

Analiza patoloških promjena sluznice gornjeg dijela probavnog sustava u asimptomatskih bolesnika s terminalnim stadijem kronične bubrežne bolesti

Sršen, Josip

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:171:748971>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-29**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Josip Sršen

**ANALIZA PATOLOŠKIH PROMJENA SLUZNICE GORNJEG DIJELA
PROBAVNOG SUSTAVA U ASIMPTOMATSKIH BOLESNIKA S TERMINALNIM
STADIJEM KRONIČNE BUBREŽNE BOLESTI**

Diplomski rad

Akademska godina:

2023./2024.

Mentor:

Dr. sc. Maja Mizdrak

Split, srpanj 2024.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Kronična bubrežna bolest.....	2
1.1.1. Etiologija i klasifikacija.....	3
1.1.2. Patofiziologija kronične bubrežne bolesti.....	4
1.2. Metode nadomještaja bubrežne funkcije.....	5
1.2.1. Hemodijaliza.....	6
1.2.2. Peritonejska dijaliza.....	7
1.2.3. Transplantacija bubrega.....	8
1.3. Ezofagitis.....	8
1.4. Gastritis.....	9
1.4.1. Etiologija i epidemiologija gastritisa.....	10
1.4.2. Patofiziologija gastritisa.....	11
1.5. Duodenitis.....	13
1.6. Utjecaj uremije na sluznice.....	14
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	15
3. ISPITANICI I POSTUPCI	17
3.1. Opis istraživanja.....	18
3.2. Ispitanici.....	18
3.3. Statistička obrada podataka.....	18
4. REZULTATI	20
4.1. Osnovna obilježja ispitanika.....	21
4.2. Usporedba nalaza ezogafogastroduodenoskopije.....	24
4.3. Analiza patohistoloških promjena sluznice gornjeg dijela probavnog sustava.....	25
5. RASPRAVA	27
6. ZAKLJUČCI	31
7. POPIS CITIRANE LITERATURE	33
8. SAŽETAK	41
9. SUMMARY	43
10. ŽIVOTOPIS	45

Zahvale

Zahvaljujem se svojoj mentorici dr. sc. Maji Mizdrak na pomoći, strpljenju i stručnom vođenju tijekom izrade diplomskog rada.

Hvala mojoj obitelji i prijateljima na razumijevanju i potpori za cijelo vrijeme akademskog obrazovanja.

1. UVOD

1.1. Kronična bubrežna bolest

Kronična bubrežna bolest (KBB) je klinički sindrom karakteriziran ireverzibilnom promjenom u funkciji bubrega i/ili bubrežnoj strukturi (1). Dijagnoza KBB se postavlja na temelju smanjene glomerularne filtracije ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$) koja traje dulje od tri mjeseca i/ili jedan ili više znakova poremećaja funkcije bubrega uključujući albuminuriju (AER (engl. *albumin excretion rate*) $\geq 30 \text{ mg/24 h}$, ili omjer albumina i kreatinina u porciji urina – ACR (engl. *albumin creatinine ratio*) $\geq 30 \text{ mg/g}$ ili $\geq 3 \text{ mg/mmol}$). Uz albuminuriju mogu se naći (2):

- abnormalnosti u sedimentu urina,
- abnormalnosti elektrolita ili druge abnormalnosti uzrokovane tubularnim oštećenjem,
- histološki potvrđene abnormalnosti,
- strukturne abnormalnosti potvrđene radiološkim pretragama,
- prisutnost bubrežnog transplantanta.

Sustav klasifikacije KBB obuhvaća uzrok kronične bubrežne bolesti, stupanj GFR i albuminurije koji su prikazani u Tablici 1 (3).

Tablica 1. Stadij kronične bubrežne bolesti prema kategorijama eGFR i albuminurije

Prognoza KBB prema kategorijama GFR i albuminurije: KDIGO 2012				Kategorije albuminurije (mg/mmol)		
				A1 normalna do blaga < 3	A2 umjerena 3–30	A3 izrazita > 30
Kategorije eGFR m^2)	G1	normalna ili visoka	≥ 90			
	G2	blago snižena	60–89			
	G3a	blago do umjereno snižena	45–59			
	G3b	umjereno do izrazito snižena	30–44			
	G4	izrazito snižena	15–29			
	G5	zatajenje bubrega	< 15			

Rani stadiji KBB obično su asimptomatski i simptomi se ne pojavljuju do stadija G4 i G5 ili kada GFR padne ispod $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (2). Metaboličke abnormalnosti i poremećaji elektrolita dovode do komplikacija KBB. Anemija je jedna od najčešćih i klinički značajnih komplikacija. Glavni uzrok je smanjena sposobnost bubrega da proizvodi eritropoetin (EPO),

uz to upalni citokini potiskuju eritropoezu u koštanoj srži i EPO proizvodnju u bubrezima i stimuliraju proizvodnju hepcidina u jetri, što negativno utječe na apsorpciju i mobilizaciju željeza (4). Kardiovaskularne komplikacije kao i mineralno-koštani poremećaji, dislipidemija, gastrointestinalni poremećaji i pothranjenost, imunološki poremećaji i infekcije također su važni sastavni dio komplikacija KBB (5).

1.1.1. Epidemiologija i etiologija

KBB je značajan javnozdravstveni problem s visokom prevalencijom i sve većim opterećenjem za zdravstvene sustave. Globalni porast u broju oboljelih od KBB povezan je s porastom prevalencije šećerne bolesti, hipertenzije i pretilosti. Procjenjuje se da je približno 13% svjetskog stanovništva zahvaćeno ovom bolesti (6).

Šećerna bolest je najčešći uzrok kroničnog bubrežnog zatajenja koje nastaje kao komplikacija u približno 40% oboljelih u SAD-u (7). Hiperglikemija je ključni čimbenik u razvoju KBB. Povećana reapsorpcija glukoze i natrija putem SGLT2 receptora u proksimalnim tubulima bubrega dovodi do aktivacije renin-angiotenzinskog sustava koji ima ulogu u poticanju fibroze bubrega. Hiperglikemija uzrokuje endotelnu disfunkciju i strukturno oštećenje glomerula promicanjem oksidativnog stresa kroz povećanu proizvodnju reaktivnih kisikovih radikala u endotelnim stanicama. Nadalje, hiperglikemija izravno inaktivira dva važna antiaterosklerotska enzima, endotelnu sintazu dušikovog oksida i prostaciklin sintazu (8).

Hipertenzija se može pojaviti kao posljedica KBB, ali je također i važan čimbenik rizika za nastanak kao i progresiju KBB (9). Fiziološki mehanizam zaštite bubrega od povišenog krvnog tlaka rezultiraju autoregulacijskom vazokonstrikcijom preglomerularnih otpornih krvnih žila, prvenstveno aferentne arteriole, tako da se bubrežni protok, GFR i glomerularni hidrostatski tlak održavaju relativno konstantnima (10). Slabljenje ovog mehanizma dovodi do povišenja glomerularnog hidrostatskog tlaka što rezultira istezanjem glomerularnih kapilara, oštećenjem endotela te na kraju glomerulosklerozom (11). Rizik od nastanka kardiovaskularnih komplikacija povećava se sa stupnjem KBB. Mortalitet od 50% uzrokovan je srčano-žilnim komplikacijama u bolesnika koji imaju stadij 4 KBB (12).

Glomerularne bolesti su sljedeći važni uzročnik KBB. Taloženjem imunoloških kompleksa u bazalne membrane dolazi do oslobađanja kemokina koji privlače neutrofile, T

stanice i makrofage. Ove imunološke stanice pokreću kaskadu dodatnih kemokina i citokina koji dalje produbljuju upalu i oštećenje. Nadalje, mogu postojati proteaze, kompleменти i oksidansi koji izravno oštećuju strukturu glomerula. U konačnici se razvija intersticijski nefritis, što dovodi do gubitak sposobnosti filtriranja i koncentracije, uzrokujući proteinuriju, koja izaziva još više upalnih medijatora i aktivaciju renin–angiotenzinskog sustava. Ovaj proces zatim stvara hipertenzivne i ishemijske promjene, a oštećeni tubuli pokreću dodatne čimbenike rasta koji na kraju kulminiraju u fibrozi (13).

Policistična bubrežna bolest je primjer razvojne abnormalnosti bubrega koja dovodi do KBB. Stvaranja cisti remeti arhitekturu bubrega, a njihovim rastom dolazi do pritiska okolnog tkiva što dovodi do opstrukcije i oštećenja nefrona. Osim toga, ovaj proces oslobađa citokine, kemokine, i faktore rasta, koji izazivaju upalu i konačnu fibrozu (14).

Napredovanje kronične bubrežne bolesti može se usporiti održavanjem krvnog tlaka u preporučenom rasponu. Redoviti nadzor, promjene načina života kao što je konzumacija zdrave prehrane s malo soli i puno voća i povrća, redukcija tjelesne mase te provođenje redovite tjeleovježbe mogu smanjiti rizik od KBB-a (15).

1.1.2. Patofiziologija kronične bubrežne bolesti

Nefroni se stvaraju u gestacijskoj dobi s prosjekom od 950 000 nefrona po bubregu, nakon tog razdoblja nema stvaranja novih, već raspoloživi nefroni procesom hipertrofije zadovoljavaju povećane zahtjeve organizma (16). Na početnu fazu KBB nefroni odgovaraju hipertrofijom koja je potaknuta povećanom glomerularnom filtracijom i glomerularnim tlakom. Oni induciraju ekspresiju transformirajućeg faktora rasta α i receptora epitelnog faktora rasta 42 smanjujući glomerularnu hipertenziju povećanjem filtracijske površine (17, 18). Kompenzacijska hipertrofija narušava glomerularnu strukturu, dolazi do odvajanja podocita te u konačnici glomerularne skleroze (19).

Smanjivanjem broja nefrona nastaju komplikacije povezane s bubrežnom bolesti. Rezultat je metabolička acidoza, anemija, uremija, hiperparatireoidizam, hiperkalemija, hiperfosfatemija, arterijska hipertenzija, hiperuricemija te hipervolemija (20).

Mučnina, povraćanje, slabost i umor, koji se javljaju u završnom stadiju rezultat su nesposobnosti bubrega u izlučivanju uremijskih toksina. Kliničke manifestacije uremije mogu zahvatiti mnoge sustave poput gastrointestinalnog, kardiovaskularnog, endokrinog,

neurološkog i drugih. Uremijska encefalopatija počinje kada GFR padne ispod 10-15 ml/min, a prate ju poteškoće u koncentraciji, letargija, zbunjenost te na kraju i koma (21). Uremijski toksini imaju učinak na trombocite koji pokazuju prekomjernu adhezivnost i agregaciju i time nisu u stanju pravilno funkcionirati u cirkulaciji. Simptomi se mogu očitovati petehijama, purpurom te povećanim rizikom od krvarenja (22).

