Usporedba parodontnoga statusa pacijenata na hemodijalizi i na peritonejskoj dijalizi

Križan Smojver, Bojana

Doctoral thesis / Disertacija

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Dental Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet**

https://doi.org/10.1186/ISRCTN17887630

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:127:054549

Rights / Prava: Attribution-NonCommercial 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno 4.0 međunarodna

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

University of Zagreb School of Dental Medicine Repository



Sveučilište u Zagrebu

STOMATOLOŠKI FAKULTET

Bojana Križan Smojver

USPOREDBA PARODONTNOGA STATUSA PACIJENATA NA HEMODIJALIZI I NA PERITONEJSKOJ DIJALIZI

DOKTORSKI RAD

Zagreb, 2020.godina



Sveučilište u Zagrebu

STOMATOLOŠKI FAKULTET

Bojana Križan Smojver

USPOREDBA PARODONTNOGA STATUSA PACIJENATA NA HEMODIJALIZI I NA PERITONEJSKOJ DIJALIZI

DOKTORSKI RAD

Mentori:
izv.prof.dr.sc. Andrej Aurer
prof.dr.sc. Duška Dragun

Zagreb, 2020.godina



Sveučilište u Zagrebu

SCHOOL OF DENTAL MEDICINE

Bojana Križan Smojver

COMPARISON OF THE PERIODONTAL STATUS OF PATIENTS RECEIVING HAEMODIALYSIS AND PERITONEAL DIALYSIS

DOCTORAL DISSERTATION

Supervisors:
Assoc.Prof. Andrej Aurer
Prof.dr.sc. Duška Dragun

Zagreb, 2020.

Rad je izrađen na Klinici za unutarnje bolesti, Zavod za nefrologiju i dijalizu Kliničkog bolničkog centra „Sestre milosrdnice“ u Zagrebu.

Istraživanje je registrirano u međunarodnom registru ISRCTN17887630 https://doi.org/10.1186/ISRCTN17887630 pod nazivom „A clinical study to investigate gum infection in patients undergoing kidney dialysis“.

Lektor hrvatskog jezika: Tihana Sedlar, mag. educ. philol. croat. et hist.
Lektor engleskog jezika: Hrvoslava Križan, prof. engleskog i njemačkog jezika

Sastav Povjerenstva za ocjenu i obranu doktorskog rada:

1. Prof.dr.sc. Darije Plančak predsjednik
2. Izv.prof.dr.sc. Darko Božić član
3. Prof.dr.sc. Marinka Mravak Stipetić član
4. Prof.dr.sc. Neven Ljubičić član
5. Izv.prof.dr.sc. Mladen Knotek član
6. Doc.dr.sc. Domagoj Vražić zamjena

Datum obrane rada: 9.6.2020.

Rad sadrži 101 stranicu
9 slika
21 tablicu
CD

Rad je vlastito autorsko djelo, koje je u potpunosti samostalno napisano uz naznaku izvora drugih autora i dokumenata korištenih u radu. Osim ako nije drukčije navedeno, sve ilustracije (tablice, slike i dr.) u radu su izvorni doprinos autora poslijediplomskog specijalističkog rada. Autor je odgovoran za pribavljanje dopuštenja za korištenje ilustracija koje nisu njegov izvorni doprinos, kao i za sve eventualne posljedice koje mogu nastati zbog nedopuštenog preuzimanja ilustracija odnosno propusta u navođenju njihovog podrijetla.

Zahvaljujem svima koji su mi pomogli pri izradi ovog rada posebno dragom mentoru izv.prof.dr.sc. Andreju Aureru i komentorici prof.dr.sc. Duški Dragun na uloženom trudu i vremenu i nesebičnom dijeljenju znanja.
Veliko hvala doc.dr.sc. Karmeli Altabas.
Zahvaljujem prof.dr.sc. Nikolini Bašić Jukić i izv.prof.dr.sc. Mladenu Knoteku na suradnji te gosp. Žarku Bajiću (Biometrika Healthcare Research) na statističkoj obradi podataka.

Hvala roditeljima, suprugu i djeci na podršci, strpljenju i bezuvjetnoj ljubavi.

SAŽETAK

Usporedba parodontnoga statusa pacijenata na hemodijalizi i na peritonejskoj dijalizi

Odluka o odabiru vrste dijalize kojom će započeti liječenje pacijenta u posljednjoj fazi bubrežne bolesti često je kompleksna i pod utjecajem brojnih čimbenika. Svrha ovog istraživanja bila je ustanoviti upalno opterećenje koje parodontitis može predstavljati kod pacijenata na dijalizi, usporediti parodontni status onih na hemodijalizi i onih na peritonejskoj dijalizi i na taj način eventualno olakšati izbor modaliteta dijalize.

U istraživanju je sudjelovalo 89 pacijenata koji su liječeni hemodijalizom odnosno peritonejskom dijalizom. Uz uobičajene parodontne indekse izračunata je i površina parodonta zahvaćena upalom (PISA) na temelju kliničkog gubitka pričvrstka (CAL), recesija gingive (REC) i krvarenja na sondiranje (BOP). Uz ispunjavanje ankete o osnovnim sociodemografskim podacima i navikama pacijenata korišteni su i laboratorijski podaci koji se uobičajeno prate kod pacijenata na dijalizi a iz kartona pacijenata izvađeni su sljedeći podatci: osnovna bubrežna bolest, postojanje dijabetesa, duljina trajanja dijabetesa, indeks tjelesne mase (BMI), postojanje arterijske hipertenzije, diureza, lijekovi koje pacijent uzima i normalizirani terapijski omjer (Kt/V).

Istraživanjem je pokazano da se svi parodontološki indeksi značajno razlikuju s obzirom na tip dijalize, pri čemu pacijenti na hemodijalizi imaju više rezultate nego oni na peritonejskoj. Učinak tipa dijalize na razlike u indeksima kreće se od slabog do umjerenog (0,24 - 0,59). Gotovo svi parodontološki indeksi međusobno su značajno te umjereno do jako povezani, uz djelomičnu iznimku recesije gingive. Dob i broj zuba značajno su povezani s većim brojem pardonotoloških indeksa. Od laboratorijskih pokazatelja, veći broj značajnih povezanosti ustanovljen je za Kt/V, parotiroidni hormon, trombocite, leukocite i ureu. Pacijenti na peritonejskoj dijalizi imali su 746 mm^2 (93%) niži srednji PISA indeks nego pacijenti na hemodijalizi nakon prilagodbe na 20 zbunitelja. Nakon prilagodbe na zbunitelje nije bila značajna korelacija između trajanja i tipa dijalize ($F(2,44)=0.01$; $p=0.994$;. $\eta^2=0.00$).

