

Uzroci i ishodi završnog stadija kronične bubrežne bolesti kod djece u Dalmaciji u posljednjih petnaest godina

Sopta, Iva

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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:171:815696>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-25**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Iva Sopta

UZROCI I ISHODI ZAVRŠNOG STADIJA KRONIČNE BUBREŽNE BOLESTI
KOD DJECE U DALMACIJI U POSLJEDNJIH PETNAEST GODINA

Diplomski rad

Akadska godina:

2023./2024.

Mentor:

doc. dr. sc. prim. Adela Arapović

Split, srpanj 2024.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Embriologija bubrega	2
1.2. Anatomija bubrega	2
1.2.1. Položaj bubrega	2
1.2.2. Građa bubrega i bubrežne ovojnice	3
1.2.3. Makroskopska građa i morfološke jedinice	4
1.2.4. Mikroskopska građa i funkcionalne jedinice bubrega	5
1.2.6. Krvotok, limfna odvodnja i inervacija	7
1.3. Fiziologija bubrega	8
1.4. Kronična bubrežna bolest	9
1.4.1. Definicija kronične bubrežne bolesti	9
1.4.2. Klasifikacija kronične bubrežne bolesti	10
1.4.3. Etiologija kronične bubrežne bolesti	11
1.4.4. Klinička slika kronične bubrežne bolesti	12
1.4.5. Medikamentozno liječenje završnog stadija kronične bubrežne bolesti	13
1.4.6. Bubrežno nadomjesno liječenje završnog stadija kronične bubrežne bolesti	14
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	19
3. ISPITANICI I METODE	21
3.1. Ispitanici i materijali	22
3.2. Metode prikupljanja i obrade podataka	22
3.3. Opis istraživanja	22
3.4. Statistička obrada podataka	22
4. REZULTATI	23
5. RASPRAVA	33
6. ZAKLJUČCI	36
7. POPIS CITIRANE LITERATURE	38
8. SAŽETAK	42

9. SUMMARY	44
10. ŽIVOTOPIS	46
11. DODATAK	48

ZAHVALA

„Bog kad zatvori vrata, otvori prozor” rekao je doktor Saraga i znao, usmjerio me doktorici Adeli. Hvala na trudu i uloženom vremenu. Imate predivan topao ljudski pristup.

Hvala mojim curama koje su ovo putovanje učinile ljepšim. Uvijek smo u okviru mogućeg stvarale najbolje.

Hvala mojim starim prijateljima koji su uvijek imali razumijevanja za moj ludi tempo života.

Hvala mojim futsalerkama uz koje sam ovo putovanje privela kraju na najljepši mogući način. Nevjerojatan spektar emocija, asistencija i sreće.

Posebno hvala svima koji nisu poimence spomenuti, a dodali su (mom) svijetu malo boja (Đ.B.). Značite.

Na kraju bih se htjela vratiti na početak i zahvaliti svojoj obitelji:

Mama i Tata, hvala na ljubavi, razumijevanju i podršci.

Baka Iva, hvala na molitvama i piti od jabuka.

Baka Zoc, hvala na pozivima pred ispit i palačnikama.

Deda Marinko i deda Pajo, postala sam (vaša) doktorica. Znam da nas čuvate.

S i Tea, hvala vam što ste mi dali Janju.

Fran i Ćubo, hvala na nepresušnom izvoru šala i smijeha, najljepše je od života što vas imam za braću.

Završit ću sa stihovima Momčila Popadića koje je uglazbio Zdenko Runjić, a izveo Oliver:

Šaka suza, vrića smija

Ča je život vengo fantazija?

POPIS KRATICA

ACE-inhibitori – inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima

APD – automatizirana peritonejska dijaliza

ARB – *engl. angiotensin receptor blocker*, blokatori angiotenzinskih receptora

BIS1 – *engl. Berlin Initiative study*, jednadžba za starije odrasle Studija Berlinske inicijative

BK virus – humani polyoma virus tip I

CAPD – *engl. continuous ambulatory peritoneal dialysis*, kontinuirana ambulatorna peritonejska dijaliza

CGA – *engl. cause, glomerular filtration rate, albuminuria*, uzrok, brzina glomerularne filtracije i albuminurija

CKD-EPI – *engl. Chronic kidney disease epidemiology collaboration*, jednadžba za odrasle osobe mlađe i srednje dobi Epidemiološkog udruženja za KBB

CMV – citomegalovirus

DTPA – *engl. diethylenetriaminopentaacetic acid*, dietilenetriaminpentanska kiselina

eGFR – *engl. estimated glomerular filtration rate*, procijenjena brzina glomerularne filtracije

FAS – *engl. full age spectrum*, jednadžba za procjenu brzine glomerularne filtracije koja se može koristiti za cijeli dobni spektar

FSGS – fokalna segmentalna glomeruloskleroza

HLA – *engl. human leukocyte antigens*, sustav glavnih antigena tkivne snošljivosti u ljudi

JC polyoma virus – John Cunningham polyoma virus

KBB – kronična bubrežna bolest

KDIGO – *engl. Kidney Disease: Improving Global Outcomes*, Radna skupina za poboljšanje globalnih ishoda bolesti bubrega

MSSA – *engl. methicillin-susceptible Staphylococcus aureus*, metilicin-osjetljivi zlatni stafilocok

NaHCO₃ – natrijev bikarbonat

NS – nefrotski sindrom

PD – peritonejska dijaliza

RRT – *engl. renal replacement therapy*, bubrežno nadomjesno liječenje

TM – tjelesna masa

TSAT – *engl. transferrin saturation*, zasićenje transferina željezom

VSU – valvula stražnje uretre

1. UVOD

1.1. Embriologija bubrega

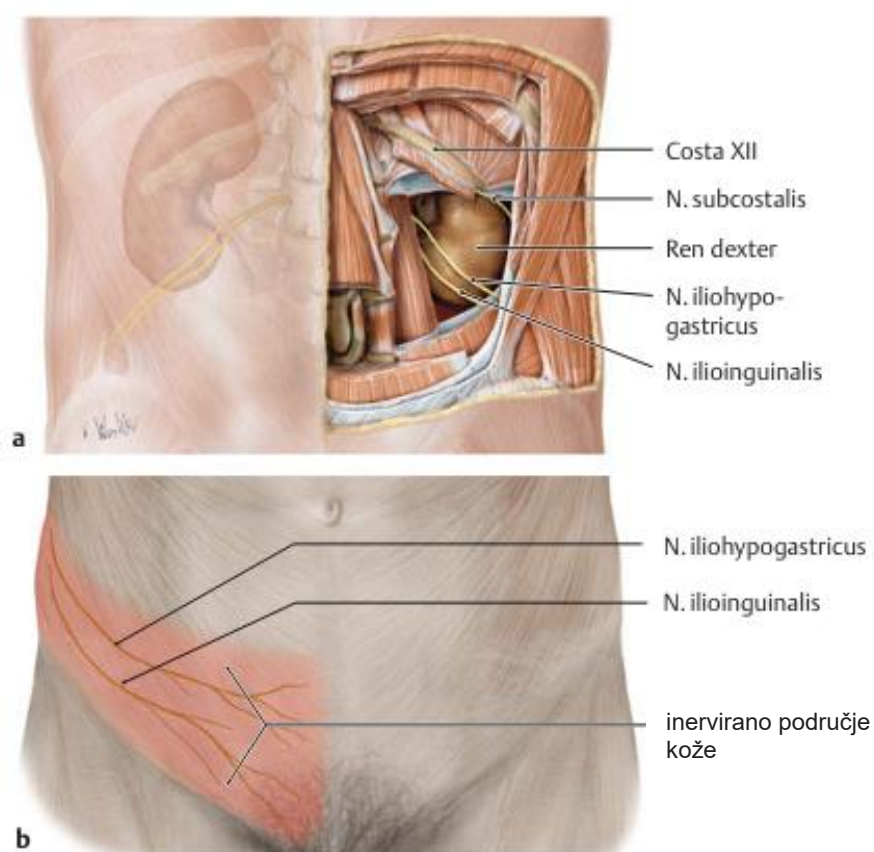
Razvoj bubrega počinje već početkom četvrtog tjedna embrionalnog razvoja kada nastaje prva od tri generacije bubrega, pronefros (*pronephros*). Krajem četvrtog tjedna dolazi do nastanka prvih sekretiranih kanalića i pojave druge generacije bubrega, mezonefrosa (*mesonephros*). Zanimljivo je istaknuti kako daljnjim razvitkom mezonefrosa kanalići s glomerulima propadaju u potpunosti u ženskog spola, dok u muškog dio donjih kanalića perzistira te sudjeluje u nastanku spolnih organa. Treća i definitivna generacija bubrega, metanefros (*metanephros*), pojavljuje se u petom tjednu embrionalnog razvoja te počinje funkcionirati oko dvanaestog tjedna odvođajući mokraću u amnijsku šupljinu (1, 2). Tijekom fetalnog života bubrezi ne vrše funkciju eliminacije otpadnih tvari jer to čini posteljica (2). Budući da bubreg nastaje iz dvije osnove, metanefrogenog mezoderma iz kojeg će se razviti nefroni te mokraćovodnog pupoljka iz kojeg će nastati sustav odvodnih kanalića, koje se spajaju u kranijalnom dijelu embrija, to jest području buduće zdjelice, tijekom embrionalnog razvoja dolazi do procesa uspinjanja bubrega koji se naziva *ascensus renis* (2, 3).

1.2. Anatomija bubrega

1.2.1. Položaj bubrega

Završetak procesa uspinjanja bubrega rezultira konačnim položajem bubrega retroperitonealno između dvanaestog prsnog i trećeg lumbalnog kralješka (4). Zanimljivo je istaknuti kako su svi bubrezi koji imaju varijacije u obliku zbog nepravilnog spajanja osnova za lijevi i desni bubreg obično položeni niže. Desni bubreg položen je nešto niže od lijevog jer se nalazi ispod desnog jetrenog režnja (5). Topografski se odnosi prednje strane bubrega prema okolnim strukturama razlikuju na desnoj i lijevoj strani (6). Gornju četvrtinu desnog bubrega pokriva desna nadbubrežna žlijezda, a preostale donje tri četvrtine prekriva jetra. Donji pol desnog bubrega, kao i donji dio dvanaesnika prekriven je desnom fleksurom debelog crijeva. Uski dio medijalnog bubrežnog ruba desnog bubrega prekriven je dvanaesnikom. Gornji pol lijevog bubrega prekriven je lijevom nadbubrežnom žlijezdom, no ne u potpunosti, jer je ona u odnosu na desnu nadbubrežnu žlijezdu položena nešto medijalnije. Gornji lateralni dio lijevog bubrega prekriva slezena, dok je gornji medijalni dio prekriven želucem. Ispod slezene i želuca pruža se gušteračin rep koji prekriva hilus lijevoga bubrega (7, 8). Donji dio lateralnog ruba lijevog bubrega prekriva lijeva fleksura debelog crijeva dok se medijalno od toga nalazi dio bubrega koji je u dodiru sa zavojima tankog crijeva. Stražnja je strana bubrega priljubljena uz *musculus quadratus lumborum* dok medijalno dodiruje *musculus psoas major*. Između

mišića *quadratus lumborum* i bubrega prolaze tri živca: *nervus subcostalis* koji teče uz donji rub dvanaestog rebra te ispod njega paralelno teku *nervus iliohypogastricus* i *nervus ilioinguinalis*. Ako zbog bolesti dođe do povećanja bubrega, postoji mogućnost pritiska gore navedenih živaca, osobito *nervus iliohypogastricus* i *nervus ilioinguinalis* što dovodi do pojasastog širenja boli prema naprijed u prepone, to jest u inervacijsko područje tih živaca (Slika 1). Gornji pol bubrega u dodiru je s ošitom, to jest ligamentima *arcuatum mediale et laterale* te aponeurotskom tetivom poprečnog trbušnog mišića (7).



Slika 1. Topografski odnosi bubrega i živaca stijenke trupa (Preuteto i prilagođeno prema: Aumüller G, Aust G, Engele J, Kirsch J, Maio G, Mayerhofer A i sur. *Duale reihe anatomie*, 5. korigirano izdanje, Stuttgart: Thieme; 2020. 765 str.)

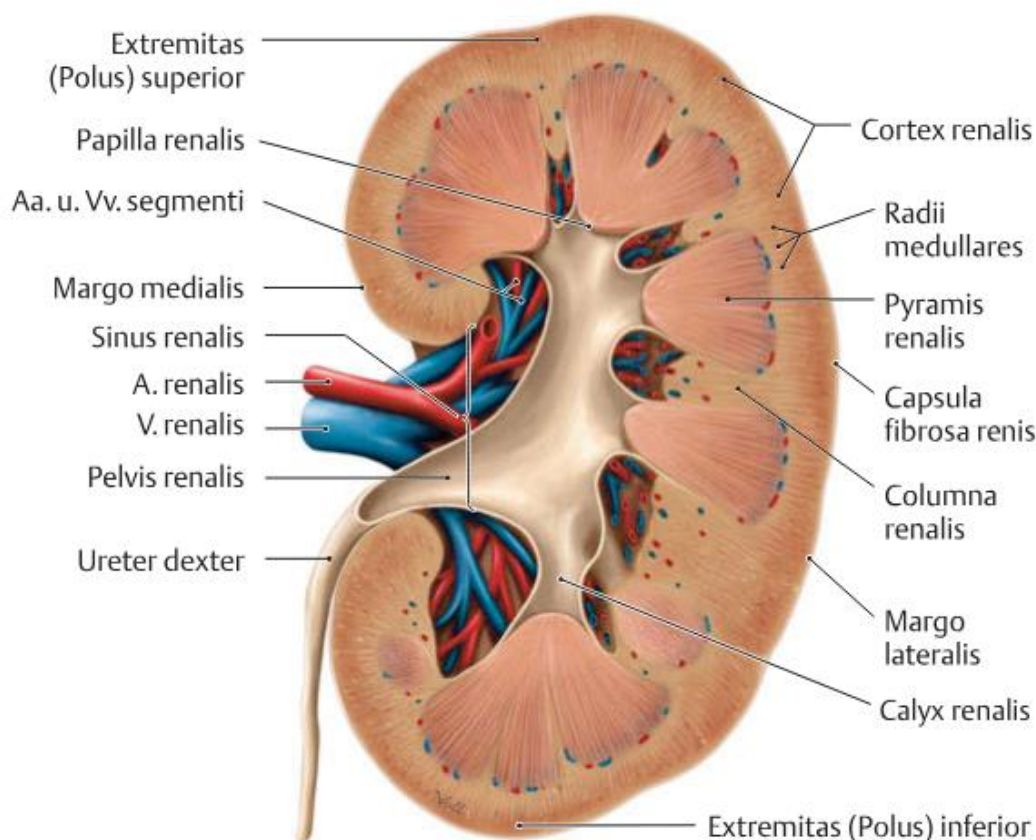
1.2.2. Građa bubrega i bubrežne ovojnice

Bubreg ima prednju i stražnju stranu, *facies anterior et posterior* koje se spajaju na medijalnom i lateralnom rubu, *margo medialis et lateralis*. Konveksni lateralni rub spaja gornji i donji kraj bubrega, *extremitas superior et inferior*. Na konkavnom medijalnom rubu nalazi se uleknuće, *hilum renale*, koji vodi u *sinus renalis*. U hilus ulaze i izlaze sve krvnožilne strukture bubrega, dok u sinusu leži bubrežna zdjelica, *pelvis renalis* (Slika 2) (9). Bubreg je obavijen i

zaštićen s tri čahure, redosljedom od bubrega prema van: *capsula fibrosa renis*, *capsula adiposa renis*, *fascia renis*. Čvrsta fibrozna čahura, *capsula fibrosa renis*, vezivna je čahura na samoj površini bubrega. U području hilusa vezivnim je tkivom prirasla uz krvne žile (10). Iduće dvije navedene ovojke, *capsula adiposa renis* i *fascia renis* osim bubrega obavijaju i nadbubrežnu žlijezdu te zajedno s krvnim žilama osiguravaju njihov položaj u retroperitoneumu. Retroperitonealno masno tkivo izrazito je razvijeno u području stražnje strane te bočnih strana, dok je sprijeda razvijeno vrlo rijetko. Bubrežna fascia, *fascia renis*, nastaje kao izdanak retroperitonealnog vezivnog tkiva. Građena je od prednjeg, prerrenalnog lista koji je vrlo tanak te stražnjeg, retrorenalnog lista koji je krut i jako izražen. Oba lista kranijalno sežu do ošita, kaudalno do *crista iliaca*, medijalno do kralježnice, a lateralno se listovi stapaju. Stražnji list djelomično srasta s fascijom mišića psoasa. Fascijalna je vreća time otvorena medijalno i kaudalno za prihvrat uretera, žila i živaca, a zatvorena lateralno i kranijalno. Cijela se fascijalna vreća pomiče pri disanju, no sam je bubreg unutar masnog tkiva vrlo malo pomičan (11).

1.2.3. Makroskopska građa i morfološke jedinice

Makroskopski se bubreg sastoji od srži (*medulla renalis*) i kore (*cortex renalis*). Bubrežna se srž sastoji od otprilike četrnaest piramida, *pyramides renales*, koje sadrže paralelne kanale koji su zaslužni za isprugan izgled na čemu se temelji podjela na svjetliju, unutanju te tamniju, vanjsku zonu. Konveksna baza piramida usmjerena je prema bubrežnoj čahuri dok vrhovi piramida, takozvane *papillae renales* strše u bubrežnu zdjelicu. Bubrežne papile sadrže mnogobrojne otvore, *foramina papillaria*, koji predstavljaju ušća bubrežnih kanalića, *ducts papillares*, kroz koje mokraćna dolazi u bubrežnu zdjelicu. Zbog brojnih otvora bubrežna papila naziva se i *area cribrosa*. Kora bubrega okružuje piramide gotovo u potpunosti, osim u području papile. Proteže se između baze piramide i fibrozne kapsule te između bočnih površina piramida sežući do hiluma bubrega. Presječe li se bubreg uzdužno, vidljiva je kortikalna tvar između piramida koja ima oblik stupova, *columnae renales* (Slika 2). Od baze piramida pružaju se prema kapsuli u korteks produžeci bubrežne srži, takozvane medularne zrake (*radii medullares*). Područja kore između medularnih zraka čine kortikalni labirint (*labyrinthus corticis*). Morfološke su jedinice bubrega režanj (*lobus renalis*) i režnjić (*lobulus renalis*). Bubrežni režanj čini medularna piramida zajedno sa svojim kortikalnim omotačem. Bubrežni režnjić sastoji se od medularne zrake i kortikalnog labirinta (12).



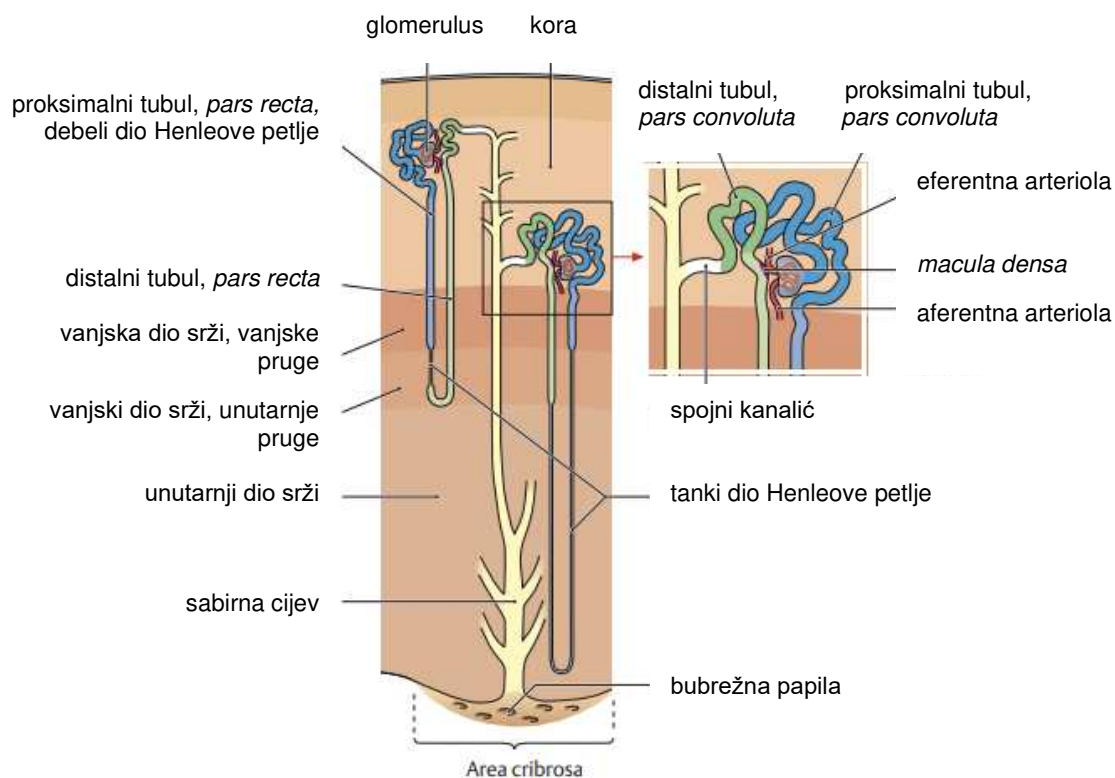
Slika 2. Frontalno prepolovljen desni bubrežni, dorzalni pogled (Preuzeto i prilagođeno prema: 13. Aumüller G, Aust G, Engele J, Kirsch J, Maio G, Mayerhofer A i sur. *Duale reihe anatomie*, 5. korigirano izdanje, Stuttgart: Thieme; 2020. 767 str.)

1.2.4. Mikroskopska građa i funkcionalne jedinice bubrega

Nefron je temeljna i najmanja funkcionalna jedinica bubrega. Prosječan broj nefrona jest 900 000 do 1 milijun po bubregu, no postoje značajne varijacije od 200 000 do više od 2,5 milijuna nefrona po pojedinom bubregu (13). Sudjeluje u procesu stvaranja i koncentriranja mokraće zajedno s intrarenalnim krvnim žilama dok jukstaglomerularni aparat služi za bubrežnu autoregulaciju.

Sastoji se od bubrežnog tjelešca (*corpusculum renale*) i tubula (*tubulus renalis*) (Slika 3). Klupko kapilara (*glomerulus*) i Bowmanova čahura (*capsula glomerularis*) temeljni su dijelovi bubrežnog tjelešca. Klupko kapilara čine aferentna arteriola (*arteriola glomerularis afferens*) koja dovodi te eferentna arteriola (*arteriola glomerularis efferens*) koja odvodi krv iz bubrega. Arteriole leže blizu jedna drugoj te tvore vaskularni pol. Važno je istaknuti kako je stijenka bubrežnih arteriola građena od fenestriranog endotela i debele bazalne membrane što onemogućuje prolazak čestica plazme molekularne mase veće od 70 000 Daltona što je bitno za takozvani filter selektivnosti prema veličini čestica. Bowmanova čahura obavija *glomerulus*.

Sastoji se od viseralnog lista koji obavlja kapilare te parijetalnog lista. Visceralni list zapravo čini bazalna membrana arteriola građena od podocita, stanica s izdancima koje također sudjeluju u filtriranju mokraće. Dakle, za sustav filtriranja mokraće ključna su tri elementa: fenestrirani kapilarni endotel, bazalna membrana te podociti kao pokrovne stanice bazalne membrane. Prostor između kapilarnih petlji popunjavaju mezangijske stanice koje posjeduju sposobnost fagocitoze. Razlikujemo intraglomerularne i ekstraglomerularne mezangijske stanice (14). Bubrežni kanalić nastavlja se na *glomerulus* te je važan jer sudjeluje u procesu koncentriranja mokraće. Sastoji se redom od slijedećih djelova: proksimalni kanalić, prijelazni kanalić, distalni kanalić, spojni kanalić te sabirna cijev. Proksimalni je kanalić građen od zavijenog dijela (*pars convoluta proximalis*) i ravnog dijela (*pars recta proximalis*). Prijelazni se kanalić sastoji od *pars descendens* i *pars ascendens*, osim kod kortikalnih nefrona. Distalni kanalić se kao i proksimalni sastoji od ravnog (*pars recta distalis*) i zavijenog dijela (*pars convoluta distalis*). Svi zavijeni dijelovi kanalića zajedno s bubrežnim tjelešcima nalaze se u bubrežnoj kori dok se ravni dijelovi uključujući i sabirne cijevi nalaze u srži. Ravni dijelovi proksimalnog i distalnog kanalića zajedno s prijelaznim kanalićem čine Henleovu petlju koja zbog paralelnog toka uzlaznog i silaznog toka može stvoriti osmotski gradijent što omogućuje reapsorpciju vode te koncentriranje mokraće. Jukstaglomerularni aparat zadužen je za bubrežnu autoregulaciju to jest sposobnost da se promjene sistemskog tlaka održe unutar „bubrežnih“ granica. Sastoji se od stanica polnog jastuka (*maculae densae*) i ekstraglomerularnih mezangijskih stanica. Stanice polnog jastuka zapravo su glatke mioepitelne stanice aferentne arteriole. Sadrže sekretorne granule s reninom koji preko renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava sudjeluje u regulaciji sistemskog tlaka i koncentracije natrija u bubregu. *Macula densa* čine gusto smještene epitelne stanice u *pars recta* distalnog kanalića. Njena je uloga intratubularna regulacija koncentracije natrija. Između polnog jastuka i makule nalaze se ekstraglomerularne mezangijske stanice koje se još nazivaju Goormaghtighove stanice. To su modificirane glatke mišićne stanice koje reguliraju bubrežnu prokrvljenost. Dakle, jukstaglomerularni aparat regulira sistemski tlak, intratubularnu koncentraciju natrija i bubrežnu prokrvljenost što zajedno omogućuje regulaciju „bubrežnog“ tlaka (15).



Slika 3. Građa nefrona (Preuzeto i prilagođeno prema: 18. Aumüller G, Aust G, Engele J, Kirsch J, Maio G, Mayerhofer A i sur. *Duale reihe anatomie*, 5. korigirano izdanje, Stuttgart: Thieme; 2020. str. 770.)

1.2.6. Krvotok, limfna odvodnja i inervacija

Iako teže samo 300 grama, to jest oko 0,4% prosječne mase tijela odrasle osobe od sedamdeset kilograma, bubrezi imaju udio od gotovo 25% minutnog volumena srca u mirovanju što ih čini najprokrvljenijim organom ljudskoga tijela. Prosječan protok krvi kroz oba bubrega iznosi oko 1200 ml/min.

Bubrežne krvne žile možemo podijeliti na bubrežne arterije, intrarenalne krvne žile i bubrežne vene. Bubrežne arterije specifične su jer istovremeno imaju dvije uloge, osiguravaju tvari za bubrežni metabolizam i dovode kisik te dovode krv u bubrege na pročišćavanje i puferiranje. *Arteria renalis dextra* i *sinistra* dovode krv u bubrege. Izlaze iz trbušne aorte u razini L2, to jest desna nešto niže. *Arteria renalis dextra* križa straga donju šuplju venu i nešto je duža od lijeve bubrežne arterije. Obje bubrežne arterije putujući prema bubregu daju sljedeće ogranke: *arteria suprarenalis inferior* za nadbubrežnu žlijezdu, *rami capsulares* za bubrežnu čahuru te *rami uretici* za gornji dio uretera. Bubrežna se arterija dijeli na pet segmentalnih arterija. Intrarenalnih tijekom krvnih žila jest sljedeći: segmentalne arterije daju *arteriae interlobares*. Na granici kore i srži *arteria interlobaris* dijeli se na dvije *arteriae arcuatae* od kojih svaka anastomozira s *arteriae arcuatae* suprotne strane. Iz *arteriae arcuatae* okomito u

smjeru čahure odvajaju se *arteriae corticales radiatae* iz kojih izlaze *arteriolae afferentes* bubrežnog tjelešca. *Arteriolae glomerularis efferentes* izlaze iz bubrežnog tjelešca te ovisno o tome radi li se o supkapsularnim ili jukstamedularnim glomerulima daju određene ogranke krvnih žila. U slučaju supkapsularno smještenih glomerula *arteriola efferens* nastavlja se na kapilarni sustav te zatim u venu (*venae corticales radiatae*) te ponovo u venu (*vena arcuata*). U jukstamedularnim glomerulima eferentna arteriola u srž šalje duge *arteriolae rectae* koje preko kapilara krv predaju u *venulae rectae*. Iz venula krv dalje otječe u venu, *vena arcuata* te preko *venae interlobares* u *vena renalis*. Sustav *vasa recta* u srži koji čine paralelne žile suprotnog toka krvi koji se nalazi uz *pars recta* tubularnog sustava ključan je za koncentriranje mokraće. Vensku krv iz bubrega odvođe *vena renalis sinistra* i *dextra*. Lijeva bubrežna vena nešto je duža od desne te se ulijeva u donju šuplju venu ispred abdominalne aorte, neposredno ispod izlazišta gornje mezenterijske arterije. Osim iz bubrega, lijeva bubrežna vena prima i sljedeće venske pritoke: *vena suprarenalis sinistra* iz lijeve nadbubrežne žlijezde te *vena testicularis/ovarica sinistra* iz lijevog testisa/ovarija. Na desnoj se strani navedene vene ulijevaju izravno u donju šuplju venu.

Limfa se iz bubrega drenira preko *nodi lymphoidei lumbales* koji se grupiraju oko donje šuplje vene desno te abdominalne aorte lijevo u *trunci lumbales*. Simpatikus pristupa bubregu preko *ganglia aorticorenalia* te djeluje vazokonstriktorno.

Uloga parasimpatikusa je upitna. Budući da se bubrežna zdjelica kao i mokraćovod embriološki razvija iz Wolffova kanala, inervirana je vlaknima koja se penju s mokraćovodom (16).

1.3. Fiziologija bubrega

Iako su bubrezi najpoznatiji po funkciji stvaranja mokraće, oni obavljaju razne druge funkcije: čišćenje organizma od otpadnih tvari, nadzor nad volumenom i sastavom tjelesnih tekućina, regulacija arterijskog tlaka, regulacija acidobazne ravnoteže, regulacija proizvodnje eritrocita i 1,25-dihidroksi vitamina D₃ te glukoneogeneza.

Pod otpadne tvari podrazumijevamo metaboličke razgradne produkte kao što su ureja, kreatinin, mokraćna kiselina, konačni produkti razgradnje hemoglobina i metaboliti raznih hormona. Ključno je da je brzina uklanjanja navedenih tvari jednaka brzini njihovog nastanka. U otpadne tvari koje bivaju uklonjenje bubregom također spadaju i toksini i strane tvari nastale u tijelu ili egzogeno unesene, na primjer pesticidi ili lijekovi.

Pod nadzorom nad volumenom i sastavom tjelesnih tekućina podrazumijevamo regulaciju ravnoteže vode i elektrolita te regulaciju osmolarnosti (17). Detaljnije opisivanje

mehanizama regulacije volumena nadilazi opseg ovog rada, no valja istaknuti kako na navedeni mehanizam utječu glomerularna filtracija (uključujući hidrostatski i koloidno osmotski tlak te filtracijski koeficijent glomerularnih kapilara), protok krvi kroz bubrege, fiziološki nadzor nad glomerularnom filtracijom i bubrežnim protokom krvi (uključujući simpatikus te hormone i autakoide) te autoregulacija glomerularne filtracije i bubrežnog protoka (uključujući tubuloglomerularnu povratnu spregu i miogenu autoregulaciju) (18).

Regulaciju arterijskog tlaka bubrezi vrše preko više međusobno povezanih sustava koji se prema brzini kontrole arterijskog tlaka mogu podijeliti na one koji djeluju u sekundama ili minutama, one koji djeluju nakon više minuta te dugoročne mehanizme regulacije. Mehanizmi koji djeluju u sekundama su baroreceptorski mehanizam povratnom spregom, ishemijski mehanizam središnjeg živčanog sustava te kemoreceptoski mehanizam. Uzrokujući konstrikciju vena i većine perifernih arteriola te povećanje frekvencije i kontraktilnosti srca ključni su za povišenje tlaka pri svakom naglom sniženju, kao na primjer u slučaju težeg krvarenja. Mehanizmi koji djeluju nakon više minuta su vazokonstriktorski mehanizam renin-angiotenzin, stres-relaksacija krvnih žila te pomak tekućina kroz stijenu kapilara. Tri navedena srednjeročna mehanizma najaktivnija su za trideset minuta do nekoliko sati što se poklapa s vremenom popuštanja kratkoročnih mehanizama. Dugoročni je mehanizam regulacije arterijskog tlaka sustav bubrezi-volumen krvi kojemu je potrebno nekoliko sati za početak, no posjeduje mogućnost potpunog vraćanja tlaka na fiziološku razinu (19).

Zajedno s plućima i tjelesnim puferima bubrezi izlučuju kiseline te reguliraju zalihe pufera što pridonosi regulaciji acidobaznog statusa. Bubrezi luče eritopoetin koji je ključan za sintezu eritrocita iz hematopoetskih matičnih stanica koštane srži. Glavni podražaj za lučenje eritropoteina iz bubrega jest hipoksija. Hidroksiliranjem vitamina D u bubrežima nastaje 1,25-dihidroksi vitamin D₃ (kalcitriol), to jest aktivni oblik vitamina D koji je ključan za regulaciju kalcija i fosfata. Pri dugotrajnom gladovanju bubrezi procesom glukoneogeneze iz aminokiselina i drugih preteča sintetiziraju glukozu (17).

1.4. Kronična bubrežna bolest

1.4.1. Definicija kronične bubrežne bolesti

U odraslih i djece, normalnom glomerularnom filtracijom smatra se vrijednost veća od 90 mL/min/1.73m² (20). Kronična se bubrežna bolest definira kao pad glomerularne filtracije ispod 60 mL/min/1.73m² (G3 stadij prema KDIGO (*engl. Kidney Disease: Improving Global Outcomes*, Radna skupina za poboljšanje globalnih ishoda bolesti bubrega) smjernicama) koji traje dulje od tri mjeseca ili postojanje abnormalnosti u nalazu mokraće, histološke

abnormalnosti u bubregu te ultrazvučne ili druge abnormalnosti prema slikovnim pretragama koje također traju dulje od tri mjeseca uz urednu glomerularnu filtraciju. Budući da tijekom prve dvije godine života dolazi do fiziološkog sazrijevanja bubrežne funkcije, u toj se dobi definicija prema glomerularnoj filtraciji ne primjenjuje (21). Umjesto toga, vrijednost serumskog kreatinina treba usporediti sa srednjim vrijednostima vezanim uz dob, a razina za više od jedne standardne devijacije veća od prosjeka ukazuje na kroničnu bubrežnu bolest (20).

1.4.2. Klasifikacija kronične bubrežne bolesti

Glomerularna filtracija prihvaćena je kao najbolji pokazatelj bubrežne funkcije. Točno se određuje na temelju klirensa inulina, ioheksola ili DTPA (*engl. diethylenetriaminepentaacetic acid*, dietilenetriaminpentanska kiselina). Budući da navedene metode nisu dostupne u kliničkoj praksi, vrijednost glomerularne filtracije najčešće se dobiva računski iz serumske koncentracije kreatinina. U idealnoj situaciji, određeni endogeni marker može poslužiti kao mjera glomerularne filtracije ako se proizvodi konstantnom brzinom i eliminira samo putem glomerularne filtracije brzinom koja je ekvivalentna brzini njegove proizvodnje, stvarajući stanje stabilne ravnoteže.

Serumski kreatinin se proizvodi relativno konstantnom brzinom i uglavnom se eliminira glomerularnom filtracijom, ali na njega utječe i nekoliko drugih čimbenika osim glomerularne filtracije poput prehrane, bolesti, tjelesne visine i mišićne mase što ga čini suboptimalnim biomarkerom. S obzirom na navedeno, u sportaša, pretilih, pothranjenih te oboljelih od miopatija za izračun glomerularne filtracije preporučuje se cistatin C (21, 22). Dobivene vrijednosti uvrštavaju se u jednadžbe koje se razlikuju ovisno o dobi. Razvijene su zasebne jednadžbe za djecu (Schwartzova jednadžba), odrasle osobe mlađe i srednje dobi (CKD-EPI, *engl. Chronic kidney disease epidemiology collaboration*, jednadžba za odrasle osobe mlađe i srednje dobi Epidemiološkog udruženja za KBB (kronična bubrežna bolest)) i starije odrasle osobe (BIS1). U novije vrijeme uvedena je jednadžba za procjenu brzine glomerularne filtracije koja se može koristiti za cijeli dobni spektar (FAS, *engl. full age spectrum*) (21, 23).

Kronična bubrežna bolest klasificira se u četiri kategorije (nizak, umjeren, visok te vrlo visok rizik) na temelju tri parametra: uzroka (*engl. cause*), brzine glomerularne filtracije (*engl. glomerular filtration rate, GFR*) (kategorije G1–G5) i albuminurije (kategorije A1–A3), skraćeno CGA (*engl. cause, glomerular filtration rate, albuminuria*) što je vidljivo na Slici 4 (24).

KDIGO: Prognoza KBB prema GFR i albuminuriji				kategorije perzistentne albuminurije		
				A1	A2	A3
				normalno do blago povećano	umjereno povećano	značajno povećano
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR kategorije (ml/min/1,73m ²)	G1	normalno ili povišeno	≥90			
	G2	blago sniženo	60–89			
	G3a	blago do umjereno sniženo	45–59			
	G3b	umjereno do značajno sniženo	30–44			
	G4	značajno sniženo	15–29			
	G5	bubrežno zatajenje	<15			

zeleno: nizak rizik (ako nema drugih markera bolesti bubrega, nema KBB; žuto: umjereno povećan rizik; narančasto: visok rizik; crveno: vrlo visok rizik. GFR, *engl. glomerular filtration rate*, brzina glomerularne filtracije

Slika 4. KDIGO kriteriji za kroničnu bubrežnu bolest (Preuzeto i prilagođeno prema: 27. KDIGO. KDIGO 2024 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease [Internet]. Burexelles: Kidney International; 2024 [citirano 7.6.2024.]. Dostupno na: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2024/03/KDIGO-2024-CKD-Guideline.pdf>)

1.4.3. Etiologija kronične bubrežne bolesti

Za razliku od odraslih u kojih su najčešći uzroci kronične bubrežne bolesti arterijska hipertenzija i šećerna bolest, u djece su to na prvom mjestu prirođene anomalije te glomerularne bolesti i nasljedne bubrežne bolesti. Rjeđi su uzroci tromboza bubrežne vene ili arterije, papilarna ili kortikalna nekroza i hemolitičko-uremijski sindrom. Među prirođenim je anomalijama na najčešći vezikoureteralni refluks s refluksnom nefropatijom te slijedi displazija/hipoplazija bubrega. Od glomerularnih bolesti to su membranoproliferativni glomerulonefritis, fokalna glomeruloskleroza te glomerulonefritis sistemskih bolesti. Najčešće nasljedne bolesti koje dovode do KBB u djece su Alportov sindrom, policistična bolest bubrega, kongenitalni nefrotski sindrom, oksaloza te cistinoza (21, 25).

1.4.4. Klinička slika kronične bubrežne bolesti

S obzirom na gore navedene funkcije bubrega koje možemo svrstati u tri glavne kategorije (regulatorna, ekskrecijska i endokrina), kronična se bubrežna bolest u djece očituje raznolikom kliničkom slikom.

Ukoliko je narušena regulatorna funkcija, dolazi do retencije natrija i vode te stvaranje edema i nastanka hipertenzije. Također, zbog nedostatne apsorpcije bikarbonatnih iona dolazi do metaboličke acidoze koja doprinosi razvoju inzulinske rezistencije te posljednične intolerancije glukoze, katabolizma bjelančevina i pothranjenosti.

Pri narušenoj ekskretornoj funkciji zbog nemogućnosti adekvatne eliminacije dušikovih spojeva dolazi do akumulacije ureje i uremijskih toksina što uzrokuje neurokognitivne poremećaje, sklonost krvarenju, anoreksiju te se može razviti i perikarditis. Bitno je na vrijeme prepoznati hiperkalemiju koja također nastaje u bubrežnom zatajenju te je na vrijeme korigirati kako bi se spriječili potencijalno letalni hiperkalemijom uzrokovani poremećaji srčanog ritma.

Endokrina funkcija podrazumijeva sintezu hormona kao što su eritropoetin, renin i kalcitriol. Pri zatajivanju endokrine bubrežne funkcije zbog manjka eritropoetina dolazi do anemije. Anemiji također pridonose nedostatan unos željeza, vitamina B12 i folne kiseline te metabolička acidoza i pojačana sklonost krvarenju iz gastrointestinalnog sustava zbog visoke koncentracije ureje koja usporava zgrušavanje krvi. Do metaboličke bolesti kostiju prvenstveno dolazi zbog nedostatnog unosa kolekalciferola, posebice u dojenčadi. Napredovanjem bubrežne bolesti dolazi do neadekvatne 1-hidroksilacije kolekalciferola u aktivni oblik vitamina D, kalcitriol. Zbog već prije spomenute uremije dolazi do rezistencije tubula na paratireoidni hormon što uzrokuje hiperfosfatemiju koja s hipokalcemijom izaziva pojačano lučenje paratireoidnog hormona te dolazi do hiperparatireoidizma što stimulira osteoklaste te dovodi do razgradnje kostiju, to jest rahitisa. Navedeni se poremećaj javlja u početnim stadijima kronične bubrežne bolesti što znači da se pravovremenom intervencijom može spriječiti. Normalan se rast u djece može podijeliti u tri faze: dojenačka, djetinja i pubertet. Zanimljivo je istaknuti kako se u zdrave djece prelazak iz dojenačke u djetinju fazu događa između šestog i dvanaestog mjeseca života dok je kod djece s kroničnim bubrežnim zatajenjem taj prelazak pomaknut u dob od dvije do tri godine. U djece s kroničnim bubrežnim zatajenjem odgođen je i početak puberteta te je i sam zamah rasta kraćeg trajanja (21, 26).

1.4.5. Medikamentozno liječenje završnog stadija kronične bubrežne bolesti

Liječenje završnog stadija kronične bubrežne bolesti uključuje medikamentoznu korekciju svih poremećaja koji nastaju zbog gubitka bubrežne funkcije, a u slučaju nedostatnosti primjenjuje se bubrežno nadomjesno liječenje (*engl. renal replacement therapy, RRT*).

Zbog gubitka regulatorne funkcije dolazi do retencije natrija i vode te edema i hipertenzije. Kod retencije natrija i hipervolemije indicirana je restrikcija unosa soli uz tiazidni diuretik (1-3 mg/dan, maksimalno 50 mg/kg/dan) u ranom i furosemid (0.5-2 mg/kg/dan u 1-2 doze) u kasnom stadiju KBB. Prva linija u liječenju hipertenzije su inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE-inhibitori). Druga linija liječenja su blokatori angiotenzinskih receptora (ARB) dok su treća linija kalcijevi blokatori, beta blokatori, diuretici i vazodilatatori. Prednost ACE-inhibitora i blokatora angiotenzinskih receptora jest smanjenje proteinurije. Zbog gubitka ekskretorne funkcije bubrega dolazi do hiperkalemije koju je nužno liječiti zbog reperkusija na srčani ritam. Prva linija uključuje ograničenje unosa kalija, dok je idući korak upotreba vezača kalija, na primjer kalcij-polistiren-sulfata. Također dolazi i do metaboličke acidoze koja se liječi natrijevim bikarbonatom (NaHCO_3) u dozi od 2-3 mmol/kg/dan u 3-4 doze s ciljem održavanja HCO_3 u rasponu od 22 do 24 mmol/L.

Zbog gubitka endokrine funkcije dolazi do hiperparatiroidizma, što zbog stimulacije osteoklasta dovodi do razgradnje kostiju (osteoporoze), a u djece u rastu do rahitisa već u ranijim stadijima kronične bubrežne bolesti te je ključno pravovremeno reagirati. Nužna je redovita kontrola paratiroidnog hormona i vitamina D, kalcija, fosfora te alkalne fosfataze. Na paratiroidni hormon se može djelovati terapijom vitaminom D, ograničenjem fosfora u prehrani, vezačima fosfora te dijalizom. Nadoknadom kolekalciferola potrebno je postići serumsku koncentraciju kolekalciferola od 75 nmol/L te ukoliko i uz navedenu razinu kolekalciferola hiperparatiroidizam i dalje perzistira, u terapiju se dodaje kalcitrol ili kalcidiol. Ciljne vrijednosti paratiroidnog hormona različite su ovisno o stadiju bubrežne bolesti te o tome je li započelo dijalizno liječenje. Do početka dijaliznog liječenja preporuča se da je koncentracija paratiroidnog hormona oko gornje granice. Kada se započne s dijaliznim liječenjem koncentracija paratiroidnog hormona ne bi smjela pasti ispod dvostruke gornje referentne vrijednosti niti porasti iznad četverostruke gornje referentne jer to može dovesti do nastanka adinamičke kosti u prvom te osteodistrofije i vaskularnih kalcifikacija u drugom slučaju. Zbog manjkave sinteze eritropoetina te neadekvatnog unosa željeza, vitamina B12 i folne kiseline dolazi do anemije. Ukoliko je zasićenje transferina željezom (*engl. transferrin saturation, TSAT*) <20% i feritin <100 ng/mL indicirana je primjena elementarnog željeza u

dozi 2-6 mg/kg/dan. Ukoliko je TSAT >20% i feritin >100 ng/mL, ali je hemoglobin <110 g/L uz terapiju željezom indiciran je i rekombinantni humani eritropoetin. Dostupnost rekombinantnog humanog eritropoetina vrlo je značajna za liječenje završnog stadija kronične bubrežne bolesti u djece jer osim što korigira anemiju, poboljšava i funkciju miokarda prevenirajući nastanak ventrikularne hipertrofije uzrokovane anemijom te također smanjuje rizik od nastanka HLA (*engl. human leukocyte antigens*, sustav glavnih antigena tkivne snošljivosti u ljudi) protutijela zbog smanjenja potrebe za transfuzijama krvi. Zbog svega gore navedenog kod djece dolazi do zaostatka u rastu. Indikacije za liječenje humanim hormonom rasta su: GFR <75 ml/min/1,7 m², visina <-1,88 SD ili brzina rasta <-2 SD, a kontraindikacija je maligna bolest. Najčešće nakon transplantacije njegova primjena više nije potrebna jer djeca dosegnu zamah rasta vršnjaka. (27-29).

1.4.6. Bubrežno nadomjesno liječenje završnog stadija kronične bubrežne bolesti

Bubrežno nadomjesno liječenje (RRT) zamjenjuje neendokrinu funkciju bubrega u bolesnika sa završnim stadijem KBB te uključuje peritonejsku dijalizu, kroničnu hemodijalizu i transplantaciju bubrega. RRT treba započeti kada eGFR padne na 5 – 7 ml/min/1,7m² ako nema nekontrolirane uremije i elektrolitskih abnormalnosti te preopterećenja vodom. RRT ne ispravlja endokrine poremećaje (sniženu sintezu eritropoetina i 1,25-dihidroksivitamina D3). Dijaliza se temelji na pretpostavci da će dvije otopine u kojima se nalaze različite koncentracije tvari koje dijeli polupropusna membrana težiti izjednačavanju koncentracija. Preduvjet je da se radi o molekulama male mase koje mogu proći kroz membranske pore. Kretanje molekula iz otopine u kojoj se nalaze u većoj koncentraciji kroz polupropusnu membranu u otopinu s manjom koncentracijom temelji se na koncentracijskom gradijentu (razlici u koncentraciji otopina), a sam proces se naziva difuzija.

Peritonejska dijaliza izrazito je uspješan modalitet dugoročne terapije u pedijatrijskoj populaciji, uključujući i novorođenčad. Preduvjet za uspješnost jest peritonealni kateter koji postavlja kirurg. Optimalno izlazno mjesto postavljenog peritonejskog katetera na trbušnoj stijenci je na strani dominantne ruke, na mjestu koje nije izloženo pritisku i gdje se ne zadržava nečistoća. Pedantno postavljanje katetera nužno je kako nebi došlo do razvoja komplikacija. Najčešći razlozi prijelaza na liječenje hemodijalizom su recidivirajući peritonitisi, problemi povezani s malfunkcijom kateteta, iscrpljenost peritonejske membrane te nesuradljivost pacijenta. Kroz postavljen peritonejski kateter utoči se ugrijana, sterilna otopina za dijalizu u peritonejsku šupljinu te se ostavlja određeno vrijeme kako bi se omogućio prelazak otopljenih otpadnih proizvoda metabolizma (uremičnih toksina) difuzijom iz kapilara peritoneuma u trbušnu šupljinu. Višak tjelesne tekućine odstranjuje se procesom osmoze u kojem

koncentracija glukoze u dijalizatu navlači vodu iz kapilara peritoneuma u peritonealnu šupljinu. Peritonejska membrana je polupropusna, zadužena za filtriranje krvi. Dijalizat s filtriranom tekućinom i otpadnim tvarima izliva se kroz kateter u praznu vreću te se nakon toga ulijeva nova dijalizna otopina. Maksimalni volumen utočenog dijalizata za djecu mlađu od dvije godine iznosi 800 ml/m² tjelesne površine, a za djecu stariju od dvije godine 1200 ml/m² tjelesne površine. Liječenje peritonejskom dijalizom dijeli se na dvije osnovne metode: kontinuiranu ambulatornu peritonejsku dijalizu (CAPD, *engl. continuous ambulatory peritoneal dialysis*) i automatiziranu peritonejsku dijalizu (APD, *engl. automated peritoneal dialysis*). Kod CAPD bolesnici samostalno više puta dnevno izmjenjuju dijaliznu otopinu pomoću sustava vrećica dok kod APD dijalizni uređaj (*engl. cycler*) automatski ciklički puni i prazni trbušnu šupljinu, najčešće noću. CAPD je jednostavnija metoda jer bolesnik nije vezan za uređaj dok je kod APD broj dnevnih izmjena manji ili ih uopće nema što je bolje za osobe koje nisu u mogućnosti često mijenjati dijaliznu otopinu, na primjer učenici.

Do potrebe za kroničnom hemodijalizom može doći kada je pacijent u evaluaciji za peritonejsku dijalizu ili kada je nužno napustiti peritonejsku dijalizu zbog ponavljanih peritonitisa, iscrpljenosti peritonejske membrane i smanjene ultrafiltracije, nadalje kod priraslica i tumora u trbuhu, teške upalne bolesti crijeva, intraabdominalnog apscesa, formirane ileostome ili ureterokutane stome. Kronična hemodijaliza zahtjeva adekvatan vaskularni pristup (kateter u unutarnjoj jugularnoj veni ili arterio-venska fistula) te da dijete provede prosječno dvanaest sati na dijalizi tjedno u centru za dijalizu. Budući da se primjenjuje intermitentno, sama učinkovitost hemodijalize jest promjenjiva. Za provođenje postupka hemodijalize potrebni su: aparat za hemodijalizu, dijalizator (umjetni bubreg), krvne linije, igle za dijalizu (ili centralni venski kateter), koncentрати za dijalizu (acetatna otopina ili kiselina i bikarbonatna otopina) i voda. Neophodno je osigurati krvožilni pristup kojim će se moći postići ekstrakorporalna brzina protoka krvi od 5 – 7 ml/kg/min, a u novorođenčadi i dojenčadi od 2 - 5 mL/kg/min. Zgrušavanje krvi u izvantjelesnom optoku sprječava se heparinizacijom ili se provodi regionalna citratna antikoagulacija. Nužno je cijeli postupak provoditi u higijenskim uvjetima te da je materijal koji dolazi u kontakt s krvi bolesnika sterilan. Trajni arteriovenski pristup osigurava se preko direktne ili indirektne arteriovenske fistule dok se centralni venski kateter postavlja ukoliko su iscrpljene prethodno navedene mogućnosti. Direktna arteriovenska fistula potkožni je spoj između radijalne arterije i cefaličke vene na podlaktici. Metoda izbora je latero-lateralna anastomoza jer se tom tehnikom izbjegavaju komplikacije poput distalne venske hipertenzije i ishemija šake. Direktna arteriovenska fistula najsigurniji je i najdugovječniji krvožilni pristup za hemodijalizu jer nakon tri godine uporabe funkcionira i do 75% arteriovenskih fistula dok je trogodišnje preživljenje indirektne arteriovenske fistule

dvostruko manje, oko 30%. Indirektne arteriovenske fistule spoj su između arterije i vene koji je najčešće napravljen s pomoću umjetnog krvožilnog umetka. Mogu se napraviti na podlaktici, nadlaktici i na nozi. Iako je u posljednjih 15 godina došlo do značajnog unapređenja liječenja dijalizom, u oko 20% slučajeva dolazi do akutnih komplikacija hemodijalize. Najčešće akutne komplikacije do kojih može doći tijekom hemodijalize su: hipotenzija (20 - 30%), grčevi (5 - 20%), mučnina i povraćanje (5 - 15%), glavobolja (5%), bol u prsima (2 - 5%), bol u leđima (2 - 5%), svrbež kože (1 - 5%) te vrućica (<1%). Od kroničnih komplikacija valja istaknuti arterijsku hipertenziju koja je važan čimbenik u nastanku kardiovaskularnih bolesti i anemiju koja nastaje zbog manjka eritropoetina, ometanja eritropoeze uremijskim toksinima te gubitka krvi u samom postupku hemodijalize. Liječi se eritropoetinom, istodobno je potrebno nadoknaditi željezo.

Transplantacija bubrega je najbolja metoda izbora za djecu sa završnim stadijem KBB unatoč trajnoj imunosupresivnoj terapiji. Stoga bi trebalo težiti preemptivnoj transplantaciji kao prvoj metodi nadomještanja bubrežne funkcije, a kojom je izbjegnuto dijalizno liječenje. Kadaverična te transplantacija od živog donora prihvaćena je procedura u djece bez obzira na dob te je uz optimalne tehnike tipizacije tkiva i imunosupresiju preživljavanje transplantata jednako dobro kao u odraslih. Uspješna transplantacija korigira renalnu osteodistrofiju te poboljšava rast. Transplantacija u pedijatrijskoj populaciji također nosi određene izazove kao što je dostupnost doniranih bubrega. Najčešći uzrok gubitka transplantata je odbacivanje alotransplantata. Pravodobna dijagnostika i terapija odbacivanja presatka i dalje je najveći izazov za liječnike odgovorne za navedene pacijente (21, 26, 27).

Odabir kompatibilnog davatelja ključan je kako bi se optimizirao sam proces transplantacije. U većini zemalja 20-30% transplantacija je provedeno koristeći bubreg živog donora (djeci su to najčešće roditelji), rezultati presađivanja su nešto bolji nego kod transplantacija kadaveričnih davatelja. Osnovni preduvjet jest da je davatelj psihički i fizički zdrav te da je voljan dati bubreg. Budući da je osnovno načelo ne škoditi davatelju, u slučaju nejednakih bubrega za donorstvo se odabire lošiji. Važno je istaknuti kako su bubrezi predimenzinirani za funkcioniranje organizma te će bubrežno zatajenje nastati tek kad strada više od tri četvrtine jednog bubrega.

Odbacivanje presađenog bubrega ovisi o funkciji T limfocita te stanica koje otkrivaju strano tkivo kao antigen (monociti, makrofagi, dendritične stanice i B limfociti). T limfociti citokinima uništavaju sve stanice organa direktno ili olakšavanjem samog procesa drugim stanicama. Monociti i dendritične stanice uništavaju stanice fagocitiranjem dok B limfociti to čine protutijelima. Klinički razlikujemo tri osnovna tipa reakcije odbacivanja presatka: hiperakutna, akutna i kronična reakcija odbacivanja. Hiperakutna reakcija odbacivanja nastaje

odmah, u roku nekoliko sati od operacije. Javlja se zbog već postojećih protutijela u serumu primatelja. Zbog toga je negativna križana reakcija ključan preduvjet svake transplantacije. Akutna reakcija odbacivanja nastaje bilo kada nakon transplantacije zbog preosjetljivosti na specifične antigene davatelja. Ukoliko se javi već trećeg do šestog dana nakon transplantacije, naziva se ubrzana kriza odbacivanja. Uspješno se rješava primjenom antilimfocitnih seruma, bolusima kortikosteroida te plazmaferezom. Kronična reakcija odbacivanja javlja se nekoliko mjeseci ili godina nakon transplantacije. Kriterij za dijagnozu kroničnog odbacivanja jest da je na početku transplantacija bila uspješna, to jest da su klinički nalazi i funkcija presatka bili uredni. Dijagnoza se također može postaviti isključivanjem, dok je zlatni standard biopsija. Zbog perzistentnog imunološkog odgovora na alotransplantat bubrega nužno je trajno provođenje imunosupresivne terapije koja se sastoji od kombinacije imunosupresivnih lijekova s ciljem postizanja sinergije u imunosupresiji i ograničenja toksičnosti. Osnovni imunosupresiv jest ciklosporin, u novije vrijeme takrolimus uz koji se gotovo uvijek daju mikofenolat mofetil (ranije azatioprim) i kortikosteroidi. Važno je istaknuti kako je u djece uz visoku apsorpciju ubrzan klirens ciklosporina što može zahtijevati primjenu tri do četiri dnevne doze, dok su inače uobičajene dvije dnevne doze. U slučaju akutnog odbacivanja primjenjuju se bolusi steroida 6-metilprednizolona u visokim dozama (10 mg/kg TM), antilimfocitni serum, antitimocitni globulin i monoklonska protutijela. U razvijenim zemljama standard u sprječavanju reakcija akutnog odbacivanja jest primjena protutijela protiv receptora interleukina 2, daklizumab ili baziliksimumab. U današnje vrijeme primjenjuje se i sirolimus koji se koristi za profilaksu i liječenje akutnog odbacivanja. Komplikacije transplantacije javljaju se zbog imunosupresivne terapije te uključuju infekcije, hipertenziju, osteopeniju, hepatotoksičnost, malignosti te dislipidemije. U prvom mjesecu najčešće se radi o bakterijskim infekcijama dok kasnije prevladavaju virusne infekcije, posebice CMV (citomegalovirus), BK virus (humani polyomavirus tip I), John Cunningham (JC) polyoma virus, Epstein-Barr virus te virus hepatitisa B i C. Perioperativna antimikrobna profilaksa antibiotikom širokog spektra može smanjiti učestalost komplikacija u postoperativnom tijeku. Također, svi CMV seronegativni primatelji bubrega od seropozitivnog davatelja moraju primiti profilaksu CMV infekcije specifičnim protutijelima i ganciklovirom koja započinje od trenutka transplantacije.

Kontraindikacije za transplantaciju bubrega uključuju kontraindikacije za davalatstvo kod živog srodnog davatelja te kontraindikacije u primatelja. Kontraindikacije za davalatstvo živog donora uključuju sljedeće: psihološka nespremnost, nepodudarnost krvnih grupa, pozitivna križna reakcija i visok relativni odgovor u miješanoj kulturi limfocita, ranija bubrežna bolest, bubrežno zatajenje, hipertenzija drugog i višeg stupnja, pozitivni markeri na hepatitis B i C te HIV, sistavne bolesti, aktivna virusna infekcija (CMV, Epstein-Barr), prekanceroza,

malignosti te ostala stanja koja bi mogla utjecati na zdravstveno stanje davatelja. Kontraindikacije za transplantaciju bubrega u primatelja vezano za pedijatrijsku populaciju su: kontraindikacija za opću anesteziju ili operacijski zahvat, metastatska zloćudna bolest, koagulopatija, kronična infekcija te aktivni virusni hepatitis (27-29).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog rada je utvrditi uzroke i ishode završnog stadija kronične bubrežne bolesti kod djece u Dalmaciji koja su liječena na Klinici za dječje bolesti u Kliničkom bolničkom centru Split u posljednjih petnaest godina, to jest u razdoblju od siječnja 2009. do siječnja 2024. godine. Sporedni ciljevi ovog rada su:

1. Odrediti broj i spol djece u završnom stadiju kronične bubrežne bolesti
2. Utvrditi etiologiju kronične bubrežne bolesti
3. Procijeniti prosječnu dob ulaska u završni stadij kronične bubrežne bolesti
4. Definirati broj djece liječene konzervativno, dijaliziranih te transplantiranih
5. Ustanoviti duljinu trajanja dijaliznog liječenja te učestalost najčešćih komplikacija
6. Definirati broj kadaveričnih transplantacija, transplantacija sa živog donora te preemptivnih transplantacija
7. Utvrditi broj transplantacija provedenih u Referentnom centru za transplantaciju bubrega djece u KBC Zagreb u usporedbi s operiranim u inozemstvu
8. Procijeniti broj odbačenih transplantata

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ispitanici i materijali

Ova retrospektivna presječna studija provedena je u Klinici za dječje bolesti KBC Split. Ispitanici su djeca sa završnim stadijem kronične bubrežne bolesti (uključujući i preemtivno transplantirane) liječena u Klinici za dječje bolesti KBC Split u razdoblju od siječnja 2009. do siječnja 2024. godine.

3.2. Metode prikupljanja i obrade podataka

Pristupnica i njezina mentorica uputile su zamolbu etičkom povjerenstvu KBC-a Split za odobrenje provedbe naslovnog istraživanja te je studija odobrena rješenjem br. 2181-147/0106/LJ.Z.-24-02 poštujući da je u skladu s odredbama čiji je cilj osigurati pravilno provođenje i sigurnost pacijenata. Podaci su prikupljeni pretraživanjem bolničke dokumentacije 22 pacijenta Klinike za dječje bolesti. Zbog nedostatka medicinske dokumentacije pojedini su roditelji pacijenata telefonski kontaktirani.

3.3. Opis istraživanja

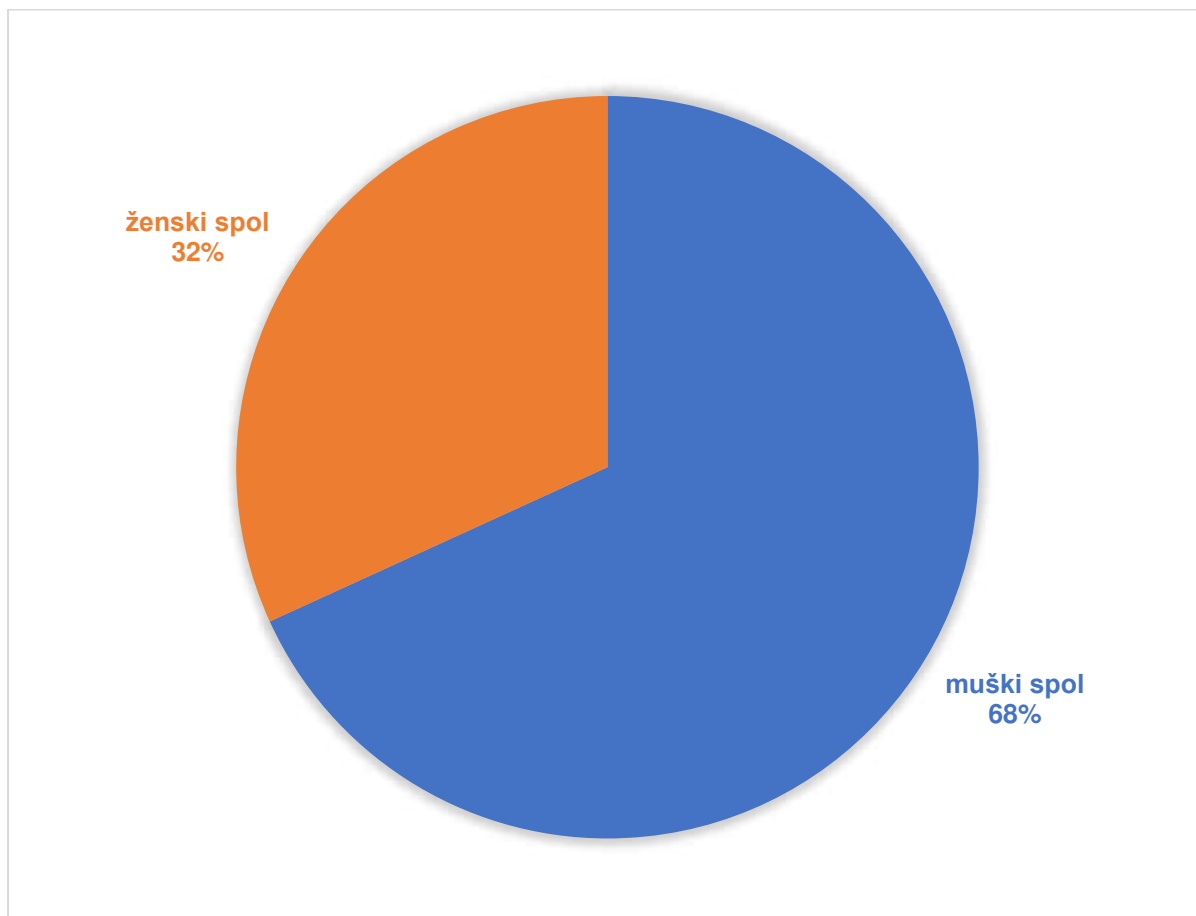
Studija je organizirana kao presječna retrospektivna studija. Koristeći podatke iz povijesti bolesti, ambulantnih nalaza i otpusnih pisama bolesnicima su analizirani sljedeći parametri: broj djece, spol, dob ulaska u završni stadij KBB, etiologija KBB, broj pacijenata liječenih konzervativno, dijaliziranih te transplantiranih, trajanje dijaliznog liječenja te najčešće komplikacije, broj i vrsta transplantacija uključujući preemtivne, transplantacije sa živog donora te kadaverične transplantacije, informacija o centru u kojem je transplantacija provedena, broj odbačenih transplantata te broj pacijenata koji su ponovo transplantirani. Pod pojmom FSGS, NS (fokalna segmentalna glomeruloskleroza, nefrotski sindrom) za potrebe ovog istraživanja obuhvaćeni su sljedeći entiteti: sekundarna FSGS (perihilarni tip) i uznapredovali mezangioprofilerativni glomerulonefritis. Kod peritonitisa kao komplikacije dijaliznog liječenja navedeni su uzročnici u određenim slučajevima u istog pacijenta uzrokovali peritonitis u više navrata. Zamjena peritonejskog katetera rađena je zbog malfunkcije katetera nakon kirurškog postavljanja, refraktorne infekcije izlaznog mjesta ili potkožnog tunela, tvrdokornog peritonitisa prouzročenog s *Pseudomonasom*, gljivicama ili *Mycobacterium tuberculosis* te recidivirajućih peritonitisa.

3.4. Statistička obrada podataka

Prikupljeni podaci uneseni su u programski alat Microsoft Excel te statistički obrađeni. Kvalitativni podatci prikazani su cijelim brojevima i postocima te su korištene metode deskriptivne statistike.

4. REZULTATI

U ovom istraživanju prikupljeni su podatci o 22 pacijenta liječena u Klinici za dječje bolesti KBC Split u posljednjih petnaest godina, u razdoblju od siječnja 2009. godine do siječnja 2024. godine. Od ukupno 22 pacijenta, 68% (n=15) je bilo muškog spola dok je 32% (n=7) bilo ženskog spola (Slika 5).



Slika 5. Raspodjela pacijenata sa završnim stadijem KBB liječenih u Klinici za dječje bolesti KBC Split u razdoblju od siječnja 2009. godine do siječnja 2024. godine prema spolu

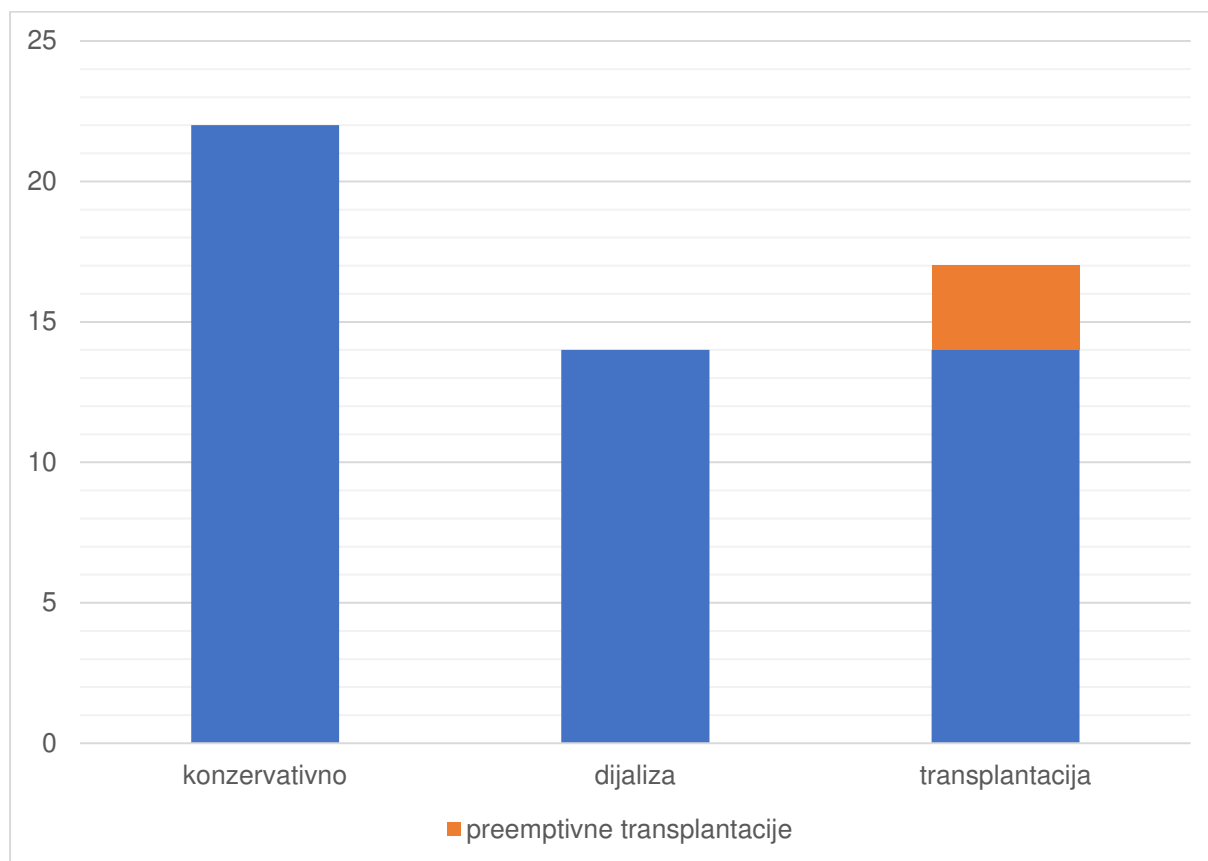
Tablica 1. Podatci o spolu, etiologiji KBB i dobi nastanka 5. stadija KBB pacijenata sa završnim stadijem KBB liječenih u Klinici za dječje bolesti KBC Split u razdoblju od siječnja 2009. godine do siječnja 2024. godine

RB	Spol	Etiologija KBB	5. stadij KBB
1	Ž	KNS	1 god 1 mj
2	M	IgA nefropatija	16 god 4 mj
3	M	tubulointersticijski nefritis	9 god 11 mj
4	Ž	FSGS, NS	15 god 9 mj
5	M	VSU, hipoplastično-displastčni bubrezi	2 god 2 mj
6	M	VSU, hipoplastično-displastčni bubrezi	12 god 3 mj
7	M	FSGS, NS	7 god
8	M	hipoplastično-displastčni bubrezi	8 god 11 mj
9	M	FSGS, NS	8 god 10 mj
10	M	FSGS, NS	5 god 11 mj
11	Ž	difuzna mezangijska skleroza, NS	7 god 6 mj
12	Ž	hipoplastično-displastčni bubrezi	10 god 1 mj
13	M	VSU, hipoplastično-displastčni bubrezi	17 god 4 mj
14	M	VSU, hipoplastično-displastčni bubrezi	16 god 2 mj
15	M	hipoplastično-displastčni bubrezi	13 god 3 mj
16	Ž	brzoprogresivni ANCA + glomerulonefritis	17 god 10 mj
17	M	KNS	1 god 1 mj
18	M	KNS	1 god 9 mj
19	Ž	ageneza D bubrega, hipoplastično-displastčni L bubreg	7 god 6mj
20	M	VSU, hipoplastično-displastčni bubrezi	17 god 11mj
21	Ž	ADPKD	4 god 11mj
22	M	VSU, hipoplastično-displastčni bubrezi	3 god 11mj

Kratice: RB = redni broj, KBB = kronična bubrežna bolest, VSU = valvula stražnje uretre, ADPKD = *engl. autosomal dominant polycystic kidney disease*, autosomno dominantna policistična bolest bubrega, KNS = kongenitalni nefrotski sindrom, NS = nefrotski sindrom, D = desni, L = lijevi

Tablica 1 prikazuje podatke 22 ispitanika uključujući spol, etiologiju KBB i dob ulaska u završni stadij KBB. Najučestaliji uzrok nastanka KBB je VSU (valvula stražnje uretre) s hipoplastično-displastčnim bubrežima (n=6, 27,3%). 18,18% pacijenta imalo je dijagnozu hipoplastično-displastčnih bubrega bez VSU (n=4) s tim da je jedna pacijentica uz to imala agenezu drugog bubrega. FSGS, NS je bila uzrok završnog stadija KBB također u 18,18% pacijenata (n=4) dok je kongenitalni nefrotski sindrom imalo 13,63% pacijenata (n=3). Pri ulasku u 5. stadij KBB najmlađi pacijent imao je 1 godinu i 1 mjesec (n=1), dok je najstariji imao 17 godina i 11 mjeseci (n=1). Prosječna dob pacijenata pri ulasku u 5. stadij KBB je 9 godina i 5 mjeseci dok je medijan 8 godina i 10 mjeseci.

Od 22 pacijenta sa završnim stadijem KBB, svi su u nekom trenutku bili liječeni konzervativno (n=22, 100%), 63,6% je bilo na peritonejskoj dijalizi (n=14) dok je 77,27% pacijenata transplantirano (n=17). Od 17 transplantiranih je 17,65% preemptivno transplantiranih (n=3) dok je preostalih 82,35% transplantacija provedeno nakon dijaliznog liječenja (n=14) (Slika 6).



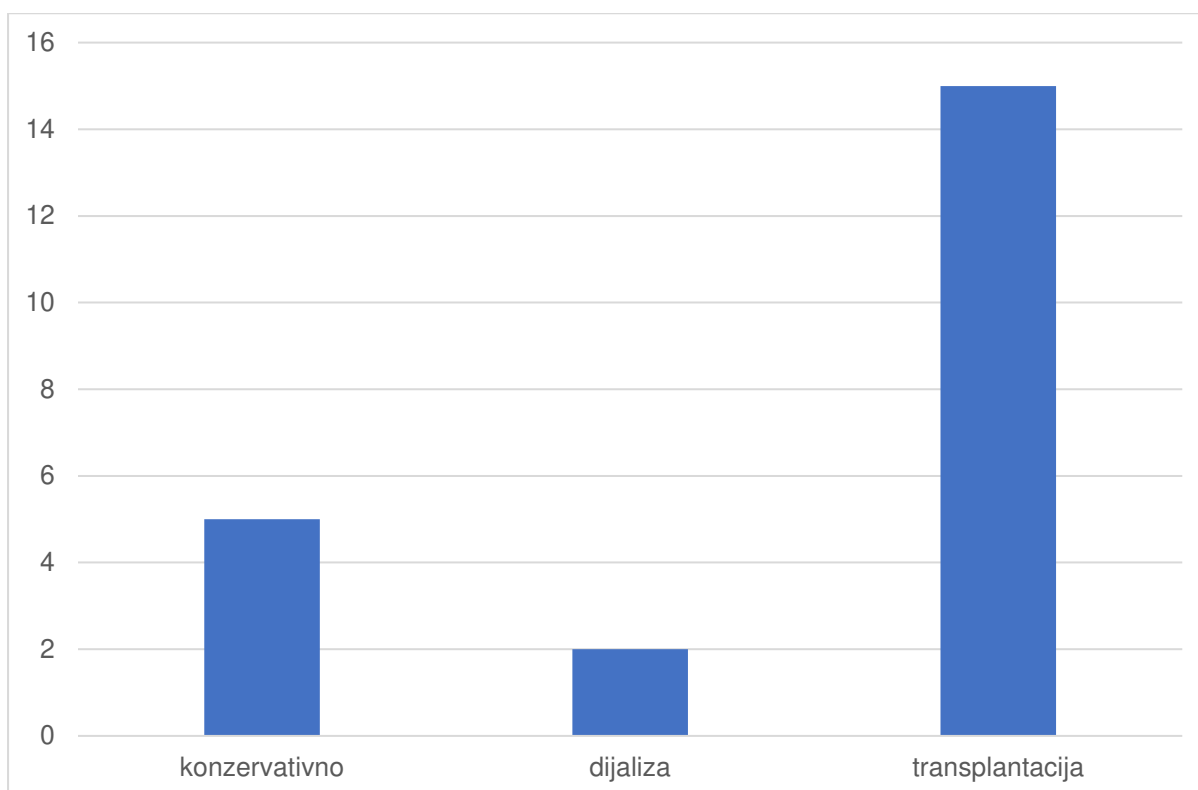
Slika 6. Prikaz pacijenata sa završnim stadijem KBB liječenih u Klinici za dječje bolesti KBC Split u razdoblju od siječnja 2009. godine do siječnja 2024. godine prema korištenom modalitetu liječenja

Tablica 2. Podatci o spolu i vremenu trajanja dijaliznog liječenja pacijenata sa završnim stadijem KBB liječenih u Klinici za dječje bolesti KBC Split u razdoblju od siječnja 2009. godine do siječnja 2024. godine

RB	Spol	Trajanje dijalize
1	Ž	3 god 4 mj
2	M	1 god 4 mj
3	M	1 god 10 mj
4	Ž	3 god 3 mj
5	M	5 god 1 mj
6	M	1 mj
7	M	1 god 1 mj
8	M	9 god 1 mj
9	M	7 god 3 mj
10	Ž	1 god 9 mj
11	Ž	1 god 6 mj
12	M	1 god 2 mj
13	M	6 god 4 mj
14	M	8 god 6 mj

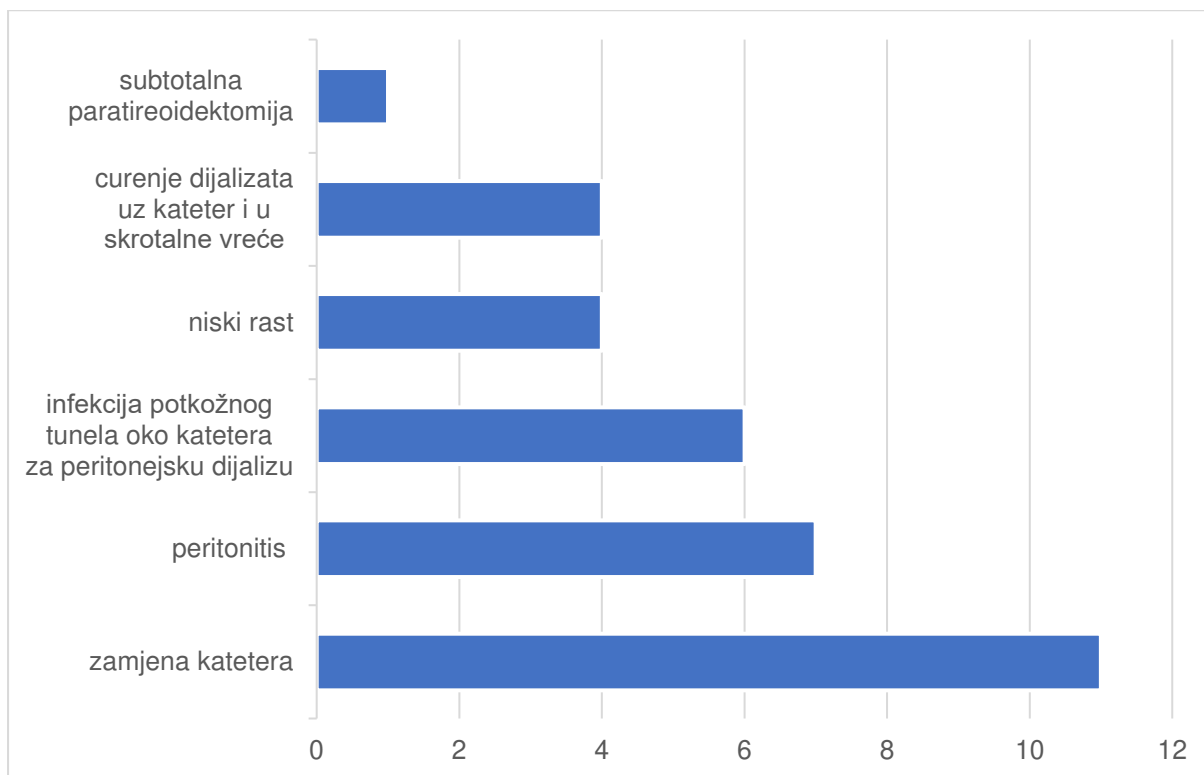
Tablica 2 prikazuje podatke 14 pacijenata koji su bili na peritonejskoj dijalizi uključujući spol i trajanje dijaliznog liječenja. Najkraće trajanje dijaliznog liječenja je bilo 1 mjesec (n=1) dok je najduže trajanje dijaliznog liječenja bilo 9 godina i 1 mjesec (n=1). Prosječno trajanje dijaliznog liječenja iznosi 3 godine i 7 mjeseci.

Od 22 pacijenta sa završnim stadijem KBB, trenutni modaliteti liječenja zaključno sa siječnjem 2024. godine su sljedeći: konzervativno se liječi 22,72% pacijenata (n=5), a od 17 prvotno transplantiranih, 68,18% pacijenata je prihvatilo presadak (n=15) dok su dva pacijenta odbacila presadak te su trenutno na dijaliznom liječenju (n=2, 9,1%) (Slika 7).

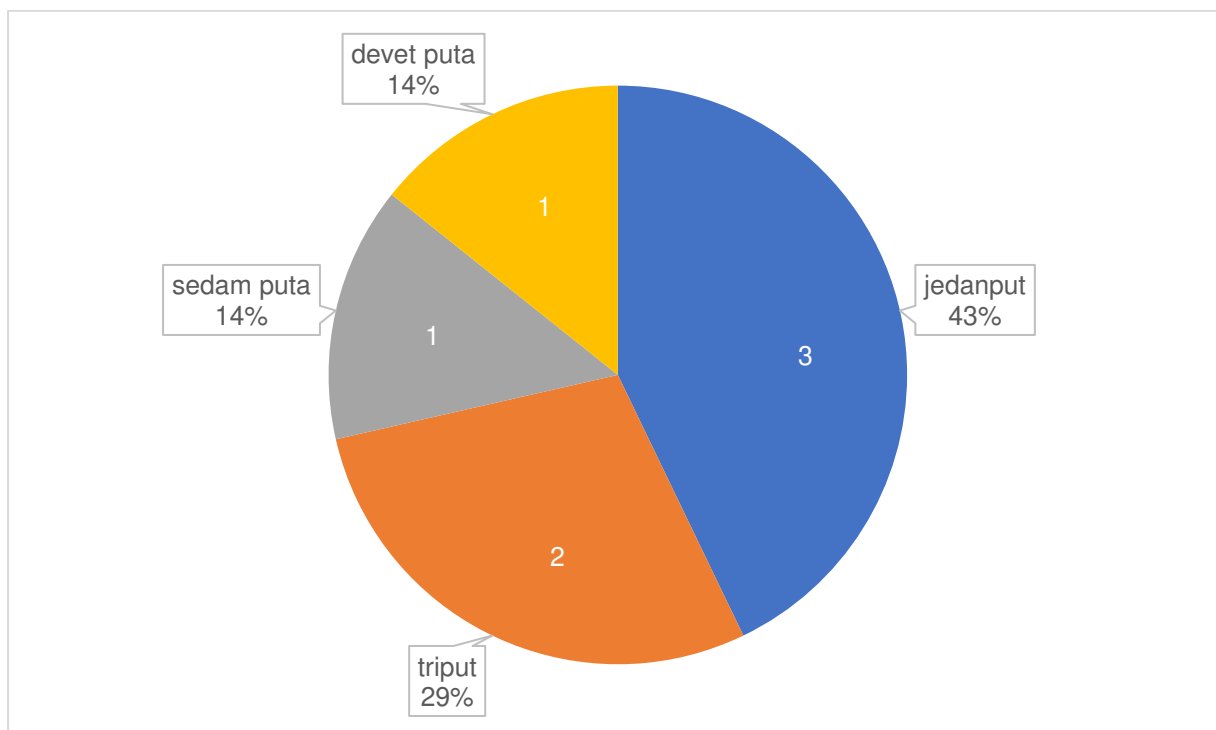


Slika 7. Prikaz pacijenata sa završnim stadijem KBB liječenih u Klinici za dječje bolesti KBC Split u razdoblju od siječnja 2009. godine do siječnja 2024. godine prema trenutnom modalitetu liječenja

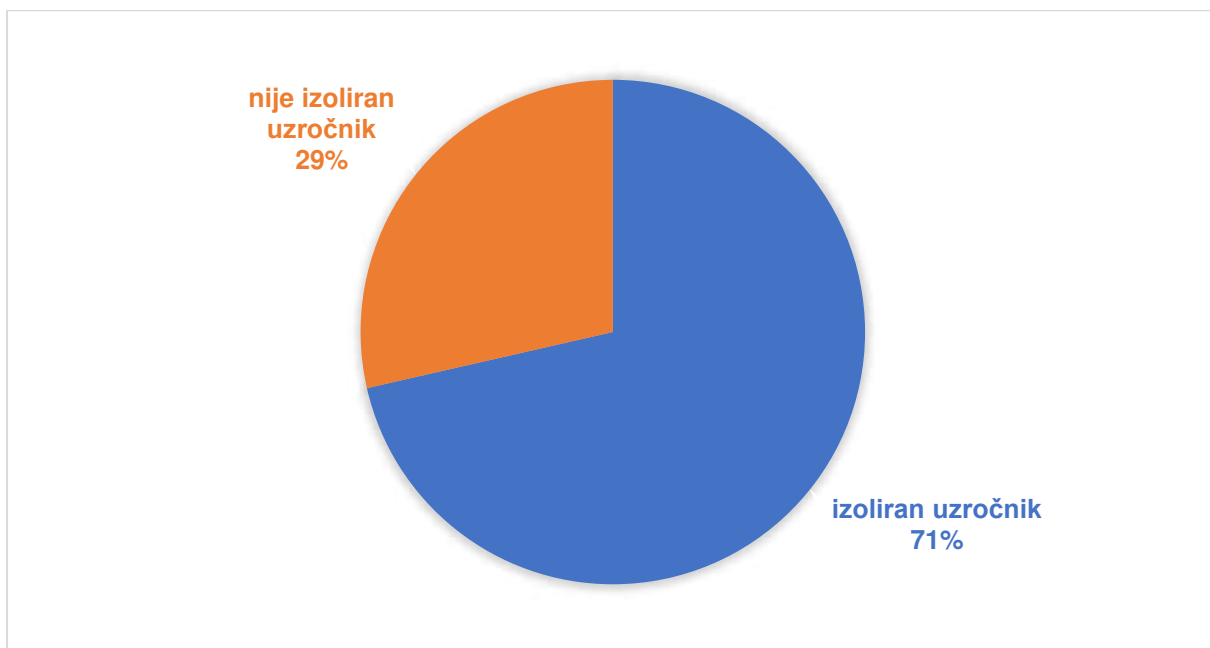
Najčešća komplikacija dijaliznog liječenja ($n=14$) bila je zamjena dijaliznog katetera ($n=11$, 78,57%) dok je druga najčešća komplikacija koju je imao svaki drugi pacijent bio akutni peritonitis ($n=7$, 50%). 27,27% pacijenata imalo je infekciju potkožnog tunela oko katetera za peritonejsku dijalizu ($n=6$). Najrjeđa komplikacija od praćenih vezano za potrebe ovog rada bila je subtotalna paratireoidektomija koja je učinjena u samo jednog pacijenta ($n=1$, 7,14%) (Slika 8). Broj peritonitisa po jednom pacijentu je sljedeći: 43% pacijenata imalo je samo jednu epizodu peritonitisa ($n=3$), a 29% pacijenata imalo je tri epizode peritonitisa ($n=2$). Jedan pacijent imao je sedam epizoda peritonitisa ($n=1$, 14%) te je jedan pacijent imao 9 epizoda peritonitisa ($n=1$, 14%) (Slika 9). U 71% slučajeva izoliran je uzročnik peritonitisa ($n=5$) dok je u 29% ($n=2$) ostao nepoznat (Slika 10). Najzastupljeniji uzročnik peritonitisa je MSSA (*engl. methicillin-susceptible Staphylococcus aureus*, metilicin-osjetljivi zlatni stafilokok) ($n=6$, 42,85%) (Slika 11).



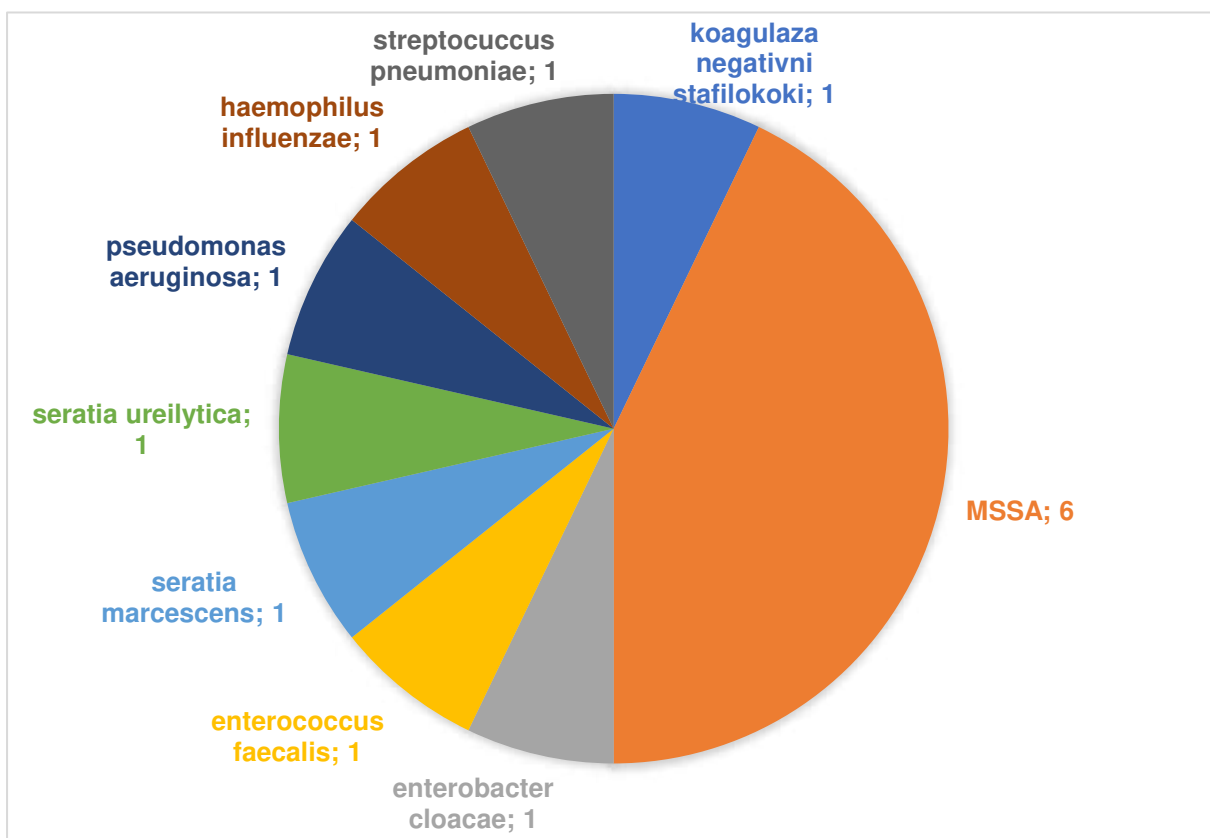
Slika 8. Prikaz broja pacijenata sa završnim stadijem KBB s komplikacijama peritonejske dijalize liječenih u Klinici za dječje bolesti KBC Split u razdoblju od siječnja 2009. godine do siječnja 2024. godine



Slika 9. Prikaz broja peritonitisa po jednom dijaliziranom pacijentu s završnim stadijem KBB u Klinici za dječje bolesti KBC Split u razdoblju od siječnja 2009. godine do siječnja 2024. godine

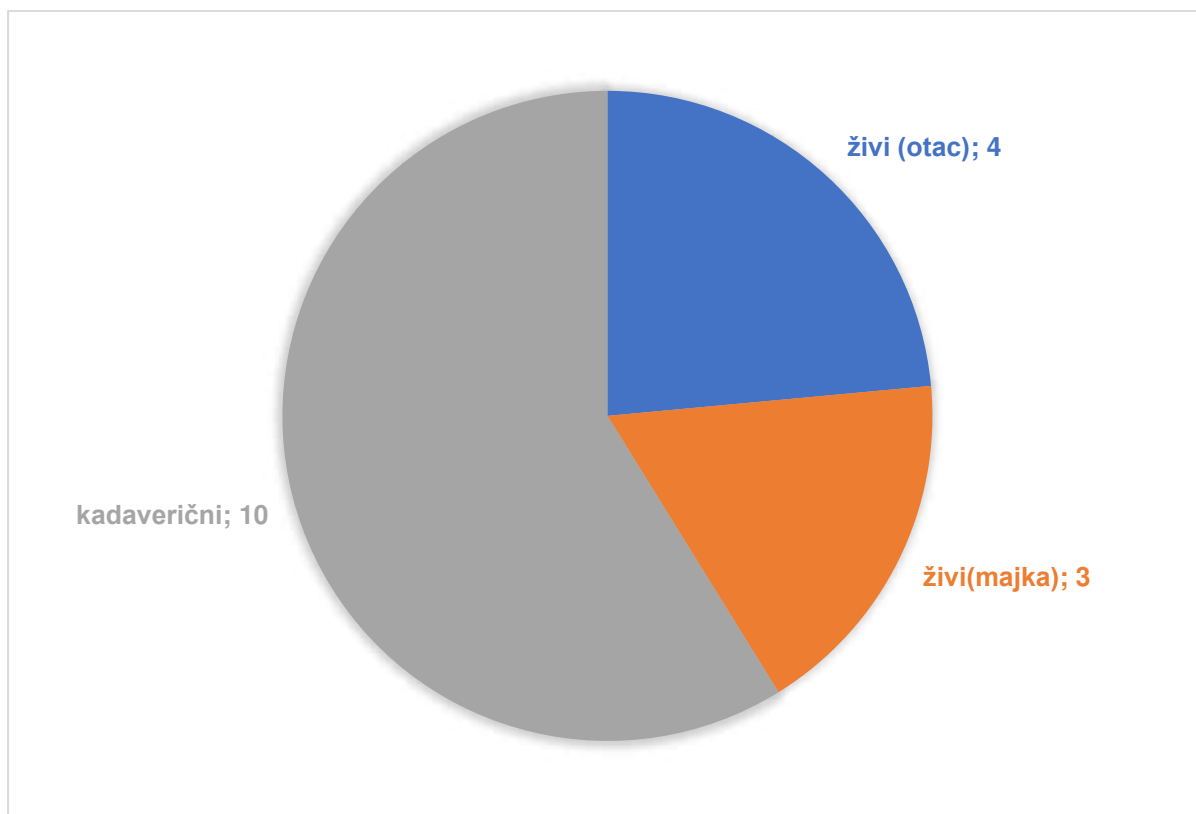


Slika 10. Postotni prikaz izolacije uzročnika peritonitisa kao komplikacije dijaliznog liječenja pacijenata sa završnim stadijem KBB liječenih u Klinici za dječje bolesti KBC Split u razdoblju od siječnja 2009. godine do siječnja 2024. godine

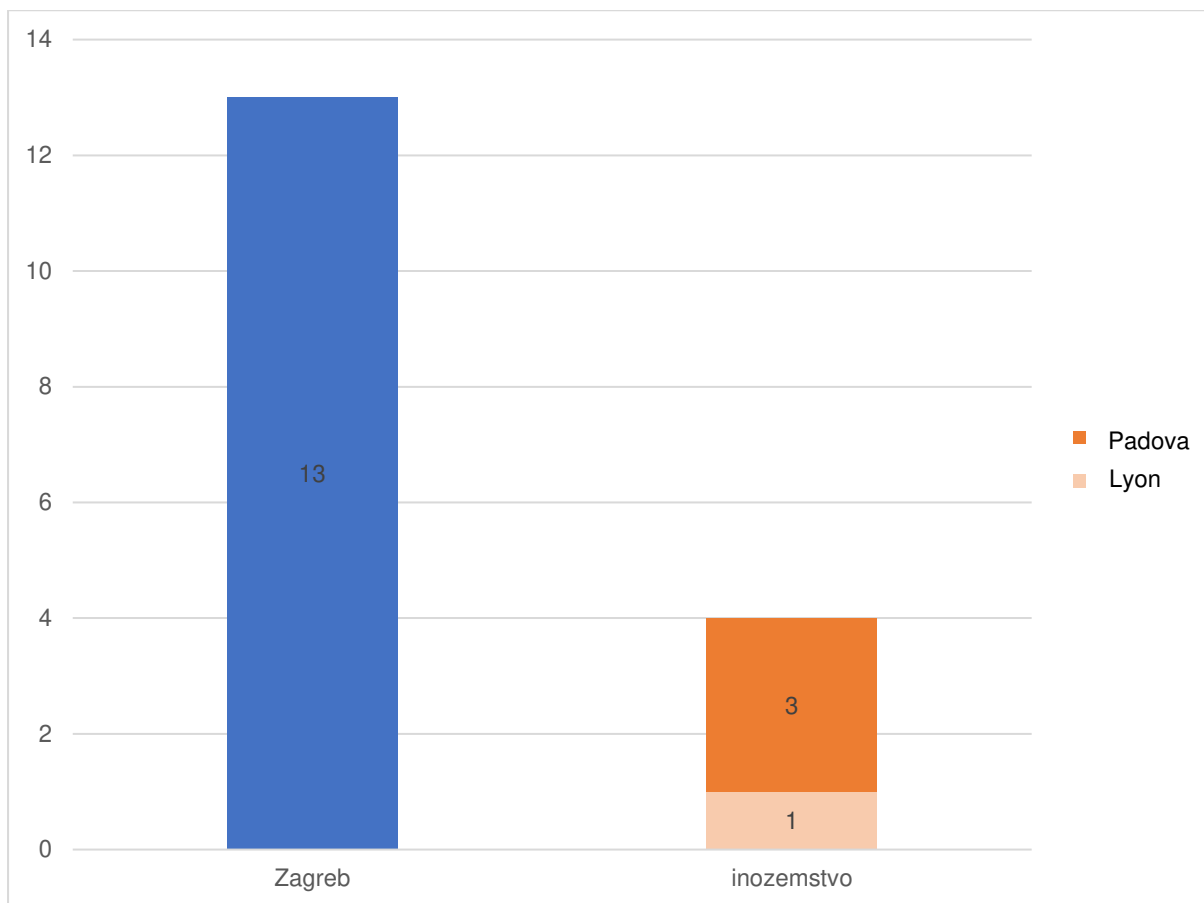


Slika 11. Prikaz zastupljenosti uzročnika peritonitisa kao komplikacije dijaliznog liječenja pacijenata sa završnim stadijem KBB liječenih u Klinici za dječje bolesti KBC Split u razdoblju od siječnja 2009. godine do siječnja 2024. godine

Od 17 transplantiranih pacijenata 65% je muškoga spola (n=11) dok je 35% ženskoga spola (n=6). Kadaverični je bubreg dobio najveći broj pacijenata (n=10, 58,82%) dok je sedam transplantata bilo od živog donora; 23,53% od oca (n=4) te 17, 64% od majke (n=3) (Slika 12). Većina transplantacija izvedena je u referentnom centru u Zagrebu (n=13, 76,47%) dok je 23,53% pacijenata operirano u inozemstvu (n=4), od toga jedan pacijent u Lyonu (n=1, 5,88%) te tri u Padovi (n=3, 17,65%) (Slika 13).



Slika 12. Raspodjela donora pri transplantaciji pacijenata sa završnim stadijem KBB liječenih u Klinici za dječje bolesti KBC Split u razdoblju od siječnja 2009. godine do siječnja 2024. godine



Slika 13. Prikaz transplantiranih pacijenata sa završnim stadijem KBB liječenih u Klinici za dječje bolesti KBC Split u razdoblju od siječnja 2009. godine do siječnja 2024. godine po transplantacijskim centrima

5. RASPRAVA

Svrha ovog rada bila je napraviti pregled uzroka i ishoda liječenja završnog stadija KBB 22 djece prosječne dobi 9 godina i 5 mjeseci liječene u Klinici za dječje bolesti u Kliničkom bolničkom centru Split u posljednjih petnaest godina uključujući razdoblje od siječnja 2009. do siječnja 2024. godine. U nastavku slijedi pregled najzanimljivijih podataka dobivenih u rezultatima, usporedba s podacima iz literature te kritički osvrt na dobivene rezultate.

Većina pacijenata sa završnim stadijem KBB su dječaci, 68%. Od transplantiranih pacijenata koji čine najveći udio pacijenata sa KBB 5. stupnja 65 % je muškog spola. Balinsky u svom radu navodi kako je od 3673 primatelja bubrežnog transplantata u pedijatrijskoj kategoriji 59% muškoga spola te ako uzmemo u obzir da je transplantacija optimalan modalitet liječenja završnog stadija KBB i da većina pacijenata i jest liječena navedenim modalitetom, možemo reći kako se podatci dobiveni u ovom radu poklapaju s podacima iz pregledane literature (30).

Harada i sur. te Gotta i sur. navode kako su kongenitalne anomalije mokraćnog sustava najčešći uzrok nastanka KBB u pedijatrijskoj populaciji te su dominantan poremećaj u mlađih bolesnika dok su u ovom istraživanju kongenitalne anomalije uzrok 50% nastanka KBB sa prosječnom dobi 8 godina i 9 mjeseci (31, 32). Prema istim autorima glomerulonefritis je vodeći uzrok nastanka KBB u adolescenata dok je u Dalmaciji u posljednjih petnaest godina glomerulonefritis imalo 45,45% pacijenata s KBB od kojih je 30 % bilo starijih od 13 godina (31, 32).

Balinsky u svom radu navodi kako je od 3673 primatelja bubrežnog transplantata u pedijatrijskoj kategoriji u Sjedinjenim Američkim Državama najučestalija dijagnoza bila opstruktivna uropatija (16,5%) dok su aplastični/hipoplastični/displastični bubrezi bili druga najučestalija dijagnoza (16,4%), a na trećem mjestu bila je FSGS (11,6%) (30). U Dalmaciji u posljednjih 15 godina 27,3% djece imalo dijagnozu VSU s hipoplastično-displastičnim bubrezima, 18,18% dijagnozu hipoplastično-displastičnih bubrega te 18,18% FSGS, NS.

Najčešća komplikacija dijaliznog liječenja u ovom istraživanju bila je zamjena dijaliznog katetera (78,57%) dok je druga najčešća komplikacija bio peritonitis (50%). Dobra edukacija roditelja i bolesnika te adekvatna tehnika postavljanja katetera ključne su za sprječavanje nastanka infekcija povezanih s kateterom za peritonejsku dijalizu. Warady i sur. navode kako su gram-pozitivne bakterije identificirane u 62% pedijatrijskih slučajeva peritonitisa u kojima je mikroorganizam izoliran. Najčešće izolirani mikroorganizmi su koagulaza negativni stafilocoki (22%) i zlatni stafilocok (21%) dok je u ovom radu najzastupljeniji uzročnik peritonitisa bio MSSA (42,85%) (33). Podatci dobiveni u ovom istraživanju se djelomično preklapaju s podacima iz literature te treba uzeti u obzir broj pacijenata obuhvaćenih ovim istraživanjem koji je mogući ograničavajući čimbenik za

interpretaciju podataka o uzročniku peritonitisa. Kako bi se dobio precizniji prikaz, bilo bi dobro pregledati podatke vezano za pedijatrijsku populaciju pacijenata na peritonejskoj dijalizi na području cijele Hrvatske.

Republika Hrvatska je među vodećim zemljama u Europi po broju transplantiranih bolesnika na milijun stanovnika. Od prve uspješne pedijatrijske transplantacije bubrega koja je izvedena 9. veljače 1972. godine u KBC-u Rijeka do 2022. godine transplantirano je 154 djece od čega 81,2% u KBC-u Zagreb, a ostatak u inozemnim centrima što se poklapa s rezultatima ovog istraživanja (Zagreb 76,47%). Od inozemnih centara najviše se surađivalo s Lyonom (10 transplantacija) te Padovom (8 transplantacija) (35,36). Od pacijenata operiranih u inozemstvu obuhvaćenih ovim istraživanjem jedan je pacijent operiran u Lyonu te tri u Padovi. Od 154 transplantacije učinjene su 103 kadaverične transplantacije (66,9%), 51 od živog donora (33,1%) te 18 preemptivnih (11,7%) (35,36). Balinsky navodi kako je od 3673 primatelja bubrežnog transplantata u pedijatrijskoj kategoriji 24,4% bilo preemptivno transplantiranih što se poklapa s podacima Harade i sur. koji navode da je postotak preemptivnih transplantacija bubrega u Europi približno 25% (30, 34). Preemptivna transplantacija je optimalan modalitet liječenja. Postotak dobiven ovim istraživanjem (17,65%) nešto je niži od postotka dobivenog u istraživanjima Balinskog te Harade i sur., no nešto viši od postotka dobivenog u Referentnom centru KBC Zagreb (11,7%). Van Damme-Lombaerts u svom radu navodi kako je u sustavu Eurotransplant kod djece do 16 godina većina transplantata bila od kadaveričnog davatelja (80%), dok je u Republici Hrvatskoj 66,9%, a u Dalmaciji 58,82% (34, 35). Puretić navodi kako je petogodišnje preživljenje presađaka u našoj zemlji 85,7% što nam govori da je 14,3% presađaka odbačeno (36). Od 17 prvotno transplantiranih pacijenata u Dalmaciji unazad 15 godina dva su pacijenta odbacila presađak te su trenutno na dijaliznom liječenju (9,1%). Treba uzeti u obzir broj pacijenata obuhvaćenih ovim istraživanjem koji je mogući ograničavajući čimbenik. Kako bi se dobio precizniji prikaz, bilo bi dobro pregledati podatke vezano za pedijatrijsku populaciju sa završnim stadijem KBB na području cijele Hrvatske. Također treba uzeti u obzir kako su pojedini roditelji pacijenata uslijed nedostatka medicinske dokumentacije zbog preseljenja telefonski kontaktirani te zbog toga treba uzeti u obzir mogućnost nenamjerne ljudske pogreške.

6. ZAKLJUČCI

1. Većina pacijenata obuhvaćena ovim istraživanjem bili su dječaci (68%) stoga možemo zaključiti kako je završni stadij KBB u pedijatrijskoj populaciji Dalmacije učestaliji u muškog spola.
2. Najčešći uzroci nastanka 5. stadija KBB dobiveni ovim istraživanjem su sljedeći: valvula stražnje uretre s hipoplastično-displastičnim bubrezima (27,3%), hipoplastično-displastični bubrezi (18,18%), FSGS, NS (18,18%) te kongenitalni nefrotski sindrom (13,63%). Autosomno dominantna policistična bolest bubrega čini 4,54% uzroka KBB-a stoga možemo zaključiti da kongenitalne anomalije mokraćnog sustava čine 50% uzroka KBB u pedijatrijskoj populaciji Dalmacije.
3. Prosječna dob ulaska u završni stadij KBB u pedijatrijskoj populaciji Dalmacije je 9 godina i 5 mjeseci.
4. Od 22 pedijatrijska pacijenta sa završnim stadijem KBB u Dalmaciji, svi su u nekom trenutku bili liječeni konzervativno (100%), 63,6% je bilo na peritonejskoj dijalizi dok je 77,27% pacijenata transplantirano.
5. Prosječno trajanje dijaliznog liječenja pedijatrijske populacije u Dalmaciji je 3 godine i 7 mjeseci dok je najčešća komplikacija peritonejske dijalizne zamjena katetera (78,57%).
6. Od ukupno transplantirane djece u Dalmaciji u posljednjih 15 godina 58,82% su bile kadaverične transplantacije dok je 41,18% transplantacija od živog donora. 17,65% je preemptivno transplantiranih dok je postotak preemptivnih transplantacija bubrega u Europi približno 25% stoga možemo zaključiti kako je Dalmacija na dobrom putu da postigne europski standard.
7. Većina transplantacija bubrega pedijatrijskih pacijenata iz Dalmacije obavljena je u Referentnom centru KBC Zagreb (76,47%) dok je 23,53% operirano u inozemnim centrima.
8. Od 17 prvotno transplantiranih pacijenata obuhvaćenih ovim istraživanjem dva su pacijenta odbacila presadak (11,76%).

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Sadler T.W., Langman's Medical Embriology, 10. izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 2008. 231 str.
2. Sadler T.W., Langman's Medical Embriology, 10. izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 2008. 238 str.
3. Sadler TW, Langman's Medical Embriology, 10. izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 2008. 235 str.
4. Krmpotić-Nemanić J, Marušić A. Anatomija čovjeka, 2. korigirano izdanje, Zagreb: Medicinska naklada; 2007. 353 str.
5. Saladin KS. Anatomy & physiology: the unity of form and function, 5. izdanje, New York: McGraw Hill; 2010. 908 str.
6. Krmpotić-Nemanić J, Marušić A. Anatomija čovjeka, 2. korigirano izdanje, Zagreb: Medicinska naklada; 2007. 354 str.
7. Krmpotić-Nemanić J, Marušić A. Anatomija čovjeka, 2. korigirano izdanje, Zagreb: Medicinska naklada; 2007. 355 str.
8. Jalšovec D. Sustavna i topografska anatomija čovjeka, 1. izdanje, Zagreb: Školska knjiga; 2005. 571 str..
9. Aumüller G, Aust G, Engele J, Kirsch J, Maio G, Mayerhofer A i sur. Duale reihe anatomija, 3. prerađeno izdanje, Zagreb: Medicinska naklada; 2018. 763 str.
10. Jalšovec D. Sustavna i topografska anatomija čovjeka, 1. izdanje, Zagreb: Školska knjiga; 2005. str. 568-9.
11. Aumüller G, Aust G, Engele J, Kirsch J, Maio G, Mayerhofer A i sur. Duale reihe anatomija, 3. prerađeno izdanje, Zagreb: Medicinska naklada; 2018. str. 765-7.
12. Aumüller G, Aust G, Engele J, Kirsch J, Maio G, Mayerhofer A i sur. Duale reihe anatomie, 5. korigirano izdanje, Stuttgart: Thieme; 2020. str. 767-8.
13. Bertram JF, Douglas-Denton RN, Diouf B, Hughson MD, Hoy WE. Human nephron number: implications for health and disease. *Pediatr Nephrol.* 2011;26(9):1529-33.
14. Aumüller G, Aust G, Engele J, Kirsch J, Maio G, Mayerhofer A i sur. Duale reihe anatomie, 5. korigirano izdanje, Stuttgart: Thieme; 2020. str. 768-70.
15. Aumüller G, Aust G, Engele J, Kirsch J, Maio G, Mayerhofer A i sur. Duale reihe anatomija, 3. prerađeno izdanje, Zagreb: Medicinska naklada; 2018. str. 770-2.
16. Aumüller G, Aust G, Engele J, Kirsch J, Maio G, Mayerhofer A i sur. Duale reihe anatomija, 3. prerađeno izdanje, Zagreb: Medicinska naklada; 2018. str. 773-6.
17. Hall J, Hall M. Medicinska fiziologija, 14. izdanje, Zagreb: Medicinska naklada; 2022. str. 321-2.

18. Hall J, Hall M. Medicinska fiziologija, 14. izdanje, Zagreb: Medicinska naklada; 2022. str. 333-41.
19. Hall J, Hall M. Medicinska fiziologija, 14. izdanje, Zagreb: Medicinska naklada; 2022. str. 243-4.
20. VanSickle JS, Warady BA. Chronic kidney disease in children. *Pediatric Clinics of North America*. 2022; 69:1239-54.
21. Ćuk M, Abdović S. Pristup djetetu s kroničnom bubrežnom bolesti. *Liječnički vjesnik*. 2022; 144: 214-7.
22. Mian AN, Schwartz GJ. Measurement and estimation of glomerular filtration rate in children. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2017; 24:348–56.
23. Pottel H, Hoste L, Dubourg L, Ebert N, Schaeffner E, Eriksen BO i sur.. An estimated glomerular filtration rate equation for the full age spectrum. *Nephrol Dial Transplant*. 2016; 31:798–806.
24. KDIGO. KDIGO 2024 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease [Internet]. Burexelles: Kidney International; 2024 [citirano 7.6.2024.]. Dostupno na: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2024/03/KDIGO-2024-CKD-Guideline.pdf>
25. Mardešić D i sur. *Pedijatrija*, 7. dopunjeno izdanje, Zagreb: Školska knjiga; 2003. str. 950-1.
26. Župančić B. *Dječja urologija*, 1. izdanje, Zagreb: Meidicnska naklada; 2018. str. 20-3.
27. Puretić Z, Puretić-Frljuk M, Milavec D, Puretić H. Transplantacija bubrega u djece. *Paediatr Croat*. 2002; 46(1):107-18.
28. Kes P. Hemodijaliza: prošlost i sadašnjost. *Medicus* 2001;10(1): 269 – 82.
29. Živčić-Ćosić S, Colić M, Katalinić S, Devčić B. Peritonejska dijaliza. *Medicina Fl uminensis* 201;46(4):498-507.
30. Balinsky W. Pediatric end-stage renal disease: incidence, management, and prevention. *J Pediatr Health Care*. 2000;14:304-8.
31. Harada R, Hamasaki Y, Okuda Y, Hamada R, Ishikura K. Epidemiology of pediatric chronic kidney disease/kidney failure: learning from registries and cohort studies. *Pediatr Nephrol*. 2022;37:1215-29.
32. Gotta V, Marsenic O, Pfister M. Understanding the effects of kidney disease and dialysis treatment on pharmacotherapy in children. *Handb Exp Pharmacol*. 2020;261:209-29.
33. Warady BA, Bakkaloglu S, Newland J, Cantwell M, Verrina E, Neu A i sur. Consensus guidelines for the prevention and treatment of catheter-related infections and peritonitis in pediatric patients receiving peritoneal dialysis: 2012 update. *Perit Dial Int*. 2012;32:32-86.

34. Van Damme-Lombaerts R. Paediatric kidney transplantation in Belgium. *Acta Clin Belg.* 2008;63:2.
35. Hrvatska liječnička komora. Liječničke novine [Internet]. Zagreb: Hrvatska liječnička komora; 2024 [citirano 7. srpnja 2024.]. Dostupno na: <https://issuu.com/lijecnicke-novine/docs/ln229>
36. Hrvatsko društvo za bubreg. Prim.dr.sc. Zvonimir Puretić - 40 godina od prve transplantacije bubrega u djece u Kliničkom bolničkom centru Zagreb [Internet]. Zagreb: Hrvatsko društvo za bubreg; 2022 [citirano 7. srpnja 2024.]. Dostupno na: <https://nefro.emed.hr/vijesti/164/primdrsc-zvonimir-puretic---40-godina-od-prve-transplantacije-bubrega-u-djece-u-klinickom-bolnickom-centru-zagreb>

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj ovog rada je utvrditi uzroke i ishode završnog stadija kronične bubrežne bolesti kod djece u Dalmaciji koja su liječena na Klinici za dječje bolesti u Kliničkom bolničkom centru Split u posljednjih petnaest godina, to jest u razdoblju od siječnja 2009. do siječnja 2024. godine.

Ispitanici i metode: Ova retrospektivna presječna studija obuhvatila je 22 pedijatrijska pacijenta sa završnim stadijem KBB (uključujući i preemptivno transplantirane) liječene u Klinici za dječje bolesti KBC Split u razdoblju od siječnja 2009. do siječnja 2024. godine. Podaci su prikupljeni pretraživanjem bolničke dokumentacije 22 pacijenta Klinike za dječje bolesti te su analizirani sljedeći podatci: spol, dob ulaska u 5. (završni) stadij KBB, etiologija KBB, broj pacijenata liječenih konzervativno, dijaliziranih te transplantiranih, trajanje dijaliznog liječenja i najčešće komplikacije, broj i vrsta transplantacija uključujući preemptivne, transplantacije sa živog donora te kadaverične transplantacije, broj odbačenih transplantata te broj pacijenata koji su ponovo transplantirani. Zbog nedostatka medicinske dokumentacije pojedini su roditelji pacijenata telefonski kontaktirani. Prikupljeni podaci unešeni su u programski alat Microsoft Excel te statistički obrađeni.

Rezultati: Od ukupno 22 pacijenta, 68% je bilo muškog spola dok je 32% bilo ženskog spola. Najučestaliji uzrok nastanka KBB je valvula stražnje uretre s hipoplastično-displastičnim bubrezima (27,3%). Prosječna dob pri ulasku u 5. stadij KBB je 9 godina i 5 mjeseci dok je medijan 8 godina i 10 mjeseci. Od 22 pacijenta sa završnim stadijem KBB, svi su u nekom trenutku bili liječeni konzervativno, 63,6% je bilo na peritonejskoj dijalizi dok je 77,27% pacijenata transplantirano od čega je 17,65% preemptivno transplantiranih. Prosječno trajanje dijaliznog liječenja iznosi 3 godine i 7 mjeseci. Najčešća komplikacija dijaliznog liječenja je bila zamjena katetera (78,57%) koju slijedi peritonitis (50%). U 71% slučajeva izoliran je uzročnik peritonitisa. Najzastupljeniji uzročnik peritonitisa je MSSA (42,85%). Većina transplantacija izvedena je u Referentnom centru u Zagrebu (76,47%). Većina pacijenata dobila je kadaverični bubreg (58,82%). Trenutni modaliteti liječenja zaključno sa siječnjem 2024. godine su sljedeći: konzervativno se liječi 5 pacijenata, a od 17 prvotno transplantiranih, 2 pacijenta su odbacila presadak te su trenutno na dijaliznom liječenju.

Zaključci: Kongenitalne anomalije mokraćnog sustava čine 50% uzroka završnog stadija KBB u pedijatrijskoj populaciji Dalmacije. Većina pacijenta je transplantirana (77,27%). Dva su pacijenta odbacila presadak te su trenutno na dijaliznom liječenju (9,1%).

9. SUMMARY

Diploma thesis title: Causes and outcomes of end-stage chronic kidney disease in children in Dalmatia in the last fifteen years

Objective: The aim of this paper is to determine the causes and outcomes of end-stage chronic kidney disease in children in Dalmatia who were treated at the Children's Disease Clinic at the Split Clinical Hospital Center in the last fifteen years, that is, in the period from January 2009 to January 2024.

Subjects and methods: This retrospective cross-sectional study included 22 pediatric patients with end-stage CKD (including preemptively transplanted ones) treated at the KBC Split Pediatric Clinic in the period from January 2009 to January 2024. The data was collected by searching the hospital records of 22 patients of the Clinic for Children's Diseases, and the following data were analyzed: gender, age of entry into the 5th (final) stage of CKD, etiology of CKD, number of patients treated conservatively, dialyzed and transplanted, duration of dialysis treatment and most common complications, the number and type of transplants including preemptive, living donor and cadaveric transplants, the number of rejected transplants and the number of patients who were transplanted again. Due to the lack of medical documentation, some of the patients' parents were contacted by phone. The collected data were entered into the Microsoft Excel program and statistically processed.

Results: Out of a total of 22 patients, 68% were male while 32% were female. The most common cause of CKD is posterior urethral valve with hypoplastic-dysplastic kidneys (27.3%). The average age when entering the 5th stage of CKD is 9 years and 5 months, while the median is 8 years and 10 months. Of the 22 patients with end-stage CKD, all were treated conservatively at some point, 63.6% were on peritoneal dialysis, while 77.27% of the patients were transplanted, of which 17.65% were preemptively transplanted. The average duration of dialysis treatment is 3 years and 7 months. The most common complication of dialysis treatment was catheter replacement (78.57%), followed by peritonitis (50%). In 71% of cases, the causative agent of peritonitis was isolated. The most common cause of peritonitis is MSSA (42.85%). The majority of transplants were performed at the Reference Center in Zagreb (76.47%). Most patients received a cadaveric kidney (58.82%). The current treatment modalities as of January 2024 are as follows: 5 patients are being treated conservatively, and of the 17 initially transplanted, 2 patients rejected the transplant and are currently undergoing dialysis treatment.

Conclusions: Congenital anomalies of the urinary system account for 50% of the causes of end-stage CKD in the pediatric population of Dalmatia. Most patients were transplanted (77.27%). Two patients rejected the graft and are currently undergoing dialysis treatment (9.1%).

10. ŽIVOTOPIS

11. DODATAK

IZVOD
IZ ZAPISNIKA SJEDNICE ETIČKOG POVJERENSTVA KBC SPLIT 10/2024

14.

Doc.dr.sc.prim. Adela Arapović, dr.med. iz Klinike za dječje bolesti KBC-a Split je uputila Etičkom povjerenstvu zamolbu za odobrenje provedbe istraživanja:

Uzroci i ishodi završnog stadija kronične bubrežne bolesti kod djece u Dalmaciji u posljednjih petnaest godina

Istraživanje za potrebe diplomskog rada će u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split provesti voditelj istraživanja doc.dr.sc prim. Adela Arapović, dr.med. i suradnica Iva Sopta, studentica Medicinskog fakulteta u Splitu.

Predviđeno trajanje istraživanja je 5 dana.

Nakon razmatranja zamolbe, donesen je sljedeći

Zaključak

Iz priložene dokumentacije razvidno je da je Plan istraživanja usklađen s odredbama o zaštiti prava i osobnih podataka ispitanika iz Zakona o zaštiti prava pacijenata (NN169/04, 37/08) i Zakona o provedbi Opće uredbe o zaštiti podataka (NN 42/18), te odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN55/08, 139/15) i pravilima Helsinške deklaracije WMA 1964-2013 na koje upućuje Kodeks.

Etičko povjerenstvo odobrava i suglasno je s provedbom istraživanja.

PREDSJEDNIK ETIČKOG POVJERENSTVA
KLINIČKOG BOLNIČKOG CENTRA SPLIT
IZV. PROF. DR. SC. IJUBO ŽNAGR, DR. MED.
KLINIKI
Etičko povjerenstvo