Nemogućnost bubrega da eliminira kiseline te reapsorbira bikarbonate dovode do razvoja metaboličke acidoze (23). Rizik za nastanak se povećava sa smanjenjem GFR ispod 40 mL/min/1,73 m² (24). Nepovoljni učinak acidoze na metabolizam kalcija i fosfata preko smanjene osjetljivost kalcijских receptora dovodi do lučenja paratiroidnog hormona koji u konačnici povećava rizik od fraktura i osteoporoze (25). Kod KBB također dolazi do poremećaja regulacije kalcija, fosfata i vitamina D što dovodi do važnih promjena u koštanom metabolizmu s vrlo negativnim kliničkim posljedicama poput smanjene koštane mase, prijeloma, povećane krhkosti kostiju i vaskularnih kalcifikacija (26). Mehanizam nastanka ovih komplikacija povezan je s hiperfosfatemijom, povećanim stvaranjem paratiroidnog hormona, poremećajem u sintezi/aktivaciji vitamina D kao i smanjenom apsorpcijom kalcija u gastrointestinalnom traktu (27).

Kardiovaskularne komplikacije nastaju zbog otpuštanja hormona, enzima i citokina kao odgovor na bubrežno oštećenje te dovode do razvoja ateroskleroze. Tomu pridonosi i anemija, oksidativni stres, hipervolemija, aktivacija renin angiotezin aldosteron sustava, aktivacija simpatikusa i brojni drugi tradicionalni i ne-tradicionalni čimbenici rizika. Bolesnici s KBB imaju povećani rizik od nastanka zatajenja srca, aritmija te iznenadne srčane smrti (12).

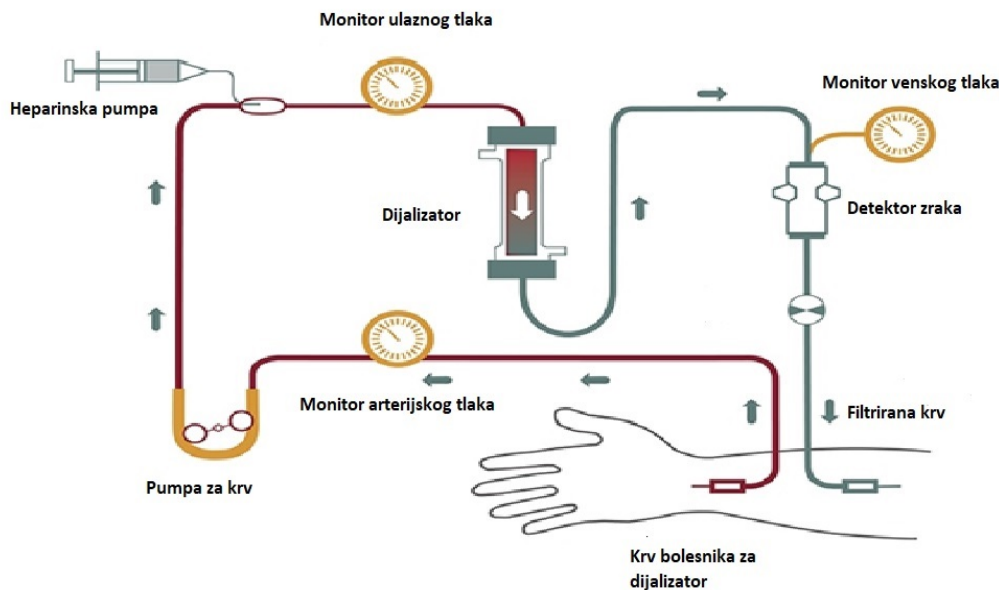
1.2. Metode nadomještanja bubrežne funkcije

Izazov je odrediti pravo vrijeme za početak dugotrajne nadomjesne bubrežne terapije. Tradicionalne indikacije za akutno zatajenje bubrega uključuju acidozu, abnormalnosti elektrolita, intoksikacije, preopterećenje tekućinom i uremiju (28). Dominantna indikacija kod KBB je uremija. Sukladno tome, definiranje uremije je kritično za utvrđivanje početka dugotrajne nadomjesne bubrežne terapije, međutim nema definitivnih znakova ili simptoma koji mogu pouzdano identificirati uremiju. Definicija same uremije kao bolesti koja prati zatajenje bubrega te se ne može objasniti poremećajima u izvanstaničnom volumenu, koncentracijama anorganskih iona ili nedostatkom poznatih bubrežnih sintetskih proizvoda (29). Ovu je definiciju teško prevesti u svakodnevnu kliničku praksu jer je uremija često

obilježena umorom i letargijom, anoreksijom, poremećajima spavanja i svrbežom, od kojih nijedan nije specifičan za zatajenje bubrega. Dijaliza izravno utječe na klirens malih molekula topljivih u vodi, dovodi do regulacije elektrolita, volumena kao i do ublažavanja simptoma uremije, dok se neizravni učinak očituje na stanje uhranjenosti, razinu aktivnosti, radnu sposobnost što dovodi do poboljšavanja kvalitete života (30). Hemodijaliza, peritonejska dijaliza i transplantacija bubrega su tri osnovne metode nadomještanja bubrežne funkcije.

1.2.1. Hemodijaliza

Hemodijaliza je terapijski postupak kojim se putem izvantjelesne cirkulacije zamjenjuje bubrežna funkcija. Difuzija, ultrafiltracija i konvekcija su mehanizmi kojim se izmjenjuju otopljene tvari kroz polupropusnu membranu (31). Proces difuzije se temelji na razlici koncentracija molekula koje prelaze iz područja više u područje niže koncentracije nastojeći se izjednačiti (32). Konvektivni transport povezan s ultrafiltracijom je drugi mehanizam kretanja otopljene tvari preko polupropusnih membrana. Princip se temelji na gradijentu hidrostatskog tlaka i/ili osmotskog tlaka (33). Transmembranski tlak potreban za ultrafiltraciju uspostavlja se pozitivnim tlakom koji stvara krvna pumpa u krvni odjeljak hemodijalizatora i negativan tlak koji stvara vakuum pumpa u odjeljku za dijalizat kao što je prikazano na Slici 1.



Slika 1. Sustav za hemodijalizu

Preuzeto i prilagođeno prema: Hemodialysis[Internet]. niddk.nih. [citirano 25.siječnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/kidney-disease/kidney-failure/hemodialysis>

Za početak liječenja hemodijalizom potrebno je imati pristup krvi. Mnoge su metode pristupa, a kao metoda izbora koristi se radio/brahiocefalična arteriovenska fistula zbog bolje prokrvljenosti i manjeg stupnja rizika od infekcije (35). Kada su vene premale ili preslabe da bi poduprle arteriovensku (AV) fistulu, tada je alternativa AV graft korištenjem sintetičkih materijala. Mana ovog pristupa je viša stopa tromboze zbog hiperplazije intime na mjestu anastomoze (36). U bolesnika s ograničenim venskim pristupom koristi se centralni venski kateter. Tromboza i stenoza te infekcija mogući su uzroci njegove disfunkcije (37). Bakterijemija je prisutna u 9 % slučajeva (38).

1.2.2. Peritonejska dijaliza

Peritonejska dijaliza (PD) je metoda bubrežne nadomjesne terapije koja se temelji na ubrizgavanju sterilne otopine u peritonealnu šupljinu kroz kateter te se pomoću peritonealne

membrane kao površine za izmjenu omogućuje uklanjanje otopljenih tvari i vode. Otopina je u bliskom kontaktu s kapilarama u peritoneumu te omogućuje difuzijski transport otopljene tvari i gubitak vode osmotskom ultrafiltracijom budući da je hiperosmolarna u odnosu na plazmu zbog dodatka osmotskih sredstava (najčešće glukoze). PD se može provesti na dva načina: kontinuirana ambulantna PD, pri čemu bolesnik obično prolazi kroz četiri izmjene (individualno prilagođeno) otopine tijekom dana, ili automatizirana PD u kojoj se dijaliza izvodi uz pomoć cikličkog stroja koji omogućuje promjene tijekom noći dok bolesnik spava (39). Započinjanje s PD u odnosu na HD dovodi do boljeg ishoda liječenja, smanjenja morbiditeta, mortaliteta te troškova bolesnika (40).

1.2.3. Transplantacija bubrega

Transplantacija bubrega značajno poboljšava preživljenje i kvalitetu života bolesnika u završnim stadijima KBB te se stoga smatra optimalnom terapijom za bolesnike koji nemaju kontraindikacije. Apsolutne kontraindikacije za transplantaciju bubrega su sljedeće: teška nepopravljiva kardiovaskularna bolest, aktivna infekcija, aktivna zloćudna bolest, ostale teške nepopravljive bolesti s očekivanim preživljenjem kraćim od dvije godine te nesuradljivost bolesnika. U sklopu obrade za transplantaciju bubrega svaki bolesnik, uključujući i asimptomatske, mora proći opsežnu dijagnostičku obradu s ciljem utvrđivanja potencijalnih zapreka za postupak, uključujući i obradu probavnog sustava, između ostaloga ezofagogastroduodenoskopiju. Nedovoljan broj organa raspoloživih za transplantaciju, mogućnost odbacivanja presadka te nuspojave imunosupresivnih lijekova ograničavaju ovu metodu zamjene bubrežne funkcije (41).

1.3. Ezofagitis

Ezofagitis označava upalu ili ozljedu sluznice jednjaka. Gastroezofagealni refluks je najčešći uzrok s prevalencijom od približno 15% u Europi i SAD-u te može dovesti do erozivnog ezofagitisa (42). Ostale etiologije uključuju zračenje, infekcije, lijekove i eozinofilni ezofagitis. Najčešći simptomi u bolesnika s ezofagitisom su bol u prsima, odinofagija i disfagija. Neliječeni ezofagitis može dovesti do komplikacija u obliku krvarenja, perforacije, fistula te striktura koje dovode do pothranjenosti. Dijagnoza ezofagitisa može se postaviti na temelju anamneze i kliničkog pregleda, ali za razlikovanje podtipova ezofagitisa potrebna je

endoskopija i biopsija. Prognoza je za većinu bolesnika dobra uz adekvatno liječenje koje ovisi o uzroku ezofagitisa. Promjena životnih navika koja uključuje izbjegavanje kave, gaziranih pića, masne i začinjene hrane i alkohola mogu pomoći u ublažavanju simptoma i ubrzanju cijeljenja (43).