Rezultati ovog istraživanja pokazali su da su pacijenti na hemodijalizi u visokoj potrebi za parodontološkim liječenjem te da imaju lošiji parodontni status od pacijenata na peritonejskoj dijalizi neovisno o brojnim sociodemografskim, laboratorijskim i kliničkim čimbenicima. Potrebna su prospektivna, randomizirana kontrolirana istraživanja kako bi se ustanovila uzročna povezanost.

Ključne riječi: parodontni status, PISA, hemodijaliza, peritonejska dijaliza, bubrežno zatajenje

EXTENDED SUMMARY

Comparison of the periodontal status of patients receiving haemodialysis and peritoneal dialysis

Background:

Chronic kidney disease (CKD) is progressive and characterised by the destruction of nephrons. The loss of kidney functions leads to the accumulation of metabolic waste products that have an impact on the patient's body. There are five CKD stages according to the estimated glomerular filtration rate (eGFR), and the last stage is end-stage renal disease (ESRD) or kidney failure (eGFR < 15 ml/min/1.73 m). The treatment of CKD consists of conservative therapy aiming at slowing down the progression of the disease. However, when these measures are insufficient, the patient undergoes dialysis or a transplantation is performed. A kidney transplantation is the treatment of choice for improved survival of ESRD patients, but when a transplantation is not possible either due to the medical condition of the patient or the lack of available organs, dialysis is a viable treatment option. There are two main types of dialysis: haemodialysis (HD) and peritoneal dialysis (PD). The decision to initiate dialysis treatment using either haemodialysis or peritoneal dialysis is often complex and remains open to debate. Although PD has proven to provide similar or better survival rates and a better quality of life in addition to PD being more economical than HD, in 2008, there were only 196 000 PD patients comprising 11% of the global dialysis population.

Periodontitis is a bacteria-driven chronic inflammatory disease that destroys the connective tissue and bone supporting the teeth. Periodontitis represents a potential source of episodes of bacteraemia, especially in immunocompromised patients. Its impact on the general health status is becoming increasingly apparent. A recent meta-analysis confirmed that there is a link between CKD and periodontal disease. Periodontitis thus represents an often overlooked problem in CKD patients. The lack of oral health management may contribute to systemic consequences, such as inflammation, infection, protein-energy wasting and atherosclerotic complications, which can contribute to increased morbidity and mortality. The aim of this study was to quantify the inflammatory burden that periodontitis poses in dialysis patients and to examine whether PD and HD patients differ according to their periodontal status, which can be helpful in selecting the most appropriate type of dialysis. The main hypothesis put forth in this study is that PD patients have a better periodontal status than HD patients.

Methods: A cross-sectional study including 58 consecutive HD patients and 31 consecutive PD patients was conducted. In addition to the usual periodontal indices, the periodontal inflamed surface area (PISA) was calculated based on bleeding on probing (BOP), clinical attachment level (CAL) and gingival recession (REC) measurements that were performed at six sites on each tooth using a periodontal probe (PCP 15; Hu-Friedy, Chicago, IL, USA). All periodontal examinations were performed by the same calibrated examiner. Based on existing literature and previous studies, before conducting our analysis, 15 variables were selected with possible confounding effects: age, duration of dialysis in months, number of teeth, smoking habits, C-reactive protein, dialysis adequacy measured by the ratio between dialyser clearance (K) (mL/min) multiplied by time in minutes (t) and the volume of water a patient's body contains (Kt/V), thrombocytes, urea, phosphorus, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol and treatment with beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, central α-2 receptor agents, angiotensin II AT1-receptor blockers, and α_1-adrenoceptor antagonists. We also controlled five additional possible confounders: diabetes mellitus, duration of diabetes, glycated haemoglobin (HbA1c), leukocytes, and the last visit to the dentist.

Information about age, gender, education, smoking habits and consumption of alcohol, xerostomia, self-observed bleeding of gums and oral hygiene habits was obtained through a questionnaire that was designed specifically for this study.

Results: After screening 127 patients, 89 were enrolled, 58 of whom were undergoing HD and 31 of whom were undergoing PD. The two groups were different with regard to many sociodemographic, vital, lifestyle and clinical characteristics. HD patients were older, had been undergoing dialysis longer, had fewer teeth, and had less self-reported bleeding of the gums. According to blood count, the largest differences were in Kt/V and parathyroid hormone levels. Kt/V was higher in the PD group and the parathyroid hormone was higher in the HD group. There were also relevant differences in C-reactive protein values (higher in the HD group) and in thrombocyte values (higher in the PD group). All periodontal indices were significantly different according to the type of dialysis; haemodialysis patients had higher scores than peritoneal dialysis patients. In the introductory bivariable analysis, PISA was significantly different between the two dialysis groups. The mean PISA (SD) was 738 (520.4) mm^2 in HD patients and 470 (277.8) mm^2 in PD patients. After adjusting for 20 confounding factors, the type of dialysis was found to be significantly associated (FDR<5%) with PISA. PD patients had a significantly lower PISA. After adjusting for 20 confounding factors, the mean (95% CI) PISA was 798 (681-914) mm^2 in the HD group and

52 (0-417) mm^2 in the PD group. This 746 mm^2 absolute difference represented a 93% relative difference. The adjusted median PISA was 732 mm^2 in the HD group and 190 mm^2 in the PD group. This 542 mm^2 absolute difference represented a 74% relative difference. The type of dialysis showed a semipartial correlation with PISA (sr=-0.50, $p<0.017$; FDR<5%). The variation in HbA1c values imputed for patients with no diagnosed diabetes mellitus 4, 5 and 7 revealed identical results. A sensitivity analysis was performed by multiple imputation of the missing data of 20 confounding factors. A pooled analysis on 30 data sets with complete (imputed) data revealed very similar results to the result of the per-protocol and complete case (listwise deletion) analyses: PD patients had a mean (95% CI) PISA of -613 (-995 to -232); robust regression, (p=0.002) and a median (95% CI) PISA of -448 (-887 to -9; quantile regression, p=0.046). PISA was significantly lower in the PD group regardless of the duration of dialysis. After adjusting for confounding factors, the interaction between the duration and type of dialysis was not significant ($F(2,44)=0.01$; $p=0.994$; $\eta^2=0.00$). The differences in PISA between patients who had been dialysed for less than a year, 2-3 years or ≥3 years were not significantly different in any of the two dialysis groups.

Conclusions: Patients undergoing dialysis have poor periodontal conditions and require periodontal treatment. PD is associated with a lower PISA and other periodontal indices regardless of many sociodemographic, lifestyle, laboratory and clinical factors. A prospective, randomised control study is needed to test for a causal relationship.

Key words: periodontal status, PISA, haemodialysis, peritoneal dialysis, kidney failure

SADRŽAJ

1. UVOD 1
1.1. Anatomija i fiziologija bubrega 3
1.1.1. Građa burega 3
1.1.2. Fiziologija bubrega 4
1.1.2.1. Stvaranje urina 5
1.2. Bubrežno zatajenje 6
1.2.1 Akutno zatajenje bubrega 6
1.2.2. Kronično zatajenje bubrega 9
1.3. Manifestacije bolesti bubrega: uremički sindrom 15
1.4. Dijaliza 17
1.4.1 Hemodijaliza 17
1.4.2. Peritonejska dijaliza 22
1.4.3. Odluka: hemodijaliza ili peritonejska dijaliza? 25
1.5. Orofacijalne manifestacije kronične bubrežne bolesti 25
1.5.1. Gingivitis i parodontitis kao izvor upale 27
1.5.2. Parodontitis kao čimbenik koji pridonosi infektivnim bolestima 30
1.5.3. Parodontitis kao čimbenik koji pridonosi aterosklerotskim komplikacijama 31
1.5.4. Loše oralno zdravlje kao čimbenik doprinosa proteinsko-energetskoj malnutriciji 32
1.5.5. Uloga prevencije i dentalnog liječenja kroničnih bubrežnih bolesnika 34
1.6. Utvrđivanje parodontnoga statusa u kliničim istraživanjima sustavnih bolesti 34
1.6.1. Površina parodonta zahvaćena upalom: PISA 35
1.6.1.1. PISA i parodontitis 37
1.6.1.2. PISA i sustavne bolesti 37
1.6.1.3. Nedostatci PISA-e 38

2. HIPOTEZE I CILJEVI ISTRAŽIVANJA 39

3. ISPITANICI I POSTUPCI 41
3.1. Ispitanici 42
3.2. Postupci 42
3.3. Statistička obrada podataka 47

4. REZULTATI 50
4.1. Opći podatci o ispitanicima 51
4.1.1. Potrebna veličina uzorka 51
4.2. Rezultati 52
4.2.1. Osnovne sociodemografske, životne i laboratorijske značajke 52
4.2.2. Parodontološki indeksi 54
4.2.3. Regresija PISA 57
4.2.4. Regresija ostalih indeksa 65
4.2.5. Parodontitis 70
4.3. Ograničenja istraživanja 71

5. RASPRAVA 72

6. ZAKLJUČCI 81

7. LITERATURA 83

8. ŽIVOTOPIS 99

PRILOG: Upitnik

ALSA Attachment loss surface area / Površina gubitka pričvrstka

APD Automatizirana peritonejska dijaliza

BOP Bleeding on probing / Krvarenje na sondiranje

CAL Clinical attachment level / Razina kliničkog pričvrstka

CCPD Kontinuirana ciklička peritonejska dijaliza

CKD Chronic kidney disease / Kronična bolest bubrega

EFP European Federation of Periodontology / Europsko udruženje parodontologa

eGFR Estimated glomerular filtration rate / Razina glomerularne filtracije

ESRD End-stage renal disease / Posljednja faza bubrežne bolseti

FDR False discovery rate / Stopa lažnih nalaza

HbA1c Glycated haemoglobin / Glikozilirani hemoglobin

HD Haemodialysis / Hemodijaliza

HDL High-density lipoprotein / Lipoprotein visoke gustoće

IQR Interquartile range / Interkvartilni raspon

Kt/V Fractional urea clearance / Normalizirani terpijski omjer

KUf Koeficijent ultrafiltracije

LDL Low-density lipoprotein / Lipoprotein niske gustoće

PD Peritoneal dialysis / Peritonejska dijaliza

PESA Periodontal epithelial surface area / Površina epitela parodonta

PISA Periodontal inflamed surface area / Površina parodonta zahvaćenog upalom

REC Recession / Gingivna recesija

RSA Recession surface area / Površina recesije gingive

TMP Transmembranski tlak

1. UVOD

Posljednjih se desetljeća intenzivno vrše istraživanja koja povezuju plakom inducirani parodontitis i druge sustavne bolesti (1). Europsko udruženje parodontologa (*European Federation of Periodontology* EFP) 2012. godine objavilo je poziv svim zdravstvenim djelatnicima na prevenciju, ranu dijagnozu i liječenje parodontnih bolesti s ciljem borbe protiv razarajućeg djelovanja parodontitisa na oralno i sustavno zdravlje (2).

Parodontitis je kronična upalna bolest inicirana bakterijskim mikroorganizmima. Karakterizira je jaka kronična upala koja dovodi do progresivnog razaranja potpornog tkiva zuba, posljedično gubitka zuba te disfunkcije žvačnog sustava i jednako tako ima potencijalno negativne posljedice na sustavno zdravlje. Epidemiološka istraživanja pokazala su da parodontitis povećava rizik od slabe glikemijske kontrole kod dijabetičara, utječe na komplikacije dijabetesa i morbiditet. Parodontološko liječenje poboljšava glikemičku kontrolu kod pacijenata s dijabetesom tipa II (3). Parodontitis je neovisno povezan i s kardiovaskularnim bolestima (4) te nepovoljnim ishodima trudnoće u nekih populacija (5). Noviji dokazi upućuju na povezanost parodontitisa s bolničkim pulmonalnim infekcijama, nekim tipovima karcinoma i reumatoidnim artritisom (2).

Proučavana je povezanost i parodontitisa te kronične bolesti bubrega (6, 7 ,8). Kronična bolest bubrega progresivna je bolest karakterizirana destrukcijom nefrona. Primarni su uzroci takve destrukcije dijabetes, pijelonefritis, glomerulonefritis, nefroskleroza, policistična bolest bubrega i kolagene vaskularne bolesti. Gubitak bubrežne funkcije dovodi do nakupljanja štetnih metaboličkih produkata koji djeluju na razne organe. Klinički tijek koji vodi do zatajivanja bubrega dijeli se u tri stupnja: prvo smanjena bubrežna rezerva, zatim smanjena funkcija bubrega te, na kraju, bubrežno zatajivanje ili uremija. U odnosu na razinu glomerularne filtracije (GFR), postoji pet stupnjeva kronične bubrežne bolesti, a posljednji je stupanj, kad je GFR ispod 15 ml/min/1,73 m^2, bubrežno zatajenje (7, 9).

Liječenje kronične bolesti bubrega obuhvaća konzervativno liječenje čiji je cilj usporiti tijek bolesti te, kad konzervativne mjere više ne mogu održavati bolesnika na životu, nadomjesno liječenje.

1.1 Anatomija i fiziologija bubrega

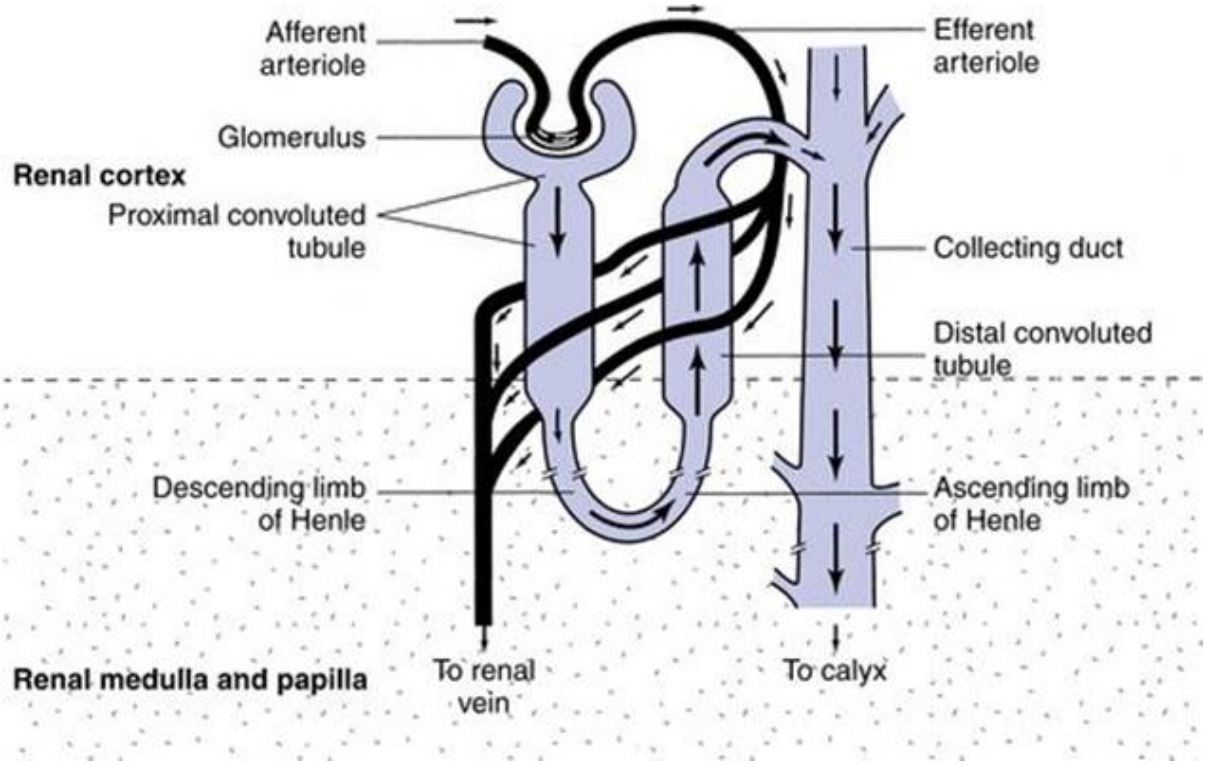
1.1.1 Građa burega

Bubrezi su parni organi, a smješteni su retroperitonealno uz stražnju trbušnu stijenku u visini prvog lumbalnog kralješka. U zdrava odrasla čovjeka svaki bubreg teži oko 150 g i veličine je stisnute šake. Na medijalnoj strani svakog bubrega nalazi se hilus, mjesto gdje prolaze bubrežna arterija i vena, limfne žile, živci i mokraćovod. Na poprečnom presjeku bubrega uočava se vanjsko područje nazvano kora i unutarnje područje ili srž. Srž bubrega čine osam do dvadeset piramida. Baza svake piramide nalazi se na granici kore i srži, a vrh je okrenut prema sinusu i završava kao papila koja strši u prostor bubrežne nakapnice koja se ljevkasto sužava i nastavlja u ureter (10).

Bubrezi su jako prokrvljeni organi koji primaju 20 - 25 % količine krvi koju srce pumpa u cirkulatorni sustav u minuti (*resting cardiac output*), što iznosi više od 1000 mL/min. Svaki bubreg prima krv iz renalne arterije koja dolazi iz abdominalne aorte, a krv napušta bubreg preko renalne vene. Renalna arterija grana se na aferentne arteriole koje tvore glomerularne kapilare. Glomerularne kapilare tvore zatim eferentne arteriole koje difuziraju u peritubularne kapilare i *vasa recta*. Protok krvi kroz bubrege ovisan je o hidrataciji i srčanom outputu (10). Dehidracija, gubitak krvi, kongestivno srčano zatajenje i infarkt miokarda primjeri su situacija koje kompromitiraju protok krvi u bubrezima.

Bubreg se sastoji od približno milijun nefrona. Nefron je funkcionalna jedinica bubrega. Svaki nefron ima dvije glavne komponente - vaskularnu i tubularnu. Vaskularna se sastoji od aferentne arteriole, glomerula, eferentne arteriole i peritubularnih kapilara. Tubularni dio nefrona uključuje Bowmanovu kapsulu, proksimalne tubule, Henleovu petlju i distalni tubul.

Glomeruli (Malpighijeva tjelešca) sastoje se od mreže tanko zidnih kapilara koje opskrbljuje aferentna arteriola i okruženi su kruškolikom epitelnom membranom - Bowmanovom čahurom. Glomeruli i Bowmanova kapsula zajedno tvore renalnu *corpusculu*. Prostor između dvaju slojeva Bowmanove kapsule otvara se u proksimalni tubul koji tvori seriju zavoja u korteksu bubrega. Izravna se i zatim zakreće u obliku slova U što je poznato kao Henleova petlja u srži bubrega. Opet se zavija u blizini vlastitih glomerula i naposljetku se pridružuje drugim distalnim tubulima gdje tvori skupljajući kanal koji nosi svježe formirani urin u bubrežnu zdjelicu. Svaka zdjelica bubrega vodi urin u svoj ureter koji veže na mokraćni mjehur. Uretra prenosi van urin iz mokraćnog mjehura (10, 11, 12).



Izvor: (13)

Slika1: Prikaz nefrona s aferentnom arteriolom, glomerulom, eferentnom arteriolom i skupljajućim duktusom

1.1.2. Fiziologija bubrega

Bubrezi:

- vrše eliminaciju metaboličkog otpada i toksičnih tvari
- reguliraju volumen tekućina
- održavaju balans elektrolita
- reguliraju pH krvi.

Imaju i nekoliko endokrinih funkcija uključujući:

- stvaranje renina koji utječe na natrij, volumen tekućina i krvni tlak
- stvaranje eritropoetina koji kontrolira produkciju crvenih krvnih stanica u koštanoj srži.

Normalni su bubrezi i receptorsko mjesto za nekoliko hormona:

- antidiuretski hormon (ADH) kojeg izlučuje hipofiza, a reducira ekskreciju vode
- aldosteron, kojeg izlučuje korteks nadbubrežne žlijezde, promovira zadržavanje natrija i povećava izlučivanje kalija te iona vodika
- paratireoidni hormon koji povećava izlučivanje fosfora i bikarbonata te stimulira konverziju vitamina D u aktivni 1,25-dihidroksikolekalciferol, oblik D3 vitamina (11).

1.1.2.1. Stvaranje urina

Krv ulazi u glomerule preko aferentne arteriole. Zbog krvnog tlaka u kapilarama te zbog njihovih tankih zidova događa se filtracija krvi. Voda i razrijeđene tekućine molekularne težine manje od 68 000 Da (albumin) slobodno prolaze Bowmanovu membranu. Ta je tekućina, oslobođena proteina, glomerularni filtrat. Stopa glomerularne filtracije (GFR *glomerular filtration rate*) količina je filtrata koje bubreg proizvodi svake minute. Muškarac prosječne veličine stvori oko 180 l filtrata dnevno ili 125 mL/min, a 99 % posto tog filtrata reapsorbira se i prolazi kroz tubule. Na taj način stvori se 1- 2 litre urina dnevno.

Glomerularna filtracija proces je ovisan o dostatnoj količini krvi koja cirkulira u glomerule i održavanju normalnih tlakova filtracije. Filtracija molekula ovisi o njihovom obliku, veličini i ionskoj nabijenosti. Kako molekularna težina i veličina rastu, stupanj se filtracije smanjuje. Bazalna lamina glomerula izlučuje negativni naboj. Tvari koje nose negativni naboj odbijene su bazalnom laminom i njihova je filtracija onemogućena.

Glavne su funkcije tubula reapsorpcija i sekrecija. Tubularna je reapsorpcija proces gdje se filtrat vraća natrag u krv peritubularnih kapilara ili u *vasa recta*. To je vrlo selektivni proces i ovisi o tjeslesnim potrebama. Tvari koje se reapsorbiraju u krvotok jesu ioni kao natrij, kalij, kloridi, bikarbonati i kalcij (14).

Od 180 litara glomerularnog filtrata koji se proizvede svaki dan, u količini od oko dvije litre ostane kao završni urin. Ostatak se vode reapsorbira zajedno s glukozom, aminokiselinama, malim proteinima i većinom elekrolita. Preostali filtrat postane koncentriran i počinje sličiti završnom urinu kako progredira silazno po tubulima. Posljednje prilagođavanje tereta vode u otopinu događa se u distalnom tubulu pod utjecajem ADH. Tubuli čuvaju vodu i elektrolite tako što ih vraćaju u krv. Vodikovi ioni i metabolički otpadci izlučuju se zajedno s volumenom vode prikladnim potrebama tijela. Većina reapsorpcije događa se u proksimalnim tubulima, međutim malo reapsorpcije događa se i u distalnim tubulima.

Tubularna sekrecija dodaje materijale u filtrat u krvi. Tubularna sekrecija pomaže u odstranjivanju toksičnih tvari iz krvi i uspostavi pH krvi tako da izlučuje višak vodikovih iona. Tvari koje se izlučuju u tubule uključuju kalij, vodik, amonijak, kreatinin i neke lijekove.

Normalni urinarni sustav održava volumen tekućina i razine mnogih kemikalija u tijelu. Kad urinarni susutav ne funkcionira kako treba, normalni se sastav krvi poremeti i pacijent pokazuje simptome. I kod akutne i kod kronične bubrežne disfunkcije postoji dovoljno gubitka funcije nefrona da bi se narušilo normalno stanje unutarnjeg tjelesnog okoliša. Otpadne se tvari proteinskog metabolizma nakupljaju i potrebna je terapija. Nakupljanje

otpadnih tvari proteinskog metabolizma zove se azotemija (*azote* = dušik). Azotemija je velika komponenta uremičkog sindroma.

Urea je otpadni produkt proteinskog metabolizma i ima molekularnu težinu 60 Da. Urea je najobilniji organski otpad i slobodno se filtrira u glomerulima. Najviše se uree proizvede za vrijeme cijepanja aminokiselina. Normalna je razina u krvi 15 - 40 mg/dL. Na razinu uree u krvi utječu mnogi čimbenici i zato nije najbolji indikator renalne funkcije ili disfunkcije.

Povećane razine mogu se javiti kod većeg unosa proteina hranom, krvarenja u gastrointestinalni trakt, upotrebe steroida i stanju hiperkatabolije. Smanjene razine mogu se vidjeti kod niskog unosa proteina hranom, bolesti jetre i prevelike hidratacije.

Kreatinin je protein koji stvaraju mišići i izlučuju u krv. Njegova razina u krvi određena je brzinom izlučivanja u urin (12).

Uremija ili uremički sindrom skupina je simptoma koja je rezultat narušenih biokemijskih procesa kad funkcije bubrega zakaže.

Do gubitka funkcije bubrega može doći naglo (akutno zatajenje bubrega) ili postupno (kronično zatajenje bubrega).

1.2. Bubrežno zatajenje

1.2.1 Akutno zatajenje bubrega

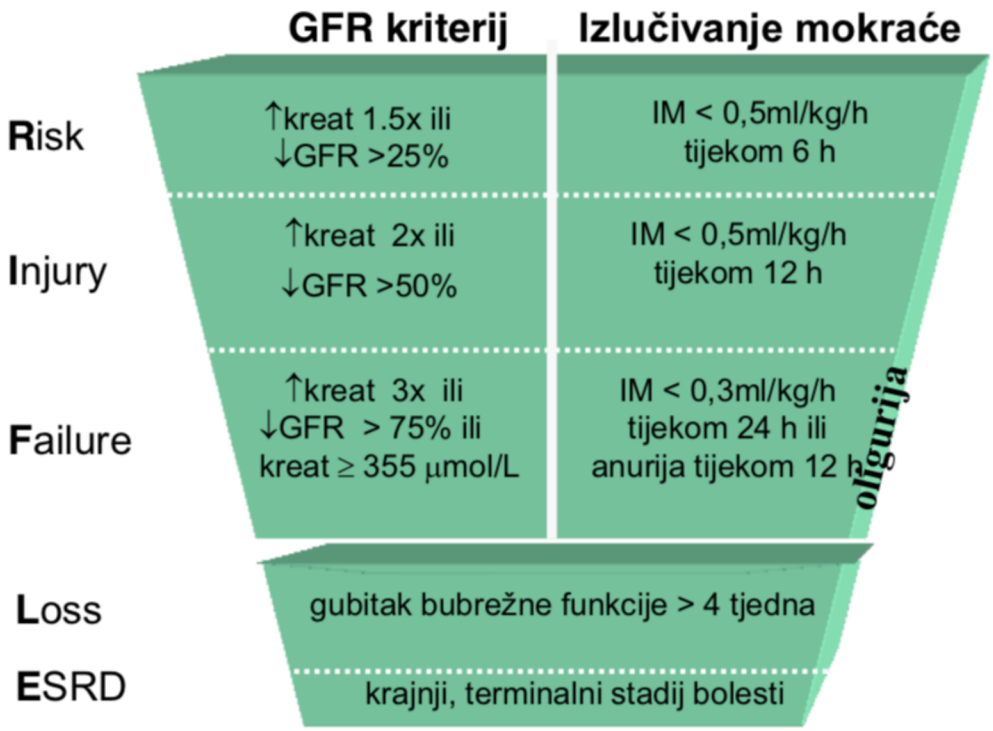
Akutno zatajenje bubrega posljedica je naglog gubitka sposobnosti bubrega da čisti krv od toksičnih tvari, što dovodi do nakupljanja razgradnih produkata metabolizma, npr. dušičnih tvari, poremećaja u acidobaznoj ravnoteži i elektrolitskom sastavu krvi, zadržavanja tekućine u organizmu i niza drugih poremećaja. Radi se o naglom, ali u pravilu prolaznom oštećenju bubrežne funkcije. Do njega mogu dovesti svi čimbenici koji smanjuju protok krvi kroz bubrege, direktno toksično ili posredno preko imunosnih mehanizama te koji oštećuju bubrege ili ometaju eliminaciju urina iz mokraćnog sustava.

U 75 % bolesnika akutno zatajanje bubrega posljedica je smanjene prokrvljenosti bubrega ili akutne tubularne nekroze. Smanjena prokrvljenost bubrega obično je posljedica hipovolemije zbog smanjenja volumena cirkulirajuće krvi (krvarenje, dehidracija, opekline, povraćanje, hipoalbuminemija, nekontrolirana primjena diuretika), slabosti srca (bolesti miokarda, perikarda, srčanih zalistaka, plućna embolija), bubrežne vazokonstrikcije ili sistemske vazodilatacije, opstrukcije krvnih žila bubrega (bubrežne arterije ili vene, glomerula ili malih krvnih žila) i povećane viskoznosti krvi (plazmocitom, makroglobulinemija i policitemija). Zbog prirodne zadaće da izlučuju razgradne produkte, visokog protoka krvi te sposobnosti da koncentriraju mokraću, bubrezi su značajno više izloženi utjecaju vanjskih i unutarnjih toksina od drugih organskih sustava. Toksičnim učincima najviše su izložene tubularne

stanice (analgetici, antibiotici, anestetici, citostatici, diuretici, kontrastna sredstva, organska otapala, teški metali, otrovi, droge), dok se imunološki uvjetovana opterećenja najčešće događaju u glomerulima (glomerulonefritis, vaskulitis). Opstrukcija mokraćnog sustava može biti posljedica unutarnjeg ili vanjskog začepljenja mokraćovoda, vrata mokraćnog mjehura ili uretre (14, 15).

Akutno zatajenje bubrega naglo je veliko oštećenje bubrežne funkcije. Nastanak je nagao, tijekom nekoliko sati ili dana. Klasično se javlja oligurija (manje od 400 mL urina u 24 sata). Međutim, pola slučajeva nema oliguriju. Neoligurično bubrežno zatajenje manje je fulminantno i lakše za liječenje te dijaliza često nije potrebna. Godine 2004. stvorena je Incijativa za kvalitetu akutne dijalize (*Acute Dialysis Quality Initiative*) koja donosi klasifikacijski sustav prikazan na Tablici 1 (16).

Tablica 1: RIFLE kriteriji za klasifikaciju akutnog zatajenja bubrega



Izvor: (17)

Nakon toga je 2007. godine prihvaćena AKIN klasifikacija, da bi konačno 2012. godine bila objavljena KDIGO klasifikacija koja obuhvaća i RIFLE i AKIN. Prema toj klasifikaciji koncentracija kreatinina u serumu mora biti jednaka ili viša od 26,5 μmol/L tijekom 48 sati ili mora doći do porasta koncentracije kreatinina za 1,5 puta u odnosu na početnu vrijednost tijekom 7 dana, dok izlučivanje mokraće mora biti smanjeno na manje od 0,5 mL/kg/h tijekom 6 sati. Dovoljan je samo jedan od navedenih uvjeta za postavljanje dijagnoze akutne ozljede bubrega (18).

Postoje tri kategorije uzroka akutnog bubrežnog zatajenja: prerenalni, intrarenalni (intrinzični) i postrenalni (19).

Prerenalni uključuju smanjeni dotok krvi u bubreg koji smanjuje funkciju. Najčešći su razlozi smanjeni volumen ekstracelularne tekućine, npr. kod jake dehidracije, oštećenja srca i blokade renalnih arterija.

Postrenalni razlozi uključuju blokiranu eliminaciju urina. Opstrukcija može biti u ureteru, mjehuru ili uretralnim zaliscima. Identifikacija je uzroka bitna jer se često može brzo otkloniti bez zaostatnog oštećenja bubrega.

Intrinzično zatajenje nastaje zbog direktnog oštećenja bubrežnog tkiva. To se može dogoditi kod akutne upale (rapidno progresivni glomerulonefritis). Češće je rezultat jako narušenog protoka krvi (hemoragijski šok) ili direknog trovanja bubrežnih parenhimalnih stanica. To se može dogoditi od nekih antibiotika, mioglobina ili etilen-glikola. Rezultat je akutna tubularna nekroza koja je odgovorna za 75 % svih akutnih bubrežnih zatajenja. Oštećenje stanica može biti toksično (kemikalije ili lijekovi) ili ishemično (jako smanjen protok krvi). Prava nekroza stanica ne događa se uvijek, ali funkcijsko je smanjenje značajno (20).

Najčešći su razlozi za akutnu tubularnu nekrozu operacija, trauma, sepsa, kardiovaskularni kolaps i nefrotska ozljeda. Multisustavno zatajenje sa sepsom čest je slučaj s visokom razinom smrtnosti.

Nefrotoksini uključuju hemoglobin (iz hemolize crvenih krvnih stanica) ili mioglobin iz sloma mišića (rabdomioliza) kao rezultat kompresijake povrede, srčanog udara, napadaja itd. Mnoge dijagnostičke i terapeutske tvari kao što su antibiotici (pogotovo aminoglikozidi), anestetici, kontrastna sredstva, kemoterapija i droge mogu biti toksični za bubrege.

Većina slučajeva akutnog bubrežnog zatajenja nalazi se na intenzivnoj njezi. Praćenje uzimanja i odvoda tekućina, urinskih elektrolita i serumskih otopina može naznačiti rane znakove. Serumski kreatinin može se povećati 50 do 100 μmola/L i urea može narasti s 3,7 na 10,7 mmola/L svaki dan. Kad je raspad tkiva velik, serumski kalij, fosfati, sulfati i ioni hidrogena rastu brzo.

Akutno zatajenje bubrega može se brzo izliječiti kad se isprave uzroci. U većini akutnih tubularnih nekroza oporavak je brz, ali utjecaj povrede ili oštećenja za vrijeme operacija i, zajedno s komplikacijama infekcije, sepse i krvarenja, imaju visok stupanj moratliteta (21).

1.2.2. Kronično zatajenje bubrega

Kronično zatajenje bubrega (uremija) klinički je sindrom koji označava progresivno i trajno propadanje nefrona što dovodi do zatajenja ekskretorne, metaboličke i endokrine funkcije bubrega. Američki sustav podataka o bubrežnim bolestima (*United States Renal Data System*) prikazuje statističku analizu iz koje se vidi da je kod kroničnog zatajivanja bubrega ili bolesti bubrega završnog stupnja najčešća primarna dijagnoza šećerna bolest, zatim hipertenzija, pa glomerulonefritis, a potom ostale bolesti (22). Unatoč različitim uzrocima, kliničke značajke kroničnog zatajivanja bubrega uvijek su slične i zajednički im je nazivnik uništenje nefrona. Napredovanje različitih bolesti bubrega koje završavaju kroničnim zatajivanjem može trajati od nekoliko mjeseci do 30 - 40 godina.

Definicija je kronične bubrežne bolesti ili oštećenje bubrega ili glomerularna filtracija manja od 60 mL/min/1,73 m² više od tri mjeseca (23). Oštećenja bubrega mogu se definirati i kao patološke nepravilnosti ili markeri oštećenja kao što su abnormalnosti u krvi, testovima urina ili radiološkim pretragama. Bubrežna bolest 5. stupnja razvije se kad bubrezi trajno izgube većinu svojih mogućnosti u odstranjivanju otpadnih tvari i održavanja ravnoteže tekućina te kemijskih tvari unutar organizma (24).

Kronična bolest bubrega definira se i u skladu s prisutnošću ili odstutnošću oštećenja bubrega te razinom bubrežne funkcije bez obzira na to koji je tip bubrežne bolesti u pitanju, tj. koja je dijagnoza. Među pojedincima s bubrežnom bolešću, stupnjevi se određuju s obzirom na to koja je razina funkcije bubrega. Identificiranje prisutnosti i stupnja kronične bolesti bubrega u pojedinca nije zamjena za točnu procjenu uzroka bolesti bubrega, razinu oštećenja bubrega, razinu funkcije bubrega, komorbidna stanja, komplikacije smanjene bubrežne funkcije ili rizik gubitka funkcije bubrega ili kardiovaskularnih bolesti. Definiranje stupnjeva kronične bolesti bubrega zahtijeva kategorizaciju kontinuiranih mjerenja funkcije bubrega (25).

Razine tzv. *cutt-offova* među stupnjevima su proizvoljne, ali stupnjevanje kronične bolesti bubrega olakšava primjenu kliničkih smjernica, upotrebu kliničkih mjera i poboljšanje kvalitete liječenja bolesti.

Progresivni i ireverzibilni gubitak funkcije bubrega odvija se tijekom mnogih mjeseci ili godina. Kako se smanjuje broj funkcionalnih nefrona, svaki preostali mora očistiti povećano tekuće opterećenje. S vremenom se dosegne limit količine otopljenih tvari koja se može

pročistiti i koncentracija tjelesnih tekućina raste. Kao rezultat javljaju se azotemija i klinička uremija. Srećom, sporo napredovanje dozvoljava tijelu da se donekle prilagodi. Simptomi mogu biti prilično blagi s obzirom na kemijsku abnormalnost.

Dakle, kroničnu bolest bubrega možemo podijeliti na stupnjeve od 1 do 5 (24, 25, 26).

Ovi su stupnjevi bazirani na razinama glomerularne filtracije (GFR) koja je prepoznata i prihvaćena kao najbolja mjera funkcije bubrega (27). Broj stanovnika SAD-a koji se liječe od stupnja 5 bio je 506 256 2006. godine, a broj novih slučajeva te godine 110 854. U Hrvatskoj (prema Hrvatskom registru nadomještanja bubrežne funkcije) 2014. godine takvih je pacijenata bilo 4102 (28). Američko udruženje *National Kidney Foundation* predlaže da sve osobe procijene jesu li u povećanom riziku za razvoj kronične bubrežne bolesti. Procjena bi trebala obuhvatiti razine serumskog kreatinina, procjenu proteinurije i procjenu urinarnog sedimenta ili mjerenje štapićem na bijela i crvena krvna zrnca u urinu (25). Najbolji je indikator procjena razine glomerularne filtracije. Cilj je usporiti napredovanje bolesti ili poboljšati stanje (25, 27).

Stupnjevi kronične bolesti bubrega (29):

- 1. stupanj: normalna GF (> 90 ml/min/1,73 m^2)
- 2. stupanj: GF 60 – 89 ml/min/1,73 m^2
- 3. stupanj: GF 30 – 59 ml/min/1,73 m^2
- 4. stupanj: GF 15 – 29 ml/min/1,73 m^2
- 5. stupanj: GF < 15 ml/min/1,73 m^2.

Posljednja je faza bubrežne bolesti naziv koji se prije koristio za 5. stupanj kronične bolesti bubrega ili stanje kad pacijent treba dijalizu za preživljavanje. U tijeku kronične bolesti bubrega insuficijencija se često dijetom može držati pod kontrolom, zatim restrikcijom unosa natrija, kontrolom fosfora i lijekovima tijekom određenog razdoblja. Kad funkcija padne na 10 - 15 % normalne, potrebne su dijaliza ili transplantacija kako bi pacijent preživio (30).

Za razvoj kronične bolesti bubrega postoje čimbenici rizika kao što su starija dob, obiteljska anamneza, etničko porijeklo (Afroamerikanci, Američki Indijanci, Latinoamerikanci, Azijati ili osobe s Pacifičkog otočja). Stanja koja mogu ubrzati bolest jesu visoke razine proteinurije, hipertenzija, slaba glikemička kontrola dijabetičara, pušenje (30).

Uzroci kronične bolesti bubrega mogu biti glomerularni, genetski, infektivni, karcinomi bubrega, renalna arterijska stenoza.

Glomerularne bolesti oštećuju glomerule i omogućavaju proteinima curenje u urin. Glomerularne bolesti dijelimo u dvije velike kategorije: glomerulonefritise i glomeruloskleroze (31).

Glomerulonefritis je upalna bolest koja pogađa bubrežne glomerule. Može biti primarna bolest bubrega ili može biti sekundarna komplikacija druge bolesti kao što su sustavni *Lupus erythematosus*, dijabetički nefritis ili Goodpastureov sindrom. Glomeruli postanu upaljeni ili oštećeni i omogućavaju crvenim krvnim zrncima te značajnoj količini proteina prolazak u urin. Glomerulonefritis može biti uzrokovan infekcijom, uključujući *Streptococcus* bakterije. Glomerularno oštećenje streptokokom nije uzrokovano direktnim oštećenjem bakterijama, nego oslobađanjem velike količine antitijela koja se deponiraju u glomerulima uzrokujući oštećenja. Kako imunološki sustav odgovara na infekciju, formiraju se antigen-antitijelo kompleksi. Rast njihovog broja blokira glomerule. Filtracijski se kapaciteti glomerula smanjuju i javljaju se niski serumski albumin, hematurija, edem, hipertenzija te smanjeno izlučivanje urina (32).

Glomeruloskleroza opisuje ožiljkavanje ili otvrdnjavanje krvnih žila u bubregu. Sustavne bolesti, kao što su lupus ili dijabetes, uzrokuju stvaranje ožiljkastog materijala. Glomerularne stanice mogu stvarati faktore rasta koji stimuliraju stvaranje ožiljakstog tkiva ili su faktori rasta dovezeni do glomerula putem volumena cirkulirajuće krvi koja ulazi u glomerule (33).

Dijabetička nefropatija može nastati i kod dijabetesa tip I i tip II. S ovom nefropatijom bazalna membrana glomerula odeblja. Hiperglikemija povećava brzinu protoka krvi u bubreg, što stavlja glomerule pod opterećenje i povećava krvni tlak. Kako se glomeruli oštećuju, smanjuje se njihova sposobnost filtracije. Dijabetička nefropatija rijetko se javlja prije desete godina trajanja dijabetesa tip I, češće nakon 10 - 20 godina (34).

Genetske bolesti koje mogu prouzročiti kroničnu bolest bubrega:

Policistična bolest bubrega najčešća je od svih životno ugrožavajućih genetskih bolesti u SAD-u i može dovesti do gubitka bubrežne funkcije. Način je nasljeđivanja autosomno dominantan (35). To znači da su jednako obuhvaćena oba spola. Kako je gen dominanatan, potreban je samo jedan gen da se razvije bolest. Posljedično, vjerojatnost je prenošenja zahvaćenog gena na sina ili kćer 50 %. Policistična bolest bubrega progresivna je bolest kod koje se stvaraju mnoge ciste uzduž nefrona. Te ciste koje su pune tekućine zamjenjuju normalno tkivo bubrega i počinju rasti te kompromitirati okolne nefrone i renalne žile. Stisnuto renalno tkivo postaje naposljetku fibrotično i uzrokuje propadanje bubrežne funkcije. Kako ciste rastu, bubrezi mogu postati prilično uvećani i pacijent osjeća rast abdominalnog obujma. Kod nekih pacijenata raste hematokrit zbog smanjene sekrecije eritropoetina. To se događa zbog kompresije bubrega s povećanjem sekrecije eritropoetina iz cista. Simptomi

variraju kod pojedinaca, kao i pojavnost bolesti kod članova obitelji. Razvoj cista vidi se kod 50 % svih pacijenata do 18. godine. Bol u donjem dijelu leđa ili bol u boku među glavnim su simptomima policistične bolesti bubrega. Također se javljaju infekcije urinarnog trakta, hematurija, hipertenzija i smanjena bubrežna funkcija. Ciste čine pacijenta prijemčivim na infekcije na način da se bakterije ugnijezde oko cista, a to otežava antibioticima prodiranje do bubrega ili cista. Kad bubrezi postanu jako bolni ili kronično inficirani, potrebno je odstraniti bubreg. Pacijenti s policističnom bolešću bubrega mogu razviti ciste i na drugim mjestima kao što su jajnici, testisi, gušterača, slezena i jetra. Bolest se javlja u odraslih i djece, ali neće svaka napredovati do kronične bolesti bubrega. Otprilike 50 % zahvaćenih trebat će dijalizu ili transplantaciju u svojim šezdesetim godinama (35, 36).

Amiloidoza je poremećaj kod kojeg tjelesne stanice koje proizvode antitijela stvaraju nenormalna proteinska vlakna. Ta se vlakna skupljaju i deponiraju u raznim organima. Kad se nakupe u bubrezima, povišene razine vlakana mogu dovesti do zatajenja bubrega. Simptomi ovise o organu ili sustavu koji je zahvaćen. Srce, bubrezi, živčani sustav i gastrointestinalni trakt najčešće su zahvaćeni. Učestali su znakovi amiloidoze proteinurija i hipertenzija. Amiloidoza se može javiti i kao znak kronične bubrežne bolesti i poznata je kao amiloidoza povezana s dijalizom. Može se manifestirati kao sindrom karpalnog tunela, cista kosti i patološka fraktura (37).

Nefroskleroza je termin koji označava takozvano „otvrdnjavanje bubrega“. Opisuje stanje nastalo zbog dugotrajne i ozbiljne hipertenzije. Neliječena hipertenzija vodi sklerozi renalnih arteriola koje nefronima smanjuju opskