

Peritonejska dijaliza u Splitsko-dalmatinskoj županiji : 21 godina iskustva

Grubić, Marina

Master's thesis / Diplomski rad

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:171:632003>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-22**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Marina Grubić

PERITONEJSKA DIJALIZA U SPLITSKO-DALMATINSKOJ ŽUPANIJI: 21
GODINA ISKUSTVA

Diplomski rad

Akadska godina:

2021./2022.

Mentor:

izv. prof. prim. dr. sc. Josipa Radić, dr. med.

Split, srpanj 2022.

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Marina Grubić

PERITONEJSKA DIJALIZA U SPLITSKO-DALMATINSKOJ ŽUPANIJI: 21
GODINA ISKUSTVA

Diplomski rad

Akadska godina:

2021./2022.

Mentor:

izv. prof. prim. dr. sc. Josipa Radić, dr. med.

Split, srpanj 2022.

SADRŽAJ:

1. UVOD	1
1.1 Kronična bubrežna bolest	2
1.1.1 Epidemiologija kronične bubrežne bolesti	2
1.1.2 Dijagnoza i podjela kronične bubrežne bolesti	3
1.1.3 Uzroci kronične bubrežne bolesti	4
1.1.4 Smrtnost u kroničnoj bubrežnoj bolesti	6
1.1.5 Liječenje kronične bubrežne bolesti	6
1.1.6 Završni stadij zatajenja bubrežne funkcije	7
1.2 Peritonejska dijaliza	9
1.3 Komplikacije peritonejske dijalize	12
1.4 Etiologija peritonitisa povezanih s liječenjem peritonejskom dijalizom	14
1.5 Sezonske varijacije peritonitisa	15
1.6 Povezanost šećerne bolesti i spola s peritonitisom	15
1.7 Liječenje akutne epizode peritonitisa u bolesnika liječenih peritonejskom dijalizom ..	15
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	18
3. ISPITANICI I POSTUPCI	20
3.1 Ispitanici	21
3.2 Podaci o ispitanicima i ishodi liječenja	21
3.3 Trajanje CAPD liječenja i stopa peritonitisa	23
3.4 Etičko povjerenstvo	23
3.5 Statistička obrada podataka	23
4. REZULTATI	24
4.1 Osnovne karakteristike bolesnika	25
4.2 Karakteristike povezane s APE	29
4.3 Ispitivanje potencijalnih rizičnih faktora za preživljavanje bolesnika liječenih CAPD	41
5. RASPRAVA	44
6. ZAKLJUČCI	48
7. LITERATURA	50
8. SAŽETAK	57
9. SUMMARY	59
10. ŽIVOTOPIS	61

ZAHVALA

Zahvaljujem se svima koji su u bilo kojem trenutku sudjelovali u mom obrazovanju i oblikovali moj put, od najranijih vrtićkih dana do završetka fakulteta.

Veliko hvala obitelji, prijateljima i kolegama koji su bili podrška u svim potrebnim trenucima tijekom mog školovanja, bez njih sve bi bilo teže.

Iznimno hvala svima koji su pomogli u realizaciji mog znanstvenog i diplomskog rada. Hvala svima koji su bili od pomoći na Zavodu za nefrologiju i dijalizu, za svaki savjet, uputu i bilo koji drugi pruženi oblik pomoći. Hvala svim kolegama koji su pomogli, od prikupljanja i obrade podataka do pisanja i objavljivanja radova te bili podrška u svim oblicima u tim trenucima.

Naposljetku, posebno hvala mentorici izv. prof. prim. dr. sc. Josipi Radić na prepoznavanju entuzijazma i pruženoj prilici, iznimnoj pomoći i vodstvu prilikom pisanja diplomskog rada kao i znanstvenih radova te na približavanju i ukazivanju ljepota nefrologije kao grane interne medicine, bez nje ovo ne bi bilo moguće.

Ako želiš ići brzo, idi sam. Ako želiš ići daleko, idi zajedno. – Afrička poslovice.

Da bi uopće dobio na lutriji, moraš kupiti listić. I za sreću je potrebno biti proaktivan. – prof. Joseph L. Goldstein, dobitnik Nobelove nagrade za fiziologiju ili medicinu 1985.

Najvažnije i potencijalno transformirajuće iskustvo za svakog mladog znanstvenika je povezati se s jako, jako dobrim mentorom. – prof. Robert J. Lefkowitz, dobitnik Nobelove nagrade za kemiju 2012.

POPIS KRATICA:

ACR – Omjer albumina naprema kreatininu

ADPKD – Autosomno dominantna policistična bubrežna bolest

AH – Arterijska hipertenzija

AOB – Akutna ozljeda bubrega

APE - Akutna epizoda peritonitisa

BHS – *Streptococcus beta haemolyticus*

CAPD - Kontinuirana ambulantna peritonejska dijaliza

CCPD – Kontinuirana ciklička peritonejska dijaliza

E. coli – *Escherichia coli*

eGFR – Glomerularna filtracijska razina

HD – Hemodijaliza

IQR – Interkvartilni raspon

ITM – Indeks tjelesne mase

KBB – Kronična bubrežna bolest

Koag. neg. – Koagulaza negativni

MR – Meticilin rezistentni

MRSA - Meticilin rezistentni *Staphylococcus aureus*

MRSE - Meticilin rezistentni *Staphylococcus epidermidis*

MSSA - Meticilin osjetljivi *Staphylococcus aureus*

MSSE - Meticilin osjetljivi *Staphylococcus epidermidis*

ŠB – Šećerna bolest

TX – Transplantacija

1. UVOD

1.1 Kronična bubrežna bolest

1.1.1 Epidemiologija kronične bubrežne bolesti

Kronična bubrežna bolest (KBB) označava postupno propadanje bubrežne funkcije karakterizirano nakupljanjem toksina, elektrolita i tekućine (1, 2). KBB je progresivno stanje koje pogađa više od 10% ukupne svjetske populacije s ukupno oko 800 milijuna oboljelih (2). Među oboljelima od KBB češće su pripadnici starije populacije, žene, pripadnici rasnih manjina te osobe oboljele od šećerne bolesti (ŠB) ili arterijske hipertenzije (AH), a posebice je povećan rizik ako osoba boluje od obje bolesti (2-4). Rezultati meta-analiza pokazuju kako prevalencija KBB raste s dobi bolesnika pa se tako u dobnoj skupini > 60 godina nalazi više od 60% ukupnih bolesnika s KBB, u dobnoj skupini > 70 godina nalazi se oko 34% svih bolesnika (5).

Promatrajući povezanost učestalosti KBB i spola, meta-analize pokazuju veću učestalost KBB među ženama, s učestalošću svih stadija od 12,8 % među muškarcima dok je među ženama 14,6% (4-6). Također, učestalost stadija 3 – 5 među muškom populacijom je rjeđa s 8,1%, dok je prevalencija težih stadija KBB među ženama 12,1% (5). Žene su brojnije u ukupnom broju bolesnika kojima je dijagnosticirana KBB što je dijelom moguće uzrokovano time što žene imaju duži očekivani životni vijek (7). Iako su žene brojnije među bolesnicima s KBB, muška populacija ima bržu progresiju KBB nego kod ženskog spola, a pretpostavlja se da je ova pojava uzrokovana zaštitnim djelovanjem ženskih spolnih hormona na stanični metabolizam (3, 6-8). Nasuprot ovome, u muškaraca se nalazi oštećujuće testosteronsko djelovanje zajedno s općenito lošijim stilom života što ubrzava progresiju KBB zbog čega paradoksalno muškarci češće imaju težu kliničku sliku iako ih je ukupno brojčano manje među bolesnicima s KBB (3, 7-9). Zbog većeg rizika od progresije bolesti muškarci brže napreduju do završnog stadija zatajenja bubrežne funkcije te sukladno tome imaju raniju potrebu za liječenjem metodama nadomještanja bubrežne funkcije (3).

KBB posebno pogađa zemlje s nižim i srednjim prihodima po osobi što samo po sebi predstavlja dodatni problem zbog slabijih mogućnosti takvih država za provođenje prikladnog liječenja te pokrivenosti bolesnika potrebnom zdravstvenom skrbi (2). Posljednjih desetljeća, KBB se istakla kao jedan od vodećih uzroka oboljenja i smrtnosti u svijetu, a incidencija ove bolesti u stalnom je porastu (9, 10).

1.1.2 Dijagnoza i podjela kronične bubrežne bolesti

Dijagnoza KBB postavlja se laboratorijskim testiranjima od kojih je najčešća procjena razine glomerularne filtracije (eGFR) (1, 2, 10). Također, kao pokazatelj oštećenja bubrega mjeri se razina proteinurije, obično mjerena korištenjem omjera albumina naprema kreatininu (ACR) (1, 2, 10). U KBB dolazi do progresivnog opadanja eGFR od normalnih vrijednosti > 90 ml/min, a kada se eGFR spusti na < 15 ml/min, uz dodatna testiranja i kliničku sliku, može se govoriti o završnom stadiju zatajenja bubrežne funkcije (1, 3, 10). Zbog bolje procjene stanja bolesnika, prognoze i liječenja, KBB je podijeljena na 5 stadija, a treći je stadij još dodatno podijeljen na stadije 3a i 3b (1, 10). U prvom stadiju KBB, eGFR je normalna ili povišena s više od 90 ml/min (1, 10). Drugi stadij KBB blaga je bolest, često asimptomatska i neprepoznata s eGFR 60 – 89 ml/min (1, 10). Treći stadij KBB pokazuje znakove srednje teške bolesti te je zbog lakše daljnje procjene stanja bolesnika podijeljen na dvije komponente od kojih 3a stadij ima eGFR 45 - 59 ml/min, a 3b ima eGFR 30 – 44 ml/min (1, 10). Nadalje, četvrti stadij klasificira se kao uznapredovala KBB s niskom vrijednost eGFR od samo 15 – 29 ml/min (1, 10). Posljednji, peti stadij KBB ima vrijednost eGFR < 15 ml/min te se u ovoj fazi može ovisno o kliničkoj slici govoriti o završnom stadiju zatajenja bubrežne funkcije (1, 3, 10). Svi stadiji KBB, a posebice četvrti i peti, su povezani s povećanim rizikom od razvoja kardiovaskularnih oboljenja kao i s preuranjenom smrću te smanjenom kvalitetom života (5, 10). Detaljniji prikaz klasifikacije KBB prikazan je na Slici 1 (1).

Uz eGFR, jednako važna komponenta u stupnjevanju KBB te prognozi i terapijskim odlukama je razina proteinurije mjerena korištenjem ACR vrijednosti te klasificirana u 3 stupnja (1, 2, 10). U prvom stupnju nalazi se normalna do blago povišena albuminurija s vrijednosti ACR < 30 mg/g ili < 3 mg/mmol (1, 2, 10). U drugom je stupnju vrijednost ACR umjereno povišena s vrijednostima od 30 do 300 mg/g ili od 3 do 30 mg/mmol (1, 2, 10). U trećem stupnju klasifikacije upotrebom ACR vrijednosti nalaze se značajno povišene vrijednosti s rezultatima > 300 mg/g ili > 30 mg/mmol (1, 2, 10).

Simptomi bolesti obično se javljaju u trećem stadiju KBB dok je bolest obično asimptomatska u ranijim stadijima (1, 6). Zbog navedenog je točan broj oboljelih zapravo nepoznat jer se bolest obično ni ne prepozna dok se ne razviju simptomi uznapredovale KBB (6). Meta-analize pokazuju prevalenciju KBB na svjetskoj razini za sve stadije u rasponu od 11 do 13%, a većina prepoznatih bolesnika su kategorizirani kao stadij 3 KBB (6).

				Opisi i rasponi kategorija perzistentne albuminurije		
				A1	A2	A3
				Normalno do blago povišeno	Umjereno povišeno	Značajno povišeno
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30 - 300 mg/g 3 - 30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR kategorije (ml/min/1,73 m ²) opis i raspon	G1	Normalno ili povišeno	≥90			
	G2	Blago sniženo	60 - 89			
	G3a	Blago do umjereno sniženo	45 - 59			
	G3b	Umjereno do značajno sniženo	30 - 44			
	G4	Značajno sniženo	15 - 29			
	G5	Zatajenje bubrega	<15			

Slika 1. Klasifikacija kronične bubrežne bolesti

Preuzeto i prilagođeno prema: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL. Harrison's principles of internal medicine. 20. izdanje. New York: McGraw-Hill Education; 2018. 2111-31str.

1.1.3 Uzroci kronične bubrežne bolesti

Ukupno više od 90% KBB uzrokovano je dijabetičkom bolesti bubrega, glomerulonefritisom, AH, policističnom bubrežnom bolesti autosomno dominantnog podrijetla (ADPKD) ili drugim cističnim i tubulointersticijskim nefropatijama (1). U Europi i Sjevernoj Americi najčešći uzrok KBB je dijabetička bolest bubrega, najčešće uzrokovana ŠB tip 2 (1, 3-5). U slučaju nepoznatog primarnog uzroka KBB najčešće se podrijetlo bolesti prepíše dugogodišnjoj AH (1, 4, 5). AH i ŠB pogoršavaju progresiju KBB zbog čega je potrebno održavati optimalne vrijednosti krvnog tlaka i razine glukoze u plazmi (10, 11). Rano prepoznavanje povišenog krvnog tlaka bitno je kako bi se spriječilo napredovanje bolesti i što duže održala postojeća bolesnikova funkcija bubrega (3, 11).

Bolesnici s ŠB čine najbrže rastuću skupinu bolesnika koji se liječe metodama nadomještanja bubrežne funkcije (12). Udio bolesnika s ŠB u posljednjih je tridesetak godina narastao s manje od 30% na 45% bolesnika s završnim stadijem zatajenja bubrežne funkcije koji se liječe bilo kojom metodom nadomještanja bubrežne funkcije (12). Povećanje broja bolesnika s KBB u populaciji bolesnika s ŠB posljedica je značajnog porasta globalne prevalencije i incidencije ŠB te ranije dijagnoze KBB u ovoj populaciji bolesnika (12). Bolesnici s ŠB imaju niže očekivano preživljenje od ostalih bolesnika s završnim stadijem zatajenja bubrežne funkcije primarno zbog postojećih pridruženih bolesti od kojih su najznačajnija kardiovaskularna oboljenja (12). Iako se u posljednjih tridesetak godina preživljenje bolesnika liječenih dijalizom poboljšava i dalje bolesnici s ŠB imaju niže preživljenje (12). Slično kao i kod većine ostalih bolesnika s završnim stadijem zatajenja bubrežne funkcije, najčešći uzroci smrti bolesnika s ŠB su kardiovaskularne bolesti (58%) te infekcije (13%) (12). Također, transplantacija bubrega (TX) kao metoda nadomještanja bubrežne funkcije ima značajno bolje preživljenje od liječenja dijalizom u bolesnika s ŠB (12). Potreban je multidisciplinarni pristup kako bi se smanjila progresija KBB i poboljšalo preživljenje bolesnika s KBB i ŠB (12).

Jedna ili više akutnih epizoda akutne ozljede bubrega (AOB) prepoznaju se kao rizični faktori povezani s razvojem KBB (1, 3). Mnoge se nasljedne bolesti povezuju s KBB od kojih je jedna od najvažnijih i najčešćih ADPKD koja čini 7 – 10% ukupnog broja bolesnika s KBB (3, 13, 14). Za razliku od drugih uzroka završnog stadija zatajenja bubrežne funkcije, bolesnici s ADPKD moraju dodatno u predtransplantacijskoj obradi proći procjenu s ciljem uočavanja mogućih prisutnih intrakranijalnih aneurizmi, promjena na srcu te komplikacija povezanih s bubrežnim i jetrenim cistama (14). Zbog nasljedne komponente u ADPKD, obitelj oboljelog može imati koristi od pretraga kako bi isključili postojanje neotkrivene bolesti i u preostalim članova obitelji (15). Svaki četvrti bolesnik s ADPKD ima *de novo* mutaciju koja uzrokuje navedenu bolest te je u ovim slučajevima, izuzev potomaka oboljelog, preostala obitelj izuzeta rizika od postojeće bolesti (15).

1.1.4 Smrtnost u kroničnoj bubrežnoj bolesti

Bolesnici s KBB u odnosu na opću populaciju imaju povećani rizik od preuranjene smrti (3, 4, 10). Smrtnost bolesnika s KBB veća je u muškaraca do trenutka početka liječenja metodama nadomještanja bubrežne funkcije, a nakon početka liječenja smrtnost se izjednačava među spolovima (7). Također, istraživanja pokazuju kako muškarci imaju veću smrtnost pri niskim vrijednostima eGFR u odnosu na žene (16). Nadalje, sukladno bržoj progresiji bolesti u muškaraca, ukupno je i veća smrtnost od KBB među muškom populacijom (3, 9). U odnosu na opću populaciju, petogodišnja i desetogodišnja smrtnost dvostruko je veća u bolesnika s KBB (17). Smrtnost od KBB ukupno je visoka, a što je viši stadij bolesti, smrtnost je sve veća (18).

1.1.5 Liječenje kronične bubrežne bolesti

Što je ranije započeto liječenje više se usporava progresija KBB što poboljšava kvalitetu života te odgađa početak invazivnih metoda liječenja kao što je nadomjesno liječenje dijalizom (3, 18). Uz medikamentozne mjere u liječenju bolesnika s KBB, izrazito su važni promjena stila života, prehrane i uvođenje tjelovježbe (13). U praćenju napredovanja KBB korisno je praćenje vrijednosti eGFR, a naglo ubrzanje opadanja eGFR ukazuje na postojanje akutnog ili subakutnog procesa koji je potencijalno reverzibilan (1, 3).

Od procesa koji mogu ubrzati snižavanje eGFR potrebno je detektirati i liječiti nekontroliranu AH, infekcije urinarnog sustava, izbjegavati korištenje nefrotoksičnih lijekova kao što su protuupalni nesteroidni lijekovi, inhibitori protonske pumpe, inhibitori ciklooksigenaze-2, antibiotici, litij ili kontrast za potrebe dijagnostičkih pretraga (1, 3). U bolesnika s KBB učestala je pojava anemije, AH i ostalih kardiovaskularnih bolesti, sekundarnog hiperparatiroidizma, poremećaja elektrolita, minerala, acidobaznog statusa, metabolizma glukoze, nepravilnosti u hemostazi, dermatoloških promjena te neuromuskularnih abnormalnosti (1, 3). Potrebno je cjelovito praćenje bolesnika s KBB, a posebice bolesnika s završnim stadijem zatajenja bubrežne funkcije, kako bi se liječile navedene komplikacije KBB te usporila progresija same bolesti (1, 3).

Usporavanje napredovanja KBB provodi se snižavanjem proteinurije te sistemske i intraglomerularne hipertenzije (1, 3). Povišeni intraglomerularni tlak dovodi do porasta proteinurije te daljnjeg oštećenja glomerula i do daljnjeg smanjenja eGFR zbog čega je izrazito bitna kontrola krvnog tlaka bolesnika s graničnom vrijednosti arterijskog tlaka od 130/80 mmHg (1, 3).

Istraživanja su pokazala renoprotektivno djelovanje inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima te blokatora angiotenzinskih receptora (1). Navedeni lijekovi djelovanjem na eferentnu arteriolu uzrokuju vazodilataciju i snižavaju intraglomerularni tlak (1). Zbog navedenog ovi lijekovi usporavaju progresiju KBB kod bolesnika s ŠB, ali i u bolesnika koji ne boluju od ŠB (1). Redukcijom unosa proteina može se utjecati kako na progresiju KBB tako i na simptome uremije poput slabosti, mučnine, povraćanja, anoreksije te pruritusa (1, 3). Međutim, ograničenim unos proteina u bolesnika s KBB može dovesti do razvoja pothranjenosti (1, 3).

Indikacije za liječenje metodama nadomještanja bubrežne funkcije u bolesnika s završnim stadijem KBB uključuju hiperkalijemiju, opterećenje tekućinom, metaboličku acidozu, nakupljanje toksina te razvoj uremijskog sindroma uz anoreksiju, malnutriciju i uremički perikarditis (1, 3). Neuspjeh liječenja navedenih stanja u bolesnika s završnim stadijem KBB konzervativnim metodama liječenja indicira početak liječenja dijalizom kao metodom nadomještanja nedostatne bubrežne funkcije (1, 3). Iako postoje okvirne smjernice o tome kada je potrebno započeti s metodama nadomještanja bubrežne funkcije u bolesnika s završnim stadijem zatajenja bubrežne funkcije, početak liječenja ipak mora biti na individualnoj procjeni sukladno kliničkoj slici bolesnika (3).

1.1.6 Završni stadij zatajenja bubrežne funkcije

Završni stadij zatajenja bubrežne funkcije označava stadij KBB u kojem nakupljanje elektrolita, tekućina i toksina vodi u smrt ako se ne započne liječenje metodama nadomještanja bubrežne funkcije (1-3, 10, 19). Završni stadij zatajenja bubrežne funkcije se u 45% slučajeva može povezati s ŠB, u 30% s AH, a u ostalim slučajevima s preostalim uzrocima KBB (3). Od terapija nadomještanja bubrežne funkcije koriste se transplantacija bubrega (TX) kao trajnija zamjena nefunkcionalnog bubrega te dijaliza kao privremena metoda liječenja dok se ne obavi TX ili kao trajna metoda u bolesnika koji ne pristaju na TX ili imaju postavljene kontraindikacije za TX (1, 14, 18, 19). Metoda izbora liječenja završnog stadija zatajenja bubrežne funkcije je TX bubrega, ali zbog velikog broja bolesnika uz nedovoljan broj dostupnih zamjenskih organa potrebno je liječenje dijalizom u velikog broja bolesnika (1, 3, 14, 18). TX, kao metoda izbora u liječenju završnog stadija zatajenja bubrežne funkcije, u odnosu na dijalizu omogućava bolesnicima veću kvalitetu života i dulje preživljavanje (1, 14).

Preživljenje transplantata u prvoj post-transplantacijskoj godini prosječno je 92% za presatke kadaveričnog podrijetla, dok je u slučaju presatka podrijetlom od živog donora 97% (1). Prosječno preživljenje presatka kadaveričnog podrijetla 10 je godina, a od živog donora je 14 godina zbog čega pojedini bolesnici mogu u tijeku života doživjeti više modaliteta liječenja završnog stadija zatajenja bubrežne funkcije, kao i više TX (1).

Dijaliza se provodi kao hemodijaliza (HD) ili kao peritonejska dijaliza (PD) (1, 3). HD je metoda nadomještanja nedostatne bubrežne funkcije kojom se uklanjaju višak tekućine, elektrolita i toksina iz krvotoka bolesnika (1, 3). HD osigurava homeostazu u bolesnika s završnim stadijem zatajenja bubrežne funkcije ili kod naglog gubitka funkcije bubrega prilikom AOB (3).

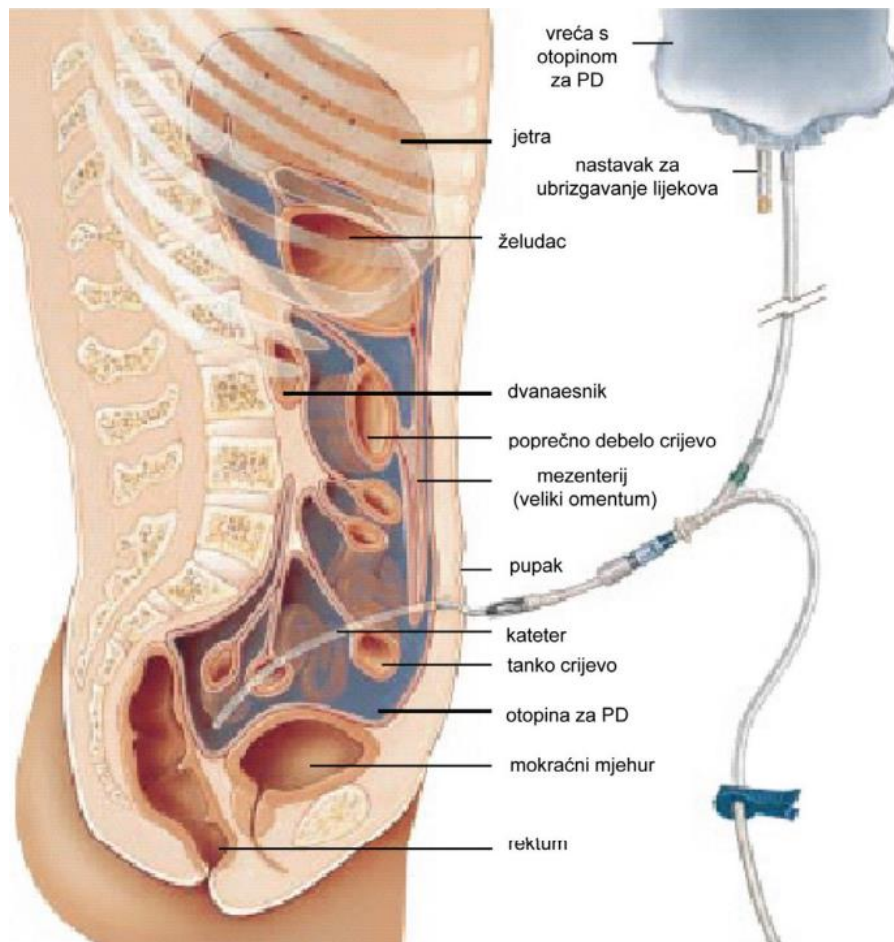
Liječenjem bolesnika HD metodom izbjegavaju se posljedice naglog gubitka funkcije bubrega u AOB, produžava se stabilnost bolesnika dok ne bude moguća TX te se kronično liječe bolesnici koji iz bilo kojeg razloga nisu podobni za TX bubrega (3). Identifikacijom i praćenjem bolesnika s proteinurijom, snižavajućom eGFR te s povijesti AOB moguće je planiranje kronične metode nadomještanja bubrežne funkcije smanjujući tako incidenciju hitnih metoda nadomještanja bubrežne funkcije (3). Bolesnike s progresijom KBB koji će najvjerojatnije doseći završni stadij zatajenja bubrežne funkcije te posljedično završiti ne liječenju metodama nadomještanja bubrežne funkcije potrebno je pripremiti psihološki, ali i fizički te educirati o vjerojatoj budućoj metodi nadomještanja bubrežne funkcije (3). Ranijom pripremom i edukacijom bolesnika s KBB o liječenju smanjuje se pojava komplikacija povezanih s liječenjem dijalizom te je preporučljivo početi s navedenim u 4 stadiju KBB (3). Nakon edukacije bolesnici s KBB bolje podnose terapiju, češće odabiru kućno liječenje, imaju niže troškove liječenja te bolju kvalitetu života (3). Uspoređujući spolove, muškarci češće počnu s liječenjem dijalizom nakon kraćeg trajanja KBB u odnosu na žene (20). Akutne komplikacije liječenja HD uključuju akutne epizode pada tlaka, mišićne grčeve, tremor i svrbež dok kronične komplikacije HD uključuju anemiju, arterijsku hipertenziju ograničenje unosa hrane i tekućine zbog opterećenja tekućinom i elektrolitima, neurološke komplikacije, infekcije, imunodeficijenciju, kardiovaskularne bolesti, osteodistrofiju i amiloidozu (1).

1.2 Peritonejska dijaliza

Posljednjih je godina PD postala sve popularnija i sve bolje provedena metoda nadomještanja bubrežne funkcije (21-25). Zbog porasta broja bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti te zbog svih prednosti metode, PD sve više dobiva na važnosti te se očekuje i daljnji porast bolesnika koji će se liječiti ovom metodom (1, 21-25).

Posebno je bitan razvoj PD doživjela u ruralnijim i prigradskim područjima zbog dostupnosti, jeftinosti te jednostavnosti provođenja postupka, olakšavajući i omogućavajući bolesnicima samostalno provođenje dijaliznog postupka bez potrebe za odlascima u bolnicu (1, 21-25). Dulje održavanje ostatne funkcije bubrega kojim se značajno poboljšava preživljenje dijaliznih bolesnika, daje prednost PD pri izboru metode dijaliznog liječenja (24). Također, zbog rjeđe pojave komplikacija liječenja naprema HD, PD predstavlja metodu izbora kod bolesnika s ŠB, kardiovaskularnim oboljenjima, starijim bolesnicima, onih koji su već imali komplikacije na HD liječenju te u male djece (24). Za razliku od HD, tijekom postupka PD ne dolazi do akutnih epizoda pada arterijskog tlaka, bolja je kontrola tijeka liječenja te pacijenti imaju slobodniji unos hrane i tekućine (1).

Kako bi se mogla provoditi PD, prvo se ugrađuje peritonejski kateter preko kojeg se kasnije vrši izmjena otopina (1, 24). Nakon prikladne edukacije bolesnika o izvođenju PD, bolesnici samostalno vrše izmjene 1,5 – 3 l otopine koju unose u peritonejsku šupljinu na period od 2 do 4 h te poslije toga kroz isti kateter i eliminiraju (1, 24, 25). Izmjene se provode 3 – 5 puta u danu, a često se provode i noćne PD u kojima otopina ostaje u peritonejskoj šupljini bolesnika za vrijeme spavanja (1). Postoje različite vrste PD, odnosno kontinuirana ambulatorna PD (eng. CAPD), kontinuirana ciklička PD (eng. CCPD), te kombinacija navedenih (1, 24). U CAPD metodi osoba koja provodi PD ručno izmjenjuje otopinu preko peritonejskog katetera u peritonejsku šupljinu dok se u CCPD metodi otopina izmjenjuje automatizirano (1, 24). Kao i tijekom HD, tijekom PD uremijski toksini, elektroliti i tekućina eliminiraju se iz tijela bolesnika procesima ultrafiltracije i difuzije preko membrane, no za razliku od HD u kojoj se izmjena provodi preko membrane dijalizatora, u PD se izmjena provodi preko peritonejske membrane bolesnika (1, 24). Detaljniji prikaz procesa provođenja PD vidljiv je na Slici 2 (24).



Slika 2. Proces provođenja peritonejske dijalize

Preuzeto i prilagođeno prema: Živčić-Ćosić S, Colić M, Katalinić S, Devčić B. Peritonejska dijaliza. Med Flum [Internet]. 2010 [citirano 13. srpnja 2022.]; 46:498-507. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/63073>

Broj i trajanje potrebnih izmjena PD određen je individualnim karakteristikama peritonejske membrane svakog pojedinog bolesnika zbog čega je potrebno prilagoditi proces bolesnikovim mogućnostima i potrebama (1). Kako bi izmjene bile što prikladnije potrebno je peritonejskim ekvilibrijskim testom odrediti karakteristike peritonejske membrane odnosno brzine prijenosa glukoze i kreatinina preko membrane (1, 24). Završetkom se testa bolesnici klasificiraju kao visoki, srednje visoki, srednje niski te niski transporter tvari preko peritonejske membrane (1, 24). Bolesnici koji se navedenim testom klasificiraju kao visoki transporteri posljedično brzom prijenosu tvari gube učinkovitost ultrafiltracije prilikom dugih izmjena zbog veće apsorpcije glukoze, a uz to gube velike količine albumina i drugih proteina (1, 24). Zbog ovoga brzim transporterima odgovaraju češće, ali kraće izmjene otopina, dok kod sporih transportera, suprotno brzima, odgovaraju rjeđe, ali duže izmjene (1, 24).

Za razliku od HD u kojoj izmjena tvari ovisi o koncentracijskom gradijentu, a transmembranski pritisak je potreban za uklanjanje tekućine, u PD se koriste hipertonične otopine koje zajedno uklanjaju tvari i tekućinu (1, 24). Hipertoničnost otopina za liječenje PD postiže se dodavanjem dekstroze u različitim koncentracijama ili izosmotskog polimera ikodekstrina kao zamjene za dekstrozu (1, 24). Klinička i laboratorijska istraživanja pokazuju prednosti korištenja biokompatibilnih u odnosu na konvencionalne otopine koje sadrže dekstrozu (26). Sve više se upotrebljavaju biokompatibilne otopine zbog toksičnog djelovanja kiselog pH, hiperosmolarnosti otopine, visokih koncentracija glukoze te razgradnih produkata u dekstroznim otopinama koji mogu dovesti do oštećenja peritonejske membrane (24, 26). Biokompatibilnost ikodekstrinskih otopina može se, za razliku od dekstroznih otopina, prepisati niskoj osmolalnosti, neutralnom pH, niskim razinama glukoze kao i razgradnih produkata glukoze (24, 26).

Ikodekstrin je visokomolekularni polimer glukoze koji se koristi kao alternativa dekstrozi u otopinama za liječenje PD (27, 28). Apsorpcija ikodekstrina iz peritonealne šupljine sporija je nego kod korištenja dekstroze što omogućava duže trajanje ultrafiltracije kao i niže opterećenje bolesnika ugljikohidratima (27, 28). Posljedično manjem opterećenju ugljikohidratima poboljšava se ravnoteža tekućina (1, 24, 27). Nadalje, otopine s ikodekstrinom povećavaju klirens kreatinina i ureje u odnosu na dekstrozne otopine (24, 27). U usporedbi s PD bolesnicima liječenim konvencionalnim otopinama, PD bolesnici liječeni biokompatibilnim otopinama imaju veće prosječno preživljenje (26, 28). Razgradni produkti glukoze imaju poznati negativni učinak na peritonejsku membranu pa biokompatibilne otopine zbog svojih nižih razina produkata imaju blagotvorniji učinak na membranu i tako održavaju njenu funkcionalnost (28).

Zbog nižih razgradnih produkata glukoze korištenje biokompatibilnih otopina rezultira značajno nižim stopama peritonitisa kao i nižom incidencijom infekcija izlazišta peritonejskog katetera (27, 28). Biokompatibilne otopine poboljšavaju volumen ultrafiltracije čak i u bolesnika koje peritonejski ekvilibrijski test klasificira kao srednje visoki i visoke transportere (27-29). Također, korištenje ikodekstrina povezuje se s simptomatskim poboljšanjima kvalitete života PD bolesnika, bez nuspojava povezanih s upotrebom otopina dekstroze (27-29). Rezultati istraživanja pokazuju povećanje ultrafiltracije i veću uspješnost izvođenja tehnike PD prilikom korištenja ikodekstrinskih otopina čak i kada je došlo do neuspjeha tehnike kod korištenja dekstroznih otopina (27-29).

