (1 ispitanik), nefrotski sindrom (2 ispitanika) i nepoznato (2 ispitanika) (Slika 3).

Iz istraživanja su anamnestički isključeni ispitanici koji boluju od bolesti koje mogu utjecati na testove plućne funkcije (KOBP, plućni edem, krvožilne okluzije i dr.).

Među laboratorijskim nalazima koji su rutinski rađeni pacijentima na dijalizi, analizirane su vrijednosti parametara napravljene najbliže datumu spirometrijske obrade (Tablica 2).

Ispitanici su liječeni kroničnom hemodijalizom 3 puta tjedno niskoprotočnim dijalizatorima s polisulfonskom membranom. Svaki postupak hemodijalize trajao je 4 sata. Protok krvi u svakoj pojedinačnoj dijalizi bio je 250-320 mL/min, a protok dijalizata

500 mL/min. Testovi plućne funkcije izvršeni su dan nakon postupka hemodijalize. Od podataka dobivenih spirometrijom analizirani su TLC, IVC, FEV₁ i FEV_{1%}, te DLCO i KCO.

U trinaestero ispitanika mjereni su TLC, IVC, KCO i DLCO dva puta u razmaku od godinu dana.

DLCO je mjereno tehnikom jednog udaha po preporukama American Thoracic Society [24]. Uređaj kojim su mjereni spirometrijski parametri i DLCO bio je Master-Lab (Jaeger, Hochberg, Njemačka). Inhaliranu plinsku smjesu (Jaeger CO 0.28%, He 9.5%) ispitanici su izdahnuli, te se ostatak smjese nakon ispiranja mrtvoga prostora kemijski analizirao. Referentne vrijednosti našeg laboratorija bile su istovjetne Cotesovim referentnim vrijednostima za mjerenje DLCO [24]. Dobivene vrijednosti parametara iskazane su kao postotak očekivane vrijednosti. DLCO u zdravih odraslih osoba iznosi od 4 do 16 mmol/min/kPa, a smanjenje ispod 75% normalnih vrijednosti smatrano je patološkim [24]. Za dobivanje membranske i krvne komponente nakon gornjega postupka udisao se stopostotni kisik i opet mjerio DLCO, tehnikom jednog udaha. Nakon toga se udisala smjesa koja sadrži 92% O₂, 7.7% He i 0.3% CO i kemijsko - matematički analizirala.

Tablica 1. Biokemijski parametri promatrane skupine ispitanika.

	X±SD	Minimum	Maksimum
Hemoglobin (g/L)	124.50± 13.45	88.60	156.00
Ureja prije dijalize (mmol/L)	27.15±5.06	20.30	40.60
Ureja poslije dijalize(mmol/L)	10.37± 5.15	5.30	32.60
Kreatinin prije dijalize (μmol/L)	1089.04±196.54	752.00	1662.0
Kreatinin poslije dijalize(μmol/L)	451.41±175.98	299.00	951.00
Natrij prije dijalize (mmol/L)	137.78±2.67	133.00	147.00
Natrij poslije dijalize (mmol/L)	138.57±2.50	134.00	146.00
Kalij prije dijalize (mmol/L)	5.53±0.60	3.80	6.90
Kalij poslije dijalize (mmol/L)	3.91± 0.58	3.10	4.80
Udio smanjenja ureje (URR)	0.62		

Legenda: X±SD: aritmetička sredina± standardna devijacija.

3.1. Statističke metode

Za utvrđivanje uzajamnog odnosa parametara spirometrije i duljine liječenja kroničnom hemodijalizom u 28 ispitanika korišten je test značajnosti Pearsonovog koeficijenta korelacije. Za utvrđivanje razlika u vrijednostima spirometrijskih parametara u razmaku od jedne godine u petero ispitanika koji su prospektivno praćeni, korišten je Wilcoxonov test. Statistička značajnost smatrana je ako je $p < 0.05$.

4.0. Rezultati

Rezultati plućnih testova svih ispitanika prikazani su u Tablici 2. Ventilacijski parametri bolesnika u odnosu na antropometrijski očekivane vrijednosti prosječno su sniženi 15-20 %, a difuzijski parametri 25%.

Nije dokazana statistički značajna korelacija između duljine liječenja kroničnom hemodijalizom sa statičkim (TLC, IVC), kao ni sa dinamičkim parametrima spirometrije (FVC, FEV₁ i FEV_{1%}) (vidi Tablicu 2). Grafički prikaz DLCO i KCO u odnosu na trajanje dijalize pokazuju Slike 3 i 4.

Prosječne vrijednosti parametara TLC, IVC, KCO i DLCO (membranska i krvna komponenta) u trinaestero ispitanika mjerenih dva puta u razmaku od godinu dana prikazane su u Tablici 3.

Wilcoxonovim testom pokazano je statistički značajno sniženje vrijednosti KCO iz 2003. godine u odnosu na vrijednosti iz 2004. godine (75.57 ± 9.69 naprama 70.46 ± 9.80 , $Z = -1.992$, $p = -0.02$). Vrijednosti TLC, IVC, DLCO nisu se statistički značajno razlikovale (Tablica 4.). Prosječno sniženje DLCO bilo je 8.62%, iako to nije bilo statistički značajno.

Nakon jedne godine nije došlo do značajnijeg povećanja volumena krvi (Vc) u plućnom kapilarnom sustavu ($p = 0.36$). U istom je razdoblju difuzijski kapacitet plućne membrane (DM) prosječno smanjen za 2.08%.

