

# Povezanost kliničkih i biokemijskih čimbenika s jetrenom tvrdoćom mjenom metodom dvodimenzionalne shear wave elastografije u stvarnom vremenu kod bolesnika na kroničnoj hemodijalizi

---

**Zjačić Puljiz, Danijela**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**2022**

*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:171:047119>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-04-19**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**DANIJELA ZJAČIĆ PULJIZ**

**POVEZANOST KLINIČKIH I BIOKEMIJSKIH ČIMBENIKA S  
JETRENOM TVRDOĆOM MJERENOM METODOM  
DVODIMENZIONALNE *SHEAR WAVE* ELASTOGRAFIJE U  
STVARNOM VREMENU KOD BOLESNIKA NA KRONIČNOJ  
HEMODIJALIZI**

**DOKTORSKA DISERTACIJA**

**Split, 2022.**

Ova doktorska disertacija izrađena je na Klinici za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Split pod mentorstvom prof.dr.sc. Željka Puljiza, dr.med.

*Za Marina i Miju*

## **Zahvala**

*Zahvaljujem mentoru prof.dr.sc. Željku Puljizu koji me svojim savjetima usmjeravao na putu mog znanstvenog i osobnog usavršavanja te nesebično prenosio znanje te bogato stručno i životno iskustvo.*

*Hvala kolegama liječnicima na konstruktivnim komentarima i sugestijama te djelatnicima Zavoda za nefrologiju i hemodijalizu na pomoći u organizaciji i izvođenju potrebnih mjerenja.*

*Zahvaljujem dragoj Marijani Golubić na statističkoj obradi podataka i korisnim savjetima.*

*Hvala prof. Ivani Babić na lektoriranju teksta doktorske disertacije.*

*Neizmjernu zahvalnost dugujem sestri Andreji, zatim Ladi i Marijanu te dragim prijateljima na podršci i riječima ohrabrenja tijekom dugog puta izrade ove disertacije, osobito u trenucima sumnje i malodušnosti.*

*Hvala mojim roditeljima, Jagodi i Nikši, na bezuvjetnoj ljubavi i bezrezervnoj podršci tijekom svih godina mog školovanja.*

*I za kraj, hvala mojim najdražima, suprugu Hrvoju i djeci Marinu i Miji, na ljubavi, neizmjernom strpljenju i razumijevanju te nepokolebljivoj vjeri u moj uspjeh.*

## Sadržaj

|       |                                                                    |    |
|-------|--------------------------------------------------------------------|----|
| 1     | POPIS POKRATA .....                                                | 6  |
| 2     | UVOD.....                                                          | 9  |
| 2.1   | Anatomija i fiziologija bubrega.....                               | 9  |
| 2.2   | Kronična bubrežna bolest.....                                      | 11 |
| 2.2.1 | Definicija kronične bubrežne bolesti (KBB) .....                   | 11 |
| 2.2.2 | Epidemiologija.....                                                | 13 |
| 2.2.3 | Patofiziologija i rizični čimbenici .....                          | 13 |
| 2.2.4 | Kliničke manifestacije .....                                       | 14 |
| 2.2.5 | Dijagnoza, probir i liječenje.....                                 | 15 |
| 2.2.6 | Terminalna bubrežna bolest i komplikacije.....                     | 17 |
| 2.2.7 | Liječenje.....                                                     | 21 |
| 2.2.8 | Indikacije za započinjanje nadomještanja bubrežne funkcije .....   | 23 |
| 2.3   | Hemodijaliza .....                                                 | 24 |
| 2.3.1 | Osnovni principi.....                                              | 24 |
| 2.3.2 | Temeljne obilježja membrane, dijalizatora i vode za dijalizu ..... | 26 |
| 2.3.3 | Sastavnice aparata za hemodijalizu .....                           | 27 |
| 2.3.4 | Vaskularni pristupi.....                                           | 27 |
| 2.3.5 | Doza hemodijalize .....                                            | 28 |
| 2.4   | Anatomija i fiziologija jetre .....                                | 29 |
| 2.5   | Kronična jetrena bolest.....                                       | 31 |
| 2.5.1 | Definicija i etiologija .....                                      | 31 |
| 2.5.2 | Epidemiologija.....                                                | 32 |
| 2.5.3 | Klinička slika .....                                               | 33 |
| 2.5.4 | Liječenje.....                                                     | 34 |
| 2.6   | Elastografske metode i RT 2D-SWE .....                             | 36 |
| 2.6.1 | Podjela i osnovni principi .....                                   | 36 |
| 2.6.2 | RT 2D-SWE.....                                                     | 37 |
| 2.7   | KBB i kronična jetrena bolest .....                                | 38 |
| 2.7.1 | Dosadašnje spoznaje .....                                          | 38 |
| 3     | CILJ I HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA.....                                  | 42 |
| 3.1   | Ciljevi istraživanja.....                                          | 42 |

|       |                                            |    |
|-------|--------------------------------------------|----|
| 3.2   | Hipoteze istraživanja .....                | 42 |
| 3.3   | Ustroj istraživanja .....                  | 43 |
| 3.4   | Ishod istraživanja.....                    | 43 |
| 4     | ISPITANICI I METODE ISTRAŽIVANJA .....     | 44 |
| 4.1   | Ispitanici .....                           | 44 |
| 4.2   | Organizacija istraživanja i postupci ..... | 44 |
| 4.3   | Statistički postupci .....                 | 46 |
| 4.3.1 | Procjena potrebne veličine uzorka .....    | 46 |
| 4.3.2 | Statistička obrada .....                   | 46 |
| 5     | ETIČKA NAČELA .....                        | 48 |
| 6     | REZULTATI .....                            | 49 |
| 7     | RASPRAVA.....                              | 60 |
| 8     | ZAKLJUČAK.....                             | 64 |
| 9     | LITERATURA .....                           | 65 |
| 10    | SAŽETAK .....                              | 75 |
| 11    | SUMMARY .....                              | 77 |
| 12    | ŽIVOTOPIS.....                             | 79 |

# 1 POPIS POKRATA

|         |                                                                                                               |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ACEi    | Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (engl. <i>Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor</i> )         |
| ACR     | Omjer albumina i kreatinina (engl. <i>Albumin Creatinine Ratio</i> )                                          |
| ADPKD   | Autosomna policistična bolest bubrega (engl. <i>Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease</i> )            |
| ALT     | Alanin transaminaza                                                                                           |
| aPTV    | Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme                                                                |
| ARB     | Blokatori angiotenzinskih receptora (eng. <i>Angiotensin Receptor Blockers</i> )                              |
| ARFI    | Elastografska metoda (engl. <i>Acoustic Radiation Force Impulse</i> )                                         |
| AST     | Aspartat transaminaza                                                                                         |
| AV      | Arterio venska                                                                                                |
| BMI     | Indeks tjelesene mase (engl. <i>Body Mass Index</i> )                                                         |
| Ca      | Kalcij                                                                                                        |
| CFU     | engl. <i>Colony Forming Unit</i>                                                                              |
| CKD     | Kronična bubrežna bolest (engl. <i>Chronic Kidney Disease</i> )                                               |
| CKD-EPI | Formula za procjenu glomerularne filtracije (engl. <i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i> ) |
| CRP     | C- reaktivni protein                                                                                          |
| CVD     | Kardiovaskularna bolest (engl. <i>Cardiovascular Disease</i> )                                                |
| CVK     | Centralni venski kateter                                                                                      |
| DNK     | Deoksiribonukleinska kiselina                                                                                 |
| DTPA    | Dietilentriamin pentaacetat                                                                                   |
| EFSUMB  | Europsko društvo za ultrazvuk (engl. <i>European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine</i> )     |
| EKG     | Elektrokardiogram                                                                                             |
| EPO     | Eritropoetin                                                                                                  |

|             |                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ESRD        | Terminalni stadij kronične bubrežne bolesti (engl. <i>End Stage Renal Disease</i> )                                                                                                                               |
| Fe          | Željezo                                                                                                                                                                                                           |
| FGF-21      | Faktor rasta fibroblasta 21 (engl. <i>Fibroblast Growth Factor 21</i> )                                                                                                                                           |
| FGF-23      | Faktor rasta fibroblasta 23 (engl. <i>Fibroblast Growth Factor 23</i> )                                                                                                                                           |
| FXR         | Farnesoid X receptor                                                                                                                                                                                              |
| GF          | Glomerularna filtracija                                                                                                                                                                                           |
| GGT         | Gama-glutamil transferaza                                                                                                                                                                                         |
| HD          | Hemodijaliza                                                                                                                                                                                                      |
| HDL         | Lipoprotein visoke gustoće (engl. <i>High Density Lipoprotein</i> )                                                                                                                                               |
| HLK         | Hipertrofija lijeve klijetke                                                                                                                                                                                      |
| IF $\gamma$ | Interferon gama                                                                                                                                                                                                   |
| IHD         | Intermitentna hemodijaliza                                                                                                                                                                                        |
| ISRNM       | Međunarodno društvo za nutriciju i metabolizam (engl. <i>The International Society of Renal Nutrition and Metabolism</i> )                                                                                        |
| KBB         | Kronična bubrežna bolest                                                                                                                                                                                          |
| KBC         | Klinički bolnički centar                                                                                                                                                                                          |
| KDIGO       | Globalna neprofitna organizacija koja izdaje važeće smjernice u bubrežnim bolestima (engl. <i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i> )                                                                      |
| KJB         | Kronična jetrena bolest                                                                                                                                                                                           |
| Kt/V        | Broj koji se koristi za kvantificiranje adekvatnosti liječenja hemodijalizom; predstavlja umnožak klirensa ureje (K) i duljine dijalize (t-vrijeme izraženo u minutama) dijeljeno svolumenom raspodjele ureje (V) |
| KUF         | Koeficijent ultrafiltracije                                                                                                                                                                                       |
| LDL         | Lipoprotein male gustoće (engl. <i>Low Density Lipoprotein</i> )                                                                                                                                                  |
| LMVH        | Nisko molekularni heparin (engl. <i>Low Molecular Weight Heparin</i> )                                                                                                                                            |
| LS          | Jetrena tvrdoća (engl. <i>Liver Stiffness</i> )                                                                                                                                                                   |
| MAP         | Srednji arterijski tlak (engl. <i>Mean Arterial Pressure</i> )                                                                                                                                                    |
| MBD         | Mineralno koštana bolest kostiju (engl. <i>Mineral Bone Disease</i> )                                                                                                                                             |
| MIA         | Pothranjenost, upala ateroskleroza (engl. <i>Malnutrition-Inflammation-Atherosclerosis</i> )                                                                                                                      |



|               |                                                                                                        |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NAFLD         | Nealkoholna masna bolest jetre (engl. <i>Non-alcoholic Fatty Liver Disease</i> )                       |
| NASH          | Nealkoholni steatohepatitis (engl. <i>Non-alcoholic Steatohepatitis</i> )                              |
| NF $\kappa$ B | Nuklearni faktor kappa B (engl. <i>Nuclear factor kappa B</i> )                                        |
| P             | Fosfor                                                                                                 |
| PAI 1         | Inhibitor plazminogen aktivatora -1 ( <i>Plasminogen activator inhibitor-1</i> )                       |
| PEW           | Proteinsko energetska pothranjenost (engl. <i>Protein Energy Wasting</i> )                             |
| PP            | Tlak pulsa (engl. <i>Pulse Pressure</i> )                                                              |
| PTH           | Paratiroidni hormon                                                                                    |
| PV            | Protrombinsko vrijeme                                                                                  |
| RT 2D SWE     | Elastografija posmičnih valova u stvarnom vremenu (engl. <i>Real-time 2D Shear Wave Elastography</i> ) |
| SAD           | Sjedinjene Američke Države                                                                             |
| SGLT2         | Kotransporter natrij glukoza 2 (engl. <i>Sodium-glucose Cotransporter-2</i> )                          |
| TG            | Trigliceridi                                                                                           |
| TGF $\beta$   | Transformirajući čimbenik rasta beta (engl. <i>Tumor Growth Factor Beta</i> )                          |
| TNF           | Faktor tumorske nekroze (engl. <i>Tumor Necrosis Factor</i> )                                          |
| TNF $\alpha$  | Faktor tumorske nekroze alfa (engl. <i>Tumor Necrosis Factor<math>\alpha</math></i> )                  |
| UF            | Ultrafiltracija                                                                                        |
| URR           | Omjer smanjenja ureje (engl. <i>Urea Reduction Ratio</i> )                                             |

## 2 UVOD

### 2.1 Anatomija i fiziologija bubrega

Bubreg je parni organ smješten retroperitonealno. Lijevi bubreg nalazi se u razini 2. i 3. lumbalnog kralješka te je u odnosu na desni bubreg, koji se nalazi neposredno ispod dijafragme, u nešto višem položaju. (1) Normalna je duljina bubrega od 10-12 cm, a težina oko 115-155 grama u žena i 125-179 grama u muškaraca. (2) S konkavne strane bubrega nalazi se bubrežni hilus koji sadrži bubrežnu arteriju, venu i ureter.

Bubreg se opskrbljuje krvlju putem bubrežne arterije koja se odvaja od abdominalne aorte, a krv iz bubrega odlazi bubrežnom venom. Ureterom, koji izlazi iz hilusa svakog bubrega, mokraća odlazi u mokraćni mjehur.

Sam bubreg obavijen je s dva sloja masnog tkiva, pararenalnim slojem koji je iznad bubrežne fascije i perirenalnim slojem koji je između bubrežne fascije i kapsule. Peritoneum čini prednju površinu bubrežne fascije, dok je stražnja fascija transversalis. (1)

Bubreg je građen od kore i srži, dok je funkcionalna i strukturalna jedinica bubrega nefron. U svakom bubregu nalazi se oko milijun nefrona. (1)

Funkcija bubrega filtriranje je krvi i odstranjivanje toksina, održavanje elektrolitske ravnoteže, volumena i acidobaznog statusa te proizvodnja hormona. (3)

Na rad bubrega otpada 20% srčanog minutnog volumena. Bubrežne arterije dijele se u segmentalne arterije, a potom u interlobarne i arkuatne te interlobularne koje ulaze u glomerularne aferentne arteriole. U klupku glomerularnih kapilara krv se filtrira da bi eferentnom arteriolom krv prešla u interlobularne, arkuatne i interlobarne vene te potom bubrežnom venom izlazi iz bubrega.

Histološki su dijelovi bubrega glomerul, koji sadrži podocyte, parijetalne stanice, proksimalni tubul, henleovu petlju, distalni i sabirni tubul, te stanice tubulointersticija. (4)

Bubreg je inerviran živčanim vlaknima koji putuju do segmenata Th10-Th11 i do odgovarajućeg dermatoma. (4)

Putem ogranaka nervusa vagusa bubreg dobiva i parasimpatičke podražaje, no njihova uloga još uvijek nije razjašnjena. (4)

## 2.2 Kronična bubrežna bolest

### 2.2.1 Definicija kronične bubrežne bolesti (KBB)

Kronična bubrežna bolest definira se kao oštećenje bubrežne funkcije u trajanju od najmanje tri mjeseca, neovisno o uzroku, a manifestira se padom glomerularne filtracije (GF) ispod  $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$  i/ili postojanjem markera bubrežne disfunkcije kao što je patološki sediment urina, albuminurija od najmanje 30 mg u 24 sata ili patološki nalaz slikovnih pretraga (npr. strukturalne abnormalnosti poput policističnih ili displastičnih bubrega). (3, 5-7)

U visoko i srednje razvijenim zemljama najčešći su uzroci KKB arterijska hipertenzija i šećerna bolest, dok je na trećem mjestu uzroka KBB glomerulska bolest. (5, 6, 8)

Ostali su uzroci debljina, renovaskularna bolest, bolesti tubulointersticija, a od nasljednih bolesti najčešća je autosomno dominantna policistična bubrežna bolest (engl. *Autosomal dominant polycystic kidney disease* -ADPKD) koja pogađa 12 milijuna ljudi i četvrti je uzrok bubrežnog zatajenja i terminalne bubrežne bolesti u svijetu. (9) U skupini muškaraca iznad 50 godina života čest je uzrok opstruktivna uropatija (u čijoj je podlozi hiperplazija prostate kao najčešći uzrok opstrukcije). (3) U manje razvijenim zemljama, osobito u Aziji i Africi, infekcije, kao i izloženost pesticidima i herbalnim noksama ističu se kao važan uzročnik KBB. (10)

Nadalje, genetski čimbenici, poput prisutnosti APOL1 gena ili anemija srpastih stanica uzročnici su KBB dominantno u području subsaharske Afrike. (11-15)

Najvažniji rizični čimbenici za razvoj KBB su šećerna bolest, arterijska hipertenzija, pretilost, metabolički sindrom, pušenje, dislipidemija, starija životna dob, muški spol, crna rasa, pozitivna obiteljska anamneza te niska porođajna masa. (16,17) Izloženost teškim metalima, nefrotoksičnim lijekovima, epizoda akutnog bubrežnog zatajenja, infekcije virusima (osobito hepatitisom B, C i HIV) i maligna bolest također su rizični čimbenici. (18)

Najbolji indikator bubrežne funkcije određivanje je glomerularne filtracije egzogenim markerima, kao što su DTPA, ioheksol, cistatin c ili korištenjem formule za procjenu glomerularne filtracije. (19-21) Glomerularna filtracija označava ukupnu količinu volumena koji se filtrira kroz

bubrege u jedinici vremena. (22, 23) Bubrežna funkcija procjenjuje se prema vrijednostima serumskog kreatinina, klirensu kreatinina, stupnju albuminurije i proteinurije. Važno je naglasiti kako razina serumskog kreatinina nije u potpunosti precizan pokazatelj bubrežne funkcije jer ovisi o rasi, dobi, spolu, mišićnoj masi, prehranbenim navikama i tubularnoj sekreciji kreatinina. (24, 25)

Prema KDIGO smjernicama za procjenu GF koristimo CKD-EPI formulu koja je modificirana prema spolu, dobi, kreatininu, i do nedavno i rasi, stoga su pripadnici crne rase redovito imali veću procjenu GF. (26) Naime, najnovije smjernice predlažu da se u modificiranoj CKD-EPI formuli za opću populaciju više ne koristi rasa u procjeni GF. (27)

Prema stupnju GF kroničnu bubrežnu bolest dijelimo u pet stadija (**Tablica 1.**). Posljednji stadij bubrežnog zatajenja zahtijeva nadomještanje funkcije bubrega transplatacijom ili dijalizom. S obzirom na stupanj albuminurije razlikujemo tri stadija: <30mg/g, 30-300 mg/g, >300 mg/g (A1-A3). (3)

U bolestima tubulointersticija albuminurija može biti odsutna, dok u glomerularnim bolestima obično prethodi padu GF. (28) Prisutnost albuminurije povezana je s povišenim rizikom progresije KBB te je nezavisni čimbenik rizika za smrt povezan s kardiovaskularnom bolešću. (6) Mikroalbuminurija povećava rizik od CVD za 57%, a za 65% povećava kardiovaskularni mortalitet. (29)

**Tablica 1.** Stadiji kronične bubrežne bolesti

| Stadij |                                                | GF (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ) |
|--------|------------------------------------------------|----------------------------------|
| 1.     | Bubrežno oštećenje uz normalnu ili povećanu GF | 90                               |
| 2.     | Bubrežno oštećenje uz blago smanjenu GF        | 60-89                            |
| 3.     | Umjereno smanjena GF                           | 30-59                            |
| 4.     | Ozbiljno smanjena GF                           | 15-30                            |
| 5.     | Terminalno zatajenje bubrega                   | <15                              |

### 2.2.2 Epidemiologija

KBB je važan javnozdravstveni problem. Prema Collinsu i *sur.*, godišnja incidencija KBB u SAD povećala se s približno 10000 bolesnika u 1973. na 703243 u 2015. godini te je, prema podacima, prevalencija KBB u svijetu oko 10-12% opće populacije, iako su prisutne razlike ovisno o geografskom položaju. (5, 30-32) KBB ima veću prevalenciju u manje razvijenim zemljama. (5)

KBB se zbog svojih nespecifičnih simptoma često prepozna tek u kasnijoj fazi bolesti. (33) U SAD, u općoj populaciji, prosječna stopa smanjenja GF godišnje je oko 1 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. (34) Oko 50% osoba treće životne dobi (stariji od 75 godina) ima jedan od stupnjeva kroničnog bubrežnog zatajenja. (35)

Svi stadiji KBB, uključujući i terminalno bubrežno zatajenje (engl. *End-stage renal disease*, ESRD), povezani su s povećanim i učestalim korištenjem zdravstvene zaštite, velikim troškovima liječenja i visokim pobolom i smrtnošću. (36)

### 2.2.3 Patofiziologija i rizični čimbenici

Patofiziološki, KBB je obilježena stvaranjem fibroze koja nastaje kao posljedica opetovane i kronične ozljede bubrega i neadekvatnog odgovora na bubrežnu ozljedu. (6, 37, 38) Glomeruloskleroza je potaknuta ozljedom i posljedičnom disfunkcijom endotela, kao i proliferacijom mezangijskih i glatkih mišićnih stanica i destrukcijom podocita. (38, 39) Naime, mikroupala glomerula nastaje kao posljedica aktivacije endotelnih stanica i inflamatornih stanica, u prvom redu makrofaga koje aktiviraju mezangijske stanice i potiču njihovu proliferaciju. TGFβ, TNF, IFγ stimuliraju preobrazbu mezangijskih stanica u nezrele oblike, tzv. mezangioblaste, koje potom proizvode ekstracelularni matriks te su odgovorni za posljedičnu mezangijsku ekspanziju. (6, 40)

Tubularna atrofija, intersticijska fibroza i posljedično ožiljkavanje usko su povezani s razinom GF i albuminurijom. (40) Naime, kao odgovor na prisustvo abnormalnih, tj. patoloških filtrata kao što je albumin, komplement i citokini, tubularne epitelne stanice proizvode i potiču na sintezu reaktivnih spojeva kisika (engl. *reactive oxygen species -ROS*) i kemokine te potiču stanje upale. Kako fibroza napreduje, tubularne stanice gube svoju sposobnost regeneracije i idu k apoptozi što dovodi do atrofije tubula i, u konačnici, nefunkcionalnog nefrona. (39, 41)

U ranoj fazi KBB intersticijske kapilare postaju pojačano propusne (kapilarni *leak* sindrom) što dovodi do toga da različiti proteini plazme koji inače nemogu doseći intersticij, sada potiču stanje upale u intersticiju i trigeriraju upalni odgovor. (38, 40) Kao posljedica disfunkcije intersticijskih kapilara javlja se hipoksija koja pogađa stanice koje su inače odgovorne za degradaciju kolagena u zdravim bubrezima. Stoga, u KBB dolazi do nakupljanja kolagena, proteoglikana, proteina bazalne membrane u intersticij i posljedične fibroze sa smanjenjem funkcije nefrona. (6, 42)

#### **2.2.4 Kliničke manifestacije**

Klinička slika početnih stupnjeva kronične bubrežne bolesti potpuno je nespecifična, ponekad se manifestira slabošću i gubitkom apetita. (6) U manjem broju slučajeva bolesnici se u ranoj fazi prezentiraju oligurijom ili anurijom, hematurijom ili pjenušavim urinom, nikturijom ili nespecifičnim lumbalnim bolovima. (5)

Budući da bubrezi imaju višestruku ulogu u regulaciji i nadziranju različitih funkcija, kao što su izlučivanje štetnih produkata metabolizma, zatim proizvodnja hormona i održavanje ravnoteže vode, elektrolita i acidobaznog statusa, pad GF sa sobom nosi različite kliničke manifestacije. (43)

U uznapredovalom stadiju bolesnici se prezentiraju uremičkim sindromom koji je posljedica nakupljanja uremičkih toksina koji pridonose upali, imunološkoj disfunkciji, disfunkciji trombocita i vaskularnoj bolesti. (44, 45)

Ovakvi se bolesnici prezentiraju općom slabošću praćenom gubitkom na tjelesnoj masi, uz mučninu, povraćanje, uremični zadah, često uz oliguriju/anuriju te edeme udova ili anasarku. (46) Poliurija i nikturija javljaju se kao posljedica tubularnog oštećenja i nemogućnosti koncentriranja urina. (6) Koža bolesnika blijeda je zbog anemije kronične bolesti, ponekad se na koži vidi uremičko inje ili se žale na svrbež kože. (2) Često, uz sve navedeno, imaju nereguliranu arterijsku hipertenziju. U slučaju hipervolemije mogu biti dispnoični s edemima udova. (6)