Korištenjem pH neutralnih biokompatibilnih otopina stope peritonitisa značajno se snižavaju (30). Trajanje hospitalizacije zbog akutne epizode peritonitisa (APE) i ozbiljnost same epizode pokazale su se kraćim i blažim kod korištenja ikodekstrina u otopinama za liječenje PD (30).

Daljnijim unaprjeđivanjem tehnike i otopina laktatni pufer zamijenio se bikarbonatnim, a zbog moguće interakcije s metalnim ionima, bikarbonati se skladište u posebnom odjeljku zbog čega se ova tehnika naziva dvokomorna ili *dual chamber* (24). Neposredno prije provođenja PD otopine iz oba odjeljka se miješaju te se proces dalje nastavlja kako je već prije opisano (24). Korištenje dvokomorne tehnike pokazalo je prednosti u poboljšanju sastavu tijela, mišićnoj snazi i biokemijskom profilu u bolesnika liječenih PD u odnosu na standardnu jednokomornu provedbu tehnike (30-34). Također, dvokomorni princip pokazuje još sporiji peritonejski transport što ga čini dobrim odabirom u bolesnika klasificiranih kao srednje visoki i visoki transporteri (30-32). Iako istraživanja potvrđuju superiornije preživljenje prilikom korištenja biokompatibilnih otopina, točan mehanizam poboljšanja preživljenja treba utvrditi daljnjim istraživanjima (26, 28, 34).

1.3 Komplikacije peritonejske dijalize

Kao i svaka metoda liječenja tako i PD ima komplikacija povezanih s liječenjem, a najvažnija i najučestalija od njih je peritonitis (1, 33). Od ostalih komplikacija u bolesnika liječenih PD javljaju se infekcije izlazišta katetera koje nisu povezane s peritonitisom, porast tjelesne težine bolesnika, ostali metabolički poremećaji te rezidualna uremija koja se javlja posebno u mlađih bolesnika s malo ili bez preostale bubrežne funkcije (1, 33). Istraživanja su pokazala bolje preživljenje u bolesnika liječenih PD s ostatnom bubrežnom funkcijom (34). Anurični bolesnici liječeni PD koji nisu imali prethodnih kardiovaskularnih oboljenja, u odnosu na bolesnike s ostatnom bubrežnom funkcijom, češće umiru od kardiovaskularnih bolesti od trenutka kada postanu anurični (34).

Peritonitis je česta i ozbiljna komplikacija liječenja PD koji nosi značajne rizike za zdravlje bolesnika, za nastanak komorbiditeta te u najtežem slučaju smrtni ishod (25, 33, 35). Unatoč svim napredcima u tehnici provođenja PD, boljoj edukaciji osoblja, ali i bolesnika, dostupnosti antibiotika i svim naporima kako bi se i dalje poboljšalo provođenje liječenja bolesnika PD, peritonitis i dalje predstavlja glavni razlog odustajanja od PD kao metode liječenja (23-26, 35).

Usprkos svim prednostima PD metode, učestalost liječenja ovom metodom je i dalje niska zbog pojave komplikacija tijekom liječenja te posljedičnog prelaska na liječenje HD (23, 36-39). Nadalje, APE ujedno su i uzrok značajnih morbiditeta te smrti do 18% svih bolesnika koji razviju APE neovisno o uzroku (36, 37). Peritonitis povezan s liječenjem PD izravni je uzrok smrtnosti u 5% i glavni uzrok koji doprinosi smrti u više od 15% bolesnika koji se liječe PD, a dobiju APE (25, 36, 38). Jedna teška APE ili više manjih APE u kratkom vremenskom razmaku dovode do smanjenja funkcionalnosti peritonejske membrane te su posljedično najčešći uzroci prelaska na liječenje kroničnom HD (23, 36-39). APE je povezana s većim rizikom od smrtnog ishoda, komplikacijama provođenja tehnike kao što je smanjenje ultrafiltracije te s povećanim troškovima liječenja (23, 39). Iako je sigurnost bolesnika izrazito bitna, kvaliteta provođenja liječenja APE jako varira među različitim državama, ali i među različitim centrima u kojima se provodi liječenje (33). Zbog navedenih komplikacija peritonitisa bitna je što bolja prevencija APE kako bi se smanjile posljedice svake nove APE na uspješnost provođenja PD, izbjegli komorbiditeti a najvažnije od svega, kako bi se izbjegao mogući smrtni ishod (26, 33, 36).

Razvoj APE obično se dogodi kada dođe do prekida sterilnosti tijekom samog postupka provođenja tehnike PD pri jednoj ili više izmjena otopina (1, 40, 42). Zamućeni peritonejski dijalizat i bol u truhu prvi su znakovi za daljnju pravovremenu dijagnostiku i liječenje APE s ciljem sprječavanja daljnjih posljedica za bolesnika (1, 42). Od sustavnih znakova APE mogu biti prisutni povišena tjelesna temperatura, povraćanje te opća slabost, posebice kod bolesnika koji se jave kasnije nakon pojave prvih simptoma (1, 41, 42). Potrebno je zadovoljiti dva ili više kriterija (zamućen dijalizat, bol u truhu, pozitivne mikrobiološke kulture ili povišene razine leukocita od $>100/\mu\text{l}$ s više od 50% neutrofila u diferencijalnoj krvnoj slici) kako bi se sa sigurnošću postavila dijagnoza APE (1, 42). Bolesnici s kognitivnim ili vizualnim problemima mogu ne primijetiti ili ne razumjeti promjenu prilikom zamućenja dijalizata zbog čega se mogu javiti svom liječniku s već uznapredovanom kliničkom slikom APE (1, 42). Pod posebnim su rizikom stariji bolesnici kod kojih je češća pojava kognitivnih, ali i vizualnih problema zbog čega se javljaju kasnije s već razvijenom kliničkom slikom (1, 42).

Procjena težine kliničke slike bitna je prilikom odlučivanja hoće li bolesnikovo stanje zahtijevati hospitalizaciju ili će biti moguće ambulantno liječenje APE bez potrebe za hospitalizacijom bolesnika (43). Bolje ishode liječenja, nižu incidencije APE i rjeđe pojave infekcija povezanih s PD pokazuju rezultati studija iz zemalja s višim prihodima po osobi što sve uvjetuje bolju kvalitetu života bolesnika liječenih PD (33, 44).

Neuspjeh tehnike provođenja PD često se događa zbog mehaničkih razloga, a rjeđe se događa u centrima s većim udjelom bolesnika liječenih PD (47). Također, stope neuspjeha provođenja tehnike zbog infekcija, mehaničkih uzroka, društvenih razloga ili smrti ovisi o veličini centra, udjela bolesnika liječenih PD u ukupnom broju bolesnika liječenih metodama nadomještanja bubrežne funkcije, upotrebi ikodekstrina, upotrebi antifungika, korištenju automatizirane PD te postignuću ciljanih razina fosfata (47). Nadalje, u žena s ŠB češće dolazi do neuspjeha tehnike liječenja PD nego u muškaraca (46). Uspoređujući odnose spolova i smrtnost od kardiovaskularnih uzroka, iako je povišena u oba spola, viša je u žena oboljelih od ŠB u odnosu na mušku populaciju što je vjerojatno uvjetovano poništavanjem zaštitnih učinaka ženskih spolnih hormona posljedično ŠB (46, 47). Također, veći rizik od neuspjeha liječenja zabilježen je u bolesnika s ŠB, u starijoj populaciji te kod kasnijeg javljanja liječniku (48). Navedeno govori u prilog potrebnom iskustvu i kontinuiranim edukacijama potrebnim za prikladno provođenje metode, a sve u svrhu bolesnikovog uspješnog liječenja (1, 24-26, 45).

1.4 Etiologija peritonitisa povezanih s liječenjem peritonejskom dijalizom

Mikroorganizmi uzrokuju infekcije koje su povezane s liječenjem PD na 5 različitih načina od kojih su periluminalna i intraluminalna kontaminacija glavni načini širenja infekcije (1, 40). Uz navedene načine prijenosa infekcije još su prisutni bakterijska translokacija iz crijeva ili vagine te hematogena diseminacija infekcije (1, 40). Etiologija peritonitisa povezanih s liječenjem PD može uvelike varirati među različitim centrima, ali ipak postoje određena preklapanja koja su uočena među uzročnicima (1, 40). APE povezane s PD u 70% slučajeva su uzrokovane bakterijama koje su dio fiziološke flore kože ili gornjeg dijela dišnog sustava, posebice koagulaza negativnim *Staphylococcus sp.* koji u velikom broju istraživanja broji 33 – 50% svih s PD povezanih APE (38, 50, 51). *Staphylococcus epidermidis* je uzročnik 80% infekcija među koagulaza negativnim *Staphylococcus sp.* uzrokovanim infekcijama (1, 49, 50). Nadalje, među ostalim Gram pozitivnim mikroorganizmima najčešći su *Staphylococcus aureus* s 10 – 20%, *Streptococcus sp.* s 10 – 15% te *Enterococcus sp.* s učestalošću od 3 – 5% svih uzročnika APE povezanih s PD (1, 50). Od Gram negativnih uzročnika koji uzrokuju oko 25% APE povezane s PD, najčešće opisivani u istraživanjima su *Escherichia coli* (*E. coli*) s 8 – 12% i *Pseudomonas aeruginosa* s učestalošću od 5 – 8% svih mikrobioloških uzročnika (1, 40). Do 20% rezultata mikrobioloških metoda ipak ne utvrdi uzročnika APE (41, 51). Kako bi se APE proglasila sterilnom potrebno je mikrobiološkim testovima isključiti potencijalne uzročnike te je tek nakon svih negativnih rezultata moguće proglasiti epizodu sterilnom (41, 51).

1.5 Sezonske varijacije peritonitisa

Uz razlike u mikrobiološkim uzročnicima APE povezanih s PD među različitim centrima liječenja, prijavljene su i sezonske varijacije učestalosti mikrobioloških uzročnika (49-52). Određeni mikroorganizmi u različitim godišnjim dobima imaju različitu učestalost među uzročnicima APE što je posredovano brojnim čimbenicima, a neki od njih su promjene temperature i vlažnosti zraka (52-54). Nekoliko istraživanja s područja Azije i Oceanije javlja povezanost porasta učestalosti APE s promjenama temperature i vlažnosti okoliša (52-54). Također, primijećen je porast broja APE uzrokovanih *Staphylococcus epidermidisom* i Gram negativnim bakterijama, kao i lošiji ishodi liječenja APE u toplijim mjesecima godine (52-54).

1.6 Povezanost šećerne bolesti i spola s peritonitisom

ŠB je jedan od poznatih rizičnih faktora za razvoj KBB, a uz to je i rizični faktor za razvoj APE (55). Bolesnici s ŠB češće imaju više komorbiditeta, više stope peritonitisa te značajno niže izlječenje APE i preživljenje (55, 56). Promatrajući stope peritonitisa u bolesnika s ŠB prosječno je zabilježena 1 APE na 35,9 mjeseci liječenja dok u bolesnika bez ŠB istraživanja javljaju 1 APE na 41,5 mjeseci liječenja (56). U odnosu na bolesnike bez ŠB, veći rizik odustajanja od liječenja PD, smrtnosti od svih uzroka i smrti povezane s APE nalaze se u bolesnika s ŠB (46, 55, 56).

Općenito, žene imaju niži rizik incidencije APE, neuspjeha PD liječenja, prelaska na HD, ali i nižu vjerojatnost za TX u odnosu na muškarce (47). U odnosu na bolesnice bez ŠB, žene s ŠB imaju 30% višu incidenciju APE (47, 57). Također, zabilježene su više incidencije APE uzrokovane Gram pozitivnim i Gram negativnim uzročnicima u žena s ŠB, s pretpostavkom urogenitalnog izvora infekcije (47).

1.7 Liječenje akutne epizode peritonitisa u bolesnika liječenih peritonejskom dijalizom

Postavljanjem dijagnoze peritonitisa, potrebno je što prije započeti antimikrobno liječenje kako bi ishod bio što povoljniji za bolesnika s APE (1). APE nosi veliki rizik od razvoja komplikacija i kasnijih posljedica za bolesnika (58). Potrebno je poznavati rizične faktore i karakteristike povezane s APE kako bi se spriječio nastanak APE, a u slučaju pojave, uspješnije provodilo liječenje (58).

Intraperitonealna aplikacija antibiotika predstavlja prvi izbor u načinu aplikacije antibiotske terapije u liječenju APE povezane s liječenjem PD u većini centara koji provode PD (37, 59, 60). Intraperitonealnom aplikacijom antibiotika u bolesnika s APE postiže se stopa izlječenja od 65 do 80% (50, 61). Ovisno o postojećim rezistencijama na antimikrobno liječenje, učestalosti pojedinih mikroorganizama kao i o iskustvu u pojedinom centru, u Gram pozitivnim mikroorganizmima koriste se vankomicin ili cefazolin, a uz njih za Gram negativne mikroorganizame upotrebljavaju se gentamicin ili ceftazidim (42, 58, 59). Nakon dolaska rezultata mikrobioloških kultura potrebno je prilagoditi antimikrobnu terapiju prema uzročnicima APE kako bi se povećala učinkovitost terapije, smanjio rizik za razvoj antimikrobne rezistencije te smanjile nepotrebne nuspojave antibiotika (1, 58, 59).

Uspoređujući vjerojatnosti izlječenja APE po uzrocima u odnosu na Gram pozitivne organizme, Gram negativni i gljivični uzročnici imaju nižu vjerojatnost izlječenja APE (61). Nadalje, veća vjerojatnost izlječenja zabilježena je u centrima koji koriste ikodekstrin u dijaliznim otopinama, automatske PD te empirijski ciprofloksacin i aminoglikozide umjesto ceftazidima za Gram negativne uzročnike (61). Također, prethodna povijest APE u bolesnika i istovremena infekcija mjesta izlazišta peritonejskog katetera povezane su nižom vjerojatnosti izlječenja APE (61).

Centri s većim udjelom bolesnika liječenih PD u ukupnom broju bolesnika na metodama nadomještanja bubrežne funkcije bilježe značajno veće vjerojatnosti izlječenja APE te niže vjerojatnosti prelaska na HD, uklanjanja peritonejskog katetera kao i ponavljajuće APE (62). Centri koji koriste empirijsku antibiotsku terapiju koja pokriva i Gram pozitivne i Gram negativne uzročnike imaju bolje rezultate u liječenju APE, sličnu pojavnost mikrobioloških uzročnika, veću učestalost izliječenih APE u mlađoj populaciji te češću pojavu manje virulentnih uzročnika kao što su koag. neg. *Staphylococci* *Streptococi* te sterilni nalazi kultura (62).

Bolji ishodi u liječenju APE primijećeni su u razvijenijim zemljama s boljim prihodima (59). Države diljem svijeta bilježe slične rezultate mikrobioloških testiranja, samo na Tajlandu bilježe kao najčešće mikrobiološke uzročnike Gram negativne mikroorganizme i sterilne rezultate kultura (59). Sukladno ovim rezultatima provodi se empirijska terapija i povećava vjerojatnost izlječenja APE uz manje nuspojava liječenja za bolesnika (59). Niži rizik razvoja APE primijećen je u centrima koji su koristili automatiziranu PD, primjenjivali antibiotike na izlazište peritonejskog katetera te u centrima koji su provodili edukaciju za liječenje PD u trajanju od 6 ili više dana (59).

Topikalno korištenje mupirocina na izlazištu peritonejskog katetera dovodi do smanjenja učestalosti infekcija na izlazištu katetera, smanjenja učestalosti APE te omogućuje duže održavanje funkcionalnosti same metode dijaliznog liječenja (37, 63). Mupirocin dovodi do smanjenja incidencije APE uzrokovanih *Staphylococcus aureusom* te *Pseudomonas aeruginosa* mikroorganizmima (37, 60). Serumske vrijednosti albumina prije započinjanja provođenja liječenja PD pokazale su se kao dobar indikator pojavnosti APE tu tijekom liječenja (63).

Kod nekompliciranih peritonitisa poboljšanje kliničke slike vidljivo je nakon 3 dana liječenja, a ako i nakon 5 dana liječenja nema poboljšanja kliničke slike potrebno je provesti daljnju dijagnostiku te uzeti u obzir i uklanjanje peritonejskog katetera (1, 37). Kako bi se bolesnici što lakše i brže oporavili, ponekad je potrebno kratkotrajno, ukoliko se uklanja peritonejski kateter, zamijeniti metodu liječenja tj. započeti liječenje HD (1, 37). Nadalje, nakon što se ponovo implantira peritonejski kateter nakon izlječenja APE moguće je nastaviti liječenje PD (1, 37).

Iako je i dalje značajna komplikacija liječenja PD, zbog poboljšanja tehnike provođenja PD i metoda prevencije, incidencija peritonitisa ipak opada posljednjih desetljeća (37, 40). U cilju što većeg smanjenja incidencije peritonitisa potrebna su daljnja istraživanja, pravilan odabir bolesnika, korištenje biokompatibilnih otopina i materijala peritonejskih katetera te dodatne edukacije i usavršavanja osoblja kao i dodatne edukacije samih bolesnika liječenih PD (24, 25, 37, 40).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj istraživanja

Cilj ovog istraživanja bio je analizirati ukupno 21 godinu liječenja CAPD u razdoblju od 2000. do 2020. godine na Zavodu za nefrologiju i dijalizu, Klinike za unutarnje bolesti, Kliničkog bolničkog centra Split.

Primarni cilj istraživanja bio je analizirati učestalost i osobitosti APE te istražiti postojanje sezonske varijabilnosti pojedinih mikrobioloških uzročnika.

Sekundarni cilj istraživanja bio je istražiti primarne (živi ili umrli bolesnici liječeni CAPD na kraju istraživanja) i sekundarne ishode (TX, nastavak liječenje CAPD ili prelazak na liječenje postupcima kronične HD) liječenja CAPD.

Hipoteze

1. Stopa APE visoka je među bolesnicima liječenih CAPD
2. Najčešći uzročnik APE u bolesnika liječenih CAPD je koag. neg. *Staphylococcus sp*
3. Postoje sezonska varijacije učestalosti mikrobioloških uzročnika
4. Postoje značajne sezonske razlike u duljini trajanja hospitalizacija zbog APE
5. Postoji povezanost preživljenja bolesnika liječenih CAPD s njihovim spolom i ITM vrijednosti na početku liječenja
6. Postoji povezanost ŠB i preživljenja u bolesnika liječenih CAPD
7. Postoji povezanost TX bubrega i preživljenja bolesnika liječenih CAPD

3. ISPITANICI I POSTUPCI

3.1 Ispitanici

U ovo retrospektivno istraživanje uključeni su bolesnici koji su liječeni CAPD kao metodom nadomještanja bubrežne funkcije od 1. siječnja 2000. do 31. prosinca 2020. na Zavodu za nefrologiju i dijalizu, Klinike za unutarnje bolesti, Kliničkog bolničkog centra Split.

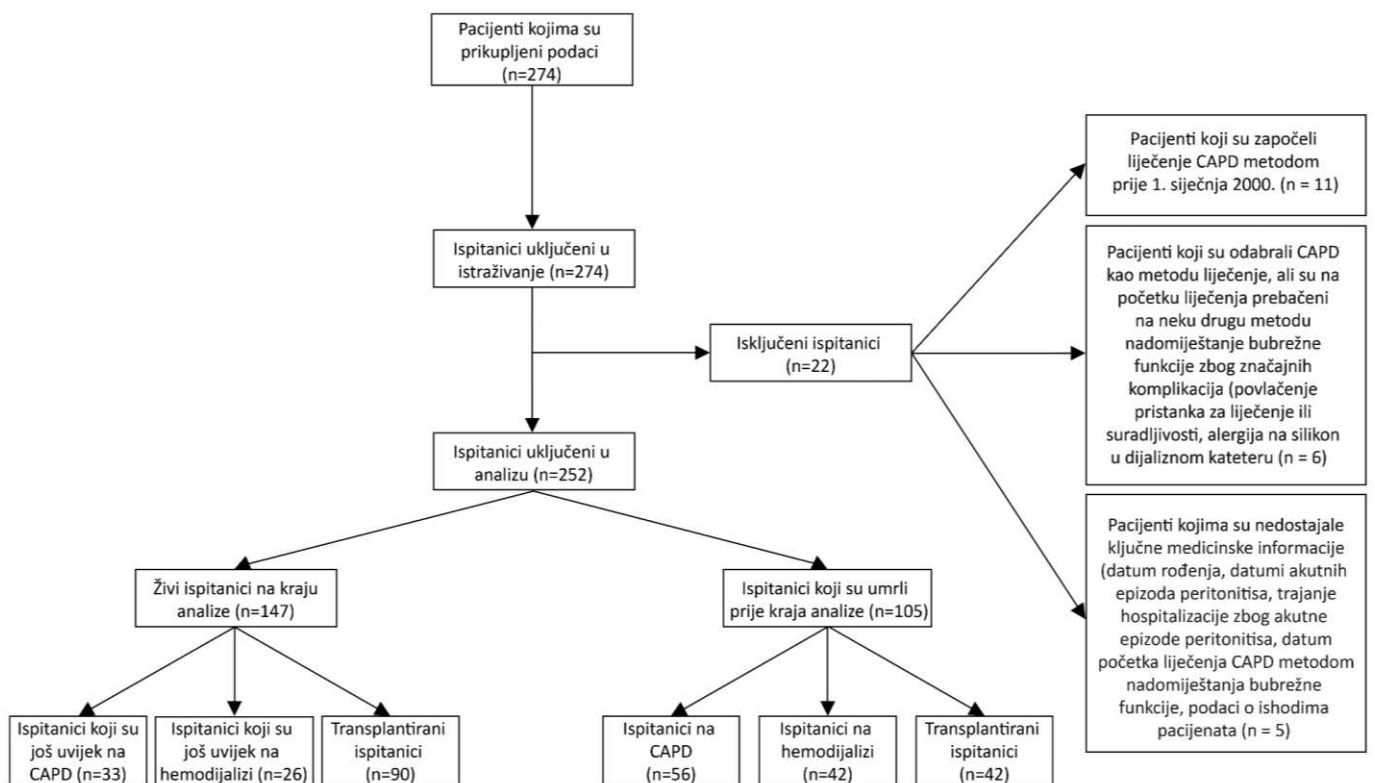
Uvidom u dostupnu medicinsku dokumentaciju pronađeni su podaci o liječenju CAPD za 274 bolesnika, ali su 22 bolesnika isključena iz daljnje analize.

Kriteriji isključenja bili su nedostatak medicinski važnih informacija za istraživanje (datum početka liječenja CAPD, datum APE, datum rođenja, duljina hospitalizacije zbog APE te podaci o ishodima liječenja). Zbog nedostatka navedenih podataka iz istraživanja je isključeno 5 bolesnika. Nadalje, iz istraživanja je isključeno još 11 bolesnika koji su započeli liječenje CAPD-om prije 1. siječnja 2000. zbog nedostatka podataka o navedenim bolesnicima (zbog bolničkog informacijskog sustava koji nije bio dostupan prije 1. siječnja 2000. godine). Također, isključeno je 6 bolesnika koji su odabrali liječenje CAPD metodom, ali su odustali od navedenog zbog značajnih, ranih komplikacija vezanih uz samu metodu liječenja (alergija na silikon u kateteru, povlačenje pristanka za liječenje ili nesuradljivost pri liječenju) i promijenili metodu nadomještanja bubrežne funkcije. Detaljniji prikaz odabira bolesnika vidljiv je na Slici 3.

3.2 Podaci o ispitanicima i ishodi liječenja

U istraživanje je uključeno 252 bolesnika liječenih CAPD, a za svakog od njih analizirani su podaci koji se odnose na datum rođenja, godinu kada je bolesnicima dijagnosticirana KBB, datum početka CAPD liječenja, indeks tjelesne mase (ITM) te podaci o postojanju pridružene ŠB. Nadalje, s posebnom pozornošću analizirani su podaci o APE te karakteristikama povezanim s APE kao što su podaci o duljini hospitalizacije zbog APE i mikrobiološkoj metodi izolacije uzročnika uključujući rezultate hemokulture, kulture brisa peritonejskog katetera te kulture peritonejskog dijalizata. Također, uključeni su podaci o metodama nadomještanja bubrežne funkcije, odnosno jesu li CAPD bolesnici bili prvo liječeni CAPD-om ili su prethodno liječeni HD prije liječenja CAPD. Svi podaci vezani za pojedinog bolesnika praćeni su do trenutka bolesnikove smrti kao jednog od primarnih ishoda liječenja (živi ili umrli bolesnici na kraju istraživanja) ili zaključno s krajem istraživanja 31. prosinca 2020. TX i prelazak na HD praćeni su kao sekundarni ishodi liječenja bolesnika uključenih u istraživanje.

Važno je naglasiti da zbog trajanja i strukture istraživanja isti bolesnik može imati više ishoda liječenja. Naime, isti bolesnik može započeti svoje liječenje CAPD pa nastaviti liječenje HD, kasnije imati TX, a onda i umrijeti unutar promatranog vremenskog intervala. Kratkotrajna prebacivanja s CAPD na HD, najčešće zbog problema u učinkovitosti CAPD (neadekvatna ultrafiltracija) tijekom APE, nisu uzimana u obzir kao sekundarni ishod liječenja „prelazak na HD“, već je uzimano u obzir samo u slučaju kroničnog prelaska liječenja postupcima HD. Također, isti bolesnik TX kao sekundarni ishod liječenja „TX bubrega“ može imati više puta, ali i nakon TX može ponovno biti liječen CAPD ili HD zbog zatajenja funkcije transplantiranog bubrega tijekom vremena.



Slika 3. Uključivanje ispitanika u analizu i ishodi liječenja

3.3 Trajanje CAPD liječenja i stopa peritonitisa

Koristeći datume početka i kraja liječenja CAPD izračunato je trajanje liječenja svakog bolesnika CAPD-om. Pojedini bolesnici su imali nekoliko faza u kojima nisu bili liječeni CAPD-om zbog privremenog prelaska na HD za vrijeme APE i zbog TX bubrega te su te faze isključene iz ukupnog trajanja CAPD liječenja. Ako je bolesnik zaključno s 31. prosinca 2020., odnosno završetkom istraživanja, i dalje bio živ (primarni ishod liječenja) te i dalje bio na liječenju CAPD (sekundarni ishod) datum završetka istraživanja uzet je kao datum završetka liječenja CAPD-om. Stopa pojavljivanja peritonitisa izračunata je tako što je ukupni broj APE podijeljen ukupnim brojem godina koje su bolesnici zajedno proveli na CAPD liječenju, a navedena je u obliku APE/bolesnik-godine.

3.4 Etičko povjerenstvo

Ovo istraživanje provedeno je u skladu s odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN55/08, 139/15), pravilima Helsinške deklaracije WMA 1964 – 2013, Zakonom o provedbi Opće uredbe o zaštiti podataka (NN 42/18) te Zakonom o zaštiti prava pacijenata (NN169/04, 37/08). Također, istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Split (rješenjem broj 2181-147-01/06/M.S.-20-02).

3.5 Statistička obrada podataka

U statističkoj obradi podataka korišten je IBM SPSS 23 (*IBM Corp.* Izdan 2015. *IBM SPSS Statistics for Windows, Verzija 23.0.* Armonk, NY: IBM Corp.) te MedCalc® Statistički Software verzija 19.6. Normalnost raspodjele podataka izračunata je Shapiro-Wilik testom. Kategorijski podaci prikazani su relativnom i apsolutnom učestalošću podataka. Kontinuirani podaci prikazani su medijanom i interkvartilnim rasponom (IQR), a statističke razlike između kontinuiranih podataka testirane su Mann Whitney U testom, Kruskal Wallis testom te Hodges-Lehmanovom razlikom medijana. U analizi razlika među proporcijama korišteni su hi kvadrat test te Fisherov egzaktni test. Kaplan-Meier metoda i log-rank test su korišteni u usporedbi ukupnog rizika i ukupnog preživljenja. Sve P vrijednosti su obostrane. Razina statističke značajnosti podataka određena je na $P < 0,05$. Rezultati analize prikazani su opisno, grafički te tablično.

4. REZULTATI

4.1 Osnovne karakteristike bolesnika

Od 274 bolesnika kojima su pronađeni podaci o liječenju CAPD kao metodom nadomještanja bubrežne funkcije, ukupno je u istraživanje uključeno 252 bolesnika, 123 (48,81%) žene te 129 (51,19%) muškaraca. Pri početku liječenja CAPD, medijan dobi bolesnika bio je 56 godina (IQR 43 – 66,5), dok je medijan trajanja liječenja CAPD bio 24 mjeseca (IQR 11 – 42), odnosno 2 godine. Prosječni ITM na samom početku liječenja CAPD iznosio je 25,42. Neovisno o tipu ŠB, ukupno su 63 (25%) bolesnika bolovala od ŠB. HD je kao metodom nadomještanja bubrežne funkcije prethodno liječeno 87 (34,52%) bolesnika koji su daljnje liječenje nastavili CAPD.

U ovom istraživanju su kao primarni ishodi liječenja praćeni smrt bolesnika od bilo kojeg uzroka ili bolesnici koji su i dalje bili živi na kraju perioda istraživanja. Kao sekundarni ishodi liječenja praćeni su TX kao modalitet nadomještanja bubrežne funkcije i prelazak na HD kao kroničnu metodu nadomještanja bubrežne funkcije. U trenutku završetka istraživanja od ukupnog broja bolesnika 105 (41,67%) je umrlo dok je 147 (58,33%) bolesnika i dalje bilo živo. Promatrajući bolesnike koji su i dalje bili živi na kraju istraživanja, 97 (66%) ih je transplantiralo bubreg, 26 (17,69%) bolesnika je nastavilo liječenje HD, a 33 (22,45%) bolesnika su i dalje nastavila liječenje CAPD metodom liječenja. Nadalje, među bolesnicima koji su kao primarni ishod liječenja imali smrt, u trenutku smrti su 42 (40%) bolesnika bila na liječenju HD, 7 (6,67%) bolesnika je imalo transplantiran bubreg, a 56 (53,33%) ih je dočekalo smrt dok su se liječili CAPD. Izračunata stopa APE bila je 0,08 epizoda peritonitisa po bolesnik-godini. Navedeni podaci detaljnije su prikazani u Tablici 1.

Bolesnici su podijeljeni po primarnim ishodima liječenja na žive i umrle na kraju istraživanja, ali statistička analiza nije pokazala značajne razlike između primarnih ishoda liječenja i spola bolesnika. Ne uzimajući u obzir vrstu ŠB, analizom bolesnika liječenih CAPD koji su imali ŠB, pokazalo se da je značajno manje bolesnika koji nisu bolovali od ŠB umrlo od onih bolesnika koji su bolovali od ŠB (28 vs 35, $P = 0,010$). Nadalje, statistički značajno manje bolesnika liječenih CAPD kojima je transplantiran bubreg je na kraju istraživanja kao primarni ishod liječenja imalo smrt, za razliku od onih bolesnika koji nisu prošli proces TX (7 vs 90, $P < 0,001$). Detaljniji prikaz navedenih podataka može se pronaći u Tablici 2.

Tablica 1. Osnovne karakteristike bolesnika

	Broj bolesnika (%)
Ukupni broj bolesnika	252
Muškarci	129 (51,19%)
Žene	123 (48,81%)
Dob na početku liječenja CAPD	56 (43 – 66,5)*
Šećerna bolest	63 (25%)
ITM [kg/m²]	25,42*
Prethodno liječenje hemodijalizom	87 (34,52%)
Ishodi bolesnika	
Umrli	105 (41,67%)
Živi	147 (58,33%)
Na hemodijalizi	26 (10,32%)
Transplantirani	97 (38,49%)
Još uvijek na CAPD metodi liječenja	33 (13,10%)
Dob u trenutku smrti bolesnika	69 (60 - 75)*
Duljina liječenja CAPD (mjeseci)	24 (11 – 42)*
APE stopa†	0,08 epizoda / bolesnik-godina

KRATICE: CAPD – kontinuirana ambulantna peritonejska dijaliza, ITM – indeks tjelesne mase, APE – akutna epizoda peritonitisa

* Dob na početku liječenja CAPD, ITM, dob u trenutku smrti i trajanje liječenja CAPD izraženi su medijanom vrijednosti s IQR u zagradama dobivenim Hodges-Lehmannovom razlikom medijana.

† APE stopa je izražena kao prosječna vrijednost APE po bolesniku

Tablica 2. Osnovne karakteristike bolesnika s ishodima

Spol	Broj bolesnika (%)			P*
	Živi	Umrli	Ukupno	
Muškarci	75 (51)	54 (51,4)	129 (51,2)	0,940
Žene	72 (49)	51 (48,6)	123 (48,8)	
Šećerna bolest	28 (19)	35 (33,3)	63 (25)	0,010
Transplantirani	90 (61,2)	7 (6,7)	97 (38,5)	<0,001

*P vrijednost dobivena χ^2 testom

Analizirajući bolesnike koji nisu imali niti jednu APE i bolesnike koji su imali barem jednu ili više APE, nije pronađena statistički bitna razlika u tjelesnoj težini, tjelesnoj visini kao ni u ITM. Za razliku od bolesnika koji su imali barem jednu APE, bolesnici koji nisu imali ni jednu APE značajno su kraće liječeni CAPD metodom (17 vs 34 mjeseci, $P < 0,001$) (Tablica 3). Također, bolesnici koji nisu imali niti jednu APE su značajno rjeđe nastavili svoje liječenje HD nakon CAPD, u usporedbi s bolesnicima koji su imali jednu ili više APE te nastavili svoje liječenje hemodijalizom nakon CAPD (32 vs 65, $P < 0,001$). Nadalje, bolesnici koji nisu imali niti jednu APE imali su značajno manje drugih infekcija koje su zahtijevale hospitalizaciju od bolesnika koji imaju barem jednu ili više APE u povijesti bolesti (42 vs 78, $P < 0,001$) (Tablica 4).

Tablica 3. Razlike u podgrupama ovisno o učestalosti akutnih epizoda peritonitisa

	Medijan (IQR) †			
	APE – Ne	APE – Da	Razlika (95% CI)	P*
Tjelesna visina [cm]	173 (168 – 179)	172 (166 – 178)	-1 (-4 – 1)	0,290
Tjelesna težina [kg]	76 (66 – 88)	76 (68 – 85)	1 (-3 – 5)	0,550
ITM [kg/m²]	25 (22,5 – 28)	25,83 (23,8 – 27,8)	0,91 (-0,1 – 1,97)	0,080
Duljina liječenja CAPD metodom [mjeseci]	17 (6,4 – 29)	34 (16 – 53)	15 (10 – 21)	<0,001

KRATICE: APE – akutna epizoda peritonitisa, ITM – indeks tjelesne mase, CAPD – kontinuirana ambulatorna peritonejska dijaliza

*Mann Whitney U test

† Hodges-Lehmannova razlika medijana

Tablica 4. Razlike u podgrupama ovisno o učestalosti akutnih epizoda peritonitisa

	Broj bolesnika (%)			<i>P</i> *
	APE – Ne	APE – Da	Ukupno	
Prethodna HD	32 (26,9)	65 (48,9)	97 (38,5)	<0,001
Druge infekcije	42 (35,3)	78 (58,6)	120 (47,6)	<0,001
Ishod liječenja				
Živi	79 (66,4)	68 (51,1)	147 (58,3)	0,010
Umrli	40 (33,6)	65 (48,9)	105 (41,7)	

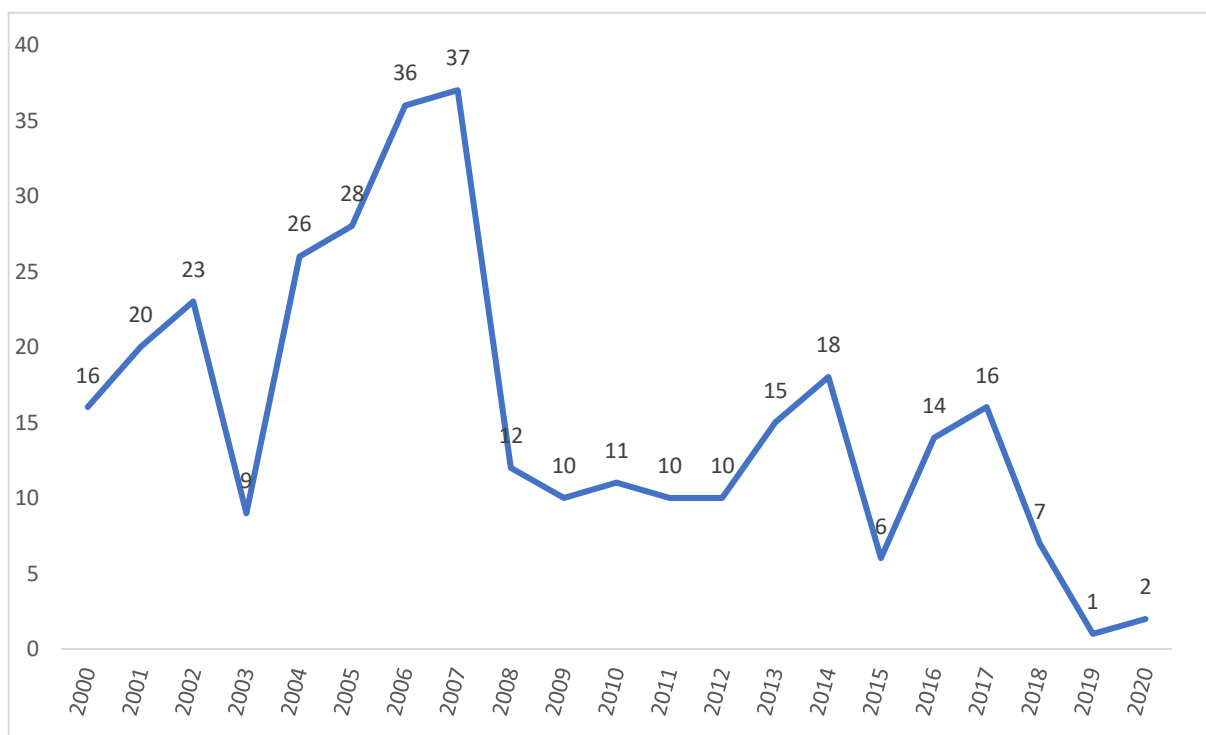
KRATICE: HD – hemodijaliza, APE – akutna epizoda peritonitisa

Postotak u zagradama predstavlja postotak bolesnika s određenim karakteristikama u odnosu na ukupni broj bolesnika uključenih u istraživanje

*Mann Whitney U test

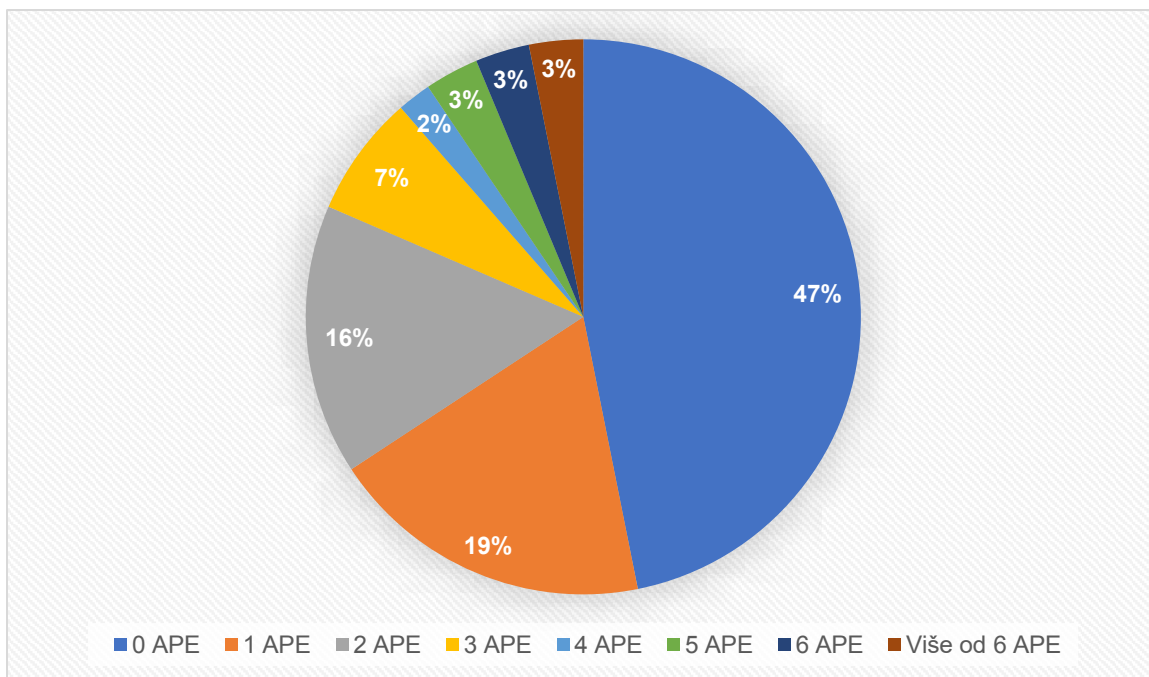
4.2 Karakteristike povezane s APE

Ukupno je zabilježeno 327 APE u razdoblju istraživanja od 21 godine. Broj APE jako je varirao po godinama s vrhuncem incidencije od 36 APE u 2006. godini te 37 APE u 2007. godini. Suprotno navedenom, najmanja incidencija APE zabilježena je 2019 s pojavom samo 1 APE te 2020 kada su zabilježene 2 APE. Nadalje, slična pojavnost APE među godinama zabilježena je u periodu od 2008 do 2012 s incidencijom od prosječno 11 APE po pojedinoj godini. Detaljniji prikaz raspodjele APE po godinama može se vidjeti na Slici 4.

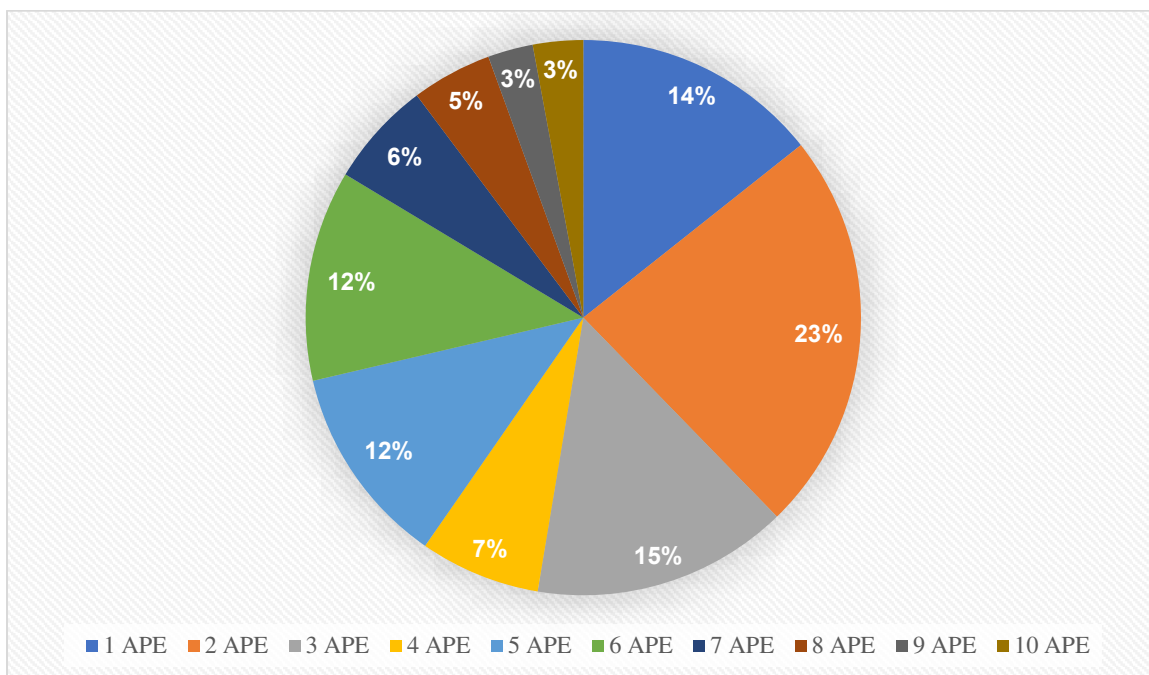


Slika 4. Ukupni broj akutnih epizoda peritonitisa po godinama

Raspodjelom bolesnika po broju APE koje su imali vidi se da 47% bolesnika na CAPD nije imalo nijednu APE, dok je 1 APE imalo 19 %, 2 APE je imalo 16%, a 7% bolesnika je imalo 3 APE. Gledajući grupe bolesnika s 4, 5, 6 te 6 i više APE, vidi se da ukupno obuhvaćaju 11% svih bolesnika koji su imali APE, odnosno 2% je imalo 4 APE, a po 3% su imale pojedinačno svaka od preostalih grupa (Slika 5). Kada se promatra udio APE u ukupnom broju APE, 11% bolesnika koji su imali 4, 5, 6 te 6 i više APE zapravo čine 48% od ukupno 327 APE, odnosno 11% bolesnika na CAPD je doživjelo gotovo polovinu svih zabilježenih APE (Slika 6).

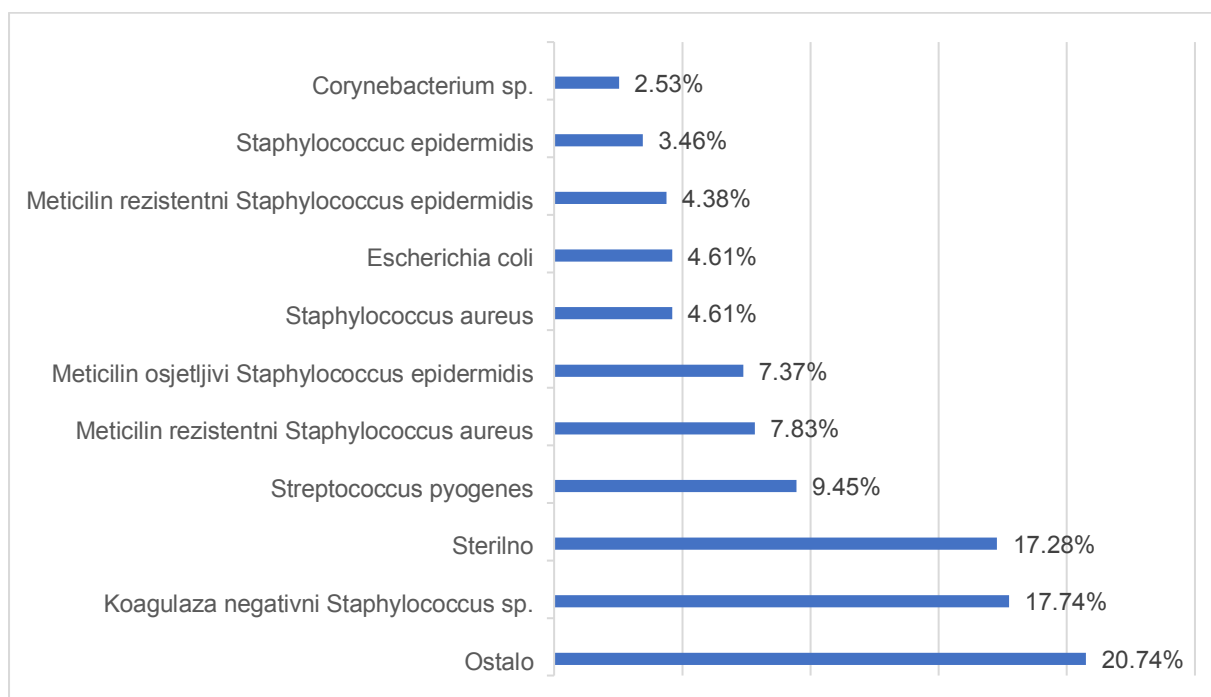


Slika 5. Postotak bolesnika po broju zabilježenih akutnih epizoda peritonitisa



Slika 6. Postotak akutnih epizoda peritonitisa u ukupnom broju akutnih epizoda peritonitisa koje su bolesnici imali tijekom istraživanja

U analizi mikrobioloških karakteristika APE korištene su 3 mikrobiološke metode: hemokultura, kultura brisa peritonejskog katetera te kultura peritonejskog dijalizata. Potrebno je naglasiti da nisu opisane sve 3 metode u svakoj zabilježenoj APE. Mnogobrojni mikroorganizmi su opisani u ukupno 327 APE, a koagulaza negativni *Staphylococcus sp.* je s učestalošću od 17,74% najčešće opisivani mikroorganizam u sve 3 navedene metode tijekom cijelog istraživanja. *Streptococcus pyogenes* drugi je po učestalosti uzročnika APE s 9,45%, a slijede ga meticilin rezistentni *Staphylococcus aureus* s 7,83% te meticilin osjetljivi *Staphylococcus epidermidis* s 7,37% ukupnih rezultata. Skupina mikroorganizama koji čine manje od 5%, ali više od 2,5% ukupnih uzročnika APE su: *Staphylococcus aureus* s 4,61%, *Escherichia coli* s 4,61%, meticilin rezistentni *Staphylococcus epidermidis* s 4,38%, *Staphylococcus epidermidis* s 3,46% te *Corynebacterium sp.* s 2,53% ukupnih rezultata. Rezultati su u 17,28% pokazali sterilne kulture, dok su u 20,74% ukupnih rezultata uzročnici bili mikroorganizmi s učestalošću manjom od 2,5% (Slika 7).



Slika 7. Učestalost različitih mikrobioloških uzročnika

Raspodjelom rezultata mikrobioloških kultura po pojedinim godinama istraživanja, statistički značajna razlika u pojavi pojedinog uzročnika među različitim godinama pronađena je u pojavi MRSE ($P = 0,007$) s vrijednostima od 0 (2000., 2003., 2006 – 2008., 2010., 2012., 2015., 2019. i 2020. godine) do 4 (2002. i 2014. godine) (Tablica 5). Također, kod MSSE i *E. coli* pronađena je granična značajnost u pojavnosti među različitim godinama istraživanja ($P = 0,050$) dok kod ostalih mikrobioloških uzročnika nije bilo statistički značajnih razlika u pojavi (Tablica 5). Nadalje, bolesnici su podijeljeni ovisno o primarnim ishodima na žive i mrtve na kraju istraživanja te po mikrobiološkim metodama korištenim u otkrivanju mikrobiološkog uzročnika APE, ali nijedan mikroorganizam nije pokazao statistički značajne razlike (Tablice 6 – 8).

Tablica 5. Učestalost mikroorganizama po godinama

Godina	MSSE	Escherichia coli	MRSE
2000.	0	0	0
2001.	3 (9,4)	2 (10)	3 (15,8)
2002.	5 (15,6)	1 (5)	4 (21,1)
2003.	3 (9)	2 (10)	0
2004.	4 (13)	0	1 (5)
2005.	0	1 (5)	2 (11)
2006.	2 (6)	2 (10)	0
2007.	1 (3)	5 (25)	0
2008.	0	2 (10)	0
2009.	3 (9)	0	1 (5)
2010.	0	1 (5)	0
2011.	2 (6)	0	2 (11)
2012.	1 (3)	0	0
2013.	2 (6,3)	0	1 (5,3)
2014.	5 (15,6)	2 (10)	2 (10,5)
2015.	0	1 (5)	0
2016.	1 (3,1)	0	1 (5,3)
2017.	0	1 (5)	1 (5,3)
2018.	0	0	1 (5,3)
2019.	0	0	0
2020.	0	0	0
Ukupno	32 (100)	20 (100)	19 (100)
P*	0,050	0,050	0,007

U svakom stupcu prikazani su brojevi APE po godinama u kojima je navedeni mikroorganizam izoliran iz mikrobioloških kultura zajedno s udjelom u ukupnom broju akutnih epizoda peritonitisa kojima je taj mikroorganizam uzročnik

* χ^2 test

Tablica 6. Razlike u primarnim ishodima za različite mikroorganizme – kultura dijalizata

Rezultati kulture dijalizata	Broj bolesnika (%)			P*
	Živi	Umri	Ukupno	
Sterilno	11 (6,9)	8 (4,7)	19 (5,7)	0,390
<i>Corynebacterium sp.</i>	1 (0,6)	0	1 (0,3)	0,480
<i>Candida albicans</i>	1 (0,6)	0	1 (0,3)	0,480
<i>Bacillus sp.</i>	1 (0,6)	0	1 (0,3)	0,480
<i>Campylobacter jejuni</i>	1 (0,6)	0	1 (0,3)	0,480
<i>Citrobacter sp.</i>	1 (0,6)	0	1 (0,3)	0,480
<i>Citrobacter diversus</i>	0	1 (0,6)	1 (0,3)	>0,990
<i>Staphylococcus sp.</i>	3 (1,9)	4 (2,3)	7 (2,1)	>0,990
Koagulaza negativni <i>Staphylococcus sp.</i>	20 (12,5)	29 (17)	49 (14,8)	0,280
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5 (3,1)	7 (4,1)	12 (3,6)	0,770
MRSE	6 (3,8)	5 (2,9)	11 (3,3)	0,760
MSSE	10 (6,3)	9 (5,3)	19 (5,7)	0,810
<i>Staphylococcus aureus</i>	12 (7,5)	8 (4,7)	20 (6)	0,360
MRSA	11 (6,9)	12 (7)	23 (6,9)	>0,990
MSSA	2 (1,3)	1 (0,06)	3 (0,9)	0,610
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1 (0,6)	0	1 (0,3)	0,480
<i>Granulicatella adicens</i>	1 (0,6)	0	1 (0,3)	0,480
<i>Enterococcus sp.</i>	4 (2,5)	2 (1,2)	6 (1,8)	0,440
<i>Enterococcus faecium</i>	0	1 (0,6)	1 (0,3)	>0,990
<i>Escherichia coli</i>	8 (5)	12 (7)	20 (6)	0,500
<i>Morganella morganii</i>	0	1 (0,6)	1 (0,3)	>0,990
<i>Serratia sp.</i>	0	1 (0,6)	1 (0,3)	>0,990
<i>Streptococcus sp.</i>	1 (0,6)	1 (0,6)	2 (0,6)	>0,990
<i>Streptococcus mitis</i>	1 (0,6)	0	1 (0,3)	0,480
<i>Streptococcus beta haemolyticus</i>	3 (1,9)	2 (1,2)	5 (1,5)	0,680
<i>Streptococcus salyvarius</i>	1 (0,6)	0	1 (0,3)	0,480

Rezultati kulture dijalizata	Broj bolesnika (%)			P*
	Živi	Umrli	Ukupno	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	15 (9,4)	22 (12,9)	37 (11,2)	0,380
Nefragmentirani gram-negativni bacilli	1 (0,6)	1 (0,6)	2 (0,6)	>0,990
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	1 (0,6)	1 (0,3)	>0,990
<i>Enterococcus sp.</i>	3 (1,9)	1 (0,6)	4 (1,2)	0,360
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4 (2,5)	2 (1,2)	6 (1,8)	0,440
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1 (0,6)	1 (0,6)	2 (0,6)	>0,990
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL+	0	1 (0,6)	1 (0,3)	>0,990
<i>Pseudomonas sp.</i>	0	1 (0,6)	1 (0,3)	>0,990
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (0,6)	0	1 (0,3)	0,480
<i>Proteus sp.</i>	0	1 (0,6)	1 (0,3)	>0,990
Gram-pozitivni bacilli	0	1 (0,6)	1 (0,3)	>0,990
Gram-negativni cocci	0	1 (0,6)	1 (0,3)	>0,990

KRATICE: MRSE – meticilin rezistentni *Staphylococcus epidermidis*, MSSE – meticilin osjetljivi *Staphylococcus epidermitis*, MRSA – meticilin rezistentni *Staphylococcus aureus*, MSSA – meticilin osjetljivi *Staphylococcus aureus*, ESBL+ – pozitivno na beta laktamazu proširenog spektra

Postotak prikazan u zagradama predstavlja postotak bolesnika s određenim ishodom (živi ili umrli) u ukupnom broju bolesnika s određenim rezultatom kulture brisa katetera

* Fisherov egzaktni test

Tablica 7. Razlike u primarnim ishodima za različite mikroorganizme – kultura brisa peritonejskog katetera

Rezultati kulture brisa peritonejskog katetera	Broj bolesnika (%)			P*
	Živi	Umrli	Ukupno	
Sterilna kultura	17 (10,6)	7 (4,1)	24 (7,3)	0,020
<i>Bacillus sp.</i>	0	2 (1,2)	2 (0,6)	0,500
<i>Corynebacterium sp.</i>	2 (1,3)	6 (3,5)	8 (2,4)	0,290
<i>Enterococcus faecium</i>	0	1 (0,6)	1 (0,3)	>0,990
Fiziološka flora kože	1 (0,6)	0	1 (0,3)	0,480
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (0,6)	1 (0,6)	2 (0,6)	>0,990
<i>Kocuria rosea</i>	1 (0,6)	0	1 (0,3)	0,480
Nefermentirani G bacilli	0	1 (0,6)	1 (0,3)	>0,990
<i>Propionibacterium acnes</i>	1 (0,6)	0	1 (0,3)	0,480
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	2 (1,2)	2 (0,6)	0,500
<i>Staphylococcus sp.</i>	0	1 (0,6)	1 (0,3)	>0,990
Koagulaza negativni <i>Staphylococcus sp.</i>	10 (6,3)	13 (7,6)	23 (6,9)	0,630
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0	2 (1,2)	2 (0,6)	0,500
Koag. neg. MR <i>Staphylococcus sp.</i>	1 (0,6)	2 (1,2)	3 (0,9)	>0,990
MRSE	5 (3,1)	2 (1,2)	7 (2,1)	0,270
MSSE	5 (3,1)	6 (3,5)	11 (3,3)	>0,990
MSSA	6 (3,8)	4 (2,3)	10 (3)	0,530
MRSA	2 (1,3)	2 (1,2)	4 (1,2)	>0,990
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1 (0,6)	0	1 (0,3)	0,480
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0	1 (0,6)	1 (0,3)	>0,990

KRATICE: Koag. neg. – koagulaza negativni, MR – meticilin rezistentni, MRSE – meticilin rezistentni *Staphylococcus epidermidis*, MSSE – meticilin osjetljivi *Staphylococcus epidermidis*, MRSA – meticilin rezistentni *Staphylococcus aureus*, MSSA – meticilin osjetljivi *Staphylococcus aureus*

Postotak prikazan u zagradama predstavlja postotak bolesnika s određenim ishodom (živi ili umrli) u ukupnom broju bolesnika s određenim rezultatom kulture brisa katetera

*Fisherov egzaktni test

Tablica 8. Razlike u primarnim ishodima za različite mikroorganizme – hemokultura

Rezultati hemokulture	Broj bolesnika (%)			P*
	Živi	Umrli	Ukupno	
Sterilna kultura	22 (13,8)	13 (7,6)	35 (10,6)	0,070
Negativno na acidorezistentne bacille	1 (0,6)	0	1 (0,3)	0,480
<i>Bacillus sp.</i>	0	1 (0,6)	1 (0,3)	>0,990
<i>Corynebacterium sp.</i>	0	2 (1,2)	2 (0,6)	0,500
<i>Enterococcus faecium</i>	0	1 (0,6)	1 (0,3)	>0,990
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2 (1,3)	0	2 (0,6)	0,140
Nerermentirani G bacilli	0	1 (0,6)	1 (0,3)	>0,990
<i>Propionibacterium acnes</i>	1 (0,6)	0	1 (0,3)	0,480
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	1 (0,6)	1 (0,3)	>0,990
<i>Proteus mirabilis</i>	0	1 (0,6)	1 (0,3)	>0,990
Koagulaza negativni <i>Staphylococcus sp.</i>	2 (1,3)	3 (1,8)	5 (1,5)	>0,990
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0	1 (0,6)	1 (0,3)	>0,990
MRSE	1 (0,6)	0	1 (0,3)	0,480
MSSE	1 (0,6)	1 (0,6)	2 (0,6)	>0,990
MSSA	2 (1,2)	0	2 (0,6)	0,480
MRSA	1 (0,6)	1 (0,6)	2 (0,6)	>0,990
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1 (0,6)	0	1 (0,3)	0,480
<i>Staphylococcus sp.</i>	1 (0,6)	0	1 (0,3)	0,480
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1 (0,6)	2 (1,2)	3 (0,9)	>0,990

KRATICE: MRSE – meticilin rezistentni *Staphylococcus epidermidis*, MSSE – meticilin osjetljivi *Staphylococcus epidermitis*, MRSA – meticilin rezistentni *Staphylococcus aureus*, MSSA – meticilin osjetljivi *Staphylococcus aureus*

Postotak prikazan u zagradama predstavlja postotak bolesnika s određenim ishodom (živi ili umrli) u ukupnom broju bolesnika s određenim rezultatom hemokulture

*Fisherov egzaktni test

Zbog detaljnije analize karakteristika APE, razdoblje istraživanja od 21 godine podijeljeno je na 2 razdoblja: od 2000. do 2010. te od 2011. do 2020. godine. U periodu od 2000. do 2010. godine bilo je značajno više APE nego u periodu od 2011. do 2020., odnosno u prvom je bilo ukupno 228 (69,7%) APE dok je u drugom bilo 99 (30,3%) APE ($P < 0,001$). Nadalje, kako bi se vidjelo postoje li značajne sezonske razlike u raspodjeli APE rezultati su podijeljeni po godišnjim dobima u kojima su se pojavljivale APE, odnosno na proljeće s 82, ljeto s 84, jesen s 82 te zimu sa 79 APE, ali nije pronađena značajna statistička razlika ($P = 0,40$). APE je dodijeljena odgovarajućem godišnjem dobu tako što, ako se APE dogodila u ožujku, travnju ili svibnju, dodijeljena je proljeću, ako je u lipnju, srpnju ili kolovozu dodijeljena je ljetu, ako je u rujnu, listopadu ili studenom dodijeljena je jeseni te ako se dogodila u prosincu, siječnju ili veljači dodijeljena je zimi. Detaljniji prikaz navedenog vidljiv je u Tablici 9.

Daljnjom mikrobiološkom analizom perioda od 2000. do 2010. te od 2011. do 2020. godine statistički značajne razlike pronađene su u pojavi *Staphylococcus sp.*, *Streptococcus beta haemolitytis* (BHS) i sterilnih kultura. U prvom promatranom periodu (2000. – 2010.) utvrđena je 41 sterilna kultura što je 14,4% ukupnih mikrobioloških rezultata u tom periodu dok su u drugom periodu (2011. – 2020.) utvrđene 34 sterilne kulture odnosno 24,5% ukupnih rezultata tog perioda s ukupno 75 (17,7%) sterilnih kultura u cijelom trajanju istraživanja ($P = 0,010$). Uspoređujući incidenciju BHS i *Staphylococcus sp.* primijećeno je da je u periodu od 2011. do 2020. narasla 7,25 puta za BHS ($P = 0,040$) te 6,14 puta za *Staphylococcus sp.* ($P = 0,01$) u odnosu na period 2000. – 2010. Podaci su detaljnije prikazani u Tablici 10.

Tablica 9. Karakteristike akutnih epizoda peritonitisa

	Broj bolesnika (%)	P*
Godina		
2000. – 2010.	228 (69,7)	<0,001
2011. – 2020.	99 (30,3)	
Ukupno	327 (100)	
Godišnje doba		
Proljeće	82 (25,2)	0,400
Ljeto	84 (25,8)	
Jesen	82 (25,2)	
Zima	79 (24,2)	
Ukupno	327 (100)	

Postotak u zagradama predstavlja postotak pojedinih mikrobioloških rezultata u ukupnom broju rezultata u navedenom periodu

*Fisherov egzaktni test

Tablica 10. Karakteristike akutnih epizoda peritonitisa s razlikama u rezultatima mikrobiološke analize

Rezultat mikrobiološke analize	Broj (%)			P*
	2000. – 2010.	2011. – 2020.	Ukupno	
Sterilna kultura	41 (14,4)	34 (24,5)	75 (17,7)	0,010
<i>Staphylococcus sp.</i>	2 (0,7)	6 (4,3)	8 (1,9)	0,010
<i>Streptococcus beta haemolyticus</i>	1 (0,4)	4 (2,9)	5 (1,1)	0,040

Postotak u zagradama predstavlja postotak pojedinih mikrobioloških rezultata u ukupnom broju rezultata u navedenom periodu

*Fisherov egzaktni test

Analizom trajanja APE po godišnjim dobima zaključeno je da je medijan trajanja hospitalizacije bio najviši u proljeće s hospitalizacijom u trajanju od 7,5 dana dok su najkraće hospitalizacije bile zimi u trajanju od 6 dana, ali bez statistički značajne razlike među godišnjim dobima ($P = 0,580$) (Tablica 11). Također, analizirano je trajanje hospitalizacije zbog APE i po pojedinim godinama istraživanja. Najduža hospitalizacije bila je 2010. i 2017. godine s medijanom trajanja od 10 dana dok je najkraća bila 2020. u trajanju od 3,5 dana, ali bez statistički značajnosti među godinama ($P = 0,120$) (Tablica 12).

Tablica 11. Trajanje hospitalizacija zbog akutnih epizoda peritonitisa po godišnjim dobima

Godišnje doba	Medijan trajanja hospitalizacije (IQR)	P*
Proljeće	6 (5 - 10)	0,580
Ljeto	7,5 (6 - 11)	
Jesen	7 (5 - 12)	
Zima	7 (5 - 10)	

Trajanje hospitalizacije izraženo je u danima

*Kruskal Wallis test

Tablica 12. Trajanje hospitalizacija zbog akutnih epizoda peritonitisa po pojedinim godinama

Godine	Medijan trajanja hospitalizacije (IQR)	P*
2000.	7,5 (3,8 – 13,3)	0,120
2001.	7 (5 – 11,5)	
2002.	8 (5 – 11,5)	
2003.	6 (5 – 11,8)	
2004.	7,5 (4 – 10,3)	
2005.	7 (6 – 12)	
2006.	7 (6 – 12,5)	
2007.	7 (6 – 8,8)	
2008.	8 (4 – 12)	
2009.	7,5 (6,3 – 10,3)	
2010.	10 (6,8 – 14)	
2011.	7,5 (6 – 13,5)	
2012.	6 (5,5 – 7)	
2013.	10 (6,5 – 15,5)	
2014.	7,5 (5 – 10,8)	
2015.	9,5 (8,5 – 32,5)	
2016.	4,5 (4 – 7)	
2017.	10 (4 – 24)	
2018.	5 (4 – 17)	
2019.	–	
2020.	3,5 (2,25 – 4,25)	

Trajanje hospitalizacije izraženo je u danima

*Kruskal Wallis test

4.3 Ispitivanje potencijalnih rizičnih faktora za preživljavanje bolesnika liječenih CAPD

Ispitivan je utjecaj potencijalnih rizičnih faktora za preživljavanje bolesnika liječenih CAPD te su u obzir uzeti liječenje HD koje je prethodilo CAPD, ŠB te mokrenje prilikom hospitalizacije bolesnika s APE. Podaci o mokrenju uzeti su u obzir u binarnom obliku “Da ili Ne” za anamnestički uzete podatke prilikom primanja bolesnika u bolnicu i to “Ne” ako bolesnik ne mokri te “Da” ako je mokrenje moguće, neovisno o količini.

Rezultati ukazuju kako je medijan preživljenja bolesnika liječenih CAPD koji ne boluju od ŠB bio 63 mjeseca od početnog dana liječenja CAPD-om (95% CI: 50 – 76), dok je medijan preživljenja bolesnika koji boluju od ŠB bio 42 mjeseca od početnog dana liječenja CAPD-om (95% CI: 27 - 57) ($P = 0,030$). Nadalje, medijan preživljenja za CAPD bolesnike prethodno liječene HD metodom bio je 47 mjeseci (95% CI: 36 – 58), dok je za bolesnike koji nisu prethodno liječeni HD bio 65 mjeseci (95% CI: 48 – 82), ali bez statistički značajne razlike ($P = 0,110$). Kod bolesnika koji su mokrili prilikom hospitalizacije medijan preživljenja bio je 53 mjeseca (95% CI: 39 – 67), a kod bolesnika koji nisu mokrili bio je 55 mjeseci (95% CI: 32 – 78), ali također bez statistički značajnih razlika među rezultatima (Tablica 13.).

Tablica 13. Razlike u preživljenju između dvije skupine bolesnika liječenih kontinuiranom ambulatornom peritonejskom dijalizom s obzirom na postojanje šećerne bolesti, prethodno liječenje hemodijalizom te očuvanu diurezu prilikom hospitaliziranja bolesnika zbog akutnih epizoda peritonitisa

Potencijalni rizični faktor	Medijan preživljenja (95% CI)	P^*
Šećerna bolest		
Da	42 (27 – 57)	0,030
Ne	63 (50 – 57)	
Prethodno liječenje hemodijalizom		
Da	47 (36 – 58)	0,110
Ne	65 (48 – 82)	
Mokrenje u trenutku hospitalizacije		
Da	53 (39 – 67)	0,600
Ne	55 (32 – 78)	

Medijan preživljenja izražen je u mjesecima

*Log Rank (Mantel-Cox)

Potencijalnim rizičnim faktorima određen je omjer rizika te je za ŠB izračunat omjer rizika od 1,67 (95% CI: 1,06 – 2,62) uz značajnu statističku razliku ($P = 0,030$) dok su omjeri rizika za prethodno liječenje HD metodom i mokrenje u trenutku hospitalizacije bili 1,38 (0,93 – 2,05) te 1,43 (0,78 – 2,64), ali bez statistički značajnih razlika ($P = 0,110$) te ($P = 0,610$) (Tablica 14).

Tablica 14. Omjer rizika za bolesnike koji boluju od šećerne bolesti, za liječenje hemodijalizom prethodno kontinuiranoj ambulatornoj peritonejskoj dijalizi i za mokrenje prilikom hospitaliziranja bolesnika zbog akutnih epizoda peritonitisa

	Omjer rizika (95% CI)	<i>P</i>*
Šećerna bolest – Da	1,67 (1,06 – 2,62)	0,030
Prethodno liječenje hemodijalizom	1,38 (0,93 – 2,05)	0,110
Mokrenje u trenutku hospitalizacije	1,43 (0,78 – 2,64)	0,610

Medijan preživljenja izražen je u mjesecima

*Log Rank (Mantel-Cox)

5. RASPRAVA

CAPD zbog svojih brojnih prednosti postaje sve češće korištena metoda nadomještanja bubrežne funkcije. Prednosti kao što su jednostavnost korištenja, široka dostupnost i manja cijena u usporedbi s HD, potiču sve veću učestalost ove metode kao jedne od metoda nadomještanja bubrežne funkcije (21). U ovom su istraživanju iz perspektive tercijarnog centra koji pruža specijalističku skrb za više od 1 000 000 stanovnika Hrvatske, odnosno 25% ukupne populacije države, istaknute pojedinosti vezane za APE kao ozbiljnu, ali i dobro poznatu komplikaciju liječenja CAPD (64).

Ukupno je zabilježeno 327 APE u razdoblju od 2000. do 2020. godine. Statistički značajno više APE zabilježeno je u prvih 10 godina, odnosno u periodu od 2000. do 2010. s ukupno 228 APE, dok je u periodu od 2011. do 2020. zabilježeno 99 APE ($P < 0,001$). Moguće objašnjenje ove pojave je veće iskustvo osoblja u liječenju i edukaciji bolesnika tijekom vremena što je rezultiralo rjeđom pojavom i boljom prevencijom APE. Također, mjerama prevencije, kao što su korištenje biokompatibilnih otopina za liječenje PD te aplikacija mupirocina na kožu oko izlazišta peritonejskog katetera, koje se koriste u našem centru zadnjih godina vjerojatno je dodatno snižena incidencija APE. Istraživanje Lim i sur. potvrđuje pozitivne učinke korištenja mupirocina na koži oko izlazišta katetera za liječenje PD značajnim snižavanjem stope peritonitisa s 0,443 kod ne korištenja mupirocina na 0,339 kod primjene mupirocina, a posebice u slučaju APE uzrokovanih *Staphylococcus aureus* te *Pseudomonas aeruginosa* mikrobiološkim uzročnicima ($P < 0,0005$) (63).

Više istraživanja potvrdilo je pozitivan učinak biokompatibilnih otopina preko smanjenja peritonejske i sustavne upale, ateroskleroze i malnutricije u bolesnika liječenih CAPD kao i smanjenje incidencije infekcija povezanih s PD (26-32). Nadalje, naš centar zabilježio je stopu peritonitisa od 0,08 APE po bolesnik-godini što je mnogo niže od preporuke Međunarodnog društva za peritonejsku dijalizu koja je 0,5 APE po bolesnik-godini (38). Također, istraživanje Stallarda i sur. bilježi u 75% institucija u SAD-u stopu peritonitisa nižu od preporučenih 0,5, odnosno 0,26 APE po bolesnik-godini (95% CI: 0,24 – 0,27), što sugerira potrebu za agresivnijim pristupom za postizanje ovog cilja (65). Ovako niska stopa peritonitisa dokaz je djelotvornosti prethodno navedenih mjera prevencije APE. Važno je napomenuti kako značajan broj APE može biti zbrinut bez potrebe za hospitalizacijom zbog čega moguće ovo istraživanje koje je pratilo broj hospitalizacija zbog APE bilježi manji broj APE nego što su ga PD bolesnici možda doživjeli (50).

Prilikom analize sezonske raspodjele mikrobioloških uzročnika i incidencije APE u ovom centru nisu pronađene značajne sezonske varijacije. Ovaj pronalazak je u suprotnosti s pronalascima istraživanja Zenga i sur. koje je pokazalo da su visoke ljetne temperature i vlažnost odgovorni za značajni porast u stopama APE s gorom prognozom liječenja nego u preostalim godišnjim dobima te da se ljeti češće javljaju Gram negativni uzročnici (54).

Analizom mikrobioloških karakteristika APE pokazalo se da su najčešći uzročnici APE koag. neg. *Staphylococcus sp.*, *Streptococcus pyogenes*, MRSA i MSSE (Slika 7). Također, istraživanje Akooha i sur. bilježi da su u svijetu najčešći mikrobiološki uzročnici APE povezane s PD Gram pozitivni cocci kao što su *Staphylococcus epidermidis*, drugi koag. neg. *Staphylococci* i *Staphylococcus aureus* (37). Razlog zbog kojeg je koag. neg. *Staphylococcus sp.* mikrobiološki uzročnik APE s najvećom incidencijom u svijetu vjerojatno je zbog toga što je ovaj mikroorganizam dio fiziološke flore ljudske kože. Što se tiče *Staphylococcus aureus*, objašnjenje njegove visoke incidencije je moguće zbog toga što često kolonizira prekide kože kao što je mjesto izlazišta katetera za liječenje CAPD (25). APE uzrokovan *Streptococcusom* većinom se bilježi u 5 – 10% slučajeva što je u skladu s pronalascima ovog istraživanja u kojem je incidencija *Streptococcus pyogenes* 9,45% (25). Također, incidencija sterilnih peritonitisa je 17,28% što odgovara pronalascima Freitas i sur. koji bilježe do 20% APE bez identificiranog mikrobiološkog uzročnika (41).

Proučavajući karakteristike bolesnika na početku liječenja CAPD, nisu pronađene statističke značajnosti u pogledu povezanosti spola i preživljenja bolesnika. Također, podjelom bolesnika ovisno o tome jesu li ili nisu imali barem jednu APE nisu pronađene razlike vezane za tjelesnu težinu, tjelesnu visinu, kao ni za ITM. Nisu pronađene poveznice između ITM i rizika za razvoj APE iako Prasad i sur. bilježe 3,4 puta veći rizik pojave APE u pretilih bolesnika (66). Moguće objašnjenje za izostanak značajne povezanosti u ovom istraživanju može biti to što je medijan vrijednosti ITM bolesnika na početku ovog istraživanja bio 25,42 što je blago prekomjerna težina dok je u istraživanju Prasada i sur. rizik uočen u pretilih bolesnika s ITM vrijednosti od 30 i više (66).

Trajanje CAPD liječenja u bolesnika koji su imali jednu ili više APE bilo je statistički značajno duže u odnosu na bolesnike koji nisu imali nijednu APE. Ovaj pronalazak nije u skladu s pronalaskom kod Chauhary i sur. koji pretpostavljaju da je APE glavni razlog odustajanja od liječenja PD (22). Nadalje, broj CAPD bolesnika s ŠB koji su kao primarni ishod istraživanja imali smrt bio je statistički značajno viši od broja CAPD bolesnika koji su na kraju istraživanja još uvijek bili živi. Navedeno potvrđuje štetan učinak ŠB na ukupno zdravlje bolesnika, a

posebice bolesnika liječenih CAPD. Slične rezultate prijavljuju Chen i sur. što potvrđuje negativan učinak ŠB na preživljenje populacije bolesnika liječenih PD, a s još značajnijim učinkom u ženskoj populaciji (46). Povećana prevalencija kardiovaskularnih bolesti i infekcija u bolesnika s ŠB potencijalno objašnjava ovakav učinak ŠB na preživljenje bolesnika liječenih PD (55). S druge strane, primijećen je pozitivan učinak TX bubrega na preživljenje bolesnika liječenih CAPD sa statistički značajno višim brojem bolesnika koji su transplantirani i bili živi na kraju istraživanja od bolesnika koji su umrli do kraja istraživanja, a bili su transplantirani.

Ovo istraživanje ima i nekoliko ograničenja. Prvenstveno je bitno naglasiti ograničenu dostupnost podataka za bolesnike liječene PD u Kliničkom bolničkom centru Split. Zbog relativno dugog promatranog perioda istraživanja dio dokumentacije bio je nedostupan ili nedostatan što ograničava kvantitetu i kvalitetu analiziranih podataka. Nadalje, u Hrvatskoj su u počecima liječenja CAPD bolesnici bili liječeni empirijskom antibiotskom terapijom bez mikrobioloških testiranja kultura i mikrobiološke potvrde bolesti. Zbog navedenog ne može se prikazati kompletna analiza incidencije raznih mikroorganizama koji su bili uzročnici APE. Također, ovo istraživanje nije uključilo laboratorijska mjerenja za svakog bolesnika koja bi mogla bolje prikazati težinu kliničke slike za vrijeme APE zbog različitih protokola liječenja koji su se provodili u centru u razdoblju obuhvaćenom ovim istraživanjem. Različiti su protokoli liječenja uočeni i u različitim propisivanjima CAPD tijekom promatranih godina, kao što je upotreba dvokomornih vreća za otopine korištene za liječenje CAPD, što nije detaljnije analizirano. Naposljetku, u analiziranom vremenskom razdoblju korištene su različite otopine u liječenju CAPD kako bi se poboljšali ishodi u CAPD bolesnika, ali zbog nedostatne medicinske dokumentacije navedeno u istraživanju nije uzimano u obzir kao faktor koji bi mogao utjecati na rezultate.

Uzevši u obzir sva ograničenja ovog istraživanja, rezultati ovog istraživanja mogu unaprijediti svakodnevnu kliničku praksu te unaprijediti skrb bolesnika liječenih CAPD. Slijedom navedenih rezultata može se unaprijediti prevencija, liječenje i praćenje bolesnika s APE, a posebno unaprijediti empirijsko liječenje APE sukladno učestalosti pojedinih uzročnika APE među našom populacijom bolesnika. Posebnu vrijednost ovom istraživanju daje i činjenica što je ovo prvo istraživanje koje je obuhvatilo bolesnike liječene CAPD kroz duže razdoblje u Hrvatskoj.

6. ZAKLJUČCI

Istraživanje je uključilo 252 bolesnika liječenih CAPD tijekom promatranog razdoblja te je analizirana učestalost kao i osobitosti APE te je istražena postojanost sezonske varijabilnosti pojedinih mikrobioloških uzročnika. Također, istraženi su primarni (živi ili umrli bolesnici liječeni CAPD na kraju istraživanja) i sekundarni ishodi (TX, nastavak liječenja CAPD i prelazak na liječenje postupcima kronične HD) liječenja CAPD tijekom promatranog razdoblja te su izvedeni sljedeći zaključci:

1. Stopa APE u Kliničkom bolničkom centru Split niža je od preporučenih 0,5 APE po bolesnik-godini
2. Analizom karakteristika APE pokazalo se da su najčešći mikrobiološki uzročnici APE koag. neg. *Staphylococcus sp.* sa 17,74%, *Streptococcus pyogenes* s 9,45%, MRSA sa 7,83% i MSSE sa 7,37% ukupnih rezultata, dok u 17,28% mikrobiološke analize nisu uspjele identificirati nijednog uzročnika iz uzetih kultura.
3. Nisu pronađene sezonske varijacije učestalosti mikrobioloških uzročnika
4. Nisu pronađene statistički značajne sezonske varijacije u trajanju hospitalizacije zbog APE
5. Nije uočena statistički značajna povezanost preživljenja CAPD bolesnika s njihovim spolom ili ITM vrijednosti na početku liječenja
6. Postoji statistički značajna negativna povezanost ŠB i preživljenja kod CAPD bolesnika, a posebno je izražena u žena
7. Postoji statistički značajna pozitivna povezanost TX bubrega i preživljenja CAPD bolesnika

7. LITERATURA

1. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL. Harrison's principles of internal medicine. 20. izdanje. New York: McGraw-Hill Education; 2018. 2111-31str.
2. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl* (2011). 2022;12:7-11.
3. Murdeshwar HN, Anjum F. Hemodialysis. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
4. Umeukeje EM, Washington JT, Nicholas SB. Etiopathogenesis of kidney disease in minority populations and an updated special focus on treatment in diabetes and hypertension. *J Natl Med Assoc.* 2022;114:S3–9. doi.org/10.1016/j.jnma.2022.05.004
5. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS i sur. Global prevalence of chronic kidney disease - a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2016;11:e0158765.
6. 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;88:950-7.
7. Carrero JJ, Hecking M, Chesnaye NC, Jager KJ. Sex and gender disparities in the epidemiology and outcomes of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14:151-64.
8. Neugarten J, Golestaneh L. Influence of sex on the progression of chronic kidney disease. *Mayo Clin Proc.* 2019;94:1339-56.
9. Swartling O, Rydell H, Stendahl M, Segelmark M, Trolle Lagerros Y, Evans M. CKD Progression and Mortality Among Men and Women: A nationwide study in Sweden. *Am J Kidney Dis.* 2021;78:190-9.
10. Zoccali C, Kramer A, Jager KJ. Chronic kidney disease and end-stage renal disease-a review produced to contribute to the report 'the status of health in the European union: towards a healthier Europe'. *NDT Plus.* 2010;3:213-24.
11. Habas E Sr, Habas E, Khan FY, Rayani A, Habas A, Errayes M i sur. Blood pressure and chronic kidney disease progression: an updated review. *Cureus.* 2022;14:e24244.
12. Pavkov ME, Collins AJ, Coresh J, Nelson RG, Cowie CC, Casagrande SS i sur. Bethesda (MD): National institute of diabetes and digestive and kidney diseases (US). *Diabetes in America.* 2018.
13. Harris T, Bridges HR, Brown WD, O'Brien NL, Daly AC, Jindal BK i sur. Research priorities for autosomal dominant polycystic kidney disease: a UK priority setting partnership. *BMJ Open.* 2022;12:e055780.

14. Tsai TY, Chen CH, Wu MJ, Tsai SF. Outcomes of kidney transplantation in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: our experience on 35-years follow-up. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12:1174.
15. Bergmann C. Zystennieren: Genetische testung und richtige einordnung klinisch-therapeutisch zunehmend bedeutsam [Polycystic kidneys: genetic testing and correct classification clinically and therapeutically of increasing significance]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2022;147:710-17.
16. Hödlmoser S, Carrero JJ, Kurnikowski A, Fu EL, Swartling O, Winkelmayr WC i sur. Kidney function, kidney replacement therapy, and mortality in men and women. *Kidney Int Rep*. 2021;7:444-54.
17. Kjaergaard AD, Johannesen BR, Sørensen HT, Henderson VW, Christiansen CF. Kidney disease and risk of dementia: a Danish nationwide cohort study. *BMJ Open*. 2021;11:e052652.
18. Black C, Sharma P, Scotland G, McCullough K, McGurn D, Robertson L i sur. Early referral strategies for management of people with markers of renal disease: a systematic review of the evidence of clinical effectiveness, cost-effectiveness and economic analysis. *Health Technol Assess*. 2010;14:1-184.
19. Gong Y, Zhao Y, Ran L, Liu Y. Comparison between hemodialysis and peritoneal dialysis in the risks for disease activity in LN-ESRD patients: a systematic review and meta-analysis. *Altern Ther Health Med*. 2022:AT7451. Epub ahead of print.
20. Hecking M, Tu C, Zee J, Bieber B, Hödlmoser S, Reichel H i sur. Sex-specific differences in mortality and incident dialysis in the chronic kidney disease outcomes and practice patterns study. *Kidney Int Rep*. 2021;7:410-23.
21. Wan S, Tian H, Cheng L, Ding Y, Luo Q, Zhang Y. Baseline serum triglyceride predicts early-onset peritonitis and prognosis in incident CAPD patients. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100:e23673.
22. Chaudhary K. Peritoneal dialysis drop-out: causes and prevention strategies. *Int J Nephrol*. 2011;2011:434608.
23. Brown EA, Ekstrand A, Gallieni M, Gorrín MR, Gudmundsdóttir H, Guedes AM i sur. Availability of assisted peritoneal dialysis in Europe: call for increased and equal access. *Nephrol Dial Transplant*. 2022:gfac193. doi: 10.1093/ndt/gfac193.
24. Živčić-Ćosić S, Colić M, Katalinić S, Devčić B. Peritonejska dijaliza. *Med Flum* [Internet]. 2010 [citirano 13. srpnja 2022.]; 46:498-507. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/63073>

25. Salzer WL. Peritoneal dialysis-related peritonitis: challenges and solutions. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2018;11:173-86.
26. Lee HY, Park HC, Seo BJ, Do JY, Yun SR, Song HY i sur. Superior patient survival for continuous ambulatory peritoneal dialysis patients treated with a peritoneal dialysis fluid with neutral pH and low glucose degradation product concentration (Balance). *Perit Dial Int.* 2005;25:248-55.
27. Frampton JE, Plosker GL. Icodextrin: a review of its use in peritoneal dialysis. *Drugs.* 2003;63:2079-105.
28. Furkert J, Zeier M, Schwenger V. Effects of peritoneal dialysis solutions low in GDPs on peritonitis and exit-site infection rates. *Perit Dial Int.* 2008;28:637-40.
29. Johnson DW, Brown FG, Clarke M, Boudville N, Elias TJ, Foo MW i sur. The effects of biocompatible compared with standard peritoneal dialysis solutions on peritonitis microbiology, treatment, and outcomes: the balANZ trial. *Perit Dial Int.* 2012;32:497-506.
30. Vareesangthip K, Vongsanim S, Fan S, Davenport A. Comparison between standard single chamber versus dual chamber low glucose degradation product peritoneal dialysis fluids. *Artif Organs.* 2021;45:88-94.
31. Htay H, Johnson DW, Wiggins KJ, Badve SV, Craig JC, Strippoli GF i sur. Biocompatible dialysis fluids for peritoneal dialysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;10:CD007554.
32. Stankovic-Popovic V, Nestic V, Popovic D, Maksic D, Colic M, Vasilijic S i sur. Effects of conventional versus biocompatible peritoneal dialysis solutions on peritoneal and systemic inflammation, malnutrition and atherosclerosis in CAPD patients. *Clin Nephrol.* 2011;76:314-22.
33. Cho Y, Johnson DW. Peritoneal dialysis-related peritonitis: towards improving evidence, practices, and outcomes. *Am J Kidney Dis.* 2014;64:278-89.
34. Szeto CC, Wong TY, Chow KM, Leung CB, Li PK. Are peritoneal dialysis patients with and without residual renal function equivalent for survival study? Insight from a retrospective review of the cause of death. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:977-82:12686674.
35. Boudville N, Kemp A, Clayton P, Lim W, Badve SV, Hawley CM i sur. Recent peritonitis associates with mortality among patients treated with peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23:1398-405.

36. Li PK, Szeto CC, Piraino B, Bernardini J, Figueiredo AE, Gupta A i sur. Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2010 update. *Perit Dial Int.* 2010;30:393-423. Erratum in: *Perit Dial Int.* 2011;31:512.
37. Akoh JA. Peritoneal dialysis associated infections: An update on diagnosis and management. *World J Nephrol.* 2012;1:106-22.
38. Li PK, Szeto CC, Piraino B, de Arteaga J, Fan S, Figueiredo AE i sur. ISPD Peritonitis Recommendations: 2016 Update on Prevention and Treatment. *Perit Dial Int.* 2016;36:481-508. Erratum in: *Perit Dial Int.* 2018;38:313.
39. Perl J, Fuller DS, Boudville N, Klinger AS, Schaubel DE, Teitelbaum I i sur. Optimizing Peritoneal Dialysis-Associated Peritonitis Prevention in the United States: From Standardized Peritoneal Dialysis-Associated Peritonitis Reporting and Beyond. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;16:154-161.
40. Voinescu CG, Khanna R. Peritonitis in peritoneal dialysis. *Int J Artif Organs.* 2002;25:249-60.
41. de Freitas DG, Gokal R. Sterile peritonitis in the peritoneal dialysis patient. *Perit Dial Int.* 2005;25:146-51.
42. Van Biesen W, Brown EA. Diagnostic and therapeutic approach to peritonitis. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32:1283-84.
43. Tang X, Zheng W, Hu J, Deng H, Tang L, Zou Z i sur. Proteomics-based analysis of potential therapeutic targets in patients with peritoneal dialysis-associated peritonitis. *Biochim Biophys Acta Proteins Proteom.* 2022;1870:140796. doi: 10.1016/j.bbapap.2022.140796.
44. Tan J, Liew A, Koh D. Clinical outcomes and performance indicators of patients with Kidney Failure and Acute Kidney Injuries in ASEAN countries. *Nephrology (Carlton).* 2022. doi: 10.1111/nep.14070.
45. Htay H, Cho Y, Pascoe EM, Darssan D, Nadeau-Fredette AC, Hawley C i sur. Multicenter Registry Analysis of Center Characteristics Associated with Technique Failure in Patients on Incident Peritoneal Dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12:1090-1099.
46. Chen JH, Johnson DW, Wong G, Boudville N, Borlace M, Walker R i sur. Associations between diabetes and sex with peritoneal dialysis technique and patient survival: Results from the Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry cohort study. *Perit Dial Int.* 2021;41:57-68.

47. Danneville I, Beaumier M, Chatelet V, Boyer A, Lanot A, Bechade C i sur. Are sex differences in the outcome of peritoneal dialysis explained by nurse-assistance? A cohort study with data from the RDPLF. *Nephrol Dial Transplant*. 2021. doi: 10.1093/ndt/gfab354.
48. See EJ, Johnson DW, Hawley CM, Pascoe EM, Badve SV, Boudville N i sur. Risk Predictors and Causes of Technique Failure Within the First Year of Peritoneal Dialysis: An Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry (ANZDATA) Study. *Am J Kidney Dis*. 2018;72:188-197.
49. Saklayen MG. CAPD peritonitis. Incidence, pathogens, diagnosis, and management. *Med Clin North Am*. 1990;74:997-1010.
50. Horton MW, Deeter RG, Sherman RA. Treatment of peritonitis in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Pharm*. 1990;9:102-18.
51. Htay H, Cho Y, Pascoe EM, Hawley C, Clayton PA, Borlace M i sur. Multicentre registry data analysis comparing outcomes of culture-negative peritonitis and different subtypes of culture-positive peritonitis in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*. 2020;40:47-56.
52. Núñez-Moral M, Sánchez-Álvarez JE, González-Díaz I, Peláez-Requejo B, Quintana-Fernández A, Rodríguez-Suárez C. Seasonal variations and influence of the weather on the appearance of peritoneal infection. *Nefrologia*. 2014;34:743-8.
53. Chan MK, Chan CY, Cheng IK, Ng WS. Climatic factors and peritonitis in CAPD patients. *Int J Artif Organs*. 1989;12:366-8.
54. Zeng Y, Jiang X, Feng S, Jiang L, Wang Z, Shen H i sur. The influence of seasonal factors on the incidence of peritoneal dialysis-associated peritonitis. *Ren Fail*. 2020;42:807-817.
55. Ozener C, Arikan H, Karayaylali I, Utas C, Bozfakioglu S, Akpolat T i sur. The impact of diabetes mellitus on peritoneal dialysis: the Turkey Multicenter Clinic Study. *Ren Fail*. 2014;36:149-53.
56. Xu F, Yang Y, Wu M, Zhou W, Wang D, Cui W. Patients with end-stage renal disease and diabetes had similar survival rates whether they received hemodialysis or peritoneal dialysis. *Ther Apher Dial*. 2022. doi: 10.1111/1744-9987.13890.
57. Nessim SJ, Bargman JM, Austin PC, Nisenbaum R, Jassal SV. Predictors of peritonitis in patients on peritoneal dialysis: results of a large, prospective Canadian database. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:1195-200.

58. Perl J, Fuller DS, Bieber BA, Boudville N, Kanjanabuch T, Ito Y i sur. Peritoneal Dialysis-Related Infection Rates and Outcomes: Results From the Peritoneal Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (PDOPPS). *Am J Kidney Dis.* 2020;76:42-53.
59. So SWY, Chen L, Woo AYH, Ng DMH, Wong JKW, Chow KM i sur. Stability and compatibility of antibiotics in peritoneal dialysis solutions. *Clin Kidney J.* 2022;15:1071-1078.
60. Ling CW, Sud K, Van C, Peterson GM, Patel RP, Zaidi STR i sur. Practice variations in antibiotic administration for the management of peritonitis in patients on automated peritoneal dialysis in Australia and New Zealand. *Perit Dial Int.* 2022; 12:8968608211069231. doi: 10.1177/08968608211069231.
61. Al Sahlawi M, Zhao J, McCullough K, Fuller DS, Boudville N, Ito Y i sur. Variation in peritoneal dialysis-related peritonitis outcomes in the peritoneal dialysis outcomes and practice patterns study (PDOPPS). *Am J Kidney Dis.* 2022;79:45-55.
62. Htay H, Cho Y, Pascoe EM, Darssan D, Nadeau-Fredette AC, Hawley C i sur. Center Effects and Peritoneal Dialysis Peritonitis Outcomes: Analysis of a National Registry. *Am J Kidney Dis.* 2018;71:814-821.
63. Lim CT, Wong KS, Foo MW. The impact of topical mupirocin on peritoneal dialysis infection in Singapore General Hospital. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:2202-6.
64. Grubić M, Vuković M, Radić J. Peritoneal dialysis in Dalmatian County, Croatia: 21 years of a single-center experience. *Ther Apher Dial.* 2022. doi: 10.1111/1744-9987.13884.
65. Stallard B, Johnson DW, Perl J, Davies SJ. The peritoneal dialysis outcomes and practice patterns study. *Applied Peritoneal Dialysis*, Cham: Springer International Publishing; 2021, p. 395–410.
66. Prasad N, Sinha A, Gupta A, Sharma RK, Bhadauria D, Chandra A i sur. Effect of body mass index on outcomes of peritoneal dialysis patients in India. *Perit Dial Int.* 2014;34:399-408.

8. SAŽETAK

Ciljevi: Cilj ovog istraživanja bilo je opisati ukupno 21 godinu liječenja CAPD u razdoblju od 2000. do 2020. godine na Zavodu za nefrologiju i dijalizu, Klinike za unutarnje bolesti, Kliničkog bolničkog centra Split. Primarni cilj istraživanje bio je analizirati učestalosti i osobitosti akutnih epizoda peritonitisa (APE) te istražiti postojanje sezonske varijabilnosti pojedinih mikrobioloških uzročnika. Sekundarni cilj bio je istražiti primarne i sekundarne ishode liječenja kontinuiranom ambulatornom peritonejskom dijalizom (CAPD).

Ispitanci i postupci: Prikupljeni su podaci koji se odnose na datum rođenja i početka liječenja CAPD metodom, APE, prevalenciju šećerne bolesti (ŠB), indeksa tjelesne mase, godinu u kojoj je otkrivena bubrežna bolest, kao i pojedinosti o metodama nadomještanja bubrežne funkcije. Primarni ishodi istraživanja uključuju smrt te i dalje žive bolesnike pri završetku istraživanja. Sekundarni ishodi uključuju daljnje liječenje CAPD metodom, TX i prelazak na liječenje HD.

Rezultati: Analizirani su podaci 123 žene i 129 muškaraca. Ukupno 63 bolesnika imala su ŠB. Medijan dobi na početku liječenja CAPD metodom bio je 56 godina. Medijan trajanja CAPD liječenja bio je 24 mjeseca. Na kraju istraživanja je 147 bolesnika još uvijek bilo živo, 26 ih je prešlo na liječenje HD, 97 je transplantiralo bubreg, a 33 ih je još uvijek liječeno CAPD. Ukupno je zabilježeno 327 APE. Stopa APE bila je 0,08 epizoda / bolesnik-godini. Najčešći mikrobiološki uzročnik APE bio je koag. neg. *Staphylococcus sp.* s učestalošću od 17,74%, a u 17,28% rezultata mikrobioloških testova nije nađen mikrobiološki uzročnik.

Zaključci: Rezultati ovog istraživanja daju informacije o učestalosti APE i njihovim karakteristikama te kao takvi mogu poslužiti u daljnjem unaprjeđenju rada ovog centra, ali i kao uzor drugim centrima liječenja. Iako se smanjuje incidencija APE i dalje su potrebna poboljšanja mjera prevencije kao i dodatne edukacije.

9. SUMMARY

Diploma thesis title: Peritoneal dialysis in Dalmatian County, Croatia: 21 years of a single-center experience

Objectives: This study aimed to describe 21 years of University Hospital Centers' experience in treating continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) patients from 2000. to 2020. Primary aim of this study was to analyze the prevalence and incidence of acute peritonitis episodes (APE), and special attention was given to the seasonal variability of microbiological causative agents of each APE. Secondary aim of this study was to investigate primary and secondary outcomes of CAPD treatment.

Subjects and methods: Collected data regards the date of birth and start of CAPD treatment, year of renal disease discovery, APE, the prevalence of diabetes mellitus (ŠB), body mass index, and details regarding renal replacement therapies. Primary outcomes included death or still alive patients at the end of the study. Secondary outcomes included remaining on CAPD treatment, a switch to hemodialysis (HD), and renal transplantation (TX).

Results: In this study, 123 women and 129 men were analyzed. In total 63 patients had DM. At the start of CAPD, the median age was 56 years. The median duration of CAPD treatment was 24 months. At the end of the study, 147 patients were still alive of which 26 switched to HD, 33 were still on CAPD treatment, and 97 went through TX. A total of 327 APE were recorded. APE rate was 0,08 episodes / patient-year. The most common microbiological causative agent of APE was koag. neg. *Staphylococcus sp.* with incidence of 17,74% while in 17,28% of microbiological testing results came back sterile.

Conclusions: The results of this study give information about the prevalence and incidence of APE and their characteristics which may serve in further improvement of practice in this center, but also as a model for other renal replacement therapy centers. Even though the incidence of APE is decreasing, further efforts in prevention measures are still needed as well as additional education.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNİ PODACI:

Ime i prezime: Marina Grubić

Datum i mjesto rođenja: 14.8.1996., Split, Republika Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

Mail: marina.grubic123@gmail.com

OBRAZOVANJE:

2016. – 2022. Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet Split, Studij Medicine

2011. – 2015. IV gimnazija Marko Marulić

2003. – 2011. Osnovna škola „Vjekoslav Parać“ Solin

ZNANJA I VJEŠTINE:

Strani jezici: engleski, talijanski, španjolski

Vozačka dozvola B kategorije

PUBLIKACIJE:

Grubić M, Vuković M, Radić J. Peritoneal dialysis in Dalmatian County, Croatia: 21 years of a single-center experience. *Ther Apher Dial.* 2022. doi: 10.1111/1744-9987.13884.

Vuković M, **Grubić M**, Radić J. Changes of indications for therapeutic plasma exchange from 2009 to 2021 in Split - Dalmatia County in Croatia. *Ther Apher Dial.* 2022. doi: 10.1111/1744-9987.13904.

Grubić M, Vuković M, Radić J. Infectious complications and outcomes of peritoneal dialysis patient treatment at University Hospital Centre Split from 2000 to 2020. 8th Croatian Symposium on Renal Replacement Therapy with International Participation DiaTransplant 2021. 2021 October 14 – 17: Opatija, Croatia. Opatija: DiaTransplant 2021; 2021.p.68.

Vuković M, **Grubić M**, Radić J. Frequency analysis of different microbiological causative agents of peritonitis in patients on peritoneal dialysis: seasonal variations. 8th Croatian Symposium on Renal Replacement Therapy with International Participation DiaTransplant 2021. 2021 October 14 – 17: Opatija, Croatia. Opatija: DiaTransplant 2021; 2021.p.69.

SUDJELOVANJE NA STRUČNIM KONFERENCIJAMA:

- 8th Croatian Symposium on Renal Replacement Therapy with International Participation DiaTransplant 2021 (14. do 17. listopada 2021.)
- Personalized Care in Cardiac Surgery (15. do 16. srpnja 2022.)

OSTALE AKTIVNOSTI:

Ispomoć u knjižnici Medicinskog fakulteta u Splitu (2019. – 2022.)

Klinika za unutarnje bolesti, KBC Split: rad na COVID-19 trijaži (kolovoz – rujan 2020.)

Voditeljica odnosa s javnošću Udruge Med&X

Član studentskih sekcija NeuroSplit i CroMSIC

Član Hot Science Balloon skupine

Član Hrvatske mense