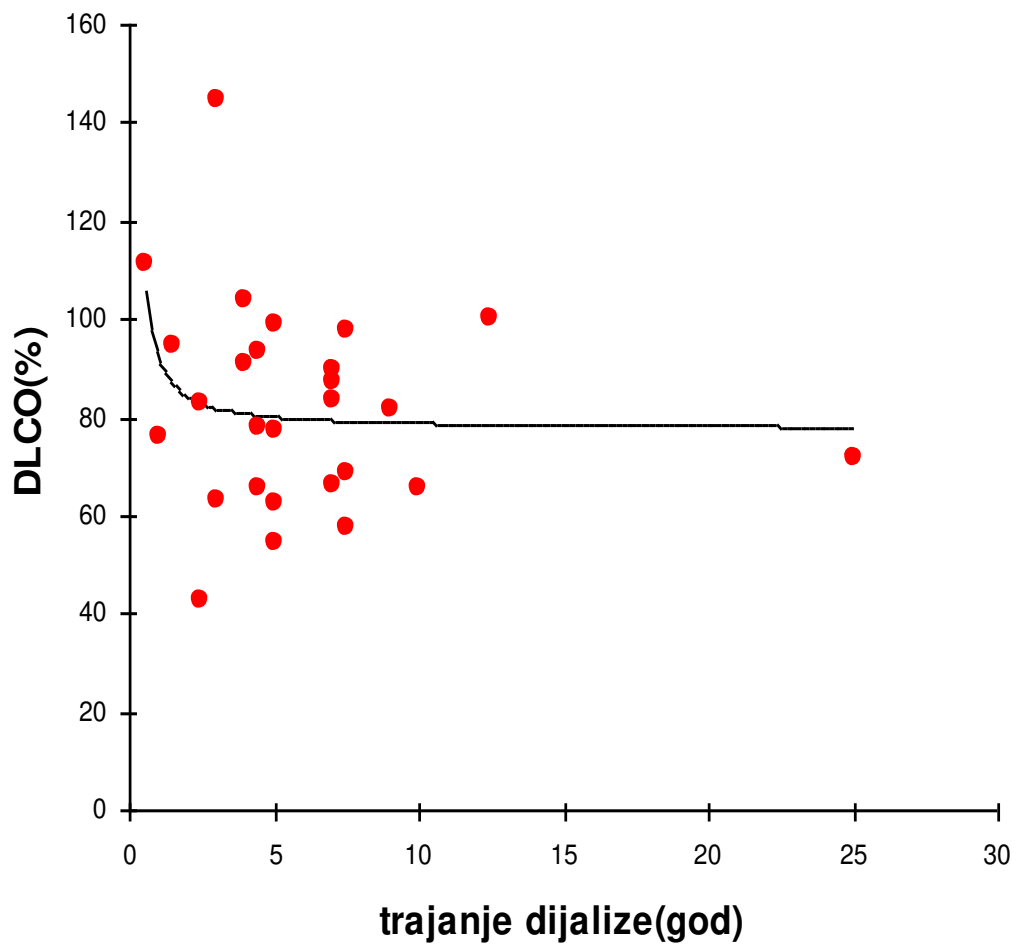
Grafički prikaz vrijednosti DLCO i KCO mjerenih 2 puta u razmaku od 1 godine u istih

13 uremičara pokazuju Slike 5.i 6.

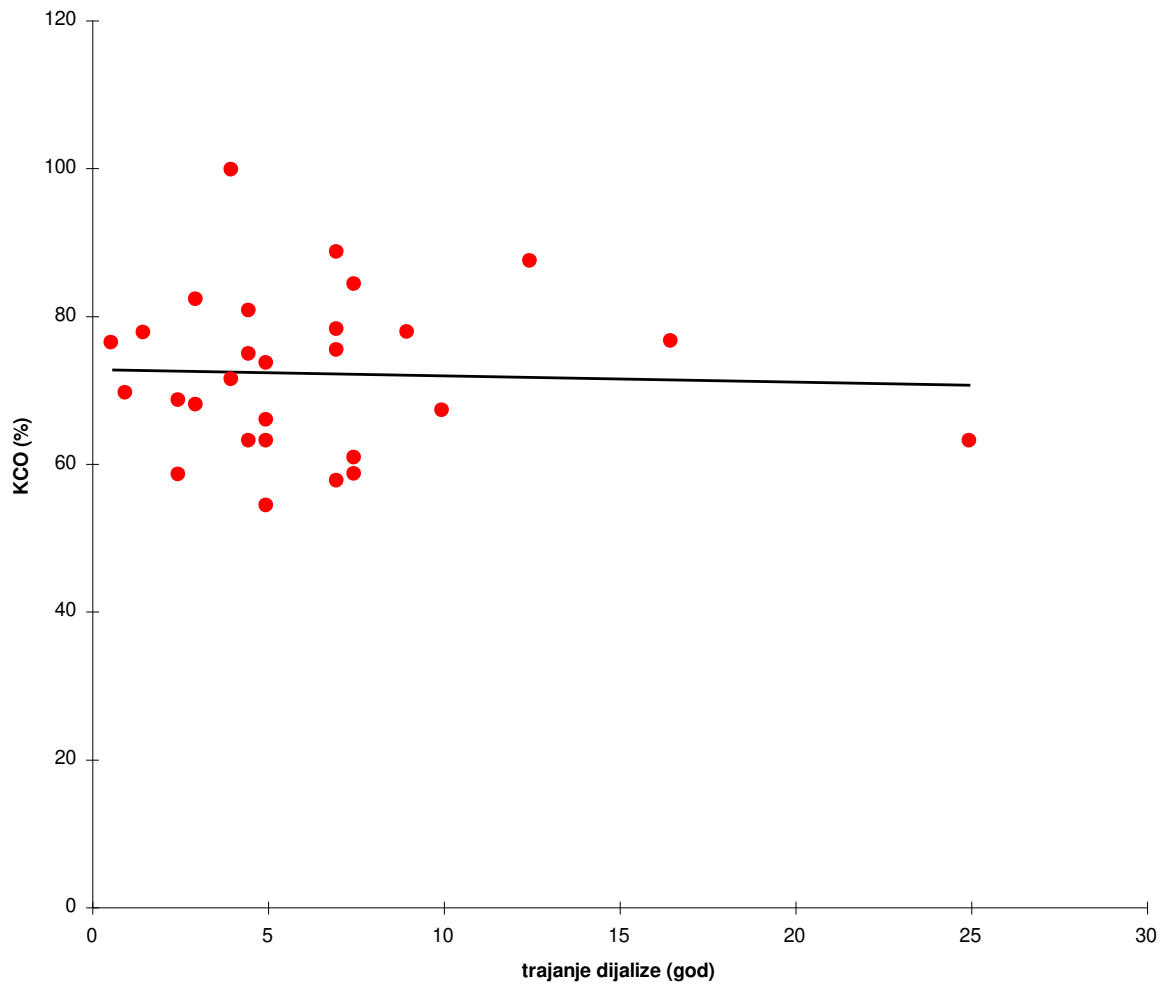
Tablica 2. Srednje vrijednosti plućnih funkcija kod svih 28 ispitanika uz korelacije plućnih funkcija i broja godina liječenja kroničnom hemodijalizom (test signifikantnosti Pearsonovog koeficijenta korelacije, jednosmjern).

	X±SD	Minimum	Maksimum	Korelacija godina dijalize s parametrima plućne funkcije	
				R	p
Godine dijalize	6.40±5.02	0.60	25.00	/	/
TLC (%)	98.84±16.17	74.00	144.00	-0.032	0.437
IVC	4.58±0.91	2.93	6.05	-0.198	0.156
KCO	72.06±10.75	54.10	99.60	-0.038	0.423
DLCO	81.56±20.52	42.50	144.30	-0.149	0.224
DM	76.75±12.04	45.00	100.00	0.222	0.129
VC	88.71±12.73	68.00	110.00	-0.067	0.368
FVC	81.87±20.12	5.00	109.00	0.057	0.386
FEV1	86.46±23.37	4.00	121.00	-0.151	0.222
FEV1%	84.84±11.91	75.50	121.00	-0.149	0.225

Legenda: X±SD: aritmetička sredina± standardna devijacija, R: Pearsonov koeficijent korelacije, p: signifikantnost, TLC: ukupni plućni kapacitet, IVC: inspiratorni vitalni kapacitet, KCO: difuzijski koeficijent, DLCO: difuzijski kapacitet, DM: membranska komponenta DLCO, VC: krvna komponenta DLCO, FVC: forsirani vitalni kapacitet, FEV₁: forsirani izdisajni volumen u prvoj sekundi, FEV₁%. postotni odnos forsiranog izdisajnog volumena prema vitalnom kapacitetu.



Slika3. DLCO izražen kao postotak očekivane vrijednosti u odnosu na trajanje dijalize u 28 uremičara. Prikazana je i krivulja nelinearne korelacije.

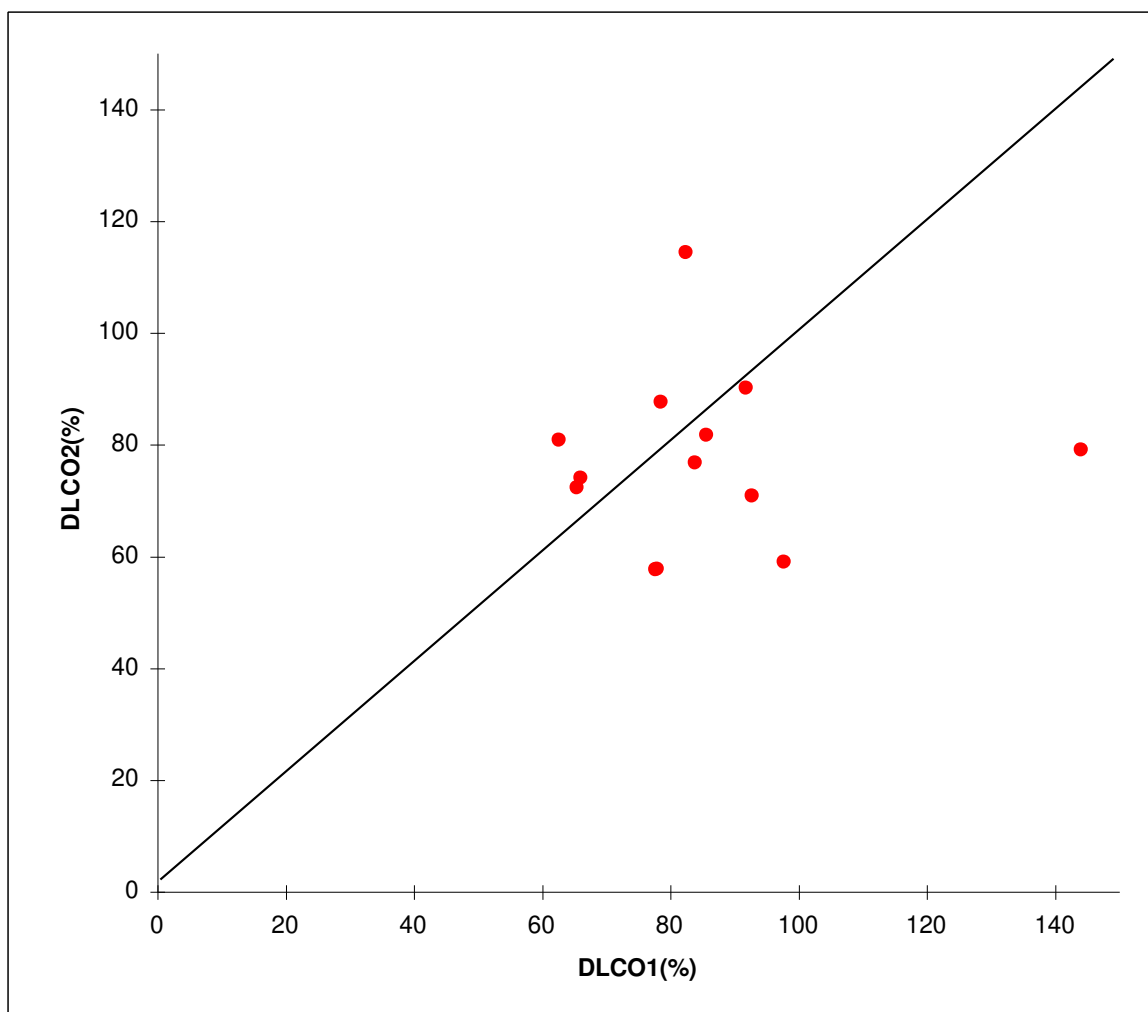


Slika 4. Difuzijski koeficijent (KCO) izražen kao postotak očekivane vrijednosti u odnosu na trajanje dijalize u 28 uremičara. Prikazan je i regresijski pravac.