1.4. Gastritis

Gastritis označava histološki dokazanu upalu želučane sluznice (44). Savjetuje se uzeti najmanje pet uzoraka biopsije. Glavni razlog za uzimanje višestrukih biopsijskih uzoraka želučane sluznice je potvrda dijagnoze. Većina želučanih bolesti javlja s nepravilnom topografskom distribucijom zbog toga je potrebno više uzoraka za određivanje distribucije bolesti unutar sluznice. Dobiveni podaci korisni su za dijagnozu, razjašnjenje etiologije, a također su važni u diferencijalnoj dijagnozi želučanih bolesti koje mogu imati slične histološke karakteristike (45).

Gastritis se može klasificirati na temelju dužine trajanja (akutni naspram kroničnog), histoloških značajki upale ili njezine etiologije. Iako ne postoji univerzalno prihvaćena kategorizacija i klasifikacija gastritisa, ključno je razumjeti histološke karakteristike i etiološke čimbenike povezane s različitim vrstama gastritisa kako bi se razumjela njihova prezentacija te ustanovio plan liječenja (46).

Kronični gastritis se pojavljuje u dva oblika, kao neutrofijski i atrofijski. Najvažniji uzrok neutrofijskog gastritisa je infekcija bakterijom *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) koja počinje kao neutrofijski tip, ali bez terapije progredira u atrofijski tip u kojem nestaju mukozne stanice sluznice želuca (47). Atrofijski gastritis se smatra prvim korakom u premalignoj kaskadi koja uključuje želučanu intestinalnu metaplaziju, displaziju i konačno adenokarcinom želuca (48). Dva glavna uzročnika su *H. pylori* koji je dominantniji te autoimuni gastritis (49).

Syndeyski sistem klasifikacije je najcitiraniji klasifikacijski sustav za morfološke značajke gastritisa u endoskopskim biopsijama (50). Topografija je srž klasifikacije, uz nju se kao prefiks dodaje etiologija, a kao sufiks morfološka značajka poput kroničnosti upale, aktivnost gastritisa, intestinalna metaplazija, opseg atrofije i prisutnost ili odsutnost mikroorganizama *H. pylori* (51).

Kyoto klasifikacija gastritisa ima za cilj uskladiti endoskopske i histopatološke nalaze gastritisa te procijeniti rizik od karcinoma želuca i infekcije *H. pylori*. Ukupni rezultat je zbroj

pet endoskopskih nalaza; želučana atrofija, intestinalna metaplazija, povećani nabori, nodularnost i difuzno crvenilo i kreće se od 0 do 8 kao u Tablici 2, a rezultat ≥ 2 upućuje na infekciju *H. pylori* dok rezultat > 4 ukazuje na povećan rizik od nastanka karcinoma želuca (52).

Tablica 2. Kyoto klasifikacija gastritisa

	0	1	2
Atrofija	Odsutna	umjerena	teška
Intestinalna metaplazija	Odsutna	antrum	antrum i korpus
Povećani nabori	Odsutni	prisutni	
Nodularnost	Odsutna	prisutna	
Difuzno crvenilo	Odsutno	umjereno	teško

1.4.1. Epidemiologija i etiologija gastritisa

Utvrđivanje učestalosti akutnog gastritisa može biti izazovno zbog uobičajenih uzroka ovog stanja, kao što su enterovirusne infekcije, koje obično rezultiraju blagim i samoograničavajućim epizodama. Ostali čimbenici koji dovode do akutnog gastritisa, kao što su sepsa, ishemija i kaustična ozljeda, relativno su rijetki u usporedbi s kroničnim gastritisom povezanim s *H. pylori* i kroničnim autoimunim gastritisom (53).

Prevalencija kroničnog gastritisa se povećava sa starenjem. U prosjeku više od polovine stanovništva, čak i u zapadnim zemljama, ima kronični gastritis određenog stupnja u dobnim skupinama iznad 50 godina (54). Kronični neutrofični gastritis povezan s *H. pylori* prevladava u zemljama u razvoju. Socioekonomski i okolišni čimbenici poput higijene, prenapučenost kućanstva i prehrambene navike ključni su u globalnom prijenosu infekcija *H. pylori* (55).

Autoimuni gastritis značajno je rjeđi uzročnik atrofijskog gastritisa od onoga povezanog s *H. pylori*. Prevalencija se procjenjuje na približno 0,5%–2% (56). Pristunost drugih autoimunih bolesti povećava rizik za nastanak, pa trećina bolesnika s autoimunom bolesti štitnjače ima autoimuni gastritis (57).

Infektivni gastritis se najčešće pripisuje raširenoj prevalenciji infekcije *H. pylori* diljem svijeta, također ga mogu uzrokovati i druge bakterije poput *Mycobacterium tuberculosis*. Osim bakterija u uzroke infektivnog gastritisa spadaju i virusi, gljivice te paraziti (58).

Lijekovi poput NSAID-a koji se koriste kroz duži period mogu iritirati želučanu sluznicu te pridonose razvoju kroničnog gastritisa. Mehanizam oštećenja se temelji na blokadi enzima ciklooksigenaze koji regulira sintezu prostaglandina iz arahidonske kiseline koji imaju protektivni učinak, također smanjeno stvaranje prostaglandina dovodi do aktivacije puta lipoksigenaze, s povećanjem sinteze leukotriena i proupalnih citokina, koji pogoršavaju upalu i ishemiju želučane sluznice (59).

Alkohol uzrokuje kronični gastritis, a oštećenje sluznice izravno je povezano s trajanjem prekomjerne konzumacije. Etanol uzrokuje oštećenje želučane sluznice i inducira oksidativni stres te upalu u želučanom tkivu, također inducira piroptozu i programiranu staničnu smrt u stanicama želučane sluznice (60).

Gastritis uzrokovan stresom nastaje kao posljedica oslobađanja angiotenzina II, što smanjuje dotok krvi u sluznicu. To uzrokuje stvaranje reaktivnih radikala kisika te posljedično oksidativni stres na sluznici. S druge strane dolazi do povećanog lučenja histamina koji dovodi do hiperprodukcije želučane kiseline (61).

Granulomatozni gastritis je "poseban" gastritis koji se opaža u bolesnika s Crohnovom bolešću i sarkoidozom. Limfocitni, kolagenski i eozinofilni gastritis dodatni su "posebni" podtipovi gastritisa s nejasnom etiologijom. Limfocitni i kolagenski gastritis povezani su s celijakijom, dok je eozinofilni snažno povezan s atopijskim stanjima i alergenima u hrani (62).

1.4.2. Patofiziologija gastritisa

Infekcija *H. pylori* značajan je uzrok morbiditeta i mortaliteta u ljudi jer ima ključnu ulogu u razvoju kroničnog gastritisa, gastroduodenalnog ulkusa i karcinoma želuca koji mogu ozbiljno utjecati na kvalitetu života bolesnika. *H. pylori* je gram-negativna bakterija s bičem koji služi za prianjanje na želučanu sluznicu, a prenosi se čimbenicima iz okoliša poput zagađene vode ili s čovjeka na čovjeka fekalno-oralnim ili oralno-oralnim putem. Bakterija je razvila mehanizme za prilagodbu i promicanje svog opstanka u kiselom okruženju želuca te izazivanja infekcije. Jedna takva prilagodba je ureaza, enzim koji hidrolizira ureju i oslobađa

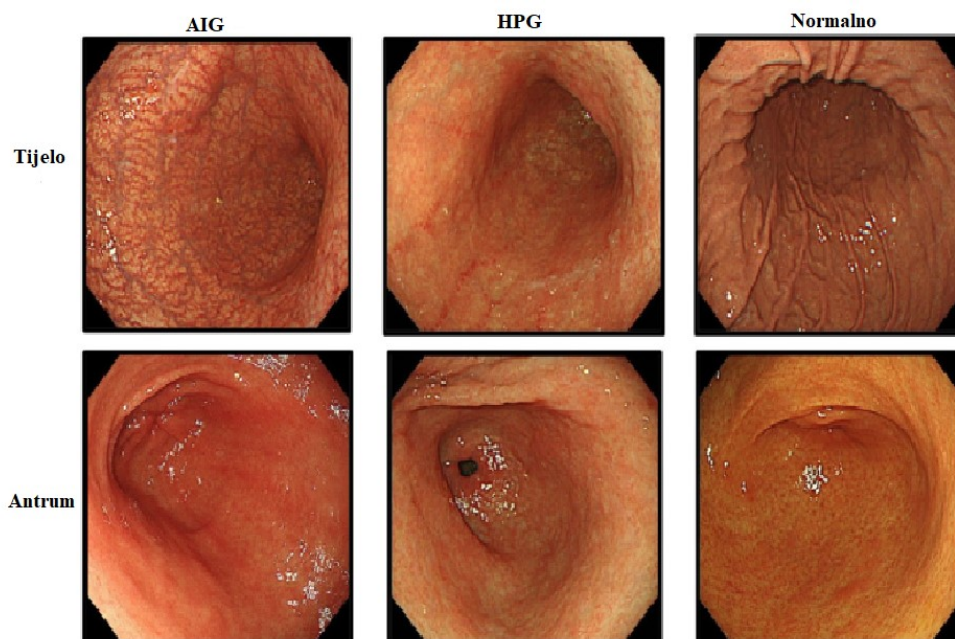
amonijak, koji zauzvrat neutralizira želučanu kiselinu, omogućujući *H. pylori* da preživi i kolonizira želučanu sluznicu (63).

Patofiziologija gastritisa izazvanog *H. pylori* uključuje složenu interakciju između bakterijskih čimbenika virulencije i imunološkog odgovora domaćina. Prianjanjem na stijenku dolazi do upalnog odgovora makrofaga i limfocita T. Bakterija inducira ekspresiju B7-H1 na želučanim epitelnim stanicama što dovodi do inhibicije T stanica i time pridonosi kroničnosti infekcije (64).

Autoimuni gastritis (AIG) rezultat je složene imunološke disregulacije gdje dolazi do stvaranja protutijela usmjerenih na parijetalne stanice želuca i intrinzičnog faktora. Meta autoprotutijela je protonska pumpa koja se nalazi u parijetalnim stanicama te dovodi do smanjenog izlučivanja želučane kiseline što za posljedicu može imati brojne učinke (65). Jedna od najznačajnijih je anemija. Manjak vitamina B12 koji nastaje kao posljedica nesposobnosti oslobađanja vitamina iz hrane zbog smanjenog lučenja želučane kiseline kao i gubitak intrinzičnog faktora potrebnog za transport i apsorpciju dovodi do razvoja megaloblastične anemije koja je prilično kasni nalaz kod AIG-a i dijagnosticira se uglavnom u starijih bolesnika. To se može objasniti velikim zalihama s jedne strane, a s druge strane činjenicom da se s godinama apsorpcija vitamina B12 dodatno smanjuje. Osim makrocitne anemije može biti prisutna i mikrocitna anemija. Nedostatak želučane kiseline kod AIG-a ključni je uzročni čimbenik abnormalne apsorpcije željeza zbog smanjene redukcije željeza kojoj pogoduje kiselo okruženje, koje se obično nalazi u normalnom želucu (66).

Klinička slika autoimunog gastritisa obično je nespecifična što dovodi do kašnjenja u postavljanju dijagnoze. Postprandijalna osjećaj punoće, rana sitost, mučnina i gubitak težine su među najčešćim simptomima. Aklorhidrija narušava motilitet želuca te pogoduje prekomjernom razvoju bakterija s kojim se povećava rizik od infekcije.

Lokalizacija autoimunog gastritisa se razlikuje od ostalih oblika gastritisa. Zbog gubitka parijetalnih stanica koje su smještene u korpusu i fundusu autoimuni gastritis ostaje pretežno u tom području. Gastroskopija prikazana na Slici 2 i uzimanje biopsije su zlatni standard u dijagnozi (67, 68).



Slika 2. Tipični endoskopski prikazi želučanog tijela i antruma u slučajevima autoimunog gastritisa (AIG), gastritisa povezanog s *H. pylori* (HPG) i neupalne normalne sluznice.

Preuzeto i prilagođeno prema: Marked intestinal trans-differentiation by autoimmune gastritis along with ectopic pancreatic and pulmonary trans-differentiation [Internet]. ncbi.nlm.nih. [citirano 15. travnja 2024.]. Dostupno na : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37962678/>

Prognoza atrofijskog gastritisa ovisi o stupnju atrofije i/ili metaplazije koje mogu dovesti do razvoja karcinom želuca kao najteže komplikacije. Eradikacija infekcije *H. pylori* kao i preventivne gastroskopije mogu poboljšati ishode (47).

1.5. Duodenitis

Duodenitis je upala sluznice duodenuma te se smatra prekursorom duodenalnog ulkusa. Višak želučane kiseline u odnosu na bikarbonate, najčešće kao posljedica želučane infekcije uzrokovane *Helicobacter pylori*, može dovesti do peptičkog duodenitisa (70). Upalne bolesti crijeva, celijakija, tuberkuloza, lijekovi poput NSAID i infekcije samo su neki od uzročnika koji mogu dovesti do oštećenja duodenalne sluznice. Endoskopija je korisna i relativno neinvazivna tehnika za dijagnosticiranje lezija duodenalne sluznice te omogućuje izravnu vizualizaciju sluznice za dobivanje ciljanih biopsija za procjenu ozbiljnosti i opsega

upale (71). Eradikacija *H. pylori*, izbjegavanje alkohola i pušenja, uzimanje lijekova koji dovode do smanjenja lučenja želučane kiseline mogu smanjiti tegobe i rizik od nastanka komplikacija (72).

1.6. Utjecaj uremije na sluznicu probavnog sustava

Uremični bolesnici s KBB, kao i primatelji bubrežnog presatka imaju povećani rizik od nastanka gastrointestinalnih lezija. Nelagoda i bol u probavnom traktu uobičajeni su simptomi koji mogu znatno utjecati na kvalitetu života bolesnika (73). Bolesnici s uremijom imaju veću incidenciju *H. pylori* infekcija, a uzrok tomu je multifaktorski. Cjelovitost uskog spoja između epitelnih stanica koje oblažu probavni trakt vrlo je važna za sprječavanje ulaska patogena ili toksina. Manjak proteina koji sudjeluju u formiranju cjelovitosti poput kladina-1 i okladina uzrokuje poremećaj formiranja uskih spojeva te ugrožava integritet crijevne barijere što dovodi do upalnog stanja što kasnije doprinosi patogenezi anemije, pothranjenosti i kardiovaskularnih bolesti (74). Visoka razinama amonijaka, sustavno i/ili lokalno kronično zatajenje cirkulacije i hipergastrinemija koja nastaje zbog nemogućnosti bubrega da sudjeluje u fiziološkom katabolizmu i izlučivanju dovode do povećanog rizika od oštećenja želučane sluznice (75). Prevalencija želučanog ulkusa je veća u bolesnika s KBB nego u općoj populaciji. Hemodijaliza, hipoalbuminemija te pothranjenost mogu biti čimbenici rizika. Hipotenzija je jedan od najčešćih problema povezanih sa hemodijalizom, budući da izaziva splahnjčku hipoperfuziju i naknadnu ishemiju sluznice probavnog sustava, vrlo je vjerojatno da će se pojaviti lezije sluznice nalik stresnom ulkusu. Zbog utjecaja uremije na funkciju trombocita bolesnici imaju povećani rizik od ponovljenog krvarenja iz ulkusa (76). Stoga bi endoskopiju u bolesnika s ovim čimbenicima rizika trebalo provoditi češće kako bi se spriječile teške komplikacije poput gastrointestinalnog krvarenja (77, 78).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog istraživanja jest ispitati utjecaj uremije na sluznicu probavnog sustava u asimptomatskih bolesnika s terminalnim stadijem kronične bubrežne bolesti.

Hipoteze istraživanja su sljedeće:

1. Bolesnici s kroničnom bubrežnom bolesti imaju visoku učestalost patološkog nalaza sluznice gornjeg probavnog sustava.
2. Bolesnici u kojih se nadomješta bubrežna funkcija dijalizom imaju manju učestalost patoloških promjena sluznice gornjeg dijela probavnog sustava u odnosu na nedijalizne bolesnike s kroničnom bubrežnom bolesti G5.
3. Gastropatija je najčešća makroskopska promjena sluznice u obje skupine.
4. Kronični gastritis je najčešći patohistološki nalaz sluznice u obje skupine.
5. Gastritis se češće javlja u muškaraca u odnosu na žene.

3. ISPITANICI I POSTUPCI

3.1. Opis istraživanja

Istraživanje je provedeno na Zavodu za nefrologiju i hemodijalizu Kliničkog bolničkog centra (KBC) Split. Sve metode istraživanja su bili etične i provedene su uz odobrenje Etičkog povjerenstva KBC Split (Ur. broj: 2181-147/01-06/LJ.Z.-24-02) u skladu s Helsinškom deklaracijom.

Demografske karakteristike bolesnika, komorbiditeti, relevantni laboratorijski nalazi, nalazi ezofagogastroduodenoskopije (EGDS) i rezultati biopsije uzete prilikom EGDS dobiveni su retrospektivno iz medicinske dokumentacije. Potom su podaci unesi u Excel tablicu i analizirani.

3.2. Ispitanici

U ovo retrospektivno presječno istraživanje uključeno je 68 bolesnika s terminalnim stadijem (G5) kroničnog bubrežnog zatajenja. Svi bolesnici su u sklopu obrade za transplantaciju bubrega morali uraditi ezofagogastroduodenoskopiju. U istraživanje su uključeni bolesnici bez obzira na konačni ishod obrade. Ispitanici su podijeljeni u dvije skupine ovisno o tome jesu li bili na nadomještaju bubrežne funkcije ili nisu.

Kriteriji uključanja su bili:

- Bolesnici s terminalnim stadijem kronične bubrežne bolesti G5ND ili G5PD ili G5HD
- Bolesnici koji u sklopu obrade za transplantaciju bubrega pri Zavodu za nefrologiju i hemodijalizu KBC Split su uradili EGDS
- Bolesnici bez simptoma vezanih za gornji dio probavnog sustava

Kriteriji isključenja su bili:

- Simptomatski bolesnici
- Nedostatna medicinska dokumentacija

3.3. Statistička obrada podataka

U statističkoj analizi korišten je računalni program NCSS 2024 (inačica 20.0 za Windows, SPSS Inc, Chicago, Illinois, SAD). Provjera normalnosti podataka je testirana Kolmogorov Smirnovim testom. Podatci su izraženi kao medijan i interkvartilni raspon ili kao

cijeli broj i postotak. Razlike u numeričkim neparametrijskim nepovezanim varijablama ispitane su Mann-Whitney testom. Za analizu kategoričkih varijabli korišten je Fisherov egzaktni test. Razina statističke značajnosti postavljena je na $P < 0,05$.

4. REZULTATI

4.1. Osnovna obilježja ispitanika

U istraživanje je uključeno 68 ispitanika s terminalnim stadijem kronične bubrežne bolesti. Od toga je bilo 52 muškaraca (76,47%) i 16 žena (23,53%) medijana životne dobi 55 (min-maks: 23-79) godina. Bolesnici su podijeljeni u dvije skupine ovisno o nadomještanju bubrežne funkcije: u prvoj skupini je bilo 15 nedijaliznih bolesnika, a u drugoj skupini je bilo 53 bolesnika kojima je nadomješšana bubrežna funkcija dijalizom. S obzirom da nije bilo statistički značajne razlike u ispitivanim parametrima između bolesnika kojima je bubrežna funkcija nadomješšana hemodijalizom, hemodijafiltracijom ili peritonejskom dijalizom (svi $P > 0,05$), u nastavku istraživanja ispitivani su zajedno u skupini dijaliznih bolesnika. U Tablici 3 prikazane su demografske karakteristike, navike i komorbiditeti bolesnika.