Neurološka simptomatologija posljedica je poremećaja perifernog i centralnog živčanog sustava. (47) Centralne promjene obilježene su kortikalnim i subkortikalnim lezijama. Kognitivni deficit, mioklonus, encefalopatija i epileptički napadaji posljedica su kortikalnih promjena. Subkortikalna encefalopatija nastaje kao posljedica difuznog oštećenja bijele tvari. (47) Često su prisutni grčevi, pogotovo noću, zatim tresavica, tetanija, halucinacije i konfuznost. (6)

Od hematoloških poremećaja prisutna je normocitna anemija, poremećaj koagulacije i sklonost krvarenju uslijed uremijom promijenjene funkcije trombocita. (2)

Imunološki je sustav kompromitiran te su oboljeli skloniji infekcijama. (48)

Od endokrinoloških poremećaja dominira manjak vitamina D i porast vrijednosti paratiroidnog hormona uz poremećaj metabolizma kalcija i fosfora u sklopu sekundarnog hiperparatireoidizma. (3) Za uznapredovale stupnjeve KBB karakteristična je inzulinska rezistencija, hiperinzulinizam, hiperprolaktinemija, poremećaj hipotalamičko-pituitarne-adrenalne osi te poremećaj tireoidnog hormona. (49)

### **2.2.5 Dijagnoza, probir i liječenje**

Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze, kliničkog pregleda, laboratorijskim pretragama, pretragama sedimenta urina te s pomoću slikovne dijagnostike. (3,6) Budući da oboljeli u ranoj fazi bolesti nemaju klinički specifične simptome, najčešće se KBB verificira slučajnim nalazom rutinske pretrage krvi i urina ili tek po razvijanju komplikacija KBB. (5)



Dokaz kroničnog bubrežnog oštećenja od ranije je poznata povišena vrijednost kreatinina, dok se u uznapredovaloj fazi KBB u nalazima prati anemija kronične bolesti te hiperfostatemija i povišen PTH u sklopu sekundarnog hiperparatireoidizma. (5, 50)

Slikovnom dijagnostikom, u prvom redu ultrasonografijom urotrakta, verificira se kod većine bolesnika morfološka promjena u vidu reducirane debljine parenhima i manji skvrčeni bubreg, dok se, ovisno o etiologiji bubrežnog zatajenja, razlikuje i nalaz sedimenta urina. (51)

Aktivni sediment s hijalnim i granuliranim cilindrima uz eritrocituriju, s ili bez proteinurije, upućuje na glomerulonefritis kao uzrok KBB. Leukociturija uz leukocitne cilindre s ili bez proteinurije upućuje na tubulointersticijski nefritis. (2) Kod sumnje na bolest glomerula perkutana iglena biopsija zlatni je dijagnostički standard. (52)

Kako je već ranije navedeno, KBB je u ranijim stadijima asimptomatska, stoga bi se trebale izvoditi rutinske kontrole kreatinina i procjene GFR te ACR radi što ranijeg dijagnosticiranja bolesti. (5) Takav je probir preporučen svim starijima od 60 godina te onima sa šećernom bolesti i arterijskom hipertenzijom. (53-55) Nadalje, probir je preporučljiv i osobama s prisutnim drugim čimbenicima rizika, kao i onima s autoimunim bolestima, bubrežnim kamencima, kod rekurentnih urinarnih infekcija, zatim osobama koji u kroničnoj terapiji uzimaju poznate nefrotoksine kao što su NSAID ili litij te onima s anamnestičkim podatkom o epizodi akutne bubrežne bolesti i pretilim bolesnicima. (18, 56)

Optimalno liječenje KBB uključuje redukciju kardiovaskularnog rizika, u prvom redu regulacijom arterijskog tlaka i kontrolom dislipidemije, zatim izbjegavanje potencijalnih nefrotoksina (npr. NSAID) i prilagodbu doze lijekova ovisno o procijenjenoj GF. (7) Također, u mjere liječenja spada i izbjegavanje komplikacija kao što su hiperkalemija, metabolička acidoza, hiperfostatemija, manjak vitamina D, sekundarni hiperparatireoidizam i anemija. (5)

## 2.2.6 Terminalna bubrežna bolest i komplikacije

Kao što je već ranije navedeno, o ESRD govorimo kada je GF manja od 15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>). Smanjenjem GF i propadanjem bubrežne funkcije dolazi do niza poremećaja i u drugim organskim sustavima. (7, 57)

Srčano-žilne bolesti visoko su prevalentne u bolesnika sa KBB te su ujedno i glavni uzrok smrtnosti. (58) Ishemijska srčana bolest javlja se u oko 40-50% bolesnika na kroničnoj hemodijalizi te je najčešće višezilna, često asimptomatska i bez tipičnih promjena u EKG. (59) Povećan rizik od srčano-žilnih bolesti u bolesnika s KBB posljedica je visoke pojavnosti tradicionalnih čimbenika rizika (hipertenzija, hiperlipidemija, šećerna bolest, starija životna dob), ali i netradicionalnih, tj. specifičnih za KBB kao što su anemija, MBD, albuminurija, oksidativni stres, stanje kronične upale, proteinsko energetska pothranjenost, prisutnost vaskularnih kalcifikacija, kao i stanje kronične hipervolemije. (50,58) Naime, KBB je obilježena stanjem kronične upale koje pridonosi remodeliranju i promjenama na krvnim žilama i miokardu što rezultira tipičnim promjenama u vidu ateroskleroze (zadebljanje intime) i arterioloskleroze (gubitak elastičnosti i povećanje krutosti krvne žile), zatim vaskularnih kalcifikacija intime i medije te hipertrofije lijevog ventrikula. (58, 59) Zbog opsežnih aterosklerotskih promjena ova skupina bolesnika ima 5-10 puta veći rizik za moždano-žilnu bolest, tranzitorne ishemijske atake i trajne neurološke deficite. (60, 61)

U višim stadijima KBB izrazito se povećava rizik od kardiovaskularnih neželjenih događaja pa je u 5. stadiju KBB 30 puta veći rizik u odnosu na zdrave ispitanike. (62) U bolesnika s KBB tipična je pojava hipertrofije lijeve klijetke (koncentrična, uzrokovana povećanom krutošću krvnih žila i hipertenzijom te ekscentrična, nastala kao posljedica volumnog opterećenja). U bolesnika na hemodijalizi HLK se javlja u oko 70% bolesnika. (50) Posljedice alteracija kardiovaskularnog sustava su, kao što je ranije navedeno, hipertrofija lijeve klijetke, ishemična bolest srca i periferna arterijska bolest. (59) Čimbenici koji pogoduju nastanku su visoka životna dob, hipervolemija, anemija, ali i aktivnost renin-angiotenzinskog sustava te prekomjena aktivnost simpatikusa. (63, 64)

Zatajenje srca u KBB javlja se kao posljedica volumnog i tlačnog opterećenja, kao i zbog s uremijom povezanih nehemodinamskih čimbenika. Najčešće se radi o sistoličkoj i dijastoličkoj disfunkciji. (59) Prema studijama, čak je do 37% bolesnika koji započinju s hemodijalizom imalo epizodu srčanog popuštanja. (65) Važnu ulogu ima i aktivacija renin-angiotenzinskog sustava, aktivacija simpatikusa te postojanje ranije navedenih čimbenika rizika.

Aritmije se često javljaju tijekom i neposredno nakon dijalize te daju važan obol povećanoj smrtnosti. (66) Fibrilacija atriya najčešći je poremećaj ritma. U etiologiji poremećaja ritma, važnu ulogu imaju anemija, kalcifikati na zaliscima, hipertrofija septuma, dilatacija lijevog atriya, elektrolitski disbalans te neadekvatna doza dijalize. (67)

Bolest srčanih zalistaka posljedica je nastanka i odlaganja kalcifikata u sklopu sekundarnog hiperparatiroidizma te je povezana s hiperfosfatemijom i hiperkalcemijom. (63)

Iznenadna srčana smrt pojavljuje se u skoro 25% bolesnika na hemodijalizi s godišnjom stopom oko 5.5%. (50)

S obzirom na sve navedeno, preživljavanje bolesnika na dijalizi dosta je kraće od preživljenja bolesnika s npr. karcinomom dojke, prostate ili debelog crijeva. (68)

Anemija je nezaobilazna komplikacija KBB koja se javlja već u 3. stadiju bolesti, a u terminalnoj fazi bubrežnog zatajenja oko 70-80% bolesnika ima anemiju kronične bubrežne bolesti. Radi se o normocitnoj normokromnoj i hipoproliferativnoj anemiji. (69) Anemija u KBB povezana je s lošijom kvalitetom života, povećanim kardiovaskularnim rizikom, povećanim brojem hospitalizacija, kognitivnim deficitom i povećanom smrtnošću. (70) Etiologija anemije vrlo je kompleksna. Inhibicija eritropoeze, zbog smanjenje proizvodnje eritropoetina koja je sve izraženija kako opada GF, uz nedostatak folata i vitamina B<sub>12</sub>, pridonosi razvoju anemije. (71) Također, hepcidinom posredovan manjak željeza, koji putem feroportina smanjuje apsorpciju željeza iz gastrointestinalnog sustava, kao i blokada željeza u retikuloendotelnom sustavu bitan su uzrok anemije. (71) Stoga, kod nemogućnosti apsorpcije željeza govorimo o apsolutnom, dok kod blokade u retikuloendotelnom sustavu govorimo o relativnom manjku željeza. (69, 71)

U etiologiji anemije kronične bubrežne bolesti važnu ulogu ima i uremijskim toksinima skraćen vijek eritrocita (otprilike 40-80 dana umjesto oko 120 dana u fiziološkim uvjetima) kojima je posljedica promjena na staničnim receptorima i signalnim putevima. Od ostalih čimbenika za

istaknuti je hipersplenizam i hemolizu. (69) Nadalje, gubitak krvi zbog opetovane laboratorijske dijagnostike, ali i gubitak krvi nakon hemodijaliznog postupka pridonose razvoju anemije. Posljedica anemije je sustavna vazodilatacija koja rezultira povećanim venskim priljevom u srce, posljedično povećanim volumnim i tlačnim opterećenjem što u konačnici dovodi do hipertrofije lijeve klijetke. (69) Sve navedeno pridonosi dodatnom povećanju rizika od srčano žilnih bolesti. Osim toga, anemija pridonosi smanjenju kognitivnih funkcija i libida, kao i povećanom riziku od infekcija. (50)

Koštano mineralna bolest sljedeća je važna komplikacija KBB. Radi se o sustavnom poremećaju metabolizma minerala i kosti koji je obilježen poremećajem metabolizma kalcija, fosfora, parathormona, vitamina D i FGF-23 i posljedičnim poremećajem mineralizacije i pregradnje kostiju te stvaranjem patoloških kalcifikacija krvnih žila i mekih tkiva. (50,72) Već u 3. stadiju KBB-a zapaža se smanjena sposobnost izlučivanja fosfata na razini proksimalnih tubula te posljedična hiperfosfatemija što izaziva porast FGF-23 i PTH. (73) Zbog smanjenja bubrežne funkcije i mase nefrona dolazi i do smanjene sinteze i pretvorbe vitamina D u aktivni oblik koji je odgovaran za resorpciju kalcija iz crijeva, bubrega i kosti. Posljedica je porast PTH i nastanak sekundarnog hiperparatiroidizma. (74) Posljedica sekundarnog hiperparatiroidizma, među ostalim, kalcificiranje je krvnih žila i mekih tkiva te koštana bolest s poremećajima koštane pregradnje. Vaskularne kalcifikacije pogoršava hiperfosfatemija i stanje kronične upale. (72)

Pothranjenost, tj. proteinsko-energetski gubitak (engl. *Protein Energy Wasting*-PEW) javlja se u 18-75% bolesnika na kroničnoj hemodijalizi te je važan netradicionalni čimbenik rizika i jedan od najsnažnijih prediktora smrtnosti u bolesnika sa KBB. (75) Definira se kao kontinuirani gubitak proteinske mase i energetskih rezervi koji nastaje kao posljedica kroničnog proupalnog stanja kao i zbog gubitka teka uslijed uremije. (76)

Oksidativni stres definiran je kao poremećaj oksidativne ravnoteže s pojačanim stvaranjem reaktivnih spojeva kisika (ROS) i reaktivnih dušičnih spojeva (RNS) što rezultira poremećajem signalnih putova i abnormalnom oksigenacijom lipida, proteina i DNK. (77) Kako je bubreg visoko aktivan metabolički organ, poremećaj oksidativne ravnoteže izrazito negativno djeluje na biološke procese. (78) U uznapredovaloj bubrežnoj bolesti oksidativni stres povezan je s hipertenzijom, upalom, aterosklerozom i anemijom. (77) Stanje pojačanog oksidativnog stresa u dijaliznih bolesnika, kao i metabolička acidoza te poremećaj signalnog puta inzulina sveukupno pridonose

ubrzavanju katabolizma. Za razliku od opće populacije, odnos BMI i rizika od srčano-žilnih bolesti obrnuto je proporcionalan. (50)

Poremećaj endokrinog sustava uključuje poremećaj glukoregulacije i inzulinsku rezistenciju. Naime, u fiziološkim uvjetima oko 20% endogene proizvodnje glukoze odvija se u bubrezima. Oko 25% inzulina uklanja se bubrezima, iako u etiologiji inzulinske rezistencije i hiperinzulinemije u uremičara važnu ulogu ima i povećana inzulinska sekrecija kao kompenzatorni mehanizam za smanjenu inzulinsku osjetljivost. (50) Smanjenjem GF ispod 15 ml/min značajno se smanjuje klirens inzulina što za posljedicu ima više vrijednosti inzulina natašte i niže vrijednosti glukoze. (50)

U bolesnika s KBB bilježe se povećane koncentracije hormona rasta zbog pojačanog lučenja i periferne rezistencije tkiva, kao i zbog smanjenog izlučivanja hormona bubrezima (na nivou proksimalnih tubula). (79) Smatra se kako smanjen kalorijski unos, ali i kronična metabolička acidoza pridonose perifernoj rezistenciji tkiva. (50)

Supklinička hipotireoza najčešći je poremećaj rada štitne žlijezde u bolesnika sa KBB. Snižen T3 i T4 uz normalan TSH najčešći je nalaz. (80) Kako GF pada, tako je supklinički hipotireoidizam sve izraženiji. (50)

Poremećaji probavnog sustava koji nastaju zbog promjena katabolizma regulatornih hormona i polipeptida, česte su u bolesnika sa uremijskim sindromom. (63) Najčešće su upalne promjene sluznice crijeva (ezofagitis, gastritis, divertikulitis), zatim ulkusna bolest te krvarenje, erozije i angiodisplazije. (81) Angiodisplazije crijeva mogu uzrokovati akutni ili kronični gubitak krvi te je najčešće riječ o multiplim lezijama koje opetovano krvare. (50, 82)

Povećana je učestalost akutnog pankreatitisa u odnosu na opću populaciju, koji dijelom nastaje zbog ateroskleroze, zatim kao posljedica sekundarnog hiperparatiroidizma, ali i zbog hiperlipidemije i eventualnog vaskulitisa, kao i zbog utjecaja lijekova (kortikosteroidi). (63, 83)

Crijevena ishemija u bolesnika na dijalizi najčešće nastaje kao kombinacija aterosklerotskih promjena na krvnim žilama crijeva i zbog prolongiranih hipotenzivnih epizoda tijekom dijaliznog postupka. (50)

Zbog poremećaja imunosnog sustava koji nastaju kao posljedica uremije, a i zbog većeg stupnja izloženosti mikroorganizmima vaskularnim pristupom, infekcije su češće u bolesnika na hemodijalizi te su drugi uzrok smrtnosti iza srčano-žilnih bolesti. (2)

U bolesnika na hemodijalizi pojavljuje se u oko 65% slučajeva senzomotorna uremijska polineuropatija koja nastaje djelovanjem više čimbenika, od kojih važnu ulogu ima kronična ishemija, ali i odlaganje beta 2 mikroglobulina. Radi se o segmentalnoj demijelinizaciji i aksonalnoj degeneraciji. (50, 63) Tipično se radi o distalnoj simetričnoj polineuropatiji koja najčešće zahvaća noge. Vjerojatno se razvija zbog odstranjenja tiamina tijekom hemodijalize. (50)

Dijalizna demencija javlja se kao komplikacija višegodišnjeg dijaliznog liječenja. Radi se o subakutnoj progresivnoj demenciji koja nastaje zbog izloženosti, tj. onečišćenja dijalizne vode aluminijem, a obilježena je spužvastim promjenama na kortikalnim slojevima mozga. (50, 84)

### **2.2.7 Liječenje**

Cilj je liječenja KBB usporiti propadanje bubrežne funkcije i reducirati rizične čimbenike. Smanjenjem bubrežne funkcije povećava se rizik od srčano-žilnih pobolijevanja i smrtnosti, stoga je cilj liječenja u prvom redu spriječiti kardiovaskularne neželjene događaje. (62) Prema preporukama, u starijih od 50 godina treba uvesti terapiju statinima uz optimalnu kontrolu arterijskog tlaka i prestanak pušenja. (85-87)

Liječenje arterijske hipertenzije u bolesnika sa KBB od iznimne je važnosti. Prema KDIGO smjernicama iz 2021. godine, osim naglašavanja važnosti standardiziranog mjerenja arterijskog tlaka, bitno je i ograničiti unos soli (unos natrija manji od 2 g, tj. manje od 90 mmol na dan, odnosno manje od 5 grama natrijevog klorida dnevno) te provođenje redovite tjelesne aktivnosti (150 minuta tjedno). (88) Ciljni arterijski tlak je <120 mmHg, uz naglašavanje važnosti dobivanja vrijednosti standardiziranim mjerenjem. Od medikamentozne terapije lijek izbora je ACE inhibitor ili ARB kod dijabetičara s ACR većim od 30 mg, kao i kod nedijabetičara s ACR većim od 300

mg. (5, 88, 89) Dvojna terapija ACEi i ARB izbjegava se zbog rizika od hiperkalemije i akutne bubrežne ozljede. (53, 89)

Prema KDIGO smjernicama za liječenje šećerne bolesti u KBB, optimalna kontrola glikemije od iznimne je važnosti. Vrijednost ciljnog HbA1c sada je individualizirana te iznosi od <6.5 do <8%, ovisno o drugim prisutnim rizičnim čimbenicima i komorbiditetima. (89) Osim promjene životnog stila, smanjenog unosa soli i prakticiranja tjelovježbe, u terapiju se u prvoj liniji uvode metformin i SGLT2 inhibitor kod GF >30 ml/min /1.73m<sup>2</sup>. (89)

Vrlo je važno na vrijeme dijagnosticirati i liječiti komplikacije kao što su metabolička acidoza, anemija i poremećaj mineralno koštanog metabolizma, kao i spriječiti razvoj PEW u svrhu što duljeg očuvanja bubrežne funkcije i kvalitete života.

Elektrolitski disbalans prisutan je u 3-11% bolesnika sa KBB. (90) Važno se pridržavati dijetetskog režima s prehranom koja je siromašna solju, kalijem i fosforom. (7, 91) Kod bolesnika s metaboličkom acidozom i s perzistentno niskom razinom bikarbonata (<22 mmol/l) uočeno je brže napredovanje KBB, stoga je preporučljivo uvođenje oralnih bikarbonata i poboljšanja nutritivnog statusa adekvatnom prehranom. (92-95)

Liječenje mineralno koštanog poremećaja obuhvaća regulaciju hiperfosfatemije, hipokalcemije, nadoknadu vitamina D, uzimanje vezača fosfata, dijetu siromašnom fosforom te adekvatan unos kalcija i suplementa vitamina D. (7, 91)

U 4. stadiju KBB važno je provesti pripremu i edukaciju bolesnika za nadomjesno bubrežno liječenje.

## 2.2.8 Indikacije za započinjanje nadomještanja bubrežne funkcije

Indikacija za nadomještanje bubrežne funkcije smanjenje je GF ispod 15 ml/min, iako je ta granica arbitrarna te je procjena o započinjanju dijaliznog liječenja individualizirana. (50) Studije nisu dokazale kako ranije započinjanje bubrežnog nadomjesnog liječenja ima utjecaj na preživljenje, već se prema općem stanju bolesnika i prema procijeni nefrologa, započinje s nadomjesnim liječenjem. (50)

Generalno, odluka o započinjanju liječenja dijalizom temelji se na stupnju GF i na prisutnim kliničkim simptomima. (96) Potrebno je razmotriti započinjanje bubrežnog nadomjesnog liječenja kod znakova i simptoma uremije poput mučnine, povraćanja, slabog apetita, metalnog okusa, zatim kod hiperkalemije, metaboličke acidoze ili ako je prisutna hipervolemija i edemi koji nemaju zadovoljavajući odgovor na konzervativnu terapiju. (7, 53)

Indikacije za hitno nadomještanje bubrežne funkcije su hipervolemija i plućni edem koji ne reagira na konzervativnu terapiju, hiperkalemija ( $K > 6$  mmol/l), metabolička acidoza ( $pH < 7.2$ ) te simptomatska uremija, uremijski perikarditis i encefalopatija. (5)

Metode nadomještanja bubrežne funkcije su hemodijaliza, peritonejska dijaliza i transplatacija bubrega.



## 2.3 Hemodijaliza

### 2.3.1 Osnovni principi

Hemodijaliza je postupak nadomještanja bubrežne funkcije kojom se vrši izmjena tvari između krvi i dijalizne otopine koje su međusobno odijeljene polupropusnom membranom. (97)

Osnovni su fizikalni principi izmjene tvari tijekom hemodijaliznog postupka difuzija, ultrafiltracija, konvekcija i adsorpcija. (97) No, na ukupno odstranjenje određene tvari, osim navedenih mehanizama, važan utjecaj ima i vrsta membrane, veličina pora, veličina tvari koje želimo odstraniti, kao i brzina protoka dijalizata i krvi te vrijednost transmembranskog tlaka. (50)

Cilj je postupka, osim nadomještanja tvari koji su u deficitu, uklanjanje uremijskih toksina. Uremijski toksini tvari su koje prema Kochu dijelimo na male molekule topive u vodi i one topive u lipidima, zatim srednje velike molekule i velike molekule. (98)

Tvari male molekularne mase manje su od 500 Daltona i tu skupinu spadaju svi elektroliti, kreatinin, kolesterol, vitamin A, B, D i K. (98)

U srednje velike molekule spadaju one veličine od 500 do 15000 Daltona. U navedenu skupinu pripadaju  $\beta_2$  mikroglobulin, vitamin B<sub>12</sub>, hemoglobin, mioglobin itd., dok su molekule velike molekularne mase veće od 15000 Daltona i tu pripadaju albumini, imunoglobulini, laki lanci itd. (50)

Difuzija je proces izmjene tvari kroz polupropusnu membranu, a temelji se na razlici u koncentracijama, tako da tvari prelaze iz područja više u područje niže koncentracije. Kako bi se održao koncentracijski gradijent cijelom dužinom membrane, protok dijalizata i krvi odvija se u suprotnom smjeru. (99) S jedne strane membrane nalazi se krv, a s druge strane otopina za dijalizu.