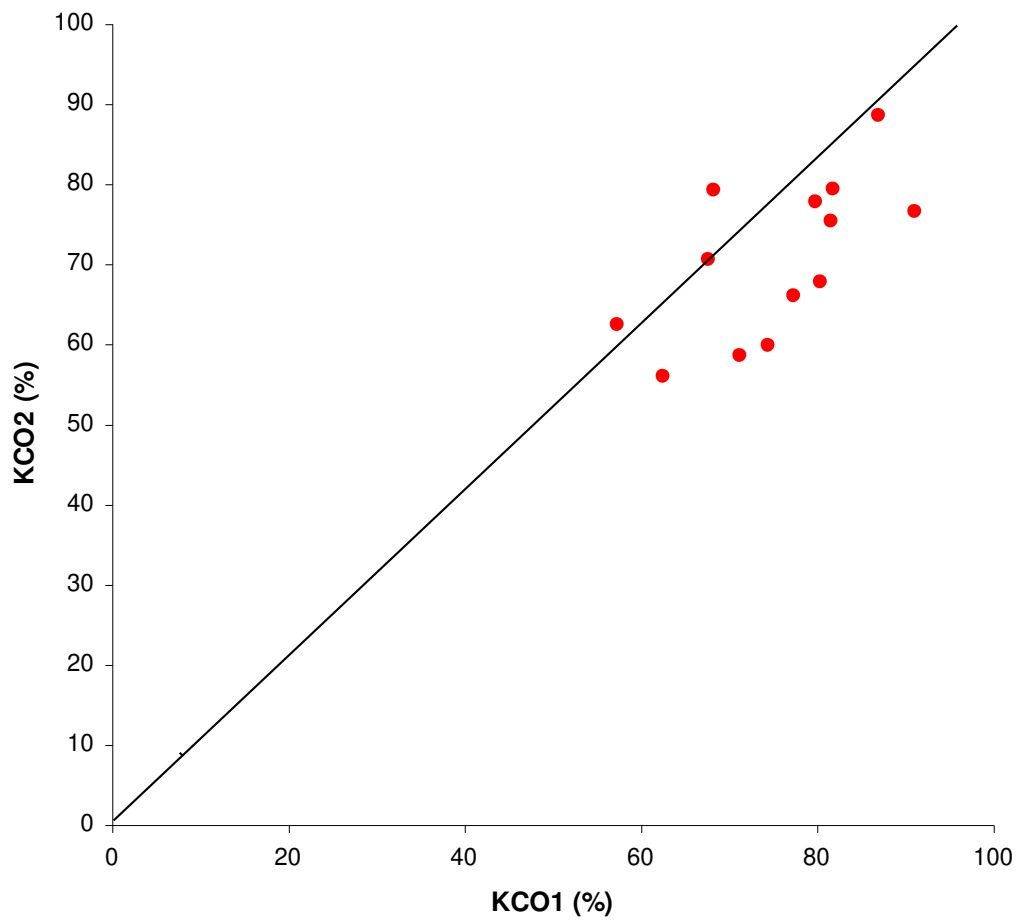
Tablica 3. Srednje vrijednosti parametara plućne funkcije 13 ispitanika mjenjenih u razmaku od 1 godine sa značajnošću razlika (Wilcoxonov test).

	2003. g.	2004. g.	p
TLC, %	98.15±16.92	97.92±11.94	0.49
IVC, %	4.69± 0.85	4.68± 0.79	0.21
KCO, %	75.57± 9.69	70.46±9.81	0.02
DLCO, %	85.39± 20.71	76.77± 15.45	0.16
Vc, %	80.62± 7.81	84.39± 16.71	0.36
Dm, %	81.31±14.04	79.23±11.19	0.22

Legenda: TLC: ukupni plućni kapacitet, IVC: inspiratorni vitalni kapacitet, KCO: plućni difuzijski koeficijent, DLCO: plućni difuzijski kapacitet, Vc: volumen krvi u plućnim kapilarama, DM: stvarni difuzijski kapacitet plućne membrane, p vrijednost: rezultat Wilcoxonovog testa.



Slika 5. Prikaz vrijednosti difuzijskog kapaciteta pluća mjerenih 2 puta u razmaku od 1 godine (DLCO1 i DLCO2) u istih 13 uremičara s pravcem identiteta.



Slika 6. Prikaz vrijednosti difuzijskog koeficijenta pluća mjerenih 2 puta u razmaku od 1 godine (KCO1 i KCO2) u istih 13 uremičara sa pravcem identiteta.

5.0. Rasprava

Ventilacijski parametri ispitanika liječenih kroničnom hemodijalizom u poprečnom istraživanju na 28 ispitanika iz prvog dijela ovog rada bili su prosječno sniženi 15-20% u odnosu na antropometrijski očekivane vrijednosti, a difuzijski 25%. Iako ta poprečna studija nije dokazala povezanost duljine liječenja kroničnom hemodijalizom sa DLCO i drugim spirometrijskim parametrima, rezultati jednogodišnjeg prospektivnog praćenja u razmaku od jedne godine pokazalo je smanjenje KCO i u manjoj mjeri DLCO.

Dujić i suradnici [10] su u svojim ispitanika našli sve spirometrijske parametre prije hemodijalize u normalnim vrijednostima. Jedino je prosječni forsirani vitalni kapacitet bio na donjoj granici. Nakon dijalize nađen je porast forsiranoga vitalnoga kapaciteta i forsiranog izdisajnog protoka između 25 % i 75% vitalnog kapaciteta (FEF 25- 75%).

Wanic-Kossowska je pokazala kako su u bolesnika na hemodijalizi neposredno prije redovite dijalize prisutni ventilacijski poremećaji restriktivnoga tipa [48]. To se očituje smanjenim vitalnim kapacitetom, povećanjem rezidualnoga volumena i smanjenjem forsiranog izdisajnoga volumena u prvoj sekundi (FEV₁) [30]. Nakon hemodijalize došlo je do značajnoga povećanja ukupnoga plućnoga kapaciteta i smanjenja rezidualnoga volumena.

Prema dostupnoj literaturi, samo su Herrero i suradnici [32] u poprečnoj studiji istraživali kako duljina liječenja kroničnom hemodijalizom utječe na vrijednost difuzijskoga kapaciteta pluća. Herrero i suradnici su pokazali kako bolesnici koji se liječe kroničnom hemodijalizom dulje od 5 godina imaju značajno niže vrijednosti DLCO i KCO u odnosu na bolesnike s niskim klirensom kreatinina (6.8 mL/ min/1.73m²) koji još nisu podvrgnuti liječenju hemodijalizom i bolesnike koji se liječe dijalizom kraće od jedne godine [32].

Slično kao i u istraživanju Herrera i suradnika, u naših ispitanika nije pokazana značajna korelacija duljine liječenja kroničnom hemodijalizom niti sa statičkim (TLC, IVC), kao ni s dinamičkim parametrima spirometrije (FVC, FEV₁, FEV_{1%}). Prema našim rezultatima nije bilo ni značajnog smanjenja vrijednosti DLCO niti KCO prema duljini liječenja kroničnom hemodijalizom u 28 ispitanika koji su uključeni u poprečnu studiju.

Ukupni volumen krvi u plućnim kapilarama koji je izložen alveolarnom zraku (Vc) bio je urednih vrijednosti što, imajući na umu da je plućna analiza napravljena dan poslije

dijalize, govori za optimalno rasterećenje organizma od viška tekućine dan ranije.

Predmnijeavano smanjenje vrijednosti DLCO prema duljini liječenja kroničnom hemodijalizom zasnivalo se je na mehanizmu opetovanog istjecanja tekućine iz plućnih kapilara u intersticij u razmacima između dvije dijalize, imunološkim promjenama i plućnoj fibrozi. Hipoteza kako duljina liječenja kroničnom hemodijalizom smanjuje vrijednost DLCO nije potvrđena. Zidulka i suradnici mjerili su DLCO neposredno prije hemodijalize i našli smanjene DLCO i plućne volumene. To je objašnjeno nakupljanjem tekućine oko malih dišnih putova, njihovom reverzibilnom opstrukcijom i zadržavanjem zraka u plućnim bazama [10].

U našem prospektivnom jednogodišnjem praćenju dobiveno je značajno sniženje vrijednosti difuzijskog koeficijenta dok DLCO nije bio značajno snižen. Herrero i suradnici [32] u presječnoj studiji smatraju kako je smanjenje vrijednosti KCO u bolesnika koji su dulje vremena liječeni kroničnom hemodijalizom posljedica difuznog oštećenja plućnog intersticija.

Kronični bubrežni bolesnici bez primarne bolesti pluća pokazuju blage restriktivne promjene plućne funkcije prije hemodijalize [30]. Uobičajen je nalaz smanjenoga protoka u malim dišnim putovima. Lee i suradnici [29] pokazali su da postotak smanjenja

difuzijskoga kapaciteta pluća slabo korelira s klirensom kreatinina i koncentracijom ureje u plazmi. Višak tekućine u plućima značajan je uzrok promjene plućne funkcije. Nastanku plućnog edema, koji je najčešća akutna plućna bolest u hemodijaliziranih bolesnika, pridonose volumno opterećenje, zatajenje lijeve klijetke, povećana kapilarna propusnost i možda hipoproteinemija [31]. Plućna fibroza i metastatske kalcifikacije najčešće su kronične bolesti u takvih bolesnika. Plućna kalcifikacija očituje se raspršenim zgušnjeljima plućnoga parenhima ili većim čvorićima. Neka od ovih stanja posljedica su hemodijalize, neke pak manjka suradnje bolesnika u ograničenju unosa tekućine [31]. Manjak hemoglobina u krvi dijaliziranih bolesnika, čemu je značajan uzrok smanjena proizvodnja eritropoetina, smanjuje vrijednost DLCO [10]. Korekcija anemije transfuzijom popravlja i DLCO [6]. Oštećena plućna kapilarna arhitektonika smanjuje difuzijski koeficijent pluća [26]. Unatoč svim tim promjenama koje nastaju u plućima bolesnika koji se liječe kroničnom hemodijalizom, u poprečnom istraživanju na 28 ispitanika iz prvoga dijela ovog rada nije dokazan utjecaj duljine liječenja kroničnom hemodijalizom na promjene plućne funkcije.

Roughton i Forster matematički su pokazali odnos izmjerenog DLCO prema stvarnom difuzijskom kapacitetu plućne membrane (DM), plućnom kapilarnom volumenu (Vc) te volumenu otopljenoga plina koji iz plazme difundira u eritrocite [25]. Iako se ovakvo mjerenje koristi desetljećima, tek su nedavna istraživanja pokazala da tako izračunat DLCO ne odgovara DLCO fiziološki mjerenom u mirovanju nego pri najjačem naporu.

Smanjeni DLCO perzistira 3 godine nakon uspješnoga presađivanja bubrega, a studija Busha i Gabriela pokazuje da se DLCO može i trajno zadržati sniženim kakav je bio prije presađivanja [31]. Conte i suradnici opisali su dvije uspjele transplantacije pluća od darovatelja koji su bili kronični bubrežni bolesnici na dijalizi [33].

Prospektivno praćenje istih ispitanika u razmaku od 1 godine pokazalo je smanjenje KCO i u manjoj mjeri DLCO. Ako promatramo pluća uremičara bez uporabe dijaliznih postupaka, jasno je da će nakupljanje tekućine u plućima dovesti do kongestije. Zahvaljujući kvalitetnoj dijalizi, a bez značajnih pogoršanja srčane funkcije naših ispitanika tijekom 1 godine, kao i educiranosti i suradljivosti ispitanika u pogledu načina života, čini se da nije došlo do značajne promjene u ukupnom kapilarnom plućnom volumenu. Smanjenje difuzijskoga kapaciteta plućne membrane rezultat je funkcionalnih i morfoloških oštećenja (promjena kapiloalveolarne propusnosti, oštećenje stanica, nakupljanje tekućine, upalni infiltrati, fibroza).

Ovaj je rad pokazao veći utjecaj oštećenja DM na smanjenje KCO i DLCO u uremičara na kroničnoj hemodijalizi od promjene Vc.

Cjeloviti zaključak: Difuzijski parametri u kroničnih uremičara liječenih hemodijalizom prosječno su 25% sniženi u odnosu na antropometrijski očekivane vrijednosti, a ventilacijski 15-20%.

Prospektivnim praćenjem plućnih funkcija u ispitanika s dužim trajanjem dijalize dokazali smo značajno sniženje difuzijskog koeficijenta. Sugestibilna su i sniženja difuzijskog kapaciteta i spirometrijskih parametara.

6.0. Zaključak

Pretpostavka ovog istraživanja bila je kako vrijednost DLCO negativno korelira sa duljinom liječenja kroničnom dijalizom.

Na temelju ovog istraživanja došli smo do slijedećih zaključaka:

1. Difuzijski parametri u kroničnih uremičara liječenih hemodijalizom (DLCO, KCO) prosječno su 25% sniženi u odnosu na antropometrijski očekivane vrijednosti.

Spirometrijski su parametri (VC, FVC, FEV₁, FEV_{1%}) prosječno sniženi 15-20%.

2. Nismo našli povezanost ukupne duljine liječenja kroničnom hemodijalizom s parametrima plućne funkcije u presječnoj studiji na 28 ispitanika.

3. Tijekom jednogodišnjega praćenja DLCO i KCO i spirometrijskih parametara kod 13 ispitanika, utvrđeno je statistički značajno smanjenje vrijednosti difuzijskoga koeficijenta (KCO). Prosječno sniženje DLCO bilo je 8.62%. Smanjen je difuzijski kapacitet plućne membrane za 2.08%.

7.0. Sažetak

UVOD: Uremičari bez primarne plućne bolesti neposredno prije redovite hemodijalize pokazuju blage restriksijske promjene plućne funkcije. Nakon dijalize nađen je porast forsiranog vitalnog kapaciteta i $FEF_{25-75\%}$. DLCO i KCO sniženi su akutno nakon hemodijalize poradi smanjenja kapilarnoga krvnoga volumena u plućima.

Jedna poprečna studija pokazala je značajno niže vrijednosti DLCO uremičara liječenih kroničnom hemodijalizom dulje od 5 godina od vrijednosti DLCO uremičara liječenih istim postupkom kraće od 1 godine. Ostalo je nejasno kako se mijenja DLCO te njegova membranska i vaskularna komponenta u istog ispitanika zavisno o ukupnoj duljini trajanja liječenja kroničnom hemodijalizom, što smo istražili prospektivnim jednogodišnjim praćenjem istih ispitanika.

ISPITANICI I POSTUPCI: Izmjeren je DLCO u 28 ispitanika (8 žena i 20 muškaraca) koji se liječe kroničnom hemodijalizom. Srednja vrijednost ukupne duljine liječenja kroničnom hemodijalizom bila je 6.39 ± 5.02 godina. U 13 pacijenata mjerene su vrijednosti ukupnoga plućnog kapaciteta (TLC), inspiratornoga vitalnoga kapaciteta (IVC), KCO i DLCO dva puta u razmaku od jedne godine.

REZULTATI:

1. Izmjerene vrijednosti difuzijskih parametara u kroničnih uremičara liječenih hemodijalizom (DLCO, KCO) prosječno su 25% sniženi u odnosu na antropometrijski očekivane vrijednosti. Spirometrijski su parametri (VC, FVC, FEV_1 , $FEV_{1\%}$) prosječno sniženi 15-20%.
2. Presječna studija na 28 ispitanika nije dokazala povezanost ukupne duljine liječenja kroničnom hemodijalizom s parametrima plućne funkcije, ali jednogodišnje praćenje DLCO, KCO i spirometrijskih parametara kod 13 ispitanika pokazalo je statistički

značajno smanjenje vrijednosti difuzijskoga koeficijenta (KCO). Sugestibilna su i sniženja DLCO (prosječno 8.62%) kao i spirometrijskih parametara.

ZAKLJUČAK:

U kroničnih uremičara liječenih hemodijalizom postoji sniženje difuzijskih plućnih parametara kao i ,u manjoj mjeri, ventilacijskih parametara u odnosu na antropometrijski očekivane vrijednosti.

Prospektivnim praćenjem plućnih funkcija u ispitanika s dužim trajanjem dijalize dokazali smo značajno sniženje difuzijskog koeficijenta. Sugestibilna su i sniženja difuzijskog kapaciteta i spirometrijskih parametara.

Smanjenje KCO i DCO u istih ispitanika tijekom 1 godine više je posljedica oštećenja DM nego promjene Vc.

7.0. Summary

INTRODUCTION: Uremic patients without primary pulmonary diseases immediately before regular hemodialysis (HD) show mild restrictive changes in pulmonary function. Forced vital capacity and $FEF_{25-75\%}$ increase after hemodialysis. DLCO and KCO acute decrease after HD because pulmonary capillary volume are lowered.

One transversal study shows significant lowered values of DLCO uremic patients treated with chronic HD for a period more than 5 year in comparison with values of DLCO uremic patient treated with same procedure less than 1 year. It was unclear how DLCO and his membrant and vascular components changes in dependent of total duration of treatment with chronic HD in the same patient .,what we investigated with prospective one year following of same patients.

PATIENTS AND METHODS: DLCO is measured within the group of 28patients (8 females and 20 males) on chronic hemodialysis. The average duration of hemodialysis was 6.39 ± 5.02 years. In 13 patients values of total lung capacity (TLC), inspitatory vital capacity (IVC), KCO and DLCO are evaluated twice a year.

RESULTS:

1. Measured values of diffusing parameters in chronic uremic patient treated with HD (DLCO, KCO) average are 25% lowered than antropometric expected values.

Spirometrical parametrers are average decreased 15-20%.

2. Transversal study on 28 patients didn't prove connection between total duration of treatment with chronic HD and parameters of pulmonary function, but one year following DLCO, KCO and spirometric parameters in 13 patients show statistically significant decreasing values of diffusing coefficient (KCO). Decreasing of DLCO (average 8.62) and spirometric parameters are suggestible, too.

CONCLUSION:

In chronic uremic patients on the program of HD exist decreasing diffusing pulmonary parameters, same as, in little values, ventilating parameters in comparison with anthropometric expected values.

Prospective following pulmonary function in patients with prolonged total duration of HD we proved significant lowering of diffusing coefficient. Decreasing of DLCO and spirometric parameters are suggestible, too.

Decreasing of KCO and DLCO in the same patients through a year is more consequence of impairment DM than change of Vc.

9.0. Literatura

1. Lazarus JM, Brenner BM. Chronic renal failure. U: Fauci Asi sur., urednici. Harrison's principles of internal medicine. New York: Mc Graw-Hill; 1998. str.1513-24.
2. Zawada ET, Jr, Indications for Dialysis. U: Daugirdas JT, Ing TS, urednici. Handbook of Dialysis. Boston: Little, Brown and Company; 1994: 3-9.
3. Gašparović V. Kronično zatajenje bubrega. U: Hadžić N, Radonić M, Vrhovac B, Vucelić B i sur., urednici. Priručnik interne medicine: dijagnostika i terapija. Zagreb: Školska knjiga ;1989: 352- 359.
4. Duraković Z, Gašparović V, Ivanović D, Radošević-Stašić B. Bubrežna insuficijencija. U: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z, urednici. Patofiziologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2002. str. 877-85.
5. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Web dokument. Dostupno na URL:
[http:// www.guideline.gov/summary/summary.aspx?ss](http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?ss) (zadnji pristup rujan 2004.)
6. Kidney Disease Outcomes Quality initiative. Clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. Web dokument. Dostupno na URL:
http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_bone/guide 5. htm (zadnji pristup 08.11.2004.)
7. Lee YS. Ultrastructural observations of chronic uremic lungs with special reference to histochemical X-ray microanalytic studies on altered alveolocapillary basement membranes. Am J Nephrol 1985;5:255-66.

8. Van Stone JC, Daugirdas JT. Physiologic Principles. U: Daugirdas JT, Ing TS, urednici. Handbook of Dialysis. Boston: Little, Brown and Company; 1994:13-28.
9. Dialysis and filtration procedures. U: Berkow R, Fletcher AJ, urednici. The Merc Manual of diagnosis and therapy. Rahway: Merc & Co Inc.; 1992. str 1668-71.
10. Dujic Z, Tocilj J, Ljutic D, Eterovic D. Effects of hemodialysis and anemia on diffusing capacity, membrane diffusing capacity and capillary blood volume in Uremic patients. Respiration 1991; 58: 277-81.
11. Schreiner GE: The search for uremic toxin(s). Kidney Int 1975; 7: 270-3.
12. Bergstrom J, Furst P, Zimmerman L: Uremic middle molecules exist and are biologically active. Clin Nephrol 1979; 11: 229-33.
13. Sonikian M, Gogusev J, Zingraff J, Loric S, Quednau B, Bessou G i sur. Potential effect of metabolic acidosis on β_2 -microglobulin generation: In vivo and in vitro studies. J Am Soc Nephrol 1996; 7: 350-6.
14. Asaba H, Furst P, Oules R, Waad M, Yahiel V, Zimmerman L i sur. The effect of hemodialysis on endogenous middle molecules in uremic patients. Clin Nephrol 1979; 11: 257-62.
15. De Smet R, Glorieux G, Hsu C, Vanholder R. p-Cresol and uric acid: Two old uremic toxins revisited. Kidney Int 1997; 51(Supl 1): 8-11.
16. Maddock AL, Westenfelder C. Urea induces the heat shock response in human neuroblastoma cells. J Am Soc Nephrol 1996; 7: 275-82.
17. Giovanetti S, Barsotti G: Dialysis of methylguanidine. Kidney Int 1974; 6: 177-82.

18. Sorkin MI, Diaz- Buxo JA. Physiology of Peritoneal Dialysis. U: Daugirdas JT, Ing TS, urednici. Handbook of Dialysis . Boston: Little, Brown and Company;1994: 13-28.
19. Evans SE, Scanlon PD. Current Practice in Pulmonary Function Testing. Mayo Clin Proc 2003; 78: 758-63.
20. Pulmonary disorders. U: Berkow R, Fletcher AJ, urednici. The Merc Manual of diagnosis and therapy. Rahway: Merc & Co ; 1992. str. 607-20.
21. Weinberger SE, Drazen JM. Disturbances of respiratory function. U : Fauci AS et al., urednici. Harrison's Principles of Internal Medicine. New York: Mc Graw-Hill;1998: 1410-13.
22. Bakran I, Žuškin E. Poremećaji disanja. U : Gamulin S, Marušić M, Kovač Z, urednici. Patofiziologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2002. str. 833-56.
23. Vijayasekaran D, Subramanyam L, Balachandran A, Shivbalan S. Spirometry in Clinical Practice. Indian Pediatrics 2003; 40: 626-32.
24. Simpozij o difuzijskom kapacitetu pluća, Zbornik radova. Split 1988
25. Roughton FJW, Forster RE. Relative importance of diffusion and chemical reaction rates in determining rate of exchange of gases in the human lung, with special reference to true diffusing capacity of pulmonary membrane and volume of blood in the lung capillaries. J Appl Physiol 1957; 2: 290-302.
26. Hughes JMB. The single breath transfer factor (TLCO) and the transfer coefficient (KCO): a window onto the pulmonary microcirculation. Clin

- Physiol Func Im 2003; 23: 63-71.
27. Kaupke CJ, Vaziri ND. Lungs and Pleura. U: Daugirdas JT, Ing TS, urednici. Handbook of Dialysis. Boston: Little, Brown and Company; 1994; 599-03.
 28. Cohen M, Sahn SA. Resolution of Pleural effusions. Chest 2001; 119: 1547-62.
 29. Lee HY, Stretton TB, Barnes AM. The lungs in renal failure. Thorax 1975;30:46-53.
 30. Wanic- Kossowska M. Ventilation and gas exchange in patients with chronic renal failure treated with hemodialysis (HD) and intermittent peritoneal dialysis (IPD). Pol Arch Med Wewn 1996; 96: 442-50.
 31. Bush A, Gabriel R. The lungs in uraemia: a review. J R Soc Med 1985; 78: 849-855.
Vanholder R, De Smet R, Glorieux G, Dhondt A. Survival of Hemodialysis Patients and Uremic Toxin Removal. Artificial Organs 2003; 27: 218-223.
 32. Herrero JA, Alvarez-Sala JL, Coronel F, Moratilla C, Gamez C, Sanchez-Alarcos JM, Barrientos A. Pulmonary diffusing capacity in chronic dialysis patients. Respir Med 2002;96: 487-92.
 33. Conte JV, Ferber LR, Borja M, Alexander C, May E, Yang S, Orens JB. Lung transplantation from Dialysis Dependent Donors. J Heart Lung Transplant 2000; 19: 894-96.
 34. Ferguson GT, Enright PL, Buist AS, Higgins MW. Office Spirometry for Lung Health Assessment in Adults: A consensus statement from the National Lung Health Education Program. Chest 2000; 117: 1146-61.
 35. O'Donnell DE. Assessment of Bronchodilator Efficacy in Symptomatic COPD Is Spirometry Useful?. Chest 2000; 117: 42S-47S.

36. Celli BR. Importance of Spirometry in COPD and Asthma. *Chest* 2000; 117: 15S-19S.
37. Enright PL, Kaminsky DA. Strategies for Screening for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respir Care* 2003; 48: 1194- 00.
38. Enright PL. How to make sure your spirometry test are of good quality. *Respir Care* 2003; 48: 773-76.
39. Qudrelli SA, Roncorni A. Features of Asthma in the Elderly. *Journal of Asthma* 2001; 38: 377-89.
40. Goldblum SE, Reed WP. Host defenses and immunologic alterations associated with Chronic hemodialysis. *Ann Intern Med* 1980;93:597-613
41. Putnam JS. The effect of hemodialysis on lung function, gas exchange, an response to carbon dioxide stimulation in chronic uremia. *Am J Med Sci* 1977;273:87-93.
42. Myers BD, Rubin AE, Schey G, Bruderman I, Pokroy NR, Levi J. Functional Characteristics of the lung in chronic uremia treated by renal dialysis therapy. *Chest* 1975;68:191-194.
43. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Martin CJ, Murray DO et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting endstage renal disease therapy. *Kidney Int.* 1995;47:186-92.
44. Crapo RO, Morris AH, Gardner RM. Reference values for pulmonary tissue volume, membrane diffusing capacity, and pulmonary capillary blood volume. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1982;18:893-93.
45. Patterson RW, Nissenson AR, Miller J, Smith RT, Narins RG,

- Sullivan SF. Hypoxemia and pulmonary gas exchange during hemodialysis. *J Appl Physiol* 1981;50:259-264.
46. Ewert R, Opitz C, Wensel R, Dandel M, Mutze S, Reinke P. Abnormalities of Pulmonary Diffusion Capacity in Long-term Survivors After Kidney Transplantation. *Chest* 2002; 122: 639-44.
 47. Calverley P, Bellamy D. The challenge of providing health care for patients with chronic obstructive pulmonary disease: the poor relation of airways obstruction. *Thorax* 2000; 55: 78-82.
 48. Pride NB. Smoking cessation and lung function in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001; 56(supl II) 7-10.
 49. Hsia CCW. Recruitment of Lung Diffusing Capacity Update of Concept and Application. *Chest* 2002; 122: 1774- 83.
 50. Jensen RL, Crapo RO. Diffusing Capacity: How to get it right. *Respir Care* 2003; 48: 777-82.
 51. Johnson RL. Gas Exchange Efficiency in Congestive Heart Failure. *Circulation* 2000; 101: 2774-76.
 52. Owen WF. Patterns of care for Patients with Chronic Kidney Disease in the United States: Dying for Improvement. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: S76-S80.
 53. Buemi M, Aloisi C, Cutroneo G, Nostro L, Favalaro A. Flowing time on the peritoneal membrane. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 26-29.
 54. Dyadyk OI, Bagriy AE, Yarovaya NF. Disorders of left ventricular structure and function in chronic uremia: how often, why and what to do with it?. *European Journal of Heart Failure* 1999; 1: 327-36.

55. Stigant C, Stevens L, Levin A. Nephrology: strategies for the care of adults with chronic kidney disease. *CMAJ* 2003; 168: 1553-60.
56. Delgado DS, Gerola LR, Hossne NA, Branco JNR, Buffolo E. Myocardial Revascularisation in Renal transplant Patients. *Arq Bras Cardiol* 2002; 79: 480-3.
57. Mashour S, Turner JF, Merrell R. Acute Renal Failure, Oxalosis, and Vitamin C Supplementation. *Chest* 2000; 118. 561-63.
58. Robinson TG, Carr S. Cardiovascular autonomic dysfunction in uremia. *Kidney Int* 2002; 62: 1921-32.
59. Martin KJ, Olgaard K. Diagnosis, assessment, and Treatment of Bone Turnover Abnormalities in Renal Osteodystrophy. *A J Kid Dis* 2004; 43: 558-65.
60. Approaches to the Reversal of Malnutrition, Inflammation, and Atherosclerosis in End-Stage Renal Disease. *Nutrition Reviews* 2002; 60: 378-87.
61. Hamilton RW, Epstein PE, Henderson LW, Edelman NH, Fishman AP. Control of Breathing in uremia: ventilatory response to CO₂ after hemodialysis. *J Appl Physiol* 1976;41:216-222.
62. Vanholder R, De Smet R, Glorieux G, Dhondt A. Survival of Hemodialysis Patients and Uremic Toxin Removal. *Artificial Organs* 2003; 27: 218-223.

10.0. Životopis

Rođena sam 1968. godine u Sinju. Osnovnu i glazbenu školu završila sam u Sinju. Nakon Kemijsko- tehnološke srednje škole upisala sam Medicinski fakultet u Splitu. Diplomirala sam 1992. Završila sam 6. stupanj engleskoga jezika. Tijekom Domovinskog rata bila sam liječnica na terenu u 126. DP HV. Deset godina radim u primarnoj zdravstvenoj zaštiti sa pripravnošću na Hitnoj medicinskoj pomoći u Sinju.