Tablica 3. Usporedni prikaz demografskih karakteristika i komorbiditeta u nedijaliznoj i dijaliznoj skupini bolesnika s terminalnim stadijem kronične bubrežne bolesti

Parametar	Nedijalizni bolesnici N=15	Dijalizni bolesnici N=53	<i>P</i>
Dob, <i>godine</i> *	47 (41-70)	57 (46,5-67)	0,515
Spol	12 M, 3 Ž	40 M, 13 Ž	1
Indeks tjelesne mase, <i>kg/m²</i> *	27,01 (22,68-30,86)	24,76 (22,66-26,76)	0,036
Pušenje, <i>da</i> †	5 (33,33)	19 (35,85)	1
Konsumacija alkohola, <i>da</i> †	2 (13,33)	8 (15,09)	1
Duljina bubrežne bolesti, <i>godine</i> *	15 (10-20)	15 (6-22,5)	0,080
Arterijska hipertenzija, <i>da</i> †	15 (100)	45 (84,91)	0,185
Šećerna bolest, <i>da</i> †	3 (20)	7 (13,21)	0,679

* medijan (IQR), Mann Whitney test; † N(%), Fisherov egzakti test; M-muški spol, Ž-ženski spol

Nedijaliznu skupinu je činilo 15 bolesnika, medijana životne dobi 47 (IQR: 41-70) godina, od čega je bilo 80% muškaraca. Dijaliznu skupinu je činilo 53 bolesnika, medijana životne dobi 57 (IQR: 46,5-67) godina, od čega je bilo 75,47% muškaraca. Bolesnici se nisu

razlikovali prema dobi i spolu (svi $P > 0,05$). Bolesnici su se razlikovali prema indeksu tjelesne mase čiji je medijan za dijaliznu skupinu bio normalan, a za nedijaliznu skupinu je pripadao prekomjernoj težini ($P = 0,036$). Medijan duljine bubrežne bolesti je iznosio 15 godina u obje skupine. Osnovna bubrežna bolest u nedijaliznoj skupini je bila policistična bolest bubrega (33,33%), zatim glomerulonefritisi (20%), hipertenzivna nefroangioskleroza (13,33%) te konačno dijabetička nefropatija i opstruktivna uropatija uslijed kamenaca u 6,67% bolesnika, dok u 20% uzrok nije bio poznat. U dijaliznoj skupini najčešći uzrok kronične bubrežne bolesti su bili glomerulonefritisi (35,85%), zatim policistična bolest bubrega (18,87%), dijabetička nefropatija (11,32%) i konačno arterijska hipertenzija i ostale bolesti uključujući vezikoureteralni refluks, tubulointersticijski nefritis ili opstruktivnu uropatiju u 7,55%, dok u 18,87% slučajeva nije bila poznata etiologija bubrežnog zatajenja.

Najčešći komorbiditet je bila arterijska hipertenzija, zastupljena u 100% bolesnika u nedijaliznoj skupini i gotovo 85% bolesnika u dijaliznoj skupini ($P = 0,185$). Prosječni arterijski tlak je u prvoj skupini iznosio 140/80 mmHg (IQR za sistolu 125-150 mmHg, IQR za dijastolu 76-90 mmHg), a u drugoj skupini 140/76 mmHg (IQR za sistolu 120-159 mmHg, IQR za dijastolu 70-86,5 mmHg). Nije bilo statistički značajne razlike u vrijednostima arterijskog tlaka između ispitivanih skupina ($P = 0,733$ za sistolu i $P = 0,203$ za dijastolu).

U Tablici 4 prikazani su laboratorijski nalazi obje skupine. Očekivano vrijednosti serumskog kreatinina, fosfata, PTH i kalija su bile više u dijaliznoj skupini (svi $P > 0,05$). Suprotno, nedijalizna skupina imala je viši medijan leukocita i vitamina D (svi $P < 0,05$).

Tablica 4. Prikaz laboratorijskih nalaza između dvije skupine

Parametar	Referentni interval	Nedijalizni bolesnici N=15	Dijalizni bolesnici N=53	P
Leukociti	3,4-9,7 x 10 ⁹ /L	8 (5,6-9,6)	5,8 (4,6-7,65)	0,014
Hemoglobin	138-175 g/L	116 (107-129)	113 (103,5-119,5)	0,164
MCV	83,0-97,2 fL	89,6 (86,3-92,6)	93,5 (90,1-97,45)	0,036
Trombociti	158-424 x 10 ⁹ /L	228 (159-347)	198 (163-259)	0,424
Ureja	2,8-8,3 mmol/L	22,3 (19,6-28,6)	25,1 (20,5-30,8)	0,510
Kreatinin	64-104 µmol/L	529 (495-627)	952 (795,5-1097)	<0,001
Kalij	3,9-5,1 mmol/L	4,70 (4,20-4,90)	5,50 (4,80-6,00)	<0,001
Kalcij	2,14-2,53 mmol/L	2,26 (2,16-2,30)	2,22 (2,14-2,34)	0,609
Fosfati	0,79-1,42 mmol/L	1,47 (1,29-1,69)	1,75 (1,44-2,18)	0,012
PTH	1,58-6,03 pmol/L	16,50 (10,90-37,20)	30,30 (14,35-53,20)	0,045
Vitamin D	>75 nmol/L	51,75 (36,35-80,38)	33,25 (21,78-46,3)	0,006
Vitamin B12	145 – 637 pmol/L	336,5 (247,5-520,75)	479 (326,25-634,75)	0,048
Folna kiselina	7,0 – 39,7 nmol/L	10,3 (8,3-27,4)	26 (10,35-54,3)	0,118
AST	11-38 U/L	16 (14-22)	15 (13-20)	0,402
ALT	12-48 U/L	16 (12-20)	15 (12-22)	0,994
GGT	11-55 U/L	20 (12-24)	15 (12-34)	0,801
Albumini	40,6-51,4 g/L	41,50 (39,10-46,00)	41,20 (38,40-43,10)	0,459
Željezo	11-32 µmol/L	12 (11-15)	12 (9,25-16,75)	0,751
UIBC	25-54 µmol/L	31 (28-38)	27 (22,25-34,5)	0,027
TIBC	16-45 µmol/L	45 (41-52)	40 (37-45,75)	0,014
Feritin	30-400 ng/mL	225 (147-319)	287 (122-461)	0,258
HbA1c	<6 %	7,1 (6,9-8,3)	6,2 (6-6,6)	0,038
CRP	<5 mg/L	1,70 (0,60-12,00)	2,10 (0,95-6,95)	0,743

Mann Whitney test

U Tablici 5 prikazani su lijekovi koje su ispitanici primjenjivali, a mogli bi imati utjecaj na probavni sustav. Nije zabilježena statistički značajna razlika između skupina ovisno o primjeni antiagregacijske, antikoagulantne ili imunosupresivne terapije (svi $P>0,05$). Od lijekova statistički značajna razlika ($P<0,01$) primjećena je kod primjene sode bikarbone koju je 11 nedijalizirani bolesnika (73,33%) koristio, dok je ona korištena u samo 3 dijalizna bolesnika (5,66%). Eritropoetinom je liječeno 36 dijaliznih bolesnika (67,92%) za razliku od nedijaliziranih u kojih je 4 bolesnika primalo eritropoetin (26,67%) uz statistički značajnu razliku između skupina ($P=0,007$).

Tablica 5. Lijekovi s mogućim utjecajem na sluznicu probavnog sustava

Lijekovi s mogućim utjecajem na probavni sustav	Nedijalizni bolesnici N=15	Dijalizni bolesnici N=53	<i>P</i>
Antikogulantna terapija	0 (0)	6 (11.32)	0.326
Antiagregacijska terapija	1 (6.67)	10 (18.87)	0.433
Imunosupresivna terapija	4 (26.67)	6 (11.32)	0.210
Inhibitori protonske pumpe	7 (46.67)	31 (58.49)	0.557
Soda bikarbona	11 (73.33)	3 (5.66)	<0.01
Eritropoetin	4 (26.67)	36 (67.92)	0.007

Fisherov egzaktni test

4.2. Usporedba nalaza ezofagogastroduodenoskopije

Od ukupno 68 bolesnika, u njih 53 (77,94%) prilikom ezofagogastroduodenoskopije uočena je promijenjena sluznica gornjeg dijela probavnog sustava, to jest u 11 (73,33%) bolesnika u nedijaliznoj skupini i 42 (79,25%) bolesnika u dijaliznoj skupini kao što je prikazano u Tablici 6. Nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti promjena sluznice probavnog sustava između ispitivanih skupina ovisno nadomješta li se bubrežna funkcija dijalizom ili ne ($P=0,949$, Fisherov egzaktni test). *Helicobacter pylori* infekcija testirana je u 25 bolesnika, od čega je pozitivni nalaz zabilježen u dva bolesnika u dijaliznoj skupini. Najčešći nalazi prilikom ezofagogastroduodenoskopije u nedijaliznoj skupini su bili gastritis (53,33%), duodenalne erozije/duodenitis (46,67%) i GERB (33,33%). U dijaliznoj skupini najčešći nalazi su bili gastritis (60,38%), GERB (35,85%) i duodenalne erozije/duodenitis (33,96%). Nije bilo statistički značajne razlike između ispitivanih skupina prema makroskopskim promjenama sluznice gornjeg dijela probavnog sustava (svi $P>0,05$). Ulkus želuca nije opisan u niti jednog bolesnika, dok je ulkus duodenuma opisan u jednog bolesnika u dijaliznoj skupini. Rezultati su prikazani u Tablici 6.

Tablica 6. Udio bolesnika (%) s promijenjenom sluznicom gornjeg dijela probavnog sustava u bolesnika s terminalnim stadijem kronične bubrežne bolesti

	Nedijalizni bolesnici N = 15	Dijalizni bolesnici N = 53	P
Helicobacter pylori infekcija	0 (0)	2 (3,77)	1
GERB	5 (33,33)	19 (35,85)	1
Hijatalna hernija	6 (40)	15 (28,30)	0,528
NEULKUSNE LEZIJE			
Gastritis	8 (53,33)	32 (60,38)	0,768
Erozivni gastritis	2 (13,33)	11 (20,75)	0,717
Ezofagitis	1 (6,67)	12 (22,64)	0,269
Duodenalne erozije/duodenitis	7 (46,67)	18 (33,96)	0,381
Varikoziteti jednjaka	0 (0)	1 (1,89)	1
ULKUSNE LEZIJE			
Ulkus želuca	0 (0)	0 (0)	1
Ulkus duodenuma	0 (0)	1 (1,89)	1

Fisherov egzaktni test

4.3. Analiza patohistoloških promjena sluznice gornjeg dijela probavnog sustava

Tijekom EGDS u 19 bolesnika uzeti su uzorci za patohistološku analizu sluznice probavnog sustava. Patološke promjene sluznice gornjeg dijela probavnog sustava u bolesnika s terminalnim stadijem kronične bubrežne bolesti kojima je uzeta biopsija prilikom ezogafogastroduodenoskopije prikazana je u Tablici 7. Prema učestalosti patoloških promjena

nije bilo značajne razlike između nedijalizne i dijalizne skupine ($P=0,274$, Fisherov egzakti test). U nedijaliznoj skupini patohistološki nalaz je bio uredan u 2 (40%) bolesnika, a patološki u 3 (60%) bolesnika. U dijaliznoj skupini nalaz je bio uredan u 4 (28,57%), a patološki u 10 (71,43%) bolesnika. Najučestalija promjena u obje skupine je bila kronični gastritis, bez statistički značajne razlike između dvije ispitivane skupine ($P=1$). Intestinalna metaplazija/displazija nije pronađena u nedijaliziranih bolesnika dok je u dijaliziranih prisutna u 4 (28,57%) bolesnika. Barrettov jednjak je prisutan u jednog nedijaliziranog (20%) i jednog (7,14%) dijaliziranog bolesnika.

Tablica 7. Prikaz patoloških promjena sluznice gornjeg dijela probavnog sustava u bolesnika s terminalnim stadijem kronične bubrežne bolesti kojima je uzeta biopsija prilikom ezogafogastroduodenoskopije, N(%)

	Nedijalizni bolesnici N=5	Dijalizni bolesnici N=14	<i>P</i>
Uredan	2 (40)	4 (28,57)	0,607
Kronični gastritis	2 (40)	8 (57,14)	1
Akutni gastritis	1 (20)	0 (0)	0,221
Atrofični gastritis	0 (0)	0 (0)	1
Adenom/polip	0 (0)	0 (0)	1
Intestinalna metaplazija/displazija	0 (0)	4 (28,57)	0,569
Barrettov jednjak	1 (20)	1 (7,14)	0,395

Fisherov egzakti test

5. RASPRAVA

Učestalost patoloških promjena sluznice gornjeg dijela probavnog sustava čak i u asimptomatskih bolesnika s terminalnim stadijem kronične bubrežne bolesti je visoka. U našem istraživanju nismo dokazali značajnu razliku u makroskopskom, kao ni u mikroskopskom nalazu endoskopije gornjeg probavnog sustava u tih bolesnika ovisno o modalitetu liječenja.

Podaci iz literature navode da se lezije gornjeg dijela probavnog sustava pojavljuju u 80% bolesnika s uznapredovalom kroničnom bubrežnom bolesti, a liječe se dijalizom (79). Usta i suradnici su uspoređivali učestalost promjena sluznice gornjeg dijela probavnog sustava u bolesnika sa terminalnim stadijem KBB ovisno o tome jesu li liječeni hemodijalizom ili peritonejskom dijalizom. Učestalost GERB-a bila je viša u bolesnika koji su bili na peritonejskoj dijalizi u odnosu na one liječene hemodijalizom (45,2% naspram 36,4%, $P=0,52$), ali ta razlika nije dosegla statističku značajnost što vrijedi i za ostale lezije sluznice gornjeg dijela probavnog sustava (75). Naše istraživanje također nije pronašlo statistički značajnu razliku, dok su Dong i suradnici uočili veću prevalenciju GERB-a u bolesnika na peritonejskoj dijalizi u odnosu na hemodijalizu sa statistički značajnom razlikom (32,1% prema 24,2%, $P < 0,05$) (80). Kao moguće uzroke povećane prevalencije kod peritonejske dijalize navode povećanje intraabdominalnog tlaka zbog punjenja trbušne šupljine dijalizatom te snižavanje tlaka ezofagealnog sfinktera. Nadalje, dijalizat može imati metaboličku ulogu te dovodi do odgođenog pražnjenja želuca.

Bolesnici s KBB mogu imati veći rizik od oštećenja sluznice u usporedbi s osobama s normalnom bubrežnom funkcijom zbog sustavnog i/ili lokalnog poremećaja cirkulacije, hipergastrinemije, visoke razine amonijaka te uremije (81). Patogeneza gastrointestinalnih lezija u uremijskih bolesnika ostaje nerazjašnjena. Gastrin u serumu obično je povišen u bolesnika sa KBB, budući da se eliminira preko bubrega. Međutim, serumska razina gastrina kod zatajenja bubrega je obrnuto proporcionalna sa želučanom kiselošću, što ukazuje da povišene koncentracija gastrina mogu predstavljati odgovor na hipoklorhidriju, a ne biti uzrok gastroduodenalne lezije. Infekcija *H. pylori* može dodatno pridonijeti razvoju hipergastrinemije u bolesnika s uremijom smanjenjem koncentracije somatostatina (82, 83). Istraživanje o prevalenciji *H. pylori* u različitim stadijima zatajenja bubrega Jasperseneta i suradnika pokazalo je nižu prevalenciju *H. pylori* infekcije u bubrežnoj disfunkciji i zaključili su da uremija može zaštititi bolesnike od *H. pylori* infekcije (84). U našem istraživanju infekcija *H. pylori* je bila zastupljena u dva bolesnika u dijaliznoj skupini od ukupno 25 testiranih što bi moglo govoriti u prilog zaštitnom učinku uremije od infekcije *H. pylori*.

Pojava gastrointestinalnih lezija poput ulceracija u bolesnika sa uremijom odavno je prepoznata. Bolesnici s KBB imaju veću prevalenciju peptičkog ulkusa (14%) nego u općoj populaciji (85). Mnogi čimbenici povezani su s patogeneзом peptičkog ulkusa u bolesnika s KBB, uključujući smanjenje prostaglandina u sluznici, visoku učestalost hipersekrecije kiseline, psihološki stres i infekciju H. pylori. Rezultati naše studije su opisali samo jedan ulkus koji je bio lokaliziran u duodenumu.

Prethodne studije su pokazale veću prevalenciju gastritisa u bolesnika s KBB-om. Pretpostavljeni mehanizmi uključuju abnormalnosti elektrolita, uremiju i neravnotežu hormona koji utječu na stabilnost želučane sluznice, a time i na sposobnost da se zaštiti od oštećenja kiselinom, dok je u animalnim modelima otkrivena značajno smanjena debljina želučane sluzi u modelu štakora s bubrežnim zatajenjem, čineći barijeru želučane sluznice osjetljivijom na ozljede kiselinom. Uz to, uočena je i korelacija između koncentracije uremije i poremećaja tijesnih spojeva želučanog epitela, što je rezultiralo znakovima gastritisa (86, 87). Gastritis se opisuje kao najčešća patološka promjena sluznice u bolesnika sa KBB što je dokazano i u našoj studiji s prevalencijom od 57,14% u dijaliziranih i 40% u nedijaliziranih bolesnika.

GERB je čest poremećaj gornjeg gastrointestinalnog trakta u bolesnika s KBB-om. Pretpostavlja se da uremija i abnormalnost elektrolita imaju učinak na funkciju jednjaka, uz to primjećeno je da bolesnici sa G5 stadijem KBB kojima je potrebna hemodijaliza obično imaju povećan tlak u mirovanju donjeg ezofagealnog sfinktera kao i kraće vrijeme opuštanja. Kawaguchi i suradnici izvijestili su da je prevalencija GERB-a u osoba s KBB kojima je potrebna hemodijaliza u Japanu značajno veća nego u općoj japanskoj populaciji (24,2% prema 16,3%) (88). U drugoj studiji koju je provela ista skupina istraživača u Japanu, u 156 bolesnika s kasnim stadijem kronične bubrežne bolesti koji su podvrgnuti endoskopskom pregledu, prevalencija GERB-a bila je 34%, a prevalencija je bila mnogo veća u bolesnika kojima je bila potrebna hemodijaliza (50%) (89). Ova studija je također pokazala povećanu prevalenciju (35%) u odnosu na opću populaciju dok je razlika između nedijaliziranih i dijaliziranih bolesnika približno 2% u korist dijaliziranih bolesnika.

Neke studije pokazuju veću učestalost hijatalne hernija u bolesnika na dijalizi. Potencijalni uzroci uključuju pothranjenost, a s time i neispravnu sintezu kolagena, te promijenjen tonus mišića (90). U našem istraživanju veću učestalost hijatalne hernije su imali nedijalizirani bolesnici (40%) u odnosu na dijalizirane (28,3%). Zanimljivo, unatoč visokom učestalost hijatalne hernije ezofagitis je bio manje zastupljen, mogući uzrok tome je korištenje

sode bikarbone koja je u nedijaliznih bolesnika primjenjivana u 73,33% u odnosu na dijalizirane sa 5,66%. Protektivni učinak sode bikarbone uočen je u zaštiti oštećenja sluznice kod primjene aspirina. Vjeruje se da mehanizam na kojem se temelji protektivni učinak je u povećavanju pH vrijednosti. Aspirin je kiselina s konstantom disocijacije (pKa) od 3,5, a kod pH vrijednosti znatno iznad ovog pH aspirin se nalazi u obliku koji je slabo lipofilan i kao takav mu je onemogućen ulazak u površinske epitelne stanice želuca, a time i oštećenje stanica. Nadalje, kada aspirin ulazi u stanicu sluznice količina nastale štete je proporcionalna količini prisutnih slobodnih H⁺ iona. Soda bikarbona, održavajući povišen Ph, smanjuje količinu slobodnih H⁺ iona, a time i štetni utjecaj (91).

Poznato je da želučana intestinalna metaplazija prethodi displaziji u kaskadi prekanceroznih želučanih lezija. Od 14 bolesnika na dijalizi u našem istraživanju 4 bolesnika su imali intestinalnu metaplaziju/displaziju, što ukazuje na veću potrebu za praćenjem pojedinaca s KBB-om korištenjem gornje endoskopije za otkrivanje ranih slučajeva karcinoma želuca, osobito kada su prisutni drugi predisponirajući čimbenici. Prethodna istraživanja ukazala su na povećanu učestalost polipa u bolesnika s KBB. Potencijalni mehanizam nastanka uključuje disregulaciju reaktivnih kisikovih radikala u bolesnika s KBB te oksidativno oštećenje stanične DNA što dovodi do povećanih stopa mutacija i neregulirane replikacije (92). Naša studija nije pronašla povećanu incidenciju polipa.

U ovom istraživanju nalazimo i na nekoliko nedostataka. Prvi od njih je nedovoljno velik uzorak. Savjetujemo da u budućnosti provedu veće kohortne studije kojima bi se ispitala učestalost, ali i uzročno posljedični čimbenici koji pridonose nastanku patoloških promjena sluznice probavnog sustava. Nadalje, čimbenici rizika za nastanak bolesti gastrointestinalnog sustava kao što su pušenje, šećerna bolest i zlouporaba alkohola uzeti su iz baze podataka, ali nije utvrđen vremenski okvir za te čimbenike rizika. U razmatranju kronične bubrežne bolesti važno je uvažiti činjenicu da se ne radi o bolesti jednog organa ili organskog sustava, već o bolesti s komplikacijama na čitav organizam, pa je sukladno tomu i analiza dobivenih podataka značajno složenija. Ipak, usprkos ograničenjima zamijećena je povećana učestalost gastrointestinalnih lezija u bolesnika s KBB što predstavlja važno saznanje za kliničara koji u svom svakodnevnom radu liječi ovu skupinu bolesnika radi potrebe ranog otkrivanja potencijalno premalignih lezija, plana liječenja i zbrinjavanja bolesnika kroz multidisciplinarni tim, uključujući i bolesnike u kojih EGDS nije obavezni dijagnostički protokol.

6. ZAKLJUČCI

1. Bolesnici s kroničnom bubrežnom bolesti imaju povećani rizik od nastanka gastrointestinalnih lezija usprkos odsustvu simptoma.
2. U bolesnika s terminalnim stadijem bubrežne bolesti ovisno o modalitetu liječenja nije uočena statistički značajna razlika u prevalenciji gastrointestinalnih promjena.
3. Ezofagogastroduodenoskopijom je uočeno da je gastropatija najčešća makroskopska promjena sluznice u obje skupine.
4. Kronični gastritis je najčešći patohistološki nalaz sluznice u obje skupine.
5. Muškarci češće imaju gastritis u odnosu na žene.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Ammirati AL. Chronic Kidney Disease. *Rev Assoc Med Bras.* 2020;66:s03–s09.
2. Charles C, Ferris AH. Chronic Kidney Disease. *Prim Care.* 2020;47:585–95.
3. Stevens PE, Levin A. Kidney disease: improving global outcomes chronic kidney disease guideline development work group members. evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2013;158:825–30.
4. Atkinson MA, Warady BA. Anemia in chronic kidney disease. *Pediatr nephrol.* 2018;33:227–38.
5. Bargman JM, Skorecki K. Chronic Kidney disease. U: Fauci AS, Kasper DL, urednici. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 20. izdanje. New York: McGraw–Hill; 2012. str. 2308–22.
6. Lv JC, Zhang LX. Prevalence and disease burden of chronic kidney disease. *Adv exp med biol.* 2019;1165:3–15.
7. Mende CW. Chronic kidney disease and sglt2 inhibitors: a review of the evolving treatment landscape. *Adv ther.* 2022;39:148–64.
8. Chaudhuri A, Ghanim H, Arora P. Improving the residual risk of renal and cardiovascular outcomes in diabetic kidney disease: a review of pathophysiology, mechanisms, and evidence from recent trials. *Diabetes obes metab.* 2022;24:365–76.
9. Hamrahian SM, Falkner B. Hypertension in Chronic Kidney Disease. 2017;956:307–25.
10. Bidani AK, Griffin KA, Williamson G, Bidani AK, Griffin KA, Williamson G i sur. Protective importance of the myogenic response in the renal circulation. *Hypertension.* 2009;54:393–8.
11. Mennuni S, Rubattu S, Pierelli G, Tocci G, Fofi C, Volpe M. Hypertension and kidneys: unraveling complex molecular mechanisms underlying hypertensive renal damage. *J Hum Hypertens.* 2014;28:74–9.
12. Jankowski J, Floege J, Fliser D, Böhm M, Marx N. Cardiovascular disease in chronic kidney disease: pathophysiological insights and therapeutic options. *Circulation.* 2021;143:1157–72.
13. Lewis JB, Neilson EG. Glomerular diseases. U: Fauci AS, Kasper DL, urednici. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 20. izdanje. New York: McGraw–Hill; 2012. str. 2132–50.

14. Bergmann C, Guay–Woodford LM, Harris PC, Horie S, Peters DJM, Torres VE. Polycystic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:50.
15. Khan UA, Garg AX, Parikh CR, Coca SG. Prevention of chronic kidney disease and subsequent effect on mortality: a systematic review and meta–analysis. *PLoS One*. 2013;8:e71784.
16. Bertram JF, Douglas–Denton RN, Diouf B, Hughson MD, Hoy WE. Human nephron number: implications for health and disease. *Pediatr Nephrol*. 2011;26:1529–33.
17. Ruggenti P, Cravedi P, Remuzzi G. Mechanisms and treatment of CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23:1917–28.
18. Laouari D, Burtin M, Phelep A, Martino C, Pillebout E, Montague X i sur. TGF–alpha mediates genetic susceptibility to chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22:327–35.
19. Grégoire F. Glomerular metabolic changes in compensatory renal hypertrophy. *Arch Int Physiol Biochim*. 1975;83:659–65.
20. Romagnani P, Remuzzi G, Glassock R, Levin A, Jager KJ, Tonelli M i sur. Chronic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:e17088.
21. Chikotas N, Gunderman A, Oman T. Uremic syndrome and end–stage renal disease: physical manifestations and beyond. *J Am Acad Nurse Pract*. 2006;18:195–202.
22. Boccardo P, Remuzzi G, Galbusera M. Platelet dysfunction in renal failure. *Seminars thrombosis hemostasis*. 2004;30:579–89.
23. Adamczak M, Surma S. Metabolic acidosis in patients with ckd: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Kidney dis (Basel)*. 2021;7:452–67.
24. Raphael KL. Metabolic acidosis in CKD: core curriculum 2019. *Am J kidney dis*. 2019;74:263–75.
25. Adamczak M, Masajtis–Zagajewska A, Mazanowska O, Madziarska K, Stompór T, Więcek A. Diagnosis and treatment of metabolic acidosis in patients with chronic kidney disease: position statement of the working group of the Polish Society of Nephrology. *Kidney Blood Press Res*. 2018;43:959–69.
26. Cannata–Andía JB, Martín–Carro B, Martín–Vírgala J, Rodríguez–Carrio J, Bande–Fernández JJ, Alonso–Montes C i sur. Chronic kidney disease–mineral and bone disorders: pathogenesis and management. *Calcif tissue int*. 2021;108:410–22.

27. Reiss AB, Miyawaki N, Moon J, Kasselmann LJ, Voloshyna I, D'Avino i sur. CKD, arterial calcification, atherosclerosis and bone health: Inter-relationships and controversies. *Atherosclerosis*. 2018;278:49–59.
28. Seabra VF, Balk EM, Liangos O, Sosa MA, Cendoroglo M, Jaber BL. Timing of renal replacement therapy initiation in acute renal failure: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2008;52:272–84.
29. Meyer TW, Hostetter TH. Uremia. *N Engl J Med*. 2007;357:1316–25.
30. Chan CT, Blankestijn PJ, Dember LM, Gallieni M, Harris DCH, Lok CE i sur. Conference participants. Dialysis initiation, modality choice, access, and prescription: conclusions from a kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) controversies conference. *Kidney int*. 2019;96:37–47.
31. Elliott DA. Hemodialysis. *Clinical techniques in small animal practice*. 2000;15:136–148.
32. Blowey DL, Alon US. Dialysis principles for primary health-care providers. *clinical pediatrics*, 2005;44:19–27.
33. Claire-Del Granado R, Clark WR. Continuous renal replacement therapy principles. *Semin dial*. 2021;34:398–405.
34. Hemodialysis[Internet]. niddk.nih.
35. Lok CE, Moist L. KDOQI 2019 vascular access guidelines: What is new? *Adv chronic kidney dis* 2020;27:171–6.
36. Paulson WD, Moist L, Lok CE. Vascular access surveillance: An ongoing controversy. *Kidney int*. 2012;81:132–42.
37. Wang Y, Sun X. Reevaluation of lock solutions for central venous catheters in hemodialysis: a narrative review. *Ren fail*. 2022;44:1501–18.
38. Schwanke A, Danski MTR, Pontes L, Kusma SZ, Lind J. Central venous catheter for hemodialysis: incidence of infection and risk factors. *Revista Brasileira de enfermagem*. 2018;71:1115–21.
39. Gokal R, Mallick NP. Peritoneal dialysis. *Lancet*. 1999 6;353:823–8.
40. Sinnakirouchenan, R, Holley JL. Peritoneal dialysis versus hemodialysis: risks, benefits, and access issues. *advances in chronic kidney disease*, 2011;18: 428–32.
41. Eller K, Böhmig GA, Banas MC, Viklicky O. Editorial: advances in the diagnosis and treatment in kidney transplantation. *Front med*. 2022;9:967749.
42. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2014;63:871–80.

43. Ness-Jensen E, Hveem K, El-Serag H, Lagergren J. Lifestyle intervention in gastroesophageal reflux disease. *Clin gastroenterol hepatol.* 2016;14:175–82.
44. Russo MW, Wei JT, Thiny MT, Gangarosa LM, Brown A, Ringel Y i sur. Digestive and liver diseases statistics. *Gastroenterology.* 2004;126:1448–53.
45. Crafa P, Russo M, Miraglia C, Barchi A, Moccia F, Nouvenne A i sur. From Sidney to OLGA: an overview of atrophic gastritis. *Acta biomed.* 2018;89:93–99.
46. Kayaçetin S, Güreşçi S. What is gastritis? What is gastropathy? How is it classified? *Turk J gastroenterol.* 2014;25:233–47.
47. Sipponen P, Maaroos HI. Chronic gastritis. *Scand J gastroenterol.* 2015;50:657–67.
48. Correa P, Haenszel W, Cuello C, Tannenbaum S, Archer MA. A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet* 1975;2:58–60.
49. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA i sur. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int.* 2007;71:31-38.
50. Sipponen P, Price AB. The Sydney system for classification of gastritis 20 years ago. *J gastroenterol hepatol.* 2011;26:31–4.
51. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International workshop on the histopathology of gastritis. *Am J Surg Pathol.* 1996;20:1161–81.
52. Toyoshima O, Nishizawa T. Kyoto classification of gastritis: advances and future perspectives in endoscopic diagnosis of gastritis. *World J Gastroenterol.* 2022;28:6078–89.
53. Chia JK, Chia AY. Acute gastritis associated with enterovirus infection. *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134:16–7.
54. Sipponen P, Kekki M, Siurala M. The Sydney system: Epidemiology and natural history of chronic gastritis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 1991;6: 244–51.
55. Sipponen P. *Helicobacter pylori* gastritis—epidemiology. *J Gastroenterol.* 1997;32:273–7.
56. Shah SC, Piazuelo MB, Kuipers EJ, Li D. AGA clinical practice update on the diagnosis and management of atrophic gastritis: expert review. *Gastroenterology.* 2021;161:1325–32.

57. Centanni M, Marignani M, Gargano L, Corleto VD, Casini A, Delle Fave G i sur. Atrophic body gastritis in patients with autoimmune thyroid disease: an underdiagnosed association. *Arch Intern Med* 1999;159:1726–30.
58. Fiorucci S, Antonelli E, Morelli A. Mechanism of non-steroidal anti-inflammatory drug-gastropathy. *Dig. Liver Dis.* 2001;33:S35–S43.
59. Bezerra de Carvalho KS, Vasco RFV, Custodio MR, Jorgetti V, Moysés RMA, Elias RM. Chronic kidney disease is associated with low BMD at the hip but not at the spine. *Osteoporos Int.* 2019;30:1015–23.
60. Li G, Zhu L, Cao Z, Wang J, Zhou F, Wang X i sur. A new participant in the pathogenesis of alcoholic gastritis: pyroptosis. *Cell physiol biochem.* 2018;49:406–18.
61. Knodell RG, Garjian PL, Schreiber JB. Newer agents available for treatment of stress-related upper gastrointestinal tract mucosal damage. *Am J Med.* 1987;83:36–40.
62. Pennelli G, Grillo F, Galuppini F, Ingravallo G, Piloizzi E, Rugge M i sur. Gastritis: update on etiological features and histological practical approach. *Pathologica.* 2020;112:153–65.
63. Kayali S, Manfredi M, Gaiani F, Bianchi L, Bizzarri B, Leandro G i sur. *Helicobacter pylori*, transmission routes and recurrence of infection: state of the art. *Acta Biomed.* 2018;89:72–6.
64. Das S, Suarez G, Beswick EJ, Sierra JC, Graham DY, Reyes VE. Expression of B7-H1 on gastric epithelial cells: its potential role in regulating T cells during *Helicobacter pylori* infection. *J Immunol.* 2006;176:3000–9.
65. Coati I, Fassan M, Farinati F, Graham DY, Genta RM, Rugge M. Autoimmune gastritis: pathologist's viewpoint. *World J Gastroenterol.* 2015;21:12179–89.
66. Kulnigg-Dabsch S. Autoimmune gastritis. *Wien Med Wochenschr.* 2016;166:424–30.
67. Lenti MV, Rugge M, Lahner E, Miceli E, Toh BH, Genta RM i sur. Autoimmune gastritis. *Nature Reviews Disease Primers.* 2020;6:56.
68. Neumann WL, Coss E, Rugge M, Genta RM. Autoimmune atrophic gastritis—pathogenesis, pathology and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10:529–41.
69. Takeuchi C, Sato J, Yamamichi N, Kageyama-Yahara N, Sasaki A, Akahane T i sur. Marked intestinal trans-differentiation by autoimmune gastritis along with

- ectopic pancreatic and pulmonary trans-differentiation. *J Gastroenterol.* 2024;59:95–108.
70. Owen DR, Owen DA. Celiac disease and other causes of duodenitis. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142:35–43.
 71. Tytgat GN. The Sydney System: endoscopic division. Endoscopic appearances in gastritis/duodenitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 1991;6:223–34.
 72. Spiro HM. Duodenal ulcer. *J Clin Gastroenterol.* 1982;4:9–10.
 73. Tielemans MM, van Boekel GAJ, van Gelder T, Tjwa ET, Hilbrands LB. Immunosuppressive drugs and the gastrointestinal tract in renal transplant patients. *Transplant Rev.* 2019;33:55–63.
 74. Vaziri N, Yuan J, Nazertehrani S, Ni Z, Liu S. Chronic kidney disease causes disruption of gastric and small intestinal epithelial tight junction. *Am J Nephrol.* 2013;38:99–103.
 75. Usta M, Ersoy A, Ayar Y, Ocakoğlu G, Yuzbasioglu B, Erdem ED i sur. Comparison of endoscopic and pathological findings of the upper gastrointestinal tract in transplant candidate patients undergoing hemodialysis or peritoneal dialysis treatment: a review of literature. *BMC Nephrol.* 2020;21:444.
 76. Cheung J, Yu A, LaBossiere J, Zhu Q, Fedorak RN. Peptic ulcer bleeding outcomes adversely affected by end-stage renal disease. *Gastrointest Endosc.* 2010;71:44–9.
 77. Palmer BF, Henrich WL. Recent advances in the prevention and management of intradialytic hypotension. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:8–11.
 78. Kim M, Kim CS, Bae EH, Ma SK, Kim SW. Risk factors for peptic ulcer disease in patients with end-stage renal disease receiving dialysis. *Kidney Res Clin Pract.* 2019;38:81–89.
 79. Masuda T, Nagata D. Recent advances in the management of secondary hypertension: chronic kidney disease. *Hypertens Res.* 2020;43:869–75.
 80. Dong R, Guo ZY, Ding JR, Zhou YY, Wu H. Gastrointestinal symptoms: a comparison between patients undergoing peritoneal dialysis and hemodialysis. *World J Gastroenterol.* 2014;20:11370–5.
 81. Nakamura S, Sasaki O, Nakahama H, Inenaga T, Kawano Y. Clinical characteristics and survival in end-stage renal disease patients with arteriosclerosis obliterans. *Am J Nephrol.* 2002;22:422–28.
 82. Ravelli AM. Gastrointestinal function in chronic renal failure. *Pediatr Nephrol.* 1995;9:756–62.

83. Moss SF, Legon S, Bishop AE, Polak JM, Calam J. Effect of helicobacter pylori on gastric somatostatin in duodenal ulcer disease. *Lancet*. 1992;340:930–2.
84. Jaspersen D, Fassbinder W, Heinkele P, Kronsbein H, Schorr W, Raschka C i sur. Significantly lower prevalence of helicobacterpylori in uremic patients than in patients with normal renal function. *J Gastroenterol*. 1995;30:585–8.
85. Tseng GY, Lin HJ, Fang CT, Yang HB, Tseng GC, Wang PC i sur. Recurrence of peptic ulcer in uraemic and non–uraemic patients after helicobacter pylori eradication: a 2–year study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:925–33.
86. Quintero E, Kaunitz J, Nishizaki Y, De Giorgio R, Sternini C, Guth P.H. Uremia increases gastric mucosal permeability and acid back–diffusion injury in the rat. *Gastroenterology*. 1992;103:1762–68.
87. Vaziri ND, Yuan J, Nazertehrani S, Ni Z, Liu S. Chronic kidney disease causes disruption of gastric and small intestinal epithelial tight junction. *Am. J. Nephrol*. 2013;38:99–103.
88. Kawaguchi Y, Mine T, Kawana I, Yasuzaki H, Kokuho T, Toya Y i sur. Gastroesophageal reflux disease in hemodialysis patients. *Tokai J. Exp. Clin. Med*. 2009;34:48–52.
89. Kawaguchi Y, Mine T, Kawana I, Yasuzaki H, Kokuho T, Toya Y i sur. Gastroesophageal reflux disease in chronic renal failure patients: evaluation by endoscopic examination. *Tokai J. Exp. Clin. Med*. 2009;34:80–83.
90. Abu Farsakh NA, Roweily E, Rababaa M, Butchoun R. Evaluation of the upper gastrointestinal tract in uraemic patients undergoing haemodialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1996;11:847–50.
91. Bowen BK, Krause WJ, Ivey KJ. Effect of sodium bicarbonate on aspirin–induced damage and potential difference changes in human gastric mucosa. *BMJ*. 1997;2: 1052–55.
92. Paimela H, Tallgren LG, Stenman S, von Numers, H, Scheinin TM. Multiple duodenal polyps in uraemia: a little known clinical entity. *Gut*. 1984;25:259–63.

8. SAŽETAK

Svrha istraživanja: Svrha ovog istraživanja bila je ispitati utjecaj uremije na sluznicu gornjeg dijela gastrointestinalnog sustava

Ispitanici i postupci: U ovo presječno istraživanje uključeno je 68 ispitanika sa završnim stadijem kronične bubrežne bolesti koji se liječe na Zavodu za nefrologiju Kliničkog bolničkog centra u Splitu. Ispitanici su podijeljeni u dvije skupine ovisno o tome nadomješta li im se bubrežna funkcija dijalizom ili ne. Demografske karakteristike, komorbiditeti, nalazi ezofagogastroduodenoskopije i rezultati biopsije dobiveni su iz medicinske dokumentacije.

Rezultati: Ezofagogastroduodenoskopijom je primijećena promijenjena sluznica gornjeg dijela probavnog sustava u bolesnika na dijalizi s prevalencijom od 77,94%, dok je u bolesnika u nedijaliznoj skupini učestalost bila 79,25%. Nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti promjena sluznice probavnog sustava između ispitivanih skupina ovisno nadomješta li se bubrežna funkcija dijalizom ili ne. Najčešći nalazi prilikom ezofagogastroduodenoskopije u nedijaliznoj skupini su bili gastritis (53,33%), duodenalne erozije/duodenitis (46,67%) i GERB (33,33%). U dijaliznoj skupini najčešći nalazi su bili gastritis (60,38%), GERB (35,85%) i duodenalne erozije/duodenitis (33,96%). Nije bilo statistički značajne razlike između ispitivanih skupina prema makroskopskim promjenama sluznice gornjeg dijela probavnog sustava (svi $P > 0,05$).

Zaključak: Patohistološke promjene sluznice gornjeg dijela probavnog sustava su prevalentne u bolesnika sa terminalnim (G5) stadijem kronične bubrežne te u ovom radu nisu ovisile o modalitetu liječenja bubrežne bolesti.

9. SUMMARY

Diploma thesis title: Analysis of pathological changes in the mucosa of the upper part of the digestive system in asymptomatic patients with terminal stage of chronic kidney disease

Objectives: The purpose of this research was to examine the influence of uremia on the mucosa of the upper part of the gastrointestinal system.

Subjects and methods: This cross-sectional study included 68 subjects with end-stage chronic kidney disease who are being treated at the Department of Nephrology of the University Hospital Split. The subjects were divided into two groups depending on whether their renal function was replaced by dialysis or not. Demographic characteristics, comorbidities, esophagogastroduodenoscopy findings, and biopsy results were obtained from medical records.

Results: Esophagogastroduodenoscopy showed a changed mucosa of the upper part of the digestive system in dialysis patients with a prevalence of 77.94%, while in patients in the non-dialysis group the prevalence was 79.25%. There was no statistically significant difference in the frequency of changes in the mucosa of the digestive system between the examined groups, depending on whether kidney function is replaced by dialysis or not. The most common findings during esophagogastroduodenoscopy in the non-dialysis group were gastritis (53.33%), duodenal erosions/duodenitis (46.67%) and GERD (33.33%). In the dialysis group, the most common findings were gastritis (60.38%), GERD (35.85%) and duodenal erosions/duodenitis (33.96%). There was no statistically significant difference between the examined groups according to macroscopic changes in the mucosa of the upper part of the digestive system (all $P > 0.05$).

Conclusion: Pathohistological changes in the mucosa of the upper part of the digestive system are prevalent in patients with terminal (G5) chronic kidney disease and in this study did not depend on the modality of treatment of kidney disease