Difuzijski protok, odnosno brzina kojom određene tvari prolaze kroz polupropusnu membranu, ovisi o difuzijskom koeficijentu specifičnom za tu tvar, ali i o površini i debljini membrane te o veličini pore dijalizatora. (99, 100)

Tvari brže prolaze što su difuzijski koeficijent i koncentracijski gradijent veći te što je veća površina membrane i viša temperatura. (101)

Povećanjem brzine protoka povećavamo odstranjenje uremijskih toksina male molekulske mase, iako to povećanje nije proporcionalno povećanju odstranjenja molekula. Naime, povećanjem brzine protoka dijalizata s uobičajenih 500 ml/min na 800 ml/min i brzinom protoka krvi oko 300 ml/min povećava se odstranjivanje ureje (klirens ureje) za samo oko 10-15%. (101)

Ultrafiltracija omogućava odstranjenje viška tekućine tijekom dijalize. Sam fizikalni proces temelji se na razlici hidrostatskih tlakova s obje strane membrane. Posljedično, molekule vode prelaze iz područja većeg u područje s manjim hidrostatskim tlakom. Stopa ultrafiltracije, osim o razlici tlakova, ovisi i o propusnosti dijalizne membrane. (101)

Propusnost dijalizne membrane izražena je kao koeficijent ultrafiltracije (KUF) koji označava broj mililitara tekućine koja prođe kroz membranu za svaki mmHg gradijenta tlaka kroz sat vremena. (101)

Konvekcija označava prijenos čestica zajedno s vodom kroz polupropusnu membranu te stoga ovisi o razlici transmembranskih tlakova. (102)

Adsorpcija je mehanizam odstranjivanja tvari tijekom hemodijalize na način da se molekule vežu za membranu, a ne prolaze kroz nju. Na taj način odstranjuju se molekule veće molekularne mase poput inflamatornih citokina i interleukina. (103)

Klirens tvari označava mjeru, tj. količinu krvi koja se očisti od neke tvari u jedinici vremena (mjereno u ml/min). Čimbenici koji utječu na klirens tvari tijekom hemodijalize brzina su protoka krvi i dijalizata, samo trajanje postupka, ali i obilježja dijalizatora i molekularna masa tvari. (101)

Protok krvi obično je oko 200-500 ml/min, dok je protok dijalizata oko 500 ml/min. (100)

### 2.3.2 Temeljna obilježja membrane dijalizatora i vode za dijalizu

Membrana dijalizatora građena je od polimera koji određuje fizikalne i kemijske osobitosti membrane. Ranije su se upotrebljavale celulozne membrane, dok se danas uglavnom upotrebljavaju sintetičke membrane od kojih su građeni visokoprotočni dijalizatori. (104) Sintetičke membrane asimetrične su građe, a sastoje se od potpornog sloja i tankog unutrašnjeg sloja. Membrane od polisulfona i polietersulfona su najzastupljenije. (105)

Sam dijalizator građen je od snopova kapilara koji su na krajevima uklopljeni u poliuretan, dok je kućište građeno od polipropilena. (105)

Koeficijent ultrafiltracije (KUF) označava sposobnost dijalizatora da odstrani srednje velike i velike molekule i vodu te je ovisan o površini membrane, a određuje se pri brzini protoka krvi od 300 ml/min. Razlikujemo nisko protočne ( $KUF < 10$  ml/h/mmHg) i visokoprotočne ( $KUF > 10$  ml/h/mmHg) dijalizatore. (105)

Koeficijent prosijavanja označava postotak redukcije srednje velikih molekula (kao što je  $\beta_2$  mikroglobulin).

Površina membrane u većini je slučajeva od 0.8-1.4 m<sup>2</sup> iako raspon može biti od 0.3-2.6 m<sup>2</sup>. (105) Današnji dijalizatori i membrane uglavnom su biokompatibilne što znači da izazivaju minimalan imunološki odgovor domaćina. Na biokompatibilnost dijelom, osim same membrane, ima utjecaji sastav otopine za dijalizu. (105)

Danas se koristi ultračista voda koja je postala standard, a po definiciji mora sadržavati manje od 0.1 CFU/ml bakterija i manje od 0.03 EU/ml endotoksina. Upotreba ultračiste vode povezana je sa sporijim gubitkom ostatne bubrežne funkcije, manjom potrebom za EPO i smanjenim lučenjem proupalnih citokina. (105)

### 2.3.3 Sastavnice aparata za hemodijalizu

Dvije su osnovne sastavnice aparata za hemodijalizu: krug krvi i krug vode. Krug vode obuhvaća sastavnice za pripremu, dostavu i odvođenje upotrebljene vode, kao i sastavnice za zagrijavanje vode, odzračivanje vode, miješanje ultračiste vode pripremljenim koncentratom dijalizata i bikarbonatima, monitoriranje te dezinfekciju i ispiranje. (105)

U krug krvi uključene su sastavnice za monitore arterijskog i venskog tlaka, krvne linije, krvna pumpa, heparinska pumpa, detektor zraka, stezaljka i dijalizator. (105)

### 2.3.4 Vaskularni pristupi

Krvožilni pristup za dijalizu ostvaruje se putem privremenih ili trajnih centralnih venskih katetera (CVK), formiranjem arteriovenskih (AV) fistule ili AV grafta. (105)

AV fistula predstavlja spoj između arterije i vene i najtrajniji je i najučinkovitiji pristup za dijalizu. Fistula se formira distalno ili proksimalno na nedominantnoj ruci te je potrebno oko 6 tjedana da se razvije, tj. da se venska stijenka arterijalizira pod utjecajem viših tlakova. Tek tada fistulu je moguće koristiti u svrhu dijaliznog pristupa. (106)

Privremeni centralni venski kateteri plasiraju se najčešće u desnu jugularnu venu, zatim u venu subklaviju ili femoralnu venu. Kako kateter predstavlja strano tijelo veći je rizik od infekcije i tromboze stoga bi trebalo težiti što manjoj upotrebi privremenih CVK. (105)

Trajni kateteri (*Hickman* i *Tesio*) nazivaju se i tunelirani CVK.

### 2.3.5 Doza hemodijalize

Aдекватna doza dijalize ona je doza kojom se odstranjuju uremički toksini i umanjuju simptomi uremije, koja pozitivno djeluje na preživljenje bolesnika i poboljšava kvalitetu života uz minimalne komplikacije tijekom samog postupka hemodijalize i interdijaliznog razdoblja. (105)

Određivanje doze dijalize temelji se na izračunima odstranjivanja ureje tijekom jednog hemodijaliznog postupka. Danas se najčešće upotrebljava formula  $Kt/V$  i postotak redukcije ureje (URR).

Formula  $Kt/V$  definira se kao umnožak klirensa ureje ( $K$ ) i duljine dijalize ( $t$ -vrijeme izraženo u minutama) podijeljeno volumenom raspodjele ureje ( $V$ ). Volumen raspodjele ureje ekvivalentno je količini vode u tijelu umanjeno za volumen ultrafiltracije. (105)

Preporučena ostvarena vrijednost  $Kt/V$  po jednom postupku hemodijalize je  $>1.2$ , međutim ciljna vrijednost je  $> 1.4$ . (105)

Dulje trajanje dijaliznih postupaka ima pozitivan utjecaj na produljenje života te smanjuje smrtnost od srčano žilnih bolesti. (107)

Aдекватnost dijalize procjenjujemo i prema URR, tj. omjeru smanjenja ureje prema formuli: 1-ureja nakon HD podijeljeno sa ureja prije HD, a rezultat od 0,6 označava 40%-tno smanjenje, tj. odstranjenje ureje. Preporučene su vrijednosti URR od 65-70% po postupku hemodijalize. (105)

Pri propisivanju parametara za hemodijalizu važno je imati na umu da je optimalno odstraniti od 10-13 ml/kg/h tekućine. Ultrafiltracija po postupku veća od navedene nosi rizik od intradijalitičke hipotenzije, uz veći broj kroničnih komplikacija i u konačnici veću smrtnost. (108)

## 2.4 Anatomija i fiziologija jetre

Jetra se nalazi u gornjoj desnoj četvrtini trbušne šupljine. Ligamentum falciforme, koji je nastavak peritoneuma, zadržava položaj jetre, dok je sama jetra zaštićena rebrima. (109) Kranijalni se dio jetre fibroareolarnim tkivom spaja na dijafragmu, a s prednje i stražnje strane nalaze se koronarni ligamenti koji su dio dijafragmalnog dijela peritoneuma. (109)

S donje strane nalazi se ligamentum venosum u kojem je obliterated umbilikalna vena. (109) Jetra je obavijena slojem vezivnog tkiva, Glissonovom čahurom, od koje se pružaju vezivni tračci koji jetru dijele u osam segmenata. (110) Želudac se s gastrohepatičkim ligamentom, u kojem se nalazi hepatički dio živca vagusa, spaja na lijevi režanj jetre.

S prednje strane desna fleksura debelog crijeva naliježe na jetru, dok je putem hepatoduodenalnog ligament jetra povezana s dvanaesnikom. (109)

Sa stražnje strane jetre nalazi se žučnjak. Spaja se na *ductus cysticus* koji se nastavlja na *ductuscholedocus*.

Na krvnu opskrbu jetre otpada oko 25% srčanog minutnog volumena. (109) Krvna je opskrba dvojaka. Oko 70-75% krvi opskrbljuje se putem portalne cirkulacije, i to portalnom venom, dok preostalih 25-30% otpada na hepatalnu arteriju i sistemsku cirkulaciju. (110)

Hepatalna arterija ogranak je celijačnog plexusa, a portalna vena nastaje spajanjem gornje mezenterične i splenične vene.

Portalna se vena u hilusu dijeli na desnu i lijevu portalnu venu, nadalje, na segmentalne vene. Nakon prolaska kroz jetrene sinusoide intrahepatičke vene konvergiraju u hepatalne vene te se dreniraju u gornju šuplju venu. (109)

Limfna drenaža jetre dijeli se na dubinsku koja ide od lateralnih feničnih limfnih čvorova hepatalnim limfnim žilama i dalje portalnim limfnim žilama prema hilusu te površinska mreža koja se nalazi unutar Glissonove čahure i skuplja se u fenične i hilarne limfne čvorove. (109)

Intrahepatalni žučni vodovi spajaju se i tvore zajednički hepatalni vod koji s duktusom cistikusom čini duktus koledokus koji se drenira u papilu Vateri. (110)

Histološki, u režnjevima jetre u kojem je veliki broj režnjića heksagonskog oblika, nalaze se hepatociti palisadno poredani oko središnje vene koja odvodi krv u sistemski krvotok. (111) Između hepatocita jetrene su sinusoide.

U kutevima režnjića, u Kiernanovim portalnim prostorima, nalazi se ogranak portalne vene, arterije, žučni vod, limfne žile i ogranak vagusa. Osim hepatocita, histološki razlikujemo Kupfferove stanice, specijalizirane makrofage te Itoove stanice u kojima se pohranjuje mast i vitamin A. (111)

Fiziološki, jetra je glavni organ za sintezu glikoproteina, lipoproteina, albumina, globulina, komplementa, fibrinogena, transferina i drugih serumskih proteina, koja se odvija u Golgijevom kompleksu. (112)

Osim toga, hepatociti imaju veliku oksidacijsku sposobnost te važnu ulogu u sintezi kolesterola, žučnih kiselina i lipida. (113)

Osnovna je egzokrina funkcija jetre izlučivanje žuči u crijevo čime se emulgiraju lipidi te olakšava njihova razgradnja i apsorpcija. Oko 90% žuči potom se reapsorbira u crijevu i vraća krvotokom u jetru i tada govorimo o enterohepatičkoj cirkulaciji. (112)

U hepatocitima se konjugira bilirubin djelovanjem bilirubin-uridin-difosfat-glukuronoziltransferaze (UGT) te se potom izlučuje u žuč. (113)

Važna je uloga jetre i glukoregulacija. Naime, u jetri se u obliku glikogena pohranjuju lipidi i ugljikohidrati te vrši glukoneogeneza i glikogenoliza. (113)

## **2.5 Kronična jetrena bolest**

### **2.5.1 Definicija i etiologija**

Kronična jetrena bolest (KJB) obilježena je progresivnim propadanjem jetrene funkcije u trajanju duljem od šest mjeseci, a obuhvaća poremećaj sintetske, metaboličke i ekskrecijske funkcije jetre. (114)

To je proces intenzivne upale praćene destrukcijom i regeneracijom jetrenog parenhima, a kao posljedica dolazi do fibroze i, u konačnici, jetrene ciroze koja predstavlja terminalni stadij jetrene disfunkcije. (115)

Najčešći su uzročnici kronične jetrene bolesti alkoholna jetrena bolest, nealkoholna masna bolest jetre (NAFLD), kronični virusni hepatitis, različiti genetski uzroci, kao što je deficit  $\alpha 1$  antitripsina koji je najčešći genetski uzrok KJB u djece, zatim hemokromatoza te Wilsonova bolestu kojoj dolazi do nakupljanja bakra. (116)

U autoimunim jetrenim bolestima dolazi do destrukcije jetrenog parenhima zbog postojanja autoantitijela. Autoimuni hepatitis češći je u žena, obilježen je antinuklearnim protutijelima i protutijelima protiv glatkih mišića. (117)

U primarnoj bilijarnoj cirozi dolazi do destrukcije intrahepatalnih žučnih vodova i portalne upale i ožiljkavanja tkiva, dok je primarni sklerozirajući kolangitis uglavnom udružen s pojavom ulceroznog kolitisa. Bolest je obilježena smanjenjem i degeneracijom intra- i ekstra- hepatičkih bilijarnih vodova. (118)

Različiti lijekovi kao što su amiodaron, izonijazid, metotreksat, fenitoin i nitrofuantoin također mogu biti uzročnici kronične jetrene bolesti. U oko 15% slučajeva radi se o idiopatskoj jetrenoj fibrozi. (119)

NAFLD je veliki javnozdravstveni problem te je najčešća stečena metabolička bolest jetre i jedna od najčešćih uzroka ciroze. Obuhvaća spektar bolesti, od jednostavne steatoze, zatim nealkoholne masne jetre koja potencijalno nije progresivan tip, do nealkoholnog steatohepatitisa



(NASH) koji može dovesti do teške fibroze, ciroze i do razvoja hepatocelularnog karcinoma. (120, 121)

NAFLD se definira prisutnošću jetrene steatoze verificirane slikovnom ili patohistološkom dijagnostikom, a koja zahvaća najmanje 5% hepatocita kod osoba koje ne konzumiraju alkohol (<20g alkohola dnevno za žene i <30 g za muškarce) i kod koji je isključen neki drugi uzrok steatoze (virusna etiologija, lijekovi, autoimuna bolest jetre itd.). (119)

Patofiziološki, kod jetrene fibroze radi se o kroničnoj upali praćenoj poremećajem jetrene arhitekture sa stvaranjem regeneracijskih nodula. Fibroza je uglavnom reverzibilna te brzina napredovanja do ciroze ovisi o etiološkom čimbeniku, kao i o okolišnim čimbenicima, ali i o obilježjima domaćina. (122) Naime, studije su pokazale kako infekcija HIV-om i hepatitisom C najbrže dovode do ciroze, dok primarni bilijarni kolangitis ima nešto sporiji klinički tijek. (123)

Pokazalo se kako je rizični čimbenik za napredovanje fibroze muški spol, dok kod alkoholne jetrene bolesti spol nije imao utjecaj na brzinu progresije. Također, genetski polimorfizam povezan je s različitom brzinom jetrene progresije. (124, 125)

Histološki, u patološkim stanjima ili djelovanjem nokse dolazi do aktivacije stelatnih stanica i njihove transformacije u stanice koje nalikuju miofibroblastima te dolazi do produkcije kolagena i stvaranja ekstracelularnog matriksa. Okidač za aktivaciju i transformaciju stelatnih stanica stanje je kronične upale, lučenje proupalnih citokina i posljedično oštećenje jetrenog parenhima. (126) U nealkoholnoj jetrenoj bolesti dolazi do centrolobularne, perisinusoidalne i perivenularne distribucije fibroze, za razliku od virusnih hepatitisa koji imaju periportalnu distribuciju fibroze. (123)

### **2.5.2 Epidemiologija**

Kronična jetrena bolest jedna je od vodećih uzroka smrtnosti u razvijenom svijetu. (127) U SAD-u oko 4,5 milijuna odraslih ima KJB i cirozu, što je oko 1,8% odrasle populacije. (128)

Prema CDC, u 2017. god. 41475 smrti povezano je sa KJB i cirozom jetre. Najčešći uzroci jetrenog zatajenja su alkoholna bolest jetre, kronični virusni hepatitis i NAFLD. (129)

Prema istraživanju Younossi i sur., prevalencija kroničnog hepatitisa B i alkoholne jetrene bolesti od 1998. do 2016. godine ostala je ista, dok se kronična jetrena bolest uzrokovana hepatitisom C smanjila za dva puta. (128) Bilježi se porast prevalencije NAFLD najvjerojatnije zbog porasta i pretilosti te šećerne bolesti tipa 2, kao i inzulinske rezistencije i hipertenzije. (128)

### **2.5.3 Klinička slika**

Klinička slika i simptomi KJB nespecifični su. Javlja se slabost, anoreksija, gubitak tjelesne težine, kao i simptomi povezani s posljedicama komplikacija KJB. (130) Najvažnije su komplikacije portalna hipertenzija, hepatocelularna insuficijencija i nastanak hepatocelularnog karcinoma. (119)

Portalna hipertenzija nastaje kao posljedica poremećenog protoka krvi kroz portalni sustav zbog fibrozno izmjenjenog jetrenog tkiva. Porast tlaka iznad 5 mmHg smatra se portalnom hipertenzijom, dok se klinički manifestira tek porastom tlaka iznad 12 mmHg. (131) Posljedica portalne hipertenzije nastanak je varikoziteta jednjaka čija je vitalno ugrožavajuća manifestacija krvarenje. Nadalje, posljedica povećanog portalnog tlaka rektalni su hemeroidi i nastanak ascitesa. Ascites se razvija u kasnim stadijima ciroze, a nastaje zbog povećanog portalnog tlaka i smanjene sinteze albumina, kao i zbog splahnjičke vazodilatacije. (132)

Kao posljedica hepatocelularne insuficijencije nastaje hepatička encefalopatija, žutica, spontani bakterijski peritonitis, hepatorenalni sindrom te poremećaji koagulacije. (119)

Hepatička encefalopatija posljedica je nemogućnosti eliminacije amonijaka s posljedičnim poremećajem promjene mentalnog statusa. Razlikujemo četiri stadija. Prvi stadij obilježava poremećaj pažnje i poremećaj ritma spavanja. U drugom stadiju javljaju se poremećaji ponašanja, promjene osobnosti, dispraksija i ataksija. Treći je stadij karakteriziran konfuzijom, bizarnim ponašanjem ili semi stuporom, dok je posljednji stadij koma. (133)

Žutica nastaje zbog nemogućnosti konjugacije bilirubina u jetri. Nastaje žuta obojenost kože, sklera i mukoznih membrana. (119)

Spontani bakterijski peritonitis nastaje kao posljedica prolaska bakterija u prvom redu *K. pneumoniae*, *E. coli* i *S. pneumoniae* iz gastrointestinalnog trakta preko peritonejske membrane. Klinički se manifestira febrilitetom, bolnošću i napetošću trbuha te odsustvom peristaltike. (134)

Hiperestrogenizam nastaje zbog nemogućnosti kataboliziranja estrogena u jetri što dovodi do nakupljanja estrogena u tijelu i nastanka ginekomastije, atrofije testisa, palmarnog eritema i *spider* nevusa. (119)

Hepatorenalni sindrom obilježen je postupnim gubitkom bubrežne funkcije, a nastaje zbog jetrene disfunkcije i otpuštanja vazodilatatora i posljedične vazodilatacije splahnjčkih arterija koji dovode do sužavanja renalnih krvnih žila. (135) Dijagnoza se postavlja isključenjem drugih uzroka, dok su klinički kriteriji porast kreatinina više od 26  $\mu\text{mol/l}$  unutar 48h ili udvostručenje vrijednosti kreatinina od bazalnih vrijednosti unutar sedam dana, zatim natrij u porciji urina manji od 10 mmol/l, oligurija uz odsustvo ili minimalnu proteinuriju te uz isključenje parenhimske bubrežne bolesti ili uzimanja nefrotoksičnih lijekova koje bi mogle uzrokovati bubrežno oštećenje. (135)

Poremećaj koagulacije manifestira se pojavom modrica ili krvarenjem iz gastrointestinalnog trakta. Ledirani su unutrašnji i vanjski put zgrušavanja tako da se u laboratorijskim nalazima nalazi produljen PV i aPTV. (119)

#### **2.5.4 Liječenje**

Cilj je liječenja KJB usporiti napredovanje bolesti i nastanak komplikacija, stoga je potreban multidisciplinarni pristup. Za liječenje ascitesa važna je upotreba diuretika, prvenstveno furosemda i spironolaktona, zatim nadoknada albumina, a po potrebi i rasteretne paracenteze, dok je za liječenje ezofagealnih varikoziteta, osim endoskopskih intervencija (TIPS), važno uzimanje neselektivnih betablokatora (propranolol) u svrhu redukcije srčane frekvencije i smanjenja tlaka u

splanhničkoj cirkulaciji kao oblik primarne prevencije od krvarenja. Kod cirotičara bez poznatih varikoziteta trebalo bi raditi endoskopsku evaluaciju svake dvije godine. (119)

Za liječenje hepatalne encefalopatije koristi se laktuloza i rifaksimn koji suzbija rast bakterija koje produciraju amonijak u gastrointestinalnom traktu. (136, 137)

Primarni je cilj liječenja hepatorenalnog sindroma liječenje osnovnog uzroka, a terapijske opcije, osim nadoknade kristaloida i koloida, uključuju i liječenje terlipresinom. (135)

Kako je pojava hepatocelularnog karcinoma ozbiljna komplikacija ciroze, potrebno je provoditi redovne preventivne ultrasonografske preglede barem dva puta godišnje. (119)

## 2.6 Elastografske metode i RT 2D-SWE

### 2.6.1 Podjela i osnovni principi

Elastografija je metoda procjene stupnja uznapredovalosti jetrene fibroze, a temelji se na fizikalnim principima kojima se određuje tvrdoća jetrenog parenhima. (138) Naime, obilježje kronične jetrene bolesti umnožavanje je vezivnog tkiva čime jetra postaje tvrđa, a prema istraživanjima, tvrdoća jetre određena elastografskim metodama korelira s histološkim stadijima fibroze. (139)

Ultrazvučne elastografske metode dijelimo na jednodimenzionalne, dvodimenzionalne te dvodimenzionalnu *shear wave* elastografiju u stvarnom vremenu (RT 2D SWE, *Real-Time Two-Dimensional Shear Wave Elastography*).

Tranzijentna elastografija (*TE, Fibroscan*) jednodimenzionalna je elastografska metoda kojom se mjeri brzina posmičnih valova pri prolasku kroz jetru. Određuje se samo tvrdoća jetrenog parenhima, ali bez mogućnosti doplerske i morfološke analize. Osim toga, nemogućnost dvodimenzionalnog prikaza velik je nedostatak metode. (140)

U dvodimenzionalne (B mode) elastografske metode ubrajaju se *Acoustic Radiation Force Impulse Imaging* (ARFI) i RT 2D SWE. (141)

ARFI metoda temelji se na odašiljanju akustičnih impulsa iz jednog izvora, abdominalne sonde, što izaziva promjene na tkivu, uslijed čega se stvaraju posmični valovi okomitog usmjerenja u odnosu na smjer širenja pobuđujućeg impulsa. Brzina posmičnih valova proporcionalna je tvrdoći i elastičnosti tkiva i korelira sa stupnjem fibroze. (142)

RT 2D SWE najnovija je ultrazvučna metoda koja objedinjuje odašiljanje akustičnih impulsa (ARFI) i mjerenje brzine posmičnih valova u stvarnom vremenu. (142)

## 2.6.2 RT 2D-SWE

RT 2D-SWE metoda je kojom se ekscitacijski ultrazvučni val odašilje iz konvencionalne sonde u tkivo na pet različitih dubina. Pritom ultrazvučni valovi stvaraju deformaciju tkiva i posljedične smične valove (*shear*) koji su okomiti u odnosu na smjer širenja odašiljajućih impulsa. Kao i kod ARFI metode, brzina posmičnih valova u korelaciji je s tvrdoćom, tj. elastičnošću tkiva jetre. (143, 144)

Međutim, RT 2D SWE naprednija je metoda u odnosu na ARFI koja koristi jedan ekscitirajući val jer je domet gibanja posmičnih valova kroz tkivo dosta veći i može se pratiti u stvarnom vremenu visokofrekventnom ultrazvučnom sondom koja omogućava analizu i do 5000 slika u minuti. (145)

Također, ovom metodom analizirano se područje u svim dijelovima prikazuje kroz apsolutne vrijednosti. Osim toga, konačni rezultat može se izraziti kao prosječna vrijednost tvrdoće, a moguće je zasebno analizirati i svaki dio jetrenog parenhima. (144)

Dakle, RT 2D-SWE mjerimo tvrdoću tkiva u stvarnom vremenu te analiziramo morfološki parenhim jetre na koji se superponira elastogram, tj. mjerni okvir unutar kojeg se mjeri tvrdoća jetre i koji je u svim dijelovima apsolutno kvantificiran. (145-147)

Zbog svega ranije navedenog, ova metoda predstavlja najnapredniji stupanj ultrazvučne elastografije sa signifikantnim prednostima u odnosu na ostale elastografske metode jer se stječe mogućnost analize većeg područja jetre čime dobivamo uvid u rasprostranjenost fibroze, a zbog mogućnosti praćenja elastograma u stvarnom vremenu dobivamo najoptimalniji prikaz tvrdoće jetre.

## 2.7 KBB i kronična jetrena bolest

### 2.7.1 Dosadašnje spoznaje

Kronična jetrena bolest (KJB) s incidencijom oko 30% i KBB s incidencijom oko 10-12%, spadaju među najčešće kronične bolesti u populaciji te oba entiteta predstavljaju vrlo značajne javnozdravstvene probleme. (32) Obje bolesti nose rizik obolijevanja od kardiovaskularnih bolesti i negativnih kliničkih ishoda te sa sobom nose visoke troškove liječenja. (148) Osim toga, NAFLD, kao najčešće KJB, najbrže je rastuća indikacija za istovremenu transplataciju jetre i bubrega. (53)

Uočeno je kako je smanjenje glomerularne filtracije povezano s povećanjem incidencije kronične jetrene bolesti te kako je stupanj steatoze jetre u korelaciji s jetrenom tvrdoćom. Prema istraživanjima incidencija NAFLD je i do 56% u bolesnika na kroničnoj hemodijalizi. (172) Prema istraživanju Younossi i sur., stupanj jetrene fibroze korelira sa stupnjem bubrežnog oštećenja. (129)

Moguća povezanost ova dva entiteta tj. mogući zajednički patofiziološki put postaju središte znanstvenog interesa kao i otkrivanje mehanizama kojima KJB interferira i utječe na bubrežnu funkciju, i obratno. Kod bolesnika s NAFLD i NASH postoji 40% veći rizik za razvijanje KBB (G3 i više, sili bez albuminurije). (170) No, nije sasvim jasno radi li se o uzročno-posljedičnoj vezi ili je porast incidencije obilježje zajedničkih čimbenika rizika. (170, 171). Uspostavljanjem jasne veze moglo bi pridonijeti što ranijem dijagnosticiranju i u konačnici adekvatnijem liječenju i boljim kliničkim ishodima. (149)

KBB i KJB, odnosno NAFLD, kao što je ranije navedeno, dijele zajedničke čimbenike rizika kao što su metabolički sindrom, inzulinska rezistencija, šećerna bolest, arterijska hipertenzija, dislipidemija i pretilost. Prema *Paiku* i sur., KBB je nezavisni čimbenik koji pridonosi povećanju smrtnosti u pacijenata s NAFLD. (150)

Jetra je glavni regulator metabolizma lipida i glukoze te je mjesto sinteze većine proupalnih citokina, stoga sistemsko oslobađanje citokina, reaktivnih spojeva kisika, uznapredovalih produkata glikolizacije, CRP, profibrinogenih i anti-fibrinolitičkih faktora, uključujući fetuin A, FGF-21, TNF $\alpha$  i PAI 1 mogu pridonijeti i pogoršanju bubrežne funkcije i akcelerirati bubrežnu

ozljedu. (151) Istraživanja su potvrdila da u bolesnika s KBJ (NAFLD) uslijed postojanja inzulinske rezistencije uz dislipidemiju, u tako izmjenjenoj jetri, dolazi do oslobađanja različitih medijatora koji igraju važnu ulogu u progresiji KBB. (149, 152)

Kao što su dosadašnja istraživanja pokazala, pretilost je nezavisni čimbenik rizika za pojavu KBB i povezana je s razvojem proteinurije, podocitne hipertrofije i sekundarne fokalne segmentalne glomeruloskleroze, neovisno o postojanju šećerne bolesti i hipertenzije. (149) Recentne studije ističu važnu ulogu pretilosti i u nastanku NAFLD što upućuje na etiološku povezanost ova dva entiteta. (153)

Također, u steatotičnoj jetri zbog pretjeranog lučenja VLDL lipoproteina i lipoproteina bogatih trigliceridima pospješuje se glomerularna ozljeda i potiče proliferacija mezangijskih stanica. (151)

Reaktivni spojevi kisika, za koje je poznato da sudjeluju u patofiziološkim mehanizmima bubrežne ozljede, imaju značajnu ulogu i u patogenezi NAFLD. Naime, oksidativni stres i mitohondrijska disfunkcija odgovorne su za stvaranje ROS, djeluje i na signalne inzulinske puteve i posljedični nastanak inzulinske rezistencije. (149) Recentna istraživanja s biomarkerima oksidativnog stresa, kao što je malondialdehid, potvrđuju navedene tvrdnje o povezanosti kronične jetrene bolesti i KBB. (154) Također, pojačana aktivnost NFκB signalnog puta u bolesnika s KJB se povezuje s progresijom KBB. (155)

Inzulinska rezistencija i posljedično visoke vrijednosti serumske glukoze i inzulina potiču *de novo* lipogenezu u jetri aktivirajući transkripcijske faktore i suprimiraju beta oksidaciju slobodnih masnih kiselina. (156, 157) Inzulinska rezistencija ima važno mjesto u patofiziologiji NAFLD, pridonoseći aterogenoj dislipidemiji i daljnjem otpuštanju proupalnih citokina. (158) Akceleracija proupalnog stanja događa se putem aktivacije NFκB i Jun-N- terminalne kinaze (JNK) signalnog puta. Pokazano je da aktivacija JNK signalnih puteva uzrokuje inzulinsku rezistenciju. (158) Napredovanjem jetrene bolesti do fibroze u upalnoj komponenti prevladavaju neutrofili što se povezuje s pogorpanjem endotelne disfunkcije. (159)

Inzulinska rezistencija pridonose aktivaciji i pojačanoj aktivnosti RAAS i simpatičkog sustava kao i pojačanoj produkciji VLDL lipoproteina i oštećenja endoplazmatskog retikuluma što za posljedicu ima daljnju ozljedu glomerula kao i nereguliran arterijski tlak. (157, 160) Pojačana



produkcija VLDL i promjene na endoplazmatskom retikulumu pridonose i pogoršanju proteinurije i samim time napredovanjem KBB. (161, 162)

Istraživanja na životinjskim modelima su ukazala na moguću poveznicu pojačane akumulacije lipida intracelularno s razvojem NAFLD i s pogoršanja proteinurije i napredovanja KBB. Shodno tome, uporabom fenofibrata primjećeno je usporavanje napredovanja i KBB ali i NAFLD. (163)

Farnesoid X receptor (FXR), važan nuklearni transkripcijski faktor u regulaciji metabolizma žučnih kiselina, glukoze i metabolizma lipida, ima smanjenu aktivnost u KBJ i KBB što za posljedicu ima smanjen FGF-19 signalni put rezultirajući s pojačanom proizvodnjom bilijarnih kiselina i poremećenom lipogenezom. U bubregu poremećaj FXR se ogleda u pojačanoj bubrežnoj akumulaciji lipida, profibrotičkih faktora rasta i proinflamatornih citokina te povećanog oksidativnog stresa što za posljedicu ima pojačanu apoptozu, fibrozu i daljnje napredovanje KBB. (164, 165)

Pojačana konzumacija fruktoze, koja rezultira povećanjem serumski urata, dokazano je povezana i sa pojavom NAFLD ali i povećanim rizikom za progresiju KBB. Daljnja progresija KBB i pad GF za posljedicu ima i smanjenog klirensa urata koji dalje pridonosi pogoršanju i KBB ali i KJB (166, 167)

Poremećaj crijevne mikrobiote igra važnu ulogu u patogenezi NAFLD i KBB. (155) Prema istraživanju *Raj i sur.*, povećan fruktozni unos, uz manjak vitamina D, može dovesti do poremećaja crijevne mikrobiote i posljedične kroničnog proupalnog stanja, povećane produkcije uremičnog toksina indoksil-sulfat i p-kresil sulfat što korelira s progresijom KBB. (155, 168) Jetreni citokrom P450 enzimi su direktno regulirani ranije navedenim uremičnim toksinima te stoga alteracije u istim dovode do poremećaja i bubrežne i jetrene funkcije. (169)

Kako je već ranije navedeno, kronično oštećenje jetre u određenom broju slučajeva dovodi do razvoja jetrene fibroze. (173) Klinička slika blage jetrene fibroze, kao i rane jetrene ciroze, često je asimptomatska, stoga je određivanje stupnja fibroze ključno za procjenu i odluku o terapijskom pristupu i u konačnici, za krajnji ishod liječenja.

Malo se do sada objavljenih istraživanja bavilo temom KJB u bolesnika koji su u programu kronične hemodijalize te se u literaturi ne nalazi dovoljno podataka o utjecaju kliničkih i

biokemijskih faktora, kao i tehničkog aspekta samog hemodijaliznog postupka na promjenu jetrene tvrdoće (LS, *Liver stiffness*). Svega nekoliko studija fokusiralo se na populaciju bolesnika koji su u programu kronične hemodijalize, a kao metodu mjerenja jetrene tvrdoće koristili su tranzijentnu elastografiju. (174-177)

Kako dosta toga o navedenoj problematici još nije istraženo i kako do sad nije bilo studija u kojima je korištena neinvazivna metoda RT 2D-SWE u istraživanjima populacije bolesnika koji su u programu kronične hemodijalize, svako je novo istraživanje značajno i može jednim dijelom rasvijetliti nepoznanice o dinamici promjena LS-a i stupnju jetrenog oštećenja u bolesnika u ovoj specifičnoj populaciji.

### **3 CILJ I HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA**

#### **3.1 Ciljevi istraživanja**

Glavni su ciljevi ovog istraživanja:

- utvrditi na koji način sam postupak, tj. tehnički aspekti HD (UF, Kt/V, količina LMVH, količina EPO i količina dobivenog iv. željeza) djeluju na jetrenu tvrdoću (LS)
- postoji li povezanost arterijskog tlaka s LS u bolesnika na kroničnoj hemodijalizi
- ispitati odnos vrijednosti usmjerenih laboratorijskih pokazatelja i LS

Sekundarni su ciljevi istraživanja:

- odrediti udio bolesnika s jetrenim oštećenjem u skupini ispitanika (izraženo kao LS u kPa)
- utvrditi mijenja li se LS (delta LS) tijekom jednog postupka HD te koji sve parametri utječu na delta LS

#### **3.2 Hipoteze istraživanja**

Postupak kronične hemodijalize ima utjecaj na LS mjeren metodom RT 2D SWE.

### **3.3 Ustroj istraživanja**

Ovo istraživanje po pristupu je kliničko, a po razini i namjeni primijenjeno. S obzirom na intervenciju opservacijsko je, po specifičnom ustroju presječno, a prema izvoru podataka primarno je.

### **3.4 Ishod istraživanja**

S obzirom na navedene ciljeve istraživanja, dvije glavne mjere ishoda definirane su kao:

- a) srednje tjedni LS (koji predstavlja srednje stanje jetre mjerene ovom metodom)
- b) tzv. delta LS (razlika LS prije i nakon postupka HD) koji predstavlja oscilaciju LS tijekom postupka HD.

U istraživanju su opisane demografske i antropološke karakteristike ispitanika te je numerički izražena povezanost LS s biokemijskim i kliničkim parametrima i tehničkim aspektima HD uz dokazivanje nezavisnih čimbenika koji utječu na definirane i gore navedene glavne mjere ishoda.

## **4 ISPITANICI I METODE ISTRAŽIVANJA**

### **4.1 Ispitanici**

Istraživanje je provedeno u KBC-u Split na 47 bolesnika koji imaju terminalnu bubrežnu bolest, a koji se liječe kroničnom hemodijalizom u Centru najmanje godinu dana.

Kriteriji uključenja u studiju su:

- dob >18 godina
- bolesnik na programu kronične hemodijalize
- broj tjednih dijaliza: 3
- duljina liječenja hemodijalizom: najmanje godinu dana

Kriteriji isključenja (određeni prema EFSUMB smjernicama iz 2017. godine) sljedeći su: (141)

- akutni hepatitis (definiran kao trostruko povećanje jetrenih enzima iznad referentne vrijednosti)
- akutni i kronični virusni hepatitis (B ili C)
- kolestaza (definirana kao serumski ukupni bilirubin > 59.85  $\mu\text{mol/l}$ )
- aktivna maligna bolest
- BMI > 30  $\text{kg/m}^2$
- prisutnost ascitesa tijekom ultrazvučnog pregleda
- kongestivno zatajenje srca
- anamnestički podatci o ekscesivnom pijenju alkohola (>20g alkohola dnevno za žene i >30g za muškarce)

### **4.2 Organizacija istraživanja i postupci**

Svi ispitanici u programu kronične hemodijalize u KBC Split, a koji zadovoljavaju kriterije uključenja, uključili su se u studiju prema vremenu dolaska u Centar za hemodijalizu Zavoda za nefrologiju i dijalizu KBC-a Split, na srednje tjednoj hemodijalizi (srijeda ili četvrtak, ovisno o

rasporedu). Prije hemodijaliznog postupka ispitanicima je napravljena jetrena elastografija u Zavodu za gastroenterologiju i hepatologiju KBC-a Split te je uzet uzorak krvi za laboratorijsku dijagnostiku.

Neposredno nakon hemodijaliznog postupka izmjeren je arterijski tlak i ponovljeno elastografsko mjerenje LS-a te izvađen uzorak krvi radi određivanja vrijednosti laboratorijskih parametara nakon dijaliznog postupka.

Laboratorijske pretrage obavljene su u Zavodu za medicinsko laboratorijsku dijagnostiku na dan redovite hemodijalize.

Postupak hemodijalize svih ispitanika trajao je od tri do pet sati po postupku. Volumen ultrafiltracije bio je od dvije do tri litre, ovisno o ispitanikovo suhoj tjelesnoj težini koja je određena prije početka postupka.

Temperatura dijalizata bila je od 35.5° C do 36.6° C. Dijalizat sadržava 138-142 mmol/l natrija, 2 mmol/l kalija, 32 do 35 mmol/l bikarbonata, uz razinu kalcija od 1.25 do 1.75 mmol/l. Korišteni su niskoprotlačni polisulfonski dijalizatori.

Prikupljeni su podatci o ispitaniku, uključujući opće podatke, podatke o dobi, spolu, navikama (pušenju cigareta, abuzusu alkohola), informacije o komorbiditetima (šećernoj bolesti, fibrilaciji atrijske, arterijskoj hipertenziji) te informacije o etiologiji bubrežnog zatajenja i osnovnoj bubrežnoj bolesti. Također, prikupljeni su podatci o visini, težini, indeksu tjelesne mase (BMI) i srčanoj frekvenciji.

Promatrani su tehnički i klinički aspekti hemodijalize: doza dijalize gledana kao klirens malih molekula izražena kao Kt/V, URR, zatim UF, količina LMVH, količina EPO i količina dobivenog željeza intravenski i njihov utjecaj na LS, promatran kao prosječni LS i na delta LS.

Svim bolesnicima uzorkovana je krv prije samog postupka hemodijalize te su određeni osnovni laboratorijski i klinički parametri: razina hemoglobina (Hb), trombociti (PLT), glukoza, aspartat aminotransferaza (AST), alanin aminotransferaza (ALT),  $\gamma$ -glutamil transferaza (GGT), alkalna fosfataza (ALP), kolesterol i trigliceridi, PTH, feritin.

Navedeni parametri određeni su u Zavodu za medicinsko-laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra Split na uređaju Beckman Coulter AU 680 (Beckman Coulter, Brea, SAD) korištenjem standardne laboratorijske metode.

Krvni tlak izmjeren je prije i nakon hemodijaliznog postupka, a neposredno prije elastografskog mjerenja. Sistolički i dijastolički tlak izmjeren je nakon što je ispitanik proveo duže od pet minuta u sjedećem položaju, i to tri puta s pauzom od najmanje jedne minute između svakog mjerenja. Izračunata je i za daljnju analizu prihvaćena srednja vrijednost triju mjerenja, te se potom, pomoću formule, izračunao srednji arterijski tlak (MAP) i *pulse pressure* (PP).

Slijedeći EFSUMB smjernice, mjerenje jetrene tvrdoće provedeno je oko 30 minuta prije dijaliznog postupka i neposredno nakon hemodijalize (oko 30 minuta) i to na dan srednje tjedne hemodijalize. Ispitanici nisu jeli najmanje četiri sata prije ispitivanja, a sam postupak mjerenja proveden je dok je ispitanik bio u ležećem položaju, s desnom rukom iznad glave. Korišten je interkostalni pristup, a jetrena tvrdoća mjerena je u maksimalnom inspiriju. (141) Korišten je uređaj Toshiba Aplio 500, Platinum serija Ultrasound system (Canon Medical Systems USA, Inc, Tustin, CA, USA).

## **4.3 Statistički postupci**

### **4.3.1 Procjena potrebne veličine uzorka**

Prema procjeni potrebne veličine uzorka koja je napravljena u programu G power 3.1.9.7 za Windows, pomoću Cohenove klasifikacije veličine učinka ( $\rho$  0,5) s  $\alpha$  0,05, snagom ( $1-\beta$ ) 0,95, u istraživanje je bilo potrebno uključiti najmanje 42 ispitanika. Zbog potencijalnog odustajanja od istraživanja ili ispadanja iz studije, uključeno je 10% ispitanika više, dakle njih 47.

### **4.3.2 Statistička obrada**

Deskriptivna statistika korištena je za opisivanje kvantitativnih varijabli. Distribucija normalnosti testirana je koristeći Kolmogorov-Smirnov test. Rezultati su izraženi kao aritmetička

sredina i standardna devijacija za normalno raspodijeljene te medijan i raspon za varijable čija raspodjela značajno odstupa od normalne. Za testiranje razlika između grupa (muško/žensko, LS <7>kPa itd.) korišten je Studentov t-test za nezavisne uzorke. S pomoću Paersonovog koeficijenta korelacije testirana je međusobna povezanost i korelacije između parametara i definiranih mjera ishoda. Multiplom regresijom testiran je nezavisni utjecaj varijabli na definirane mjere ishoda.

Ispitanici su podijeljeni u dvije skupine prema vrijednosti LS koji se u literaturi smatra *cut point* za jetrenu fibrozu (7 kPa) te je, osim analize prethodno navedenih parametara, na svim ispitanicima provedena i analiza po skupinama (ispitanici s i bez fibroze), kao i analiza s obzirom na stupanj uhranjenosti (BMI <23>kg/m<sup>2</sup>, prema ISRNM smjernicama).

Statistička značajnost postavljena je na  $p \leq 0,05$ . Statistička analiza izvršena je korištenjem programa SPSS 22.0 za Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).



## 5 ETIČKA NAČELA

Svi postupci kojima su ispitanici u ovom istraživanju bili podvrgnuti koriste se u rutinskom dijagnostičkom postupku, praćenju i liječenju bolesnika s terminalnim bubrežnim zatajenjem koji se liječe hemodijalizom.

Ovo istraživanje koje se provelo na Zavodu za nefrologiju i dijalizu te na Zavodu za gastroenterologiju i hepatologiju obavljeno je u skladu sa svim važećim i primjenjivim smjericama čiji je cilj osigurati pravilno provođenje postupaka i sigurnost osoba koje sudjeluju u znanstvenom istraživanju, uključujući Osnove dobre kliničke prakse i Helsinšku deklaraciju.

Protokol studije odobrilo je Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra Split (br. 2181-147-01/06/M.S.-17-2). Prije uključenja u studiju svi su ispitanici nakon detaljnog objašnjenja liječnika dobili i potpisali informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanju.

## 6 REZULTATI

Od 47 ispitanika koji su bili uključeni u naše istraživanje, 68,1% bili su muškog spola, dok je srednja dob svih ispitanika bila  $68,48 \pm 14,33$  godina. Najčešći uzrok ESRD u analiziranoj skupini bio je kronični nefritis (76,6%), ADPKD je imalo 4,3% ispitanika, dok je 2,1 % imalo hipoplaziju bubrega. Histološki dokazana dijabetička nefropatija uzrok je ESRD u 8,5%, 4,3% imali su membranoproliferativni glomerulonefritis, 2,1% ispitanika imali su nefroangiosklerozu i 2,1% vezikouretralni refluks.

Arterijska hipertenzija dijagnosticirana je kod 70,2% ispitanika, dok je 29.8% ispitanika imalo šećernu bolest. Permanentnu fibrilaciju atrijsku imalo je 6.4% ispitanika. Srednja vrijednost BMI bila je  $24,28 \pm 3,54$  kg/m<sup>2</sup>. Srednja vrijednost LS bila je  $7,7 \pm 2,30$  kPa. **(Tablica 2)**

LS veći od 7 kPa, što sugerira klinički značajnu fibrozu, identificiran je kod 59,5% ispitanika. Delta LS po postupku hemodijalize iznosio je  $1.455 \pm 0.856$  kPa. **(Tablica 2)**

Nije bilo statistički značajne razlike u vrijednosti LS ( $p=0,987$ ) kao ni razlike u laboratorijskim vrijednostima, parametrima tlaka i dijaliznim parametrima između spolova **(Tablica 2)**.

Koristeći Studentov t test za nezavisne uzorke, nije bilo statistički značajne razlike u LS i delta LS u skupini ispitanika s BMI  $< 23$  kao ni u skupini dijabetičara i ne dijabetičara. Nije pronađena statistički značajna razlika LS i delta LS između ispitanika s Kt/V  $< 1.2$  dok je stratifikacijom ispitanika prema LS  $> 7$ , pronađena je statistički značajna razlika u ALP ( $p=0,002$ ). **(Tablica 3)**

**Tablica 2.** Osobine ispitanika i razlike između spolova. Studentov t test za nezavisne uzorke, vrijednosti su izražene kao srednja vrijednost  $\pm$ SD

| Parametri                         | Ukupno<br>(N= 47)     | M(N=32)             | Ž (N=15)            | <i>p</i> * |
|-----------------------------------|-----------------------|---------------------|---------------------|------------|
| Dob (godine)                      | 68,48 $\pm$ 14,33     | 69,37 $\pm$ 14,4    | 66,60 $\pm$ 14,4    | 0,544      |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )          | 24,28 $\pm$ 3,54      | 23,80 $\pm$ 2,92    | 25, 10 $\pm$ 4,60   | 0,351      |
| LS (kPa)                          | 7,70 $\pm$ 2,30       | 7,71 $\pm$ 2,21     | 7,70 $\pm$ 2,57     | 0,987      |
| Delta LS (kPa)                    | 1,455 $\pm$ 0,85      | 1,356 $\pm$ 0,82    | 1,666 $\pm$ 0,91    | 0,251      |
| Sistolički tlak (mmHg)            | 128,70 $\pm$ 22,87    | 131,41 $\pm$ 20,10  | 122,93 $\pm$ 27,77  | 0,241      |
| Dijastolički tlak (mmHg)          | 64,74 $\pm$ 12,35     | 66,34 $\pm$ 13,31   | 61,33 $\pm$ 9,53    | 0,302      |
| PP (mmHg)                         | 80,74 $\pm$ 109,10    | 89,71 $\pm$ 131,12  | 61,60 $\pm$ 21,51   | 0,416      |
| MAP (mmHg)                        | 87,80 $\pm$ 15,07     | 88,13 $\pm$ 14,26   | 81,93 $\pm$ 14,68   | 0,146      |
| Sistolički tlak nakon HD (mmHg)   | 116,02 $\pm$ 24,01    | 118,22 $\pm$ 22,80  | 111,33 $\pm$ 26,61  | 0,365      |
| Dijastolički tlak nakon HD (mmHg) | 60,489 $\pm$ 14,5     | 61,93 $\pm$ 14,52   | 57,40 $\pm$ 14,64   | 0,325      |
| PP nakon HD (mmHg)                | 55,36 $\pm$ 16,30     | 56,03 $\pm$ 16,27   | 53,933 $\pm$ 16,8   | 0,691      |
| MAP nakon HD (mmHg)               | 79,04 $\pm$ 16,54     | 80,72 $\pm$ 15,93   | 75,45 $\pm$ 17,79   | 0,316      |
| UF (ml)                           | 3248,94 $\pm$ 4347,70 | 2662 $\pm$ 673,81   | 4500 $\pm$ 7657,67  | 0,180      |
| Kt/v                              | 1,321 $\pm$ 0,19      | 1,295 $\pm$ 0,158   | 1,376 $\pm$ 0,241   | 0,179      |
| URR                               | 67,617 $\pm$ 5,91     | 66,746 $\pm$ 5,12   | 69,474 $\pm$ 7,16   | 0,142      |
| EPO (mcg/kg/tj)                   | 0,481 $\pm$ 0,295     | 0,532 $\pm$ 0,338   | 0,37 $\pm$ 0,11     | 0,136      |
| Uk Fe (mg/mj)                     | 130,43 $\pm$ 211,73   | 119,35 $\pm$ 219,72 | 153,33 $\pm$ 119,52 | 0,615      |
| Iu anti Xa/kg                     | 47,460 $\pm$ 23,86    | 44,148 $\pm$ 16,54  | 54,524 $\pm$ 34,44  | 0,167      |
| Hemoglobin (g/l)                  | 115,04 $\pm$ 11,44    | 116,16 $\pm$ 11,44  | 112,67 $\pm$ 11,45  | 0,835      |
| Leukociti (10 <sup>9</sup> /l)    | 6,42 $\pm$ 1,48       | 6,29 $\pm$ 1,35     | 6,68 $\pm$ 1,73     | 0,437      |
| Trombociti (10 <sup>9</sup> /l)   | 211,36 $\pm$ 68,28    | 213,72 $\pm$ 71,45  | 206,33 $\pm$ 63,04  | 0,841      |
| Glukoza (mmol/l)                  | 6,54 $\pm$ 2,71       | 6,48 $\pm$ 2,62     | 6,67 $\pm$ 2,97     | 0,865      |
| Aspartat transaminaza (i.j/l)     | 16,80 $\pm$ 8,63      | 16,19 $\pm$ 5,59    | 18,11 $\pm$ 13,10   | 0,594      |
| Alanin transaminaza (i.j/l)       | 15,09 $\pm$ 6,99      | 16,00 $\pm$ 7,50    | 13,30 $\pm$ 5,40    | 0,148      |
| Alkalna fosfataza (i.j/l)         | 89,30 $\pm$ 48,55     | 85,75 $\pm$ 38,7    | 96,93 $\pm$ 65,80   | 0,548      |
| Gama glutamil transferaza (i.j/l) | 25,85 $\pm$ 23,41     | 30,25 $\pm$ 26,90   | 16,47 $\pm$ 7,68    | 0,059      |
| Proteini (g/l)                    | 68,17 $\pm$ 4,78      | 68,50 $\pm$ 4,96    | 67,47 $\pm$ 4,45    | 0,480      |
| Albumini (g/l)                    | 39,66 $\pm$ 2,98      | 39,44 $\pm$ 2,72    | 40,13 $\pm$ 3,50    | 0,506      |
| Kreatinin (prije HD) (μmol/l)     | 855,00 $\pm$ 206,43   | 877,80 $\pm$ 190,20 | 809,30 $\pm$ 237,60 | 0,338      |
| Kreatinin (nakon HD) (μmol/l)     | 329,00 $\pm$ 105,31   | 330,50 $\pm$ 111,20 | 33,40 $\pm$ 93,80   | 0,901      |
| Ureja (prije HD) (mmol/l)         | 23,99 $\pm$ 5,97      | 24,63 $\pm$ 5,99    | 22,62 $\pm$ 5,89    | 0,287      |
| Ureja (nakon HD) (mmol/l)         | 6,97 $\pm$ 2,35       | 7,69 $\pm$ 2,73     | 6,42 $\pm$ 1,85     | 0,071      |
| Trigliceridi (mmol/l)             | 2,40 $\pm$ 1,78       | 2,07 $\pm$ 1,19     | 3,11 $\pm$ 2,54     | 0,151      |
| Kolesterol (mmol/l)               | 4,15 $\pm$ 1,10       | 3,89 $\pm$ 0,82     | 4,69 $\pm$ 1,18     | 0,200      |
| HDL (mmol/l)                      | 0,98 $\pm$ 0,27       | 0,99 $\pm$ 0,27     | 1,01 $\pm$ 0,30     | 0,800      |
| LDL (mmol/l)                      | 2,27 $\pm$ 0,75       | 2,17 $\pm$ 0,70     | 2,44 $\pm$ 0,78     | 0,270      |
| CRP (mg/l)                        | 10,72 $\pm$ 30,28     | 10,85 $\pm$ 34,9    | 15,80 $\pm$ 31,60   | 0,629      |
| Feritin (μg/l)                    | 394,72 $\pm$ 218,4    | 393,40 $\pm$ 243,1  | 424,6 $\pm$ 199,10  | 0,667      |
| Željezo (μmol/l)                  | 11,96 $\pm$ 4,41      | 11,43 $\pm$ 4,9     | 12,53 $\pm$ 3,10    | 0,362      |
| PTH (pmol/l)                      | 45,65 $\pm$ 44,52     | 48,3 $\pm$ 43,10    | 41,03 $\pm$ 49,50   | 0,630      |
| Kalcij (mmol/l)                   | 2,28 $\pm$ 0,14       | 2,31 $\pm$ 0,14     | 2,21 $\pm$ 0,12     | 0,150      |
| Fosfati (mmol/l)                  | 1,64 $\pm$ 0,59       | 1,7 $\pm$ 0,62      | 1,53 $\pm$ 0,50     | 0,331      |

Legenda: BMI: indeks tjelesne mase; LS jetrena tvrdoća; HD hemodijaliza; MAP srednji arterijski tlak; PP tlak pulsa; UF ultrafiltracija; Kt/v: mjera za procijenu adekvatnosti hemodijalize; URR omjer smanjenja ureje; EPO eritropoetin; HDL: lipoprotein visoke gustoće; LDL lipoprotein niske gustoće: CRP C reaktivni protein; PTH paratiroidni hormon,

\* *p* vrijednost  $\leq$ 0,05

**Tablica 3.** Laboratorijski, hemodijalizni i parametri tlaka te osobine ispitanika stratificiranih prema LS<ili >7 kPa . Studentov t test za nezavisne uzorke, vrijednosti su izražene kao srednja vrijednost ±SD.

| Parametri                         | LS>7 (N=28)    | LS<7 (N=19)     | p*            |
|-----------------------------------|----------------|-----------------|---------------|
| Dob (godine)                      | 65,6±16,40     | 70,7 ±12,55     | 0,233         |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )          | 24,514±3,24    | 23,861±3,522    | 0,453         |
| UF (ml)                           | 4140,0±6588,61 | 2588,89±810,66  | 0,064         |
| Sistolički RR (mmHg)              | 128±24,255     | 129,22±22,246   | 0,859         |
| Dijastolički RR (mmHg)            | 66,200±14,365  | 63,666±10,798   | 0,483         |
| Sistolički RR kraj HD (mmHg)      | 115,15±24,132  | 116,67±24,364   | 0,833         |
| Dijastolički RR kraj HD (mmHg)    | 59,300±15,247  | 61,370±14,246   | 0,635         |
| PP početak HD (mmHg)              | 61,800±16,984  | 64,777±142,71   | 0,311         |
| PP kraj HD (mmHg)                 | 55,450±15,027  | 55,296±17,477   | 0,975         |
| MAP početak HD (mmHg)             | 86,85±16,535   | 85,63±13,174    | 0,780         |
| MAP kraj HD (mmHg)                | 77,95±17,322   | 79,85±16,228    | 0,652         |
| Kt/v                              | 1,361±0,199    | 1,291±0,180     | 0,641         |
| URR                               | 68,870±5,663   | 66,688±6,023    | 0,959         |
| EPO (mcg/kg/tj)                   | 0,499±0,331    | 0,468±0,273     | 0,342         |
| Uk Fe (mg/mj)                     | 150,79±68,825  | 211,11±240,725  | 0,090         |
| Iu anti Xa/kg                     | 46,83±23,81    | 47,92±24,34     | 0,817         |
| Leukociti (10 <sup>9</sup> /l)    | 6,055±1,376    | 6,724±1,531     | 0,676         |
| Hemoglobin (g/l)                  | 112,80±11,157  | 116,70±11,572   | 0,978         |
| Trombociti (10 <sup>9</sup> /l)   | 221,95±85,236  | 203,52±52,816   | 0,442         |
| Glukoza (mmol/l)                  | 5,97 ±1,63     | 6,97± 3,25      | 0,063         |
| Aspartat transaminaza (i.j/l)     | 16,450±6,185   | 17,063±10,192   | 0,601         |
| Alanin transaminaza (i.j/l)       | 16,30±8,730    | 14,19±5,378     | 0,053         |
| <b>Alkalna fosfataza (i.j/l)</b>  | 34,05±8,730    | 14,19±5,378     | <b>0,002*</b> |
| Gama glutamil transferaza (i.j/l) | 21,20±15,880   | 29,30±27,504    | 0,222         |
| Ukupni bilirubin (μmol/l)         | 8,800±1,641    | 12,437±12,725   | 0,062         |
| Kolesterol (mmol/l)               | 4,105±1,1179   | 4,185±0,892     | 0,420         |
| Ukupni proteini (g/l)             | 67,100±5,098   | 68,96±4,468     | 0,463         |
| Albumini (g/L)                    | 39,50±2,544    | 39,78±3,309     | 0,612         |
| Kreatinin(prije HD) (μmol/l)      | 913,45±146,342 | 813,317±235,202 | 0,060         |
| Kreatinin(nakon HD) (μmol/l)      | 341,84±86,499  | 319,650±117,976 | 0,326         |
| Ureja (prije HD) (mmol/l)         | 23,485±4,839   | 24,367±6,756    | 0,279         |
| Ureja (nakon HD) (mmol/l)         | 6,832±2,211    | 7,085±2,500     | 0,987         |
| Trigliceridi (mmol/l)             | 2,115±1,394    | 2,630±2,014     | 0,681         |
| HDL (mmol/l)                      | 1,010±0,263    | 0,967±0,284     | 0,739         |
| LDL(mmol/l)                       | 2,332±0,771    | 2,236±0,754     | 0,758         |
| CRP (mg/l)                        | 3,630±3,754    | 15,978±39,309   | 0,409         |
| Feritin (μg/l)                    | 411,85±195,882 | 382±236,602     | 0,063         |
| Željezo (μmol/l)                  | 13,300±4,974   | 10,974±3,752    | 0,949         |
| PTH (pmol/l)                      | 46,261±36,345  | 45,214±50,41    | 0,157         |
| Kalcij (mmol/l)                   | 2,306±0,144    | 2,269±0,154     | 0,986         |
| Fosfati (mmol/l)                  | 1,677±0,576    | 1,615±0,623     | 0,572         |

Legenda: BMI indeks tjelesne mase ; LS jetrena tvrdoća; HD hemodijaliza; MAP srednji arterijski tlak; PP tlak pulsa; UF ultrafiltracija; Kt/v mjera za procijenu adekvatnosti hemodijalize; URR omjer smanjenja ureje; EPO eritropoetin; HDL lipoprotein visoke gustoće; LDL lipoprotein niske gustoće; CRP C reaktivni protein; PTH paratiroidni hormon, \*p vrijednost ≤0,05 statistički je značajna

Koristeći test značajnosti Pearsonovog koeficijenta korelacije, kada su ispitanici stratificirani prema BMI, u skupini BMI <23kg/m<sup>2</sup> dokazana je statistički značajna povezanost između LS i CRP ( $r=0,548$ ,  $p=0,023$ ) i LS i PTH ( $r=0,507$   $p=0,038$ ). U skupini BMI>23, statistički značajna povezanost bila je između LS i ukupnog bilirubina ( $r=0.423$ ,  $p=0,020$ ). **(Tablica 4)**

Koristeći test značajnosti Pearsonovog koeficijenta korelacije ( $r$ ), u skupini ispitanika s LS>7 kPa ( $n=28$ ), ukupni bilirubin ( $r=0,513$ ,  $p=0,005$ ), PTH ( $r=0,436$ ,  $p=0,02$ ) i CRP ( $r=0,362$ ,  $p=0,05$ ) bili su u statistički značajnoj korelaciji s LS. **(Tablica 5)**

U skupini ispitanika ( $n=30$ ) s UF >2500 ml nije bilo statistički značajne korelacije s laboratorijskim, parametrima tlaka i tehničkim aspektima HD. **(Tablica 6)**

Tehnički aspekti hemodijalize nisu bili u korelaciji sa srednjetjednim LS, dok je UF ( $r=0,44$   $p=0,05$ ) i ALP ( $r=0,304$ ,  $p=0,038$ ) u statistički značajnoj korelaciji s delta LS. **(Tablica 7 i Tablica 8)**

Nije bilo statistički značajne povezanosti između LS i duljine liječenja hemodijalizom. **(Tablica 9)**

Kako bi se pokazalo koji parametri djeluju nezavisno na vrijednost LS, one varijable koje su u univarijatnom modelu korelacije pokazali značajnu korelaciju sa LS, testirane su u multiplom lineranom regresijskom analizom. Pokazano je kao je MAP (mjereno prije HD) nezavisni čimbenik koji pozitivno djeluje na vrijednost LS. **(Slika 1, Tablica 10)** Model multiple regresijske analize za varijable koje su korelirale sa delta LS prikazan je u **Tablici 11**.

**Tablica 4.** Analiza Pearsonove korelacije srednje tjednog LS-a i biokemijskih parametara u pacijenata stratificiranih prema BMI-u

| Parametri                         | BMI<23(n=17) |               | BMI>23( n=30) |               |
|-----------------------------------|--------------|---------------|---------------|---------------|
|                                   | r            | p*            | r             | p*            |
| Dob (godine)                      | -0,154       | 0,568         | -0,310        | 0,123         |
| Broj mjeseci na HD                | 0,263        | 0,324         | 0,302         | 0,133         |
| Leukociti (10 <sup>9</sup> /l)    | -0,156       | 0,594         | -0,001        | 0,996         |
| Hemoglobin (g/l)                  | -0,220       | 0,396         | -0,069        | 0,717         |
| Trombociti (x10 <sup>9</sup> /l)  | 0,286        | 0,266         | -0,070        | 0,972         |
| Glukoza (mmol/l)                  | -0,178       | 0,495         | -0,720        | 0,705         |
| <b>Bilirubin (μmol/l)</b>         | 0,023        | 0,930         | 0,423         | <b>0,020*</b> |
| Aspartat aminotransferaza (i.j/l) | -0,019       | 0,941         | 0,217         | 0,249         |
| Alanin transaminaza (i.j/l)       | -0,180       | 0,490         | 0,196         | 0,299         |
| Alkalna fosfataza (i.j/l)         | 0,120        | 0,964         | -0,083        | 0,661         |
| Proteini (g/l)                    | -0,168       | 0,518         | -0,185        | 0,328         |
| Albumin (g/l)                     | -0,205       | 0,430         | -0,199        | 0,292         |
| Kreatinin(prijeHD) (μmol/l)       | 0,210        | 0,418         | -0,356        | 0,054         |
| Kreatinin(nakonHD) (μmol/l)       | 0,479        | 0,610         | -0,343        | 0,068         |
| Urea (prije HD) (mmol/l)          | -0,069       | 0,793         | -0,260        | 0,166         |
| Urea (nakon HD) (mmol/l)          | 0,321        | 0,226         | 0,003         | 0,989         |
| Trigliceridi (mmol/l)             | -0,281       | 0,275         | -0,780        | 0,682         |
| Kolesterol (mmol/l)               | -0,339       | 0,183         | 0,085         | 0,654         |
| HDL(mmol/l)                       | 0,038        | 0,884         | 0,122         | 0,522         |
| LDL(mmol/l)                       | -0,111       | 0,672         | 0,318         | 0,087         |
| <b>C-reaktivni protein (mg/l)</b> | 0,548        | <b>0,023*</b> | -0,078        | 0,680         |
| Feritin (μg/l)                    | 0,180        | 0,490         | 0,144         | 0,448         |
| Željezo(μmol/l)                   | -0,222       | 0,391         | 0,204         | 0,280         |
| <b>PTH (pmol/l)</b>               | 0,507        | <b>0,038*</b> | 0,141         | 0,458         |
| Kalcij (mmol/l)                   | 0,094        | 0,721         | 0,204         | 0,280         |
| Fosfor (mmol/l)                   | 0,465        | 0,600         | 0,044         | 0,819         |
| Kt/v                              | -0,291       | 0,257         | -0,061        | 0,748         |
| URR                               | -0,384       | 0,129         | -0,054        | 0,776         |
| UF (ml)                           | 0,260        | 0,330         | 0,142         | 0,489         |
| Iu anti Xa/kg                     | -0,169       | 0,532         | -0,109        | 0,596         |
| Uk Fe (mg/mj)                     | -0,550       | 0,067         | -0,330        | 0,170         |
| EPO(mcg/kg/tj)                    | -0,076       | 0,824         | 0,148         | 0,545         |
| Sistolički tlak (mmHg)            | 0,025        | 0,928         | 0,510         | 0,805         |
| Dijastolički tlak (mmHg)          | 0,021        | 0,939         | 0,098         | 0,635         |
| PP (mmHg)                         | 0,047        | 0,861         | 0,010         | 0,960         |
| MAP (mmHg)                        | 0,069        | 0,999         | 0,081         | 0,695         |
| Sistolički tlak nakon HD (mmHg)   | 0,055        | 0,839         | 0,104         | 0,986         |
| Dijastolički nakon HD (mmHg)      | 0,082        | 0,763         | 0,111         | 0,589         |
| MAP nakon HD (mmHg)               | 0,024        | 0,930         | 0,074         | 0,719         |
| PP nakon HD (mmHg)                | 0,157        | 0,561         | 0,085         | 0,678         |

Legenda: LS jetrena tvrdoća; HD hemodijaliza; MAP srednji arterijski tlak; PP tlak pulsa; UF ultrafiltracija; Kt/v mjera za procijenu adekvatnosti hemodijalize; URR omjer smanjenja ureje; EPO eritropoetin; HDL lipoprotein visoke gustoće; LDL lipoprotein niske gustoće; CRP C reaktivni protein; PTH paratiroidni hormon, \*p vrijednost ≤0,05 statistički je značajna

**Tablica 5.** Parsonova korelacija srednjtjednog LS s biokemijskim parametrima, parametrima HD i tlaka u n=47 ispitanika ukupno i stratificiranih prema LS-u

|                                   | LS (n=47)      LS < 7 kPa (n=19)      LS > 7 kPa (n= 28) |               |        |               |        |               |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------------|---------------|--------|---------------|--------|---------------|
| Parametri                         | r                                                        | p*            | r      | p*            | r      | p*            |
| Dob (godine)                      | -0,021                                                   | 0,154         | -0,143 | 0,547         | -0,143 | 0,547         |
| Broj mjeseci na HD                | 0,224                                                    | 0,233         | 0,377  | 0,111         | 0,150  | 0,659         |
| Leukociti (10 <sup>9</sup> /l)    | -0,227                                                   | 0,134         | -0,269 | 0,297         | 0,292  | 0,148         |
| Hemoglobin (g/l)                  | -0,185                                                   | 0,212         | 0,175  | 0,475         | 0,069  | 0,728         |
| Trombociti (x10 <sup>9</sup> /l)  | -0,227                                                   | 0,134         | 0,088  | 0,721         | -0,101 | 0,609         |
| Glukoza (mmol/l)                  | 0,050                                                    | 0,799         | 0,025  | 0,399         | -0,195 | 0,319         |
| <b>Bilirubin (μmol/l)</b>         | 0,167                                                    | 0,263         | 0,341  | 0,153         | 0,515  | <b>0,005*</b> |
| Aspartat-aminotransferaza (U/l)   | -0,187                                                   | 0,209         | 0,352  | 0,140         | 0,006  | 0,976         |
| Alanin transaminaza(U/l)          | 0,092                                                    | 0,538         | 0,043  | 0,863         | -0,117 | 0,552         |
| Alkalna fosfataza(U/l)            | 0,009                                                    | 0,955         | 0,019  | 0,938         | 0,267  | 0,170         |
| Gama glutamiltransferaza (U/l)    | 0,056                                                    | 0,709         | 0,525  | 0,06          | -0,271 | 0,247         |
| Ukupni proteini (g/l)             | -0,025                                                   | 0,866         | 0,013  | 0,957         | -0,251 | 0,198         |
| Albumin (g/l)                     | -0,211                                                   | 0,155         | -0,246 | 0,310         | -0,161 | 0,412         |
| Kreatinin(prije HD) (μmol/l)      | 0,195                                                    | 0,198         | -0,209 | 0,390         | -0,252 | 0,196         |
| Urea (prije HD) (mmol/l)          | -0,062                                                   | 0,628         | -0,333 | 0,163         | -0,168 | 0,393         |
| Trigliceridi (mmol/l)             | 0,214                                                    | 0,149         | -0,338 | 0,158         | -0,145 | 0,460         |
| Kolesterol (mmol/l)               | 0,081                                                    | 0,587         | -0,037 | 0,158         | 0,083  | 0,675         |
| HDL(mmol/l)                       | 0,017                                                    | 0,908         | 0,281  | 0,243         | -0,162 | 0,409         |
| LDL(mmol/l)                       | -0,033                                                   | 0,825         | -0,172 | 0,481         | -0,151 | 0,444         |
| <b>C-reaktivni protein (mg/l)</b> | 0,082                                                    | 0,584         | 0,262  | 0,279         | 0,362  | <b>0,05*</b>  |
| Feritin (μg/l)                    | 0,116                                                    | 0,436         | -0,035 | 0,888         | 0,005  | 0,979         |
| Željezo(μmol/l)                   | 0,198                                                    | 0,182         | 0,086  | 0,727         | -0,258 | 0,186         |
| <b>PTH (pmol/l)</b>               | 0,140                                                    | 0,347         | 0,293  | 0,223         | 0,436  | <b>0,02*</b>  |
| Kalcij (mmol/l)                   | 0,206                                                    | 0,165         | -0,319 | 0,182         | 0,087  | 0,659         |
| Fosfor (mmol/l)                   | 0,177                                                    | 0,235         | -0,238 | 0,327         | -0,027 | 0,892         |
| kt/v                              | 0,025                                                    | 0,870         | -0,117 | 0,633         | -0,305 | 0,115         |
| URR                               | 0,018                                                    | 0,854         | -0,214 | 0,378         | -0,235 | 0,229         |
| UF (ml)                           | 0,134                                                    | 0,368         | 0,086  | 0,670         | -0,314 | 0,178         |
| Iu anti Xa/kg                     | -0,080                                                   | 0,593         | -0,207 | 0,232         | -0,163 | 0,491         |
| Uk Fe (mg/mj)                     | -0,389                                                   | 0,068         | -0,492 | 0,063         | -0,221 | 0,364         |
| EPO(mcg/kg/tj)                    | 0,014                                                    | 0,937         | 0,049  | 0,813         | -0,233 | 0,403         |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )          | -0,034                                                   | 0,832         | -0,032 | 0,900         | 0,235  | 0,269         |
| Sistolički tlak (mmHg)            | 0,038                                                    | 0,797         | 0,452  | 0,018         | 0,251  | 0,286         |
| Dijastolički tlak (mmHg)          | 0,069                                                    | 0,643         | 0,302  | 0,125         | 0,263  | 0,263         |
| PP (mmHg)                         | -0,001                                                   | 0,994         | 0,289  | 0,143         | 0,136  | 0,567         |
| MAP (mmHg)                        | 0,380                                                    | <b>0,008*</b> | 0,417  | <b>0,031*</b> | 0,274  | <b>0,023*</b> |
| Sistolički tlak nakon HD (mmHg)   | 0,048                                                    | 0,748         | 0,147  | 0,463         | 0,232  | 0,324         |
| Dijastolički tlak nakon HD (mmHg) | 0,057                                                    | 0,704         | 0,084  | 0,676         | 0,073  | 0,760         |
| MAP nakon HD (mmHg)               | 0,056                                                    | 0,711         | 0,118  | 0,557         | 0,151  | 0,529         |
| PP nakon HD (mmHg)                | 0,033                                                    | 0,823         | 0,137  | 0,496         | 0,296  | 0,204         |

Legenda: BMI indeks tjelesne mase ; LS jetrena tvrdoća; HD hemodijaliza; MAP srednji arterijski tlak; PP tlak pulsa; UF ultrafiltracija; Kt/v mjera za procijenu adekvatnosti hemodijalize; URR omjer smanjenja ureje; EPO eritropoetin; HDL lipoprotein visoke gustoće; LDL lipoprotein niske gustoće; CRP C reaktivni protein; PTH paratiroidni hormon, \*p vrijednost ≤0,05 statistički je značajna

**Tablica 6.** Korelacija delta LS s laboratorijskim parametrima, parametrima tlaka i tehničkim aspektima hemodijalize u skupini bolesnika s UF>2500 ml , N=30

| Parametri                         | r      | p*    |
|-----------------------------------|--------|-------|
| Dob (godine)                      | 0,063  | 0,727 |
| BMI(kg/m <sup>2</sup> )           | -0,344 | 0,062 |
| Sistolički prije HD (mmHg)        | 0,017  | 0,927 |
| Dijastolički tlak prije HD (mmHg) | 0,009  | 0,914 |
| PP prije HD (mmHg)                | 0,019  | 0,914 |
| MAP (mmHg)                        | 0,004  | 0,981 |
| Sistolički tlak nakon HD (mmHg)   | 0,111  | 0,539 |
| Dijastolički tlak nakon HD (mmHg) | 0,129  | 0,473 |
| PP nakon HD (mmHg)                | 0,018  | 0,921 |
| MAP nakon HD (mmHg)               | 0,136  | 0,459 |
| Kt/v                              | 0,204  | 0,254 |
| URR                               | 0,058  | 0,749 |
| EPO (mcg/kg/tj)                   | 0,349  | 0,088 |
| Uk Fe (mg/mj)                     | 0,406  | 0,071 |
| Iu anti Xa/kg                     | 0,301  | 0,089 |
| Hemoglobin (g/l)                  | -0,034 | 0,850 |
| Leukociti (10 <sup>9</sup> /l)    | -0,143 | 0,434 |
| Trombociti (10 <sup>9</sup> /l)   | -0,214 | 0,232 |
| Glukoza (mmol/l)                  | -0,068 | 0,705 |
| Aspartat transaminaza (i.j/l)     | 0,002  | 0,993 |
| Alanin transaminaza (i.j/l)       | 0,028  | 0,876 |
| Alkalna fosfataza (i.j/l)         | 0,336  | 0,056 |
| Gama glutamil transferaza (i.j/l) | 0,164  | 0,363 |
| Ukupni bilirubin (μmol/l)         | 0,109  | 0,547 |
| Proteini (g/l)                    | 0,181  | 0,313 |
| Albumini (g/l)                    | 0,239  | 0,181 |
| Kreatinin(prije HD) (μmol/l)      | 0,196  | 0,275 |
| Kreatinin(nakon HD) (μmol/l)      | 0,228  | 0,209 |
| Ureja (prije HD) (mmol/l)         | 0,226  | 0,206 |
| Ureja (nakon HD) (mmol/l)         | 0,051  | 0,780 |
| Trigliceridi (mmol/l)             | -0,078 | 0,667 |
| Kolesterol (mmol/l)               | 0,014  | 0,938 |
| HDL (mmol/l)                      | 0,147  | 0,415 |
| LDL (mmol/l)                      | -0,299 | 0,090 |
| CRP (mg/l)                        | -0,027 | 0,883 |
| Feritin (μg/l)                    | -0,001 | 0,996 |
| Željezo (μmol/l)                  | -0,263 | 0,139 |
| PTH (pmol/l)                      | -0,108 | 0,549 |
| Kalcij (mmol/l)                   | -0,383 | 0,068 |
| Fosfati (mmol/l)                  | -0,237 | 0,183 |

Legenda: BMI indeks tjelesne mase ; LS jetrena tvrdoća; HD hemodijaliza; MAP srednji arterijski tlak; PP tlak pulsa; UF ultrafiltracija; Kt/v mjera za procijenu adekvatnosti hemodijalize; URR omjer smanjenja ureje; EPO eritropoetin; HDL lipoprotein visoke gustoće; LDL lipoprotein niske gustoće; CRP C reaktivni protein; PTH paratiroidni hormon, \*p vrijednost ≤0,05 statistički je značajna



**Tablica 7.** Parsonova korelacija delta LS-a i biokemijskih parametara, prametara tlaka i osobina ispitanika u n=47 ispitanika

| Parametri                        | r      | p*            |
|----------------------------------|--------|---------------|
| Dob (godine)                     | 0,071  | 0,635         |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )         | -0,306 | 0,490         |
| Trajanje HD (mjeseci)            | 0,143  | 0,450         |
| Sistolički tlak (mmHg)           | 0,030  | 0,842         |
| Dijastolički tlak (mmHg)         | 0,108  | 0,468         |
| MAP (mmHg)                       | 0,017  | 0,609         |
| PP (mmHg)                        | 0,019  | 0,901         |
| Sistolički nakon HD (mmHg)       | 0,177  | 0,233         |
| Dijastolički nakon HD (mmHg)     | 0,172  | 0,247         |
| MAP nakon HD (mmHg)              | 0,115  | 0,212         |
| PP nakon HD (mmHg)               | 0,099  | 0,507         |
| Leukociti (10 <sup>9</sup> /l)   | -0,81  | 0,595         |
| Hemoglobin (g/l)                 | -0,14  | 0,926         |
| Trombociti (x10 <sup>9</sup> /l) | -0,186 | 0,210         |
| Glukoza (mmol/l)                 | -0,03  | 0,986         |
| Bilirubin (μmol/l)               | 0,121  | 0,417         |
| AST (i.j/l)                      | 0,018  | 0,906         |
| ALT (i.j/l)                      | 0,006  | 0,968         |
| <b>ALP (i.j/l)</b>               | 0,304  | <b>0,038*</b> |
| GGT(i.j/l)                       | 0,147  | 0,324         |
| Ukupni proteini (g/l)            | 0,220  | 0,137         |
| Albumini (g/l)                   | 0,264  | 0,073         |
| Kreatinin (prije HD) (μmol/l)    | -0,199 | 0,180         |
| Kreatinin (nakon HD) (μmol/l)    | -0,284 | 0,058         |
| Urea nakon HD (μmol/L)           | -0,098 | 0,521         |
| Urea (prije HD) (mmol/l)         | 0,141  | 0,343         |
| Trigliceridi (mmol/l)            | -0,072 | 0,631         |
| Kolesterol (mmol/l)              | 0,014  | 0,927         |
| HDL (mmol/l)                     | 0,229  | 0,121         |
| LDL (mmol/l)                     | -0,261 | 0,076         |
| CRP (mg/l)                       | -0,21  | 0,888         |
| Feritin (μg/l)                   | 0,066  | 0,658         |
| Željezo (μmol/l)                 | -0,227 | 0,125         |
| PTH (pmol/l)                     | -0,074 | 0,620         |
| Kalcij (mmol/l)                  | -0,270 | 0,066         |
| Fosfor (mmol/l)                  | -0,235 | 0,111         |

Legenda: BMI indeks tjelesne mase ; LS jetrena tvrdoća; HD hemodijaliza; MAP srednji arterijski tlak; PP tlak pulsa; UF ultrafiltracija; KT/V mjera za procijenu adekvatnosti hemodijalize; URR omjer smanjenja ureje; EPO eritropoetin; HDL lipoprotein visoke gustoće; LDL lipoprotein niske gustoće; CRP C reaktivni protein; PTH paratiroidni hormon, \*p vrijednost ≤0,05 statistički je značajna

**Tablica 8.** Parsonova korelacija odnosa srednjetjednog LS-a i delta LS s tehničkim aspektima hemodijalize (N=47)

| Parametri     | Srednje tjedni LS |       | Delta LS |              |
|---------------|-------------------|-------|----------|--------------|
|               | r                 | p*    | r        | p*           |
| EPO mcg kg/tj | 0,014             | 0,937 | -0,328   | 0,06         |
| Uk Fe/mj      | -0,389            | 0,108 | 0,426    | 0,103        |
| IU anti Xa/kg | -0,080            | 0,593 | 0,178    | 0,231        |
| Kt/v          | 0,25              | 0,870 | 0,226    | 0,127        |
| URR           | 0,28              | 0,854 | 0,151    | 0,312        |
| UF (ml)       | 0,134             | 0,368 | 0,44     | <b>0,05*</b> |

Legenda: LS jetrena tvrdoća; MAP srednji arterijski tlak; PP tlak pulsa; UF ultrafiltracija; Kt/v mjera za procijenu adekvatnosti hemodijalize; URR omjer smanjenja ureje; EPO eritropoetin, IU anti Xa, \*p vrijednost  $\leq 0,05$  statistički je značajna

**Tablica 9.** Pearsonova korelacija LS i duljine liječenja hemodijalizom (izražene u mjesecima)

| Trajanje hemodijalize | N  | Srednjetjedni LS |       |
|-----------------------|----|------------------|-------|
|                       |    | r                | p*    |
| > 12 mj               | 47 | 0,007            | 0,961 |
| >60 mj                | 13 | -0,485           | 0,093 |
| >120 mj               | 4  | -0,461           | 0,539 |

\*p vrijednost  $\leq 0,05$  statistički je značajna

**Tablica 10.** Multipla regresija-analiza utjecaja parametara koji djeluju na LS (stepwise model)

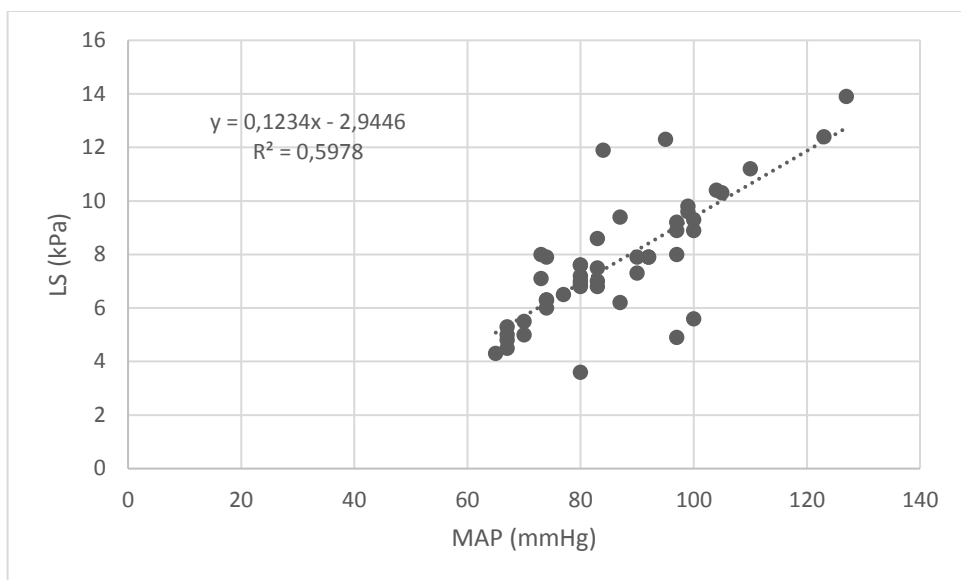
| Parametri          | Nestandardiziran koeficijent |                     | Standardiziran koeficijent |        |              |
|--------------------|------------------------------|---------------------|----------------------------|--------|--------------|
|                    | B- vrijednost                | Standardna pogreška | Beta vrijednost            | t-test | <i>p</i> *   |
| MAP (mmHg)         | 0,044                        | 0,020               | 0,285                      | 2,142  | <b>0,008</b> |
| Bilirubin (μmol/L) | -0,026                       | 0,035               | -0,110                     | -0,740 | 0,464        |
| CRP (mg/l)         | -0,001                       | 0,012               | -0,009                     | -0,055 | 0,956        |
| PTH (pmol/l)       | 0,10                         | 0,008               | 0,203                      | 1,340  | 0,188        |

Legenda: MAP- srednji arterijski tlak, CRP C- reaktivni protein, PTH- paratiroidni hormon, \**p* vrijednost ≤ 0,05 statistički je značajna

**Tablica 11.** Multipla regresija-analiza utjecaja parametara koji djeluju na delta LS (stepwise model).

| Parametri                | Nestandardiziran koeficijent |                     | Standardiziran koeficijent |        |            |
|--------------------------|------------------------------|---------------------|----------------------------|--------|------------|
|                          | B- vrijednost                | Standardna pogreška | Beta vrijednost            | t-test | <i>p</i> * |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | -0,079                       | 0,041               | -0,294                     | -1,913 | 0,063      |
| Bilirubin (μmol/L)       | 0,007                        | 0,013               | 0,074                      | 0,483  | 0,632      |

Legenda: BMI-indeks tjelesne mase , \**p* vrijednost ≤ 0,05 statistički je značajna



**Slika 1.** Graf linearne regresije s jednađbom linearne regresije koja pokazuje utjecaj preddijaliznog srednjeg arterijskog tlaka na jetrenu tvrdoću kod svih ispitanika. ( $r=0,38$ ,  $p=0,008$ )

## 7 RASPRAVA

Ovo istraživanje pokazalo je relativno veliki postotak (59,5% ispitanika) klinički značajne ali blage jetrene fibroze (LS veći od 7 kPa) kod bolesnika na kroničnoj hemodijalizi.

Ovo je istraživanje pokazalo da u populaciji bolesnika na kroničnoj hemodijalizi srednji arterijski tlak (mjeren prije dijaliznog postupka) korelira s jetrenom tvrdoćom. Prema rezultatima ovog istraživanja, CRP, PTH i ukupni bilirubin biokemijski su parametri povezani s povećanim LS. Povišen arterijski tlak nezavisni je čimbenik koji pridonosi povećanju LS. Od analiziranih tehničkih parametara hemodijaliznog postupka, utjecaj na LS, odnosno promjenu LS (delta LS) ima jedino veličina ultrafiltracije.

U fiziološkim stanjima, jetra prima 20% krvne opskrbe hepatičkim arterijama, a 80% portalnim venama. No, u stanjima uznapredovale fibroze, protok se kroz jetrenu arteriju povećava. (178) Rezultati ovog istraživanja u suglasju su s rezultatima istraživanja Piecha i *sur.* koja je pokazala kako, neovisno o centralnom venskom i portalnom tlaku, arterijski tlak utječe na promjenu LS. (179)

Meta analiza Bazerbachi i *sur.* također je potvrdila povezanost krvnog tlaka i jetrene tvrdoće. (180) Moguće da se radi o povećanju arterijske perfuzije u kroničnoj upali, dok prema hipotezi Mullera i *sur.*, do povećanja LS-a dolazi zbog povišenog sinusoidnog tlaka, no moguće kako je posrijedi i neki, za sada nerazjašnjeni, mehanizam koji djeluje na povećanje LS, što, za sada, ostaje otvoreno pitanje i tema za daljnja istraživanja. (181)

Rezultati ovog istraživanja naglašavaju važnost primjerene i optimalne regulacije arterijskog tlaka koji je, prema rezultatima studije, povezan s povećanjem LS, iako je patofiziološki mehanizam za sada nepotpuno razjašnjen. Stoga su potrebna daljnja istraživanja kako bi se bolje razumjeli fiziološki uvjeti pod kojima dolazi do promjene LS i ovisnosti iste o promjenama arterijskog tlaka.

Dosadašnja istraživanja pokazala su kako različiti faktori utječu na promjenu LS. (182) Kako je dokazano ovim istraživanjem, postoji statistički značajna korelacija između vrijednosti CRP i LS ( $p=0,023$ ), posebice u skupini bolesnika s BMI<23. Ovi se rezultati slažu s rezultatima prethodnih studija u kojima je istraživana važnost i povezanost CRP u bolesnika s kroničnom

bubrežnom bolešću i njegova uloga u patogenezi kronične upale posebno u kontekstu MIA sindroma. (183)

Dobro je poznato da je jetra središnji organ za proizvodnju različitih biomarkera upale. U fibrotičnoj jetri povećava se produkcija različitih proupalnih citokina. (121, 184-186) Povećan oksidativni stres i otpuštanje proupalnih citokina moglo bi biti odgovorno za stanje kronične upale i jetrene fibroze. (187) Dosadašnje studije pokazale su da je povišen CRP odraz akumulacije proupalnih citokina i da je snažan rizični čimbenik za negativne kardiovaskularne ishode i smrt. (183)

Prema rezultatima ovog istraživanja, povezanost serumskih albumina i jetrene tvrdoće negativna je, no statistički nije značajna. Slično je zaključeno i u studiji *Mikolašević i sur.*, ali u skupini bolesnika s NAFLD koji su na kroničnoj dijalizi. (187) Ovi podatci sugeriraju da u bolesnika na kroničnoj hemodijalizi kronični upalni odgovor interferira s jetrenom tvrdoćom, ali sa za sada još nerazjašnjenim mehanizmom. Ostaje otvoreno pitanje jeli neravnoteža između upalnih i protuupalnih citokina na neki način u interferenciji s promjenama jetrene tvrdoće. U svakom slučaju, prema zaključcima studije *Mikolašević i sur.*, povišen CRP, niski albumin i povećana jetrena tvrdoća snažni su prediktori smrtnosti i vjerojatno su u interakciji s MIA sindromom. (183, 187, 188)

Prethodna istraživanja pokazala su postojanje povezanosti između AST, ALT i jetrene tvrdoće. Suprotno rezultatima studije Tapper *i sur.*, kojom je dokazana povezanost povećane tvrdoće jetre i ALT, rezultati ovog istraživanja su u suglasju s rezultatima Shang *i sur.* u kojem nije bilo statistički značajne korelacije između vrijednosti jetrene tvrdoće i jetrenih enzima. (182, 189, 190) Rezultati ovog istraživanja mogu se objasniti činjenicom kako vrijednost serumskih aminotransferaza opada s padom GF. Moguće objašnjenje moglo bi biti u deficitu piridoksina ili je uzrok eventualno postojanje inhibitornog faktora u uremičnom miljeu. U svakom slučaju, jasni mehanizam za sada nam ostaje nepoznanica. (191-193) Rezultati ovog istraživanja podupiru stavove da serumske aminotransferaze nisu vjerodostojan marker jetrenog oštećenja u bolesnika na kroničnoj hemodijalizi.

Ukupni bilirubin bio je u pozitivnoj korelaciji s LS kao i u istraživanju *Bae i sur.*, *Fung i sur.* te *Kim i sur.* (194-196) Prema njihovim zaključcima, intrahepatalna kolestaza najvjerojatnije povezana s povećanjem jetrene tvrdoće. (197) Iako u ovom istraživanju nije dokazana statistički

značajna povezanost GGT i LS stoga se isto ne može tvrditi, no svakako su potrebna daljnja istraživanja po tom pitanju.

U ovom istraživanju povezanost PTH i LS bila je statistički značajna u skupini bolesnika s LS većim od 7 kPa ( $p=0.02$ ). Prema Kirch *i sur.*, oštećenje jetrene funkcije može umanjiti klirens PTH fragmenata. (198) Stoga, ovo istraživanje podupire tezu kako je povišen PTH u dijaliznih bolesnika rezultat sekundarnog paratireoidizma, ali i dijelom uzrokovan poremećenom jetrenom funkcijom i posljedičnim narušenim klirensom.

Prema studiji Cheng *i sur.*, niski trombociti u korelaciji su s povećanjem jetrene tvrdoće. (174) Moguće objašnjenje leži u činjenici da trombopoietin, kojeg proizvode hepatociti i bubrežne stanice, sudjeluju u regulaciji trombocita. Studije su pokazale da je razina trombopoietina snižena u fibrozi što dovodi do nižeg broja trombocita. (199, 200) U ovom istraživanju nije dokazana statistički značajna povezanost trombocita i LS, moguće zbog različitih kriterija uključenja ili zbog korištenja drugih statističkih metoda u odnosu na citirane studije. Za definitivne zaključke svakako su potrebne daljnje studije sa što većim brojem ispitanika.

Kad se promatraju različiti tehnički aspekti hemodijalize, ovim istraživanjem utvrđeno je da postoji utjecaj ultrafiltracije na promjenu jetrene tvrdoće. Naime, bolesnici su na kroničnoj hemodijalizi ili oligurični, a najčešće anurični te su slijedom toga skloni promjenama volumnog statusa. Respektirajući rezultate prethodno objavljenih studija koje su pokazale povezanost između volumena ultrafiltracije i jetrene tvrdoće, naša je hipoteza bila da će ispitanici nakon dijalize imati manju vrijednost jetrene tvrdoće. (175-177) Ovim istraživanjem dokazali smo postojanje statistički značajne korelacije između volumena ultrafiltracije i smanjenja LS nakon jednog hemodijaliznog postupka. Rezultati mogu upućivati na činjenicu da u ESRD bolesnika, zbog povećanog volumena tekućine, dolazi i do jetrene kongestije i posljedičnog povećanja vrijednosti jetrene tvrdoće. Tvrdnja ima uporište u prethodno napravljenim istraživanjima koja su dokazala da stanja s povišenim centralnim venskim tlakom, kao što je slučaj u srčanom zatajenju, dovodi do povećanja jetrene tvrdoće koje se rješava uspješnim liječenjem srčanog popuštanja i odstranjenja viška volumena. (201, 202) Rezultati studija o utjecaju ultrafiltracije na jetrenu tvrdoću proturiječne su te se svega nekoliko istraživanja do sada bavilo ovom problematikom.

U istraživanju Kellner *i sur.* mjerena je jetrena tvrdoća prije i nakon hemodijaliznog postupka u 17 ispitanika korištenjem tranzijentne elastografije te je zaključeno, suprotno našim

rezultatima, da je vrijednost jetrene tvrdoće prije hemodijaliznog postupka u boljoj korelaciji sa stupnjem jetrene tvrdoće. Oni zaključuju da količina ekstracelularne tekućine djeluje na jetru, ovisno o stupnju fibroze te tvrde da nefibrotična jetra ima više elastičnosti stoga otklanjanjem ekstracelularne tekućine dolazi do smanjenja njenog volumena što vodi do regresije vrijednosti jetrene tvrdoće. (176)

Suprotno njihovim zaključcima, *Khunpakdee i sur.*, koji su imali skoro istovjetno dizajniranu studiju, nisu uspjeli dokazati utjecaj ultrafiltracije na promjenu jetrene tvrdoće konstatirajući da je izostanak promjene vrijednosti LS najvjerojatnije uzrokovan premalim volumenom ultrafiltracije. (177) *Taneja i sur.* u svom istraživanju došli su do istovjetnih zaključaka kao i u ovom istraživanju, iako su oni dokazali promjenu jetrene tvrdoće u skupini bolesnika sa suspektnom jetrenom bolešću kojima je ultrafiltracijom odstranjeno više od 2,5 litre. (175)

Ovom studijom dokazano je da nakon jednog hemodijaliznog postupka dolazi do smanjenja jetrene tvrdoće koje je u korelaciji s volumenom ultrafiltracije, a ujedno je i prvo u kojem se koristila RT 2D-SWE metoda u dijaliznih bolesnika.



## 8 ZAKLJUČAK

Ovo istraživanje pokazalo je relativno veliki postotak (59,5% ispitanika) klinički značajne blage jetrene fibroze (LS veći od 7 kPa) kod bolesnika na kroničnoj hemodijalizi. Rezultati provedenog istraživanja pokazuju da vrijednost LS opada nakon hemodijaliznog postupka, što je u statistički značajnoj korelaciji s volumenom ultrafiltracije, implicirajući da nasumično mjerenje jetrene tvrdoće u ovoj skupini bolesnika ne mora nužno pokazivati pravi stupanj fibroze jetre. Nadalje, povišeni arterijski tlak nezavisni je parameter koji utječe na jetrenu tvrdoću. Interpretacija jetrene tvrdoće bi se trebala, osim na elastografskom mjerenju, temeljiti i na procjeni laboratorijskih parametara. Daljnje prospektivne studije potrebne su da bi se otkrili danas nepoznati etiološki čimbenici i bolje razumjeli patofiziološki mehanizmi promjena jetrene tvrdoće kod bolesnika na kroničnoj hemodijalizi.

## 9 LITERATURA

1. Cotran RS K, Vinary, Nelson, Robbins, Stanley L, Abbas, Abul K, Robbins and Cotran pathologic basis of disease. 2005.
2. John Feehally JF, Marcello Tonelli, Richard J. Johnson. Comprehensive Clinical Nephrology. 6th Edition ed.2018, : Elsevier.
3. Scott J. Gilbert DEW, Andrew S. Bombback, Mark A Perazzela, Marcello Tonelli. National Kidney Foundation's Primer on kidney disease. Seventh Edition ed.: Elsevier; 2018.
4. W. C. Renal anatomy. New York: Cambridge University Press; 2009.
5. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. JAMA. 2019 Oct 1;322(13):1294-304.
6. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. Lancet. 2017 Mar 25;389(10075):1238-52.
7. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney Int Suppl (2011). Jul;7(1):1-59.
8. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, i sur. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int. 2005 Jun;67(6):2089-100.
9. Chapman AB, Devuyst O, Eckardt KU, Gansevoort RT, Harris T, Horie S, i sur. Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int. 2015 Jul;88(1):17-27.
10. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, i sur. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. Lancet. 2013 Jul 20;382(9888):260-72.
11. Genovese G, Friedman DJ, Ross MD, Lecordier L, Uzureau P, Freedman BI, i sur. Association of trypanolytic ApoL1 variants with kidney disease in African Americans. Science. 2010 Aug 13;329(5993):841-5.
12. Tzur S, Rosset S, Shemer R, Yudkovsky G, Selig S, Tarekegn A, i sur. Missense mutations in the APOL1 gene are highly associated with end stage kidney disease risk previously attributed to the MYH9 gene. Hum Genet. 2010 Sep;128(3):345-50.
13. Naik RP, Derebail VK, Grams ME, Franceschini N, Auer PL, Peloso GM, i sur. Association of sickle cell trait with chronic kidney disease and albuminuria in African Americans. JAMA. 2014 Nov 26;312(20):2115-25.
14. Peralta CA, Bibbins-Domingo K, Vittinghoff E, Lin F, Fornage M, Kopp JB, i sur. APOL1 Genotype and Race Differences in Incident Albuminuria and Renal Function Decline. J Am Soc Nephrol. 2016 Mar;27(3):887-93.
15. Foster MC, Coresh J, Fornage M, Astor BC, Grams M, Franceschini N, i sur. APOL1 variants associate with increased risk of CKD among African Americans. J Am Soc Nephrol. 2013 Sep;24(9):1484-91.
16. Tsai WC, Wu HY, Peng YS, Ko MJ, Wu MS, Hung KY, i sur. Risk Factors for Development and Progression of Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Exploratory Meta-Analysis. Medicine (Baltimore). 2016 Mar;95(11):e3013.
17. Tuttle KR, Alicic RZ, Duru OK, Jones CR, Daratha KB, Nicholas SB, i sur. Clinical Characteristics of and Risk Factors for Chronic Kidney Disease Among Adults and Children: An Analysis of the CURE-CKD Registry. JAMA Netw Open. 2019 Dec 2;2(12):e1918169.
18. Kazancioglu R. Risk factors for chronic kidney disease: an update. Kidney Int Suppl (2011). 2013 Dec;3(4):368-71.

19. Ma G, Shao M, Xu B, Tian J, Chen Y. Glomerular filtration rate measured by (99m)Tc-DTPA Gates method is not significantly affected by the premature or delayed initiation of image acquisition. *Quant Imaging Med Surg.* 2019 Jun;9(6):1103-9.
20. Sterner G, Frennby B, Hultberg B, Almen T. Iohexol clearance for GFR-determination in renal failure--single or multiple plasma sampling? *Nephrol Dial Transplant.* 1996 Mar;11(3):521-5.
21. Benoit SW, Ciccio EA, Devarajan P. Cystatin C as a biomarker of chronic kidney disease: latest developments. *Expert Rev Mol Diagn.* 2020 Oct;20(10):1019-26.
22. Levey AS, Becker C, Inker LA. Glomerular filtration rate and albuminuria for detection and staging of acute and chronic kidney disease in adults: a systematic review. *JAMA.* 2015 Feb 24;313(8):837-46.
23. Jin R, Grunkemeier GL, Brown JR, Furnary AP. Estimated glomerular filtration rate and renal function. *Ann Thorac Surg.* 2008 Jul;86(1):1-3.
24. Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2013 Jun 4;158(11):825-30.
25. Astor BC, Shaikh S, Chaudhry M. Associations of endogenous markers of kidney function with outcomes: more and less than glomerular filtration rate. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2013 May;22(3):331-5.
26. van den Brand JA, van Boekel GA, Willems HL, Kiemeneys LA, den Heijer M, Wetzels JF. Introduction of the CKD-EPI equation to estimate glomerular filtration rate in a Caucasian population. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 Oct;26(10):3176-81.
27. Delgado C, Baweja M, Crews DC, Eneanya ND, Gadegbeku CA, Inker LA, i sur. A Unifying Approach for GFR Estimation: Recommendations of the NKF-ASN Task Force on Reassessing the Inclusion of Race in Diagnosing Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2021 Sep 22.79(2);268-288.
28. Uwaezuoke SN, Ayuk AC, Muoneke VU, Mbanefo NR. Chronic kidney disease in children: Using novel biomarkers as predictors of disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2018 Jul-Aug;29(4):775-84.
29. Xia F, Liu G, Shi Y, Zhang Y. Impact of microalbuminuria on incident coronary heart disease, cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies. *Int J Clin Exp Med.* 2015 8(1):1-9.
30. Collins AJ, Foley RN, Chavers B, Gilbertson D, Herzog C, Ishani A, i sur. US Renal Data System 2013 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis.* 2014 Jan;63(1 Suppl):A7.
31. Collins AJ, Foley RN, Gilbertson DT, Chen SC. United States Renal Data System public health surveillance of chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Kidney Int Suppl* (2011). 2016 Jun;5(1):2-7.
32. Mills KT, Xu Y, Zhang W, Bundy JD, Chen CS, Kelly TN, i sur. A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. *Kidney Int.* 2015 Nov;88(5):950-7.
33. Plantinga LC, Boulware LE, Coresh J, Stevens LA, Miller ER, 3rd, Saran R, i sur. Patient awareness of chronic kidney disease: trends and predictors. *Arch Intern Med.* 2008 Nov 10;168(20):2268-75.
34. Peralta CA, Vittinghoff E, Bansal N, Jacobs D, Jr., Muntner P, Kestenbaum B, i sur. Trajectories of kidney function decline in young black and white adults with preserved GFR: results from the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *Am J Kidney Dis.* 2013 Aug;62(2):261-6.
35. Grams ME, Chow EK, Segev DL, Coresh J. Lifetime incidence of CKD stages 3-5 in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2013 Aug;62(2):245-52.
36. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004 Sep 23;351(13):1296-305.
37. Charles C, Ferris AH. Chronic Kidney Disease. *Prim Care.* 2020 Dec;47(4):585-95.
38. Tomino Y. Pathogenesis and treatment of chronic kidney disease: a review of our recent basic and clinical data. *Kidney Blood Press Res* 2014.39(5):450-89.

39. Lopez-Novoa JM, Martinez-Salgado C, Rodriguez-Pena AB, Lopez-Hernandez FJ. Common pathophysiological mechanisms of chronic kidney disease: therapeutic perspectives. *Pharmacol Ther.* 2010 Oct;128(1):61-81.
40. Solini A, Ferrannini E. Pathophysiology, prevention and management of chronic kidney disease in the hypertensive patient with diabetes mellitus. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2011 Apr;13(4):252-7.
41. Liu ZZ, Bullen A, Li Y, Singh P. Renal Oxygenation in the Pathophysiology of Chronic Kidney Disease. *Front Physiol.*8:385.
42. Yamaguchi J, Tanaka T, Nangaku M. Recent advances in understanding of chronic kidney disease. *F1000Res.*4.2015 Nov 4:4 Faculty rev 1212
43. Bindroo S, Quintanilla Rodriguez BS, Challa HJ. Renal Failure. *Jan. Renal Failure StatPerls Publishing* 2022Jan
44. Anders HJ, Andersen K, Stecher B. The intestinal microbiota, a leaky gut, and abnormal immunity in kidney disease. *Kidney Int.* 2013 Jun;83(6):1010-6.
45. Vanholder R, Baurmeister U, Brunet P, Cohen G, Glorieux G, Jankowski J. A bench to bedside view of uremic toxins. *J Am Soc Nephrol.* 2008 May;19(5):863-70.
46. Brown SA, Tyrer FC, Clarke AL, Lloyd-Davies LH, Stein AG, Tarrant C, i sur. Symptom burden in patients with chronic kidney disease not requiring renal replacement therapy. *Clin Kidney J.* 2017 Dec;10(6):788-96.
47. Jabbari B, Vaziri ND. The nature, consequences, and management of neurological disorders in chronic kidney disease. *Hemodial Int.* 2018 Apr;22(2):150-60.
48. Syed-Ahmed M, Narayanan M. Immune Dysfunction and Risk of Infection in Chronic Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis.*2019 Jan;26(1):8-15.
49. Niemczyk S, Niemczyk L, Romejko-Ciepielewska K. Basic endocrinological disorders in chronic renal failure. *Endokrynol Pol.* 2012 63(3):250-7.
50. Jukić NB. Hemodijaliza. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.
51. Buturovic-Ponikvar J, Visnar-Perovic A. Ultrasonography in chronic renal failure. *Eur J Radiol.* 2003 May;46(2):115-22.
52. Luciano RL, Moeckel GW. Update on the Native Kidney Biopsy: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis.* 2019 Mar;73(3):404-15.
53. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, i sur. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis.* 2014 May;63(5):713-35.
54. Clinical Practice Guideline on management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR <45 mL/min). *Nephrol Dial Transplant.* 2014 May;30 Suppl 2:ii1-142.
55. Farrington K, Covic A, Aucella F, Clyne N, de Vos L, Findlay A, i sur. Clinical Practice Guideline on management of older patients with chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR <45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>). *Nephrol Dial Transplant.* 2016 Nov;31(suppl 2):ii1-ii66.
56. Chang AR, Grams ME, Ballew SH, Bilo H, Correa A, Evans M, i sur. Adiposity and risk of decline in glomerular filtration rate: meta-analysis of individual participant data in a global consortium. *BMJ.* 2019 Jan 10;364:k5301.
57. Benjamin O, Lappin SL. End-Stage Renal Disease. *StatPearls* [Internet]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499861/>
58. Jankowski J, Floege J, Fliser D, Bohm M, Marx N. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Pathophysiological Insights and Therapeutic Options. *Circulation.* 2021 Mar 16;143(11):1157-72.
59. Meeus F, Kourilsky O, Guerin AP, Gaudry C, Marchais SJ, London GM. Pathophysiology of cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Kidney Int Suppl.* 2000 Aug;76:S140-7.
60. Levin A. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease prior to dialysis. *Semin Dial.* 2003 Mar-Apr;16(2):101-5.

61. Kelly DM, Ademi Z, Doehner W, Lip GYH, Mark P, Toyoda K, i sur. Chronic Kidney Disease and Cerebrovascular Disease: Consensus and Guidance From a KDIGO Controversies Conference. *Stroke*. 2021 Jul;52(7):e328-e46.
62. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF, i sur. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet*. 2013 Jul 27;382(9889):339-52.
63. Kes P. Hemodijaliza: prošlost i sadašnjost. *Medicus*. 2001;Vol. 10(No 2):269-82.
64. Gradman AH, Alfayoumi F. From left ventricular hypertrophy to congestive heart failure: management of hypertensive heart disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2006 Mar-Apr;48(5):326-41.
65. Lisowska A, Musial WJ. Heart failure in patients with chronic kidney disease. *Rocz Akad Med Białymst*. 2004;49:162-5.
66. Charytan DM, Foley R, McCullough PA, Rogers JD, Zimetbaum P, Herzog CA, i sur. Arrhythmia and Sudden Death in Hemodialysis Patients: Protocol and Baseline Characteristics of the Monitoring in Dialysis Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016 Apr 7;11(4):721-34.
67. Kes P, Druško Đ, Šefer S. The natural history of myocardial disease in end-stage renal failure. *Acta Clin Croat*. 1998;37:41-50.
68. Naylor KL, Kim SJ, McArthur E, Garg AX, McCallum MK, Knoll GA. Mortality in Incident Maintenance Dialysis Patients Versus Incident Solid Organ Cancer Patients: A Population-Based Cohort. *Am J Kidney Dis*. 2019 Jun;73(6):765-76.
69. Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2012 Oct;23(10):1631-4.
70. Drueke TB, Parfrey PS. Summary of the KDIGO guideline on anemia and comment: reading between the (guide)line(s). *Kidney Int*. 2021 Nov;82(9):952-60.
71. Atkinson MA, Warady BA. Anemia in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. Feb;33(2):227-38.
72. Hou YC, Lu CL, Lu KC. Mineral bone disorders in chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)*. 2018 Oct;23 Suppl 4:88-94.
73. Waziri B, Duarte R, Naicker S. Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD): Current Perspectives. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2019 12:263-76.
74. Kalantar-Zadeh K, Shah A, Duong U, Hechter RC, Dukkipati R, Kovesdy CP. Kidney bone disease and mortality in CKD: revisiting the role of vitamin D, calcimimetics, alkaline phosphatase, and minerals. *Kidney Int Suppl*. 2010 Aug(117):S10-21.
75. Jadeja YP, Kher V. Protein energy wasting in chronic kidney disease: An update with focus on nutritional interventions to improve outcomes. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012 Mar;16(2):246-51.
76. Beddhu S, Chen X, Wei G, Raj D, Raphael KL, Boucher R, i sur. Associations of Protein-Energy Wasting Syndrome Criteria With Body Composition and Mortality in the General and Moderate Chronic Kidney Disease Populations in the United States. *Kidney Int Rep*. 2017 May;2(3):390-9.
77. Daenen K, Andries A, Mekahli D, Van Schepdael A, Jouret F, Bammens B. Oxidative stress in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2019 Jun;34(6):975-91.
78. Ratliff BB, Abdulmahdi W, Pawar R, Wolin MS. Oxidant Mechanisms in Renal Injury and Disease. *Antioxid Redox Signal*. 2016 Jul 20;25(3):119-46.
79. Mahesh S, Kaskel F. Growth hormone axis in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2008 Jan;23(1):41-8.
80. Mohamedali M, Reddy Maddika S, Vyas A, Iyer V, Cheriya P. Thyroid disorders and chronic kidney disease. *Int J Nephrol*. 2014:520281.
81. Shirazian S, Radhakrishnan J. Gastrointestinal disorders and renal failure: exploring the connection. *Nat Rev Nephrol*. 2010 Aug;6(8):480-92.
82. Costa-Moreira P, Vilas-Boas F, Teixeira Fraga A, Macedo G. Particular aspects of gastroenterological disorders in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients: a clinically focused review. *Scand J Gastroenterol*. 2020 Feb;55(2):129-38.

83. P K. Promjena u egzokrinnoj funkciji i građi gušterače bolesnika s kroničnom bubrežnom insuficijencijom. *Acta Clin Croat.* 1987 30:177-82.
84. Mach JR, Jr., Korchik WP, Mahowald MW. Dialysis dementia. *Clin Geriatr Med.* 1988 Nov;4(4):853-67.
85. Tonelli M, Wanner C. Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2014 Feb 4;160(3):182.
86. Anderson TJ, Gregoire J, Pearson GJ, Barry AR, Couture P, Dawes M, i sur. 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. *Can J Cardiol.* 2016 Nov;32(11):1263-82.
87. Ricardo AC, Anderson CA, Yang W, Zhang X, Fischer MJ, Dember LM, i sur. Healthy lifestyle and risk of kidney disease progression, atherosclerotic events, and death in CKD: findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis.* 2015 Mar;65(3):412-24.
88. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2021 Mar;99(3S):S1-S87.
89. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2020 Oct;98(4S):S1-S115.
90. Inker LA, Grams ME, Levey AS, Coresh J, Cirillo M, Collins JF, i sur. Relationship of Estimated GFR and Albuminuria to Concurrent Laboratory Abnormalities: An Individual Participant Data Meta-analysis in a Global Consortium. *Am J Kidney Dis.* 2019 Feb;73(2):206-17.
91. Isakova T, Nickolas TL, Denburg M, Yarlagadda S, Weiner DE, Gutierrez OM, i sur. KDOQI US Commentary on the 2017 KDIGO Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Am J Kidney Dis.* 2017 Dec;70(6):737-51.
92. de Brito-Ashurst I, Varagunam M, Raftery MJ, Yaqoob MM. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol.* 2009 Sep;20(9):2075-84.
93. Dobre M, Yang W, Chen J, Drawz P, Hamm LL, Horwitz E, i sur. Association of serum bicarbonate with risk of renal and cardiovascular outcomes in CKD: a report from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study. *Am J Kidney Dis.* 2013 Oct;62(4):670-8.
94. Driver TH, Shlipak MG, Katz R, Goldenstein L, Sarnak MJ, Hoofnagle AN, i sur. Low serum bicarbonate and kidney function decline: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Kidney Dis.* 2014 Oct;64(4):534-41.
95. Mahajan A, Simoni J, Sheather SJ, Broglio KR, Rajab MH, Wesson DE. Daily oral sodium bicarbonate preserves glomerular filtration rate by slowing its decline in early hypertensive nephropathy. *Kidney Int.* 2010 Aug;78(3):303-9.
96. Cooper BA, Branley P, Bulfone L, Collins JF, Craig JC, Fraenkel MB, i sur. A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *N Engl J Med.* 2010 Aug 12;363(7):609-19.
97. Vadakedath S, Kandi V. Dialysis: A Review of the Mechanisms Underlying Complications in the Management of Chronic Renal Failure. *Cureus.* 2017 Aug 23;9(8):e1603.
98. Dobre M, Meyer TW, Hostetter TH. Searching for uremic toxins. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013 Feb;8(2):322-7.
99. Mackenzie TA, Zawada ET, Jr., Stacy WK. Hemodialysis. Basic principles and practice. *Postgrad Med.* 1985 Jan;77(1):95-101, 4.
100. Sakai K. Dialysis membranes for blood purification. *Front Med Biol Eng.* 2000;10(2):117-29.
101. Misra M. Basic mechanisms governing solute and fluid transport in hemodialysis. *Hemodial Int.* 2008 Oct;12 Suppl 2:S25-8.
102. Eloit S, Van Biesen W, Vanholder R. A sad but forgotten truth: the story of slow-moving solutes in fast hemodialysis. *Semin Dial.* 2012 Sep-Oct;25(5):505-9.

103. Yamashita AC, Tomisawa N. Which solute removal mechanism dominates over others in dialyzers for continuous renal replacement therapy? *Hemodial Int.* 2010 Oct;14 Suppl 1:S7-13.
104. Ronco C, Clark WR. Haemodialysis membranes. *Nat Rev Nephrol.* 2018 Jun;14(6):394-410.
105. Bašić Jukić N i sur. Hemodijaliza. Medicinska Naklada.2018
106. Allon M, Robbin ML. Increasing arteriovenous fistulas in hemodialysis patients: problems and solutions. *Kidney Int.* 2002 Oct;62(4):1109-24.
107. Panicali L, Brigante F, Mancini E. [Hemodialysis and cardiovascular outcome]. *G Ital Nefrol.* 2017 Mar;34(Suppl 69):59-85.
108. Assimon MM, Wenger JB, Wang L, Flythe JE. Ultrafiltration Rate and Mortality in Maintenance Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis.* 2016 Dec;68(6):911-22.
109. Abdel-Misih SR, Bloomston M. Liver anatomy. *Surg Clin North Am.* 2010 Aug;90(4):643-53.
110. Vrhovac B. Interna medicina. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
111. Damjanov I. JS, Nola M., Patologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
112. Guyton AC HJ. Medicinska fizologija, 12. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
113. Kalra A, Yetiskul E, Wehrle CJ, Tuma F. Physiology, Liver. Stat pearls Publishing 2022 Jan.
114. Scholmerich J, Holstege A. Aetiology and pathophysiology of chronic liver disorders. *Drugs.* 1990;40 Suppl 3:3-22.
115. Heidelbaugh JJ, Bruderly M. Cirrhosis and chronic liver failure: part I. Diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician.* 2006 Sep 1;74(5):756-62.
116. Setiawan VW, Stram DO, Porcel J, Lu SC, Le Marchand L, Nouredin M. Prevalence of chronic liver disease and cirrhosis by underlying cause in understudied ethnic groups: The multiethnic cohort. *Hepatology.* 2016 Dec;64(6):1969-77.
117. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, i sur. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2010 Jun;51(6):2193-213.
118. Marchioni Beery RM, Vaziri H, Forouhar F. Primary Biliary Cirrhosis and Primary Sclerosing Cholangitis: a Review Featuring a Women's Health Perspective. *J Clin Transl Hepatol.* 2014 Dec;2(4):266-84.
119. Sharma A, Nagalli S. Chronic Liver Disease. StatPearls [Internet]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554597/>
120. Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, Hameed B, Crawford PA, Ikramuddin S. Nonalcoholic Steatohepatitis: A Review. *JAMA.* 2020 Mar 24;323(12):1175-83.
121. Mikolasevic I, Racki S, Bubic I, Jelic I, Stimac D, Orlic L. Chronic kidney disease and nonalcoholic Fatty liver disease proven by transient elastography. *Kidney Blood Press Res.* 2013, 37(4-5):305-10.
122. Lo RC, Kim H. Histopathological evaluation of liver fibrosis and cirrhosis regression. *Clin Mol Hepatol.* 2017 Dec;23(4):302-7.
123. McCaughan GW, George J. Fibrosis progression in chronic hepatitis C virus infection. *Gut.* 2004 Mar;53(3):318-21.
124. Poynard T, Mathurin P, Lai CL, Guyader D, Poupon R, Tainturier MH, i sur. A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. *J Hepatol.* 2003 Mar;38(3):257-65.
125. Bataller R, North KE, Brenner DA. Genetic polymorphisms and the progression of liver fibrosis: a critical appraisal. *Hepatology.* 2003 Mar;37(3):493-503.
126. Tsuchida T, Friedman SL. Mechanisms of hepatic stellate cell activation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017 Jul;14(7):397-411.
127. Cheemerla S, Balakrishnan M. Global Epidemiology of Chronic Liver Disease. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2021 May;17(5):365-70.
128. Younossi ZM, Stepanova M, Younossi Y, Golabi P, Mishra A, Rafiq N, i sur. Epidemiology of chronic liver diseases in the USA in the past three decades. *Gut.* 2020 Mar;69(3):564-8.

129. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016 Jul;64(1):73-84.
130. Newton JL, Jones DE. Managing systemic symptoms in chronic liver disease. *J Hepatol*. 2012 ,56 Suppl 1:S46-55.
131. La Mura V, Nicolini A, Tosetti G, Primignani M. Cirrhosis and portal hypertension: The importance of risk stratification, the role of hepatic venous pressure gradient measurement. *World J Hepatol*. 2015 Apr 8;7(4):688-95.
132. Hoefs JC. Serum protein concentration and portal pressure determine the ascitic fluid protein concentration in patients with chronic liver disease. *J Lab Clin Med*. 1983 Aug;102(2):260-73.
133. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, i sur. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*. 2014 Aug;60(2):715-35.
134. Marciano S, Diaz JM, Dirchwolf M, Gadano A. Spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis: incidence, outcomes, and treatment strategies. *Hepat Med*. 2019 Jan 11:13-22.
135. Francoz C, Durand F, Kahn JA, Genyk YS, Nadim MK. Hepatorenal Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019 May 7;14(5):774-81.
136. Jiang Q, Jiang XH, Zheng MH, Jiang LM, Chen YP, Wang L. Rifaximin versus nonabsorbable disaccharides in the management of hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008 Nov;20(11):1064-70.
137. Sharma P, Sharma BC. Disaccharides in the treatment of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2013 Jun;28(2):313-20.
138. Bende F, Mulabecirovic A, Sporea I, Popescu A, Sirli R, Gilja OH, i sur. Assessing Liver Stiffness by 2-D Shear Wave Elastography in a Healthy Cohort. *Ultrasound Med Biol*. 2018 Feb;44(2):332-41.
139. Bende F, Sporea I, Sirli R, Popescu A, Mare R, Miutescu B, i sur. Performance of 2D-SWE.GE for predicting different stages of liver fibrosis, using Transient Elastography as the reference method. *Med Ultrason*. 2020 Apr 22;19(2):143-9.
140. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, i sur. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol*. 2003 Dec;29(12):1705-13.
141. Dietrich CF, Bamber J, Berzigotti A, Bota S, Cantisani V, Castera L, i sur. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Long Version). *Ultraschall Med*. 2017 Aug;38(4):e16-e47.
142. Sporea I, Bota S, Peck-Radosavljevic M, Sirli R, Tanaka H, Iijima H, i sur. Acoustic Radiation Force Impulse elastography for fibrosis evaluation in patients with chronic hepatitis C: an international multicenter study. *Eur J Radiol*. 2012 Dec;81(12):4112-8.
143. Dong Y, Sirli R, Ferraioli G, Sporea I, Chiorean L, Cui X, i sur. Shear wave elastography of the liver - review on normal values. *Z Gastroenterol*. 2017 Feb;55(2):153-66.
144. Jeong JY, Cho YS, Sohn JH. Role of two-dimensional shear wave elastography in chronic liver diseases: A narrative review. *World J Gastroenterol*. 2018 Sep 14;24(34):3849-60.
145. Bavu E, Gennisson JL, Couade M, Bercoff J, Mallet V, Fink M, i sur. Noninvasive in vivo liver fibrosis evaluation using supersonic shear imaging: a clinical study on 113 hepatitis C virus patients. *Ultrasound Med Biol*. 2011 Sep;37(9):1361-73.
146. Xie LT, Yan CH, Zhao QY, He MN, Jiang TA. Quantitative and noninvasive assessment of chronic liver diseases using two-dimensional shear wave elastography. *World J Gastroenterol*. 2018 Mar 7;24(9):957-70.



147. Guibal A, Renosi G, Rode A, Scoazec JY, Guillaud O, Chardon L, i sur. Shear wave elastography: An accurate technique to stage liver fibrosis in chronic liver diseases. *Diagn Interv Imaging*. 2016 Jan;97(1):91-9.
148. Yasui K, Sumida Y, Mori Y, Mitsuyoshi H, Minami M, Itoh Y, i sur. Nonalcoholic steatohepatitis and increased risk of chronic kidney disease. *Metabolism*. 2011 May;60(5):735-9.
149. Kiapidou S, Liava C, Kalogirou M, Akriviadis E, Sinakos E. Chronic kidney disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease: What the Hepatologist should know? *Ann Hepatol*. 2017 Mar - Apr;19(2):134-44.
150. Paik J, Golabi P, Younoszai Z, Mishra A, Trimble G, Younossi ZM. Chronic kidney disease is independently associated with increased mortality in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2019 Feb;39(2):342-52.
151. Musso G, Gambino R, Tabibian JH, Ekstedt M, Kechagias S, Hamaguchi M, i sur. Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2014 Jul;11(7):e1001680.
152. Targher G, Byrne CD. Non-alcoholic fatty liver disease: an emerging driving force in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2017 May;13(5):297-310.
153. Marcuccilli M, Chonchol M. NAFLD and Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci*. 2016 Apr 14;17(4):562.
154. Xu G, Luo K, Liu H, Huang T, Fang X, Tu W. The progress of inflammation and oxidative stress in patients with chronic kidney disease. *Ren Fail*. 2015 Feb;37(1):45-9.
155. Raj D, Tomar B, Lahiri A, Mulay SR. The gut-liver-kidney axis: Novel regulator of fatty liver associated chronic kidney disease. *Pharmacol Res*. 2020 Feb;152:104617.
156. Luukkonen PK, Zhou Y, Sadevirta S, Leivonen M, Arola J, Oresic M, i sur. Hepatic ceramides dissociate steatosis and insulin resistance in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016 May;64(5):1167-75.
157. Cheung A, Ahmed A. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Chronic Kidney Disease: A Review of Links and Risks. *Clin Exp Gastroenterol*. 2017 14:457-65.
158. Targher G, Chonchol MB, Byrne CD. CKD and nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Kidney Dis*. 2014 Oct;64(4):638-52.
159. Khukhlina OS, Antoniv AA, Mandryk OY, Smandych VS, Matushchak MR. The role of endothelial dysfunction in the progression mechanisms of non-alcoholic steatohepatitis in patients with obesity and chronic kidney disease. *Wiad Lek*. 2004 72(4):523-6.
160. Sieber J, Lindenmeyer MT, Kampe K, Campbell KN, Cohen CD, Hopfer H, i sur. Regulation of podocyte survival and endoplasmic reticulum stress by fatty acids. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010 Oct;299(4):F821-9.
161. Joles JA, van Goor H, van der Horst ML, van Tol A, Elema JD, Koomans HA. High lipid levels in very low density lipoprotein and intermediate density lipoprotein may cause proteinuria and glomerulosclerosis in aging female albuminemic rats. *Lab Invest*. 1995 Dec;73(6):912-21.
162. Lindenmeyer MT, Rastaldi MP, Ikehata M, Neusser MA, Kretzler M, Cohen CD, i sur. Proteinuria and hyperglycemia induce endoplasmic reticulum stress. *J Am Soc Nephrol*. 2008 Nov;19(11):2225-36.
163. Monteillet L, Gjorgjieva M, Silva M, Verzieux V, Imikirene L, Duchampt A, i sur. Intracellular lipids are an independent cause of liver injury and chronic kidney disease in non alcoholic fatty liver disease-like context. *Mol Metab*. 2018 Oct;16:100-15.
164. Stofan M, Guo GL. Bile Acids and FXR: Novel Targets for Liver Diseases. *Front Med (Lausanne)*. 2020 7:544.
165. Kim DH, Park JS, Choi HI, Kim CS, Bae EH, Ma SK, i sur. The critical role of FXR is associated with the regulation of autophagy and apoptosis in the progression of AKI to CKD. *Cell Death Dis*. 2021 Mar 25;12(4):320.

166. Yuan H, Yu C, Li X, Sun L, Zhu X, Zhao C, i sur. Serum Uric Acid Levels and Risk of Metabolic Syndrome: A Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Nov;100(11):4198-207.
167. Johnson RJ, Nakagawa T, Jalal D, Sanchez-Lozada LG, Kang DH, Ritz E. Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which? *Nephrol Dial Transplant.* 2013 Sep;28(9):2221-8.
168. Wu IW, Hsu KH, Lee CC, Sun CY, Hsu HJ, Tsai CJ, i sur. p-Cresyl sulphate and indoxyl sulphate predict progression of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 Mar;26(3):938-47.
169. Liu H, Narayanan R, Hoffmann M, Surapaneni S. The Uremic Toxin Indoxyl-3-Sulfate Induces CYP1A2 In Primary Human Hepatocytes. *Drug Metab Lett.* 2016 10(3):195-9.
170. Mantovani A, Zaza G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Bonora E, i sur. Nonalcoholic fatty liver disease increases risk of incident chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism.* 2018 Feb;79:64-76.
171. Sinn DH, Kang D, Jang HR, Gu S, Cho SJ, Paik SW, i sur. Development of chronic kidney disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A cohort study. *J Hepatol.* 2017 Dec;67(6):1274-80.
172. Behairy MA, Sherief AF, Hussein HA. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among patients with non-diabetic chronic kidney disease detected by transient elastography. *Int Urol Nephrol.* 2021Dec 53 (12):2593-2601
173. Angeli P, Sanyal A, Moller S, Alessandria C, Gadano A, Kim R, i sur. Current limits and future challenges in the management of renal dysfunction in patients with cirrhosis: report from the International Club of Ascites. *Liver Int.* 2013 Jan;33(1):16-23.
174. Cheng BC, Yen YH, Chen JF, Wu CK, Chang KC, Tseng PL, i sur. Transient elastography as a screening tool for liver fibrosis in a large hemodialysis population. *Sci Rep.* 2017 Apr 19;7:46458.
175. Taneja S, Borkakoty A, Rath S, Kumar V, Duseja A, Dhiman RK, i sur. Assessment of Liver Fibrosis by Transient Elastography Should Be Done After Hemodialysis in End Stage Renal Disease Patients with Liver Disease. *Dig Dis Sci.* 2017 Nov;62(11):3186-92.
176. Kellner P, Anadol E, Huneburg R, Hundt F, Bos D, Klein B, i sur. The effect of hemodialysis on liver stiffness measurement: a single-center series. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013 Mar;25(3):368-72.
177. Khunpakdee N, Jayanama K, Kaewdoun P, Promson K, Rattanasiri S, Warodomwicht D, i sur. Transient Elastography in End-Stage Renal Disease Patients on Hemodialysis: The Effect of Net Fluid Withdrawal. *Blood Purif.* 2015 40(3):256-9.
178. Ratzu V, Valla D, Rautou PE. Arterial hypertension as an uninvited player in hepatic stiffness? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2016 Nov 1;311(5):G942-G4.
179. Piecha F, Peccerella T, Bruckner T, Seitz HK, Rausch V, Mueller S. Arterial pressure suffices to increase liver stiffness. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2016 Nov 1;311(5):G945-G53.
180. Bazerbachi F, Haffar S, Wang Z, Cabezas J, Arias-Loste MT, Crespo J, i sur. Range of Normal Liver Stiffness and Factors Associated With Increased Stiffness Measurements in Apparently Healthy Individuals. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019 Jan;17(1):54-64 e1.
181. Mueller S. Does pressure cause liver cirrhosis? The sinusoidal pressure hypothesis. *World J Gastroenterol.* 2016 Dec 28;22(48):10482-501.
182. Shan R, Yin H, Yang W, Li J, Zhang M, Zhao M, i sur. Influencing factors of transient elastography in detecting liver stiffness. *Exp Ther Med.* 2016 Oct;12(4):2302-6.
183. Mikolasevic I, Stimac D, Racki S, Zaputovic L, Devcic B, Jelic I, i sur. Relationship between non-alcoholic fatty liver disease and MIA syndrome. *Hemodial Int.* 2015 Jul;19(3):472-81.
184. Mikolasevic I, Orlic L, Milic S, Lukenda V, Racki S, Stimac D, i sur. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) proven by transient elastography in patients with coronary heart disease. *Wien Klin Wochenschr.* 2014 Aug;126(15-16):474-9.
185. Orlic L, Mikolasevic I, Bagic Z, Racki S, Stimac D, Milic S. Chronic kidney disease and nonalcoholic Fatty liver disease-is there a link? *Gastroenterol Res Pract.* 2014:847539.

186. Mikolasevic I, Racki S, Zaputovic L, Lukenda V, Milic S, Orlic L. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a new risk factor for adverse cardiovascular events in dialysis patients. *Med Hypotheses*. 2014 Feb;82(2):205-8.
187. Mikolasevic I, Lukenda V, Racki S, Milic S, Sladoje-Martinovic B, Orlic L. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) - a new factor that interplays between inflammation, malnutrition, and atherosclerosis in elderly hemodialysis patients. *Clin Interv Aging*. 2014 9:1295-303.
188. Yen YH, Chen JB, Cheng BC, Chen JF, Chang KC, Tseng PL, i sur. Using controlled attenuation parameter combined with ultrasound to survey non-alcoholic fatty liver disease in hemodialysis patients: A prospective cohort study. *PLoS One*. 2017 12(4):e0176027.
189. Tapper EB, Cohen EB, Patel K, Bacon B, Gordon S, Lawitz E, i sur. Levels of alanine aminotransferase confound use of transient elastography to diagnose fibrosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012 Aug;10(8):932-7 e1.
190. Mikolasevic I, Orlic L, Zaputovic L, Racki S, Cubranic Z, Anic K, i sur. Usefulness of liver test and controlled attenuation parameter in detection of nonalcoholic fatty liver disease in patients with chronic renal failure and coronary heart disease. *Wien Klin Wochenschr*. 2015 Jun;127(11-12):451-8.
191. Liberato IR, Lopes EP, Cavalcante MA, Pinto TC, Moura IF, Loureiro Junior L. Liver enzymes in patients with chronic kidney disease undergoing peritoneal dialysis and hemodialysis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012 67(2):131-4.
192. Ono K, Ono T, Matsumata T. The pathogenesis of decreased aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase activity in the plasma of hemodialysis patients: the role of vitamin B6 deficiency. *Clin Nephrol*. 1995 Jun;43(6):405-8.
193. Prati D, Taioli E, Zanella A, Della Torre E, Butelli S, Del Vecchio E, i sur. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med*. 2002 Jul 2;137(1):1-10.
194. Kim SU, Han KH, Park JY, Ahn SH, Chung MJ, Chon CY, i sur. Liver stiffness measurement using FibroScan is influenced by serum total bilirubin in acute hepatitis. *Liver Int*. 2009 Jul;29(6):810-5.
195. Bae RC, Cho HJ, Oh JT, Lee EK, Heo J, Shin KY, i sur. [Clinical factors influencing liver stiffness as measured by transient elastography (Fibroscan) in patients with chronic liver disease]. *Korean J Hepatol*. 2010 Jun;16(2):123-30.
196. Fung J, Lee CK, Chan M, Seto WK, Wong DK, Lai CL, i sur. Defining normal liver stiffness range in a normal healthy Chinese population without liver disease. *PLoS One*. 2013 8(12):e85067.
197. Sagir A, Erhardt A, Schmitt M, Haussinger D. Transient elastography is unreliable for detection of cirrhosis in patients with acute liver damage. *Hepatology*. 2008 Feb;47(2):592-5.
198. Kirch W, Hofig M, Ledendecker T, Schmidt-Gayk H. Parathyroid hormone and cirrhosis of the liver. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990 Dec;71(6):1561-6.
199. Tana MM, Zhao X, Bradshaw A, Moon MS, Page S, Turner T, i sur. Factors associated with the platelet count in patients with chronic hepatitis C. *Thromb Res*. 2015 May;135(5):823-8.
200. Lu SN, Wang JH, Liu SL, Hung CH, Chen CH, Tung HD, i sur. Thrombocytopenia as a surrogate for cirrhosis and a marker for the identification of patients at high-risk for hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2006 Nov 1;107(9):2212-22.
201. Colli A, Pozzoni P, Berzuini A, Gerosa A, Canovi C, Molteni EE, i sur. Decompensated chronic heart failure: increased liver stiffness measured by means of transient elastography. *Radiology*. 2010 Dec;257(3):872-8.
202. Giallourakis CC, Rosenberg PM, Friedman LS. The liver in heart failure. *Clin Liver Dis*. 2002 Nov;6(4):947-67, viii-ix.

## 10 SAŽETAK

**Uvod:** Kronična bubrežna bolest veliki je javnozdravstveni problem. Svi stadiji KBB-a povezani su s povećanim i učestalim korištenjem zdravstvene zaštite, visokim pobolom i smrtnošću. Bolesnici na kroničnoj hemodijalizi imaju povećani rizik za bolesti jetre. Iako je zlatni standard za procjenu stupnja fibroze jetre perkutana biopsija, danas se za procjenu tvrdoće i fibroze jetre sve više koriste neinvazivne ultrazvučne elastografske metode, kao što je RT 2D-SWE. Različiti čimbenici mogu utjecati na vrijednost jetrene tvrdoće (LS), a do sada nije objavljena studija koja je procjenjivala čimbenike koji utječu na LS primjenom metode RT 2D-SWE u populaciji pacijenata na kroničnoj hemodijalizi.

**Ciljevi istraživanja:** Glavni je cilj ovog istraživanja utvrditi povezanost tehničkih aspekata hemodijalize te bioloških i biokemijskih čimbenika koji utječu na LS. Također, jedan je od ciljeva ispitati postoji li povezanost arterijskog tlaka s LS. Sekundarni je cilj utvrditi postotak bolesnika koji imaju jetreno oštećenje, mijenja li se LS (delta LS) tijekom jednog postupka HD te koji sve parametri utječu na delta LS.

**Metode:** Nakon primjene uključnih i isključnih kriterija u istraživanje je uključeno 47 bolesnika koji su na kroničnoj hemodijalizi u Kliničkom bolničkom centru Split. Svim ispitanicima uzeta je anamneza, izvršen klinički pregled, uzorkovana krv za laboratorijske pretrage te određena jetrena tvrdoća mjerena prije i nakon hemodijaliznog postupka koristeći RT 2D-SWE.

**Rezultati:** Prosječna dob ispitanika bila je  $68,48 \pm 14,33$ , dok je 68,1% bilo muškog spola. Najčešći uzrok ESRD-a bio je kronični nefritis (76,6%). Arterijska hipertenzija dijagnosticirana je kod 70,2% ispitanika. Srednja vrijednost BMI bila je  $24,28 \pm 3,54$ . Srednja vrijednost LS bila je  $7,7 \pm 2,30$  kPa. LS veći od 7 kPa, što sugerira klinički značajnu blagu fibrozu, identificiran je kod 59,5% ispitanika. U skupini ispitanika s BMI <23 dokazana je statistički značajna povezanost između LS i CRP ( $p=0,023$ ) i LS i PTH ( $p=0,038$ ). U skupini BMI >23, statistički značajna

povezanost bila je između LS i ukupnog bilirubina ( $p=0,020$ ). U skupini ispitanika s  $LS>7$  kPa ( $n=28$ ), ukupni bilirubin ( $p=0,005$ ) i PTH ( $p=0,02$ ) bili su u statistički značajnoj korelaciji s LS. Tehnički aspekti hemodijalize nisu bili u korelaciji sa srednje tjednim LS, dok je UF i ALP u statistički značajnoj korelaciji s delta LS ( $r=0,44$ ,  $p=0,05$ ). Povezanost srednjeg arterijskog tlaka i LS bila je statistički značajna ( $r=0,38$ ,  $p=0,008$ ) te je korelacijskom i regresijskom analizom dokazano da je arterijski tlak nezavisni čimbenik koji utječe na vrijednost LS.

**Zaključak:** Ovo istraživanje pokazalo je relativno veliki postotak (59,5% ispitanika) klinički značajne blage jetrene fibroze (LS veći od 7 kPa) kod bolesnika na kroničnoj hemodijalizi. U bolesnika na kroničnoj hemodijalizi vrijednost jetrene tvrdoće smanjuje se nakon dijaliznog postupka, što je u statistički značajnoj korelaciji s volumenom ultrafiltracije, implicirajući da nasumično mjerenje jetrene tvrdoće u ovoj skupini bolesnika ne mora nužno ukazivati na pravi stupanj fibroze jetre. Arterijski tlak nezavisni je parameter koji utječe na jetrenu tvrdoću. Interpretacija jetrene tvrdoće bi se trebala, osim na elastografskom mjerenju, temeljiti i na procjeni laboratorijskih parametara. Daljnje prospektivne studije potrebne su da bi se otkrili danas nepoznati etiološki čimbenici i bolje razumjeli patofiziološki mehanizmi promjena jetrene tvrdoće kod bolesnika na kroničnoj hemodijalizi.

## 11 SUMMARY

**Introduction:** Chronic kidney disease is a major public health issue. All CKD stages and end stage renal disease (ESRD) are associated with high morbidity, increased health care utilization, and mortality. Patients on long-term maintenance hemodialysis (MHD) have an increased risk for chronic liver inflammation. Although percutaneous liver biopsy is still the gold standard for the evaluation and staging of liver fibrosis, many non-invasive elastography methods for the assessment of liver fibrosis have been recently investigated, such as real-time two-dimensional shear wave elastography (RT 2D SWE). Liver stiffness (LS) can be affected by different parameters. Little is known about biological and biochemical factors associated with LS changes in ESRD patients on MHD. To the best of our knowledge, this is the first study evaluating the impact of factors on LS using RT 2D- SWE in this specific population.

**Aims:** To evaluate LS by RT 2D-SWE, assess its correlation with technical aspects of hemodialysis and to determine which biological and biochemical factors affects LS. The secondary aim was to assess its correlation with the mean arterial pressure (MAP) in patients on maintenance hemodialysis and to define percentage of patients with liver damage and to determine which factors are in association with change in LS (delta LS).

**Methods:** After applying predefined inclusion and exclusion criteria, a total of 47 patients on chronic hemodialysis in University hospital Split were involved in the study. All participants have undergone history taking, physical examination and peripheral blood sampling. Liver stiffness was measured using RT 2D SWE method.

**Results:** Average age of participants was  $68,48 \pm 14,33$  and 68.1% were males. Most often cause of ESRD was chronic nephritis (76,6%). Arterial hypertension was diagnosed in 70.2% of participants. Mean BMI was  $24,28 \pm 3,54$  and mean LS value was  $7,7 \pm 2,30$  kPa. Clinically significant mild fibrosis with LS value larger than 7 kPa was identified in 59.5% participants. In study subgroup with BMI <23, statistically significant correlation between LS and CRP ( $p=0,023$ ) and LS and PTH ( $p=0,038$ ) was demonstrated. In subgroup BMI>23 was found

statistically significant correlation between LS and total bilirubin ( $p=0,020$ ). In  $LS<7$  kPa ( $n=28$ ) study group, total bilirubin ( $p=0,005$ ) and PTH ( $p=0,02$ ) were in significant correlation with LS. Technical aspects of hemodialysis were not in correlation with LS values while UF and ALP are both in statistically significant correlation with delta LS ( $r=0,44$ ,  $p=0,05$ ). Correlation between median arterial pressure and LS showed statistical significance ( $r=0,38$ ,  $p=0,008$ ), while arterial pressure was an independent factor affecting LS value.

**Conclusion:** In patients on chronic hemodialysis, liver stiffness value is decreasing after dialysis session which is in statistically significant correlation with ultrafiltration volume. Arterial pressure is an independent parameter that affects liver stiffness. LS should always be interpreted in combination with laboratory parameters. Further prospective studies are needed to clarify pathophysiological mechanisms of liver stiffness changes and its influencing factors in the patients treated by chronic hemodialysis.

## 12 ŽIVOTOPIS

### OSOBNJE INFORMACIJE

**Ime i prezime:** Danijela Zjačić Puljiz

**Datum i mjesto rođenja:** 20.3.1987., Split

**Bračni status:** udana, majka dvoje djece

**Adresa:** Fausta Vrančića 13, 21000 Split

**Telefon:** 098 187 4282

**E mail adresa:** dzjacic@gmail.com

**Državljanstvo:** hrvatsko

### OBRAZOVANJE

1993.-2001. Osnovna škola „Gripe“, Split

2001.-2005. I. gimnazija Split, jezični program

2005.-2008. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

2008.-2011. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

2014.- danas doktorski studij „Klinička medicina utemeljena na dokazima“,  
Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

### ZAPOSLENJE

2014.-2021. specijalizacija iz nefrologije, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Split

2021.-danas specijalist nefrolog na Zavodu na nefrologiju i dijalizu Klinike za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Split

### Prethodna zaposlenja

2011.-2012. pripravnički staž, Klinički bolnički centar Split

2012.-2014. liječnik u Domu zdravlja Splitsko-dalmatinske županije



### **Kongresna priopćenja:**

- 9. kongres Hrvatskog gastroenterološkog društva s međunarodnim sudjelovanjem, Dubrovnik 28.-30.10.2021. - poster prezentacija
- Diatransplant 2021, 8. hrvatski simpozij o nadomještanju bubrežne funkcije s međunarodnim sudjelovanjem, Opatija, 14-17.10.2021. - dvije poster prezentacije
- 9. hrvatski kongres NDT i 5. mediteranski nefrološki kongres, 7.-10.5.2020. - poster prezentacija
- 8. kongres Hrvatskog gastroenterološkog društva 11.-14.10.2018, Split - usmeno izlaganje

### **Publikacije objavljenje u CC časopisima:**

- Zjacic Puljiz D, Delic Jukic IK, Puljiz M, Vicelic Cutura L, JercicMartinic-Cezar I, Bozic D, et al. **Which factors influence liver stiffness measured by real-time two dimensional shear wave elastography in patients on maintenance hemodialysis?** CroatMed J. 2021 Feb 28;62(1):34-43.
- Zjacic Puljiz D, Mestrovic A, Zaja I, Tonkic A, Grgurevic I, Duplancic D, et al. **Impact of hemodialysis on liver stiffness measured with real-time two-dimensional shear wave elastography.** Wien KlinWochenschr, 2021 Feb;133(3-4):96-101

### **Profesionalna članstva:**

- Hrvatska liječnička komora
- Hrvatski liječnički zbor
- Hrvatsko društvo za nefrologiju, transplantaciju i dijalizu
- Hrvatsko društvo za hipertenziju

### **MATERINSKI JEZIK**

- hrvatski jezik

## **OSTALI JEZICI**

- engleski jezik
- talijanski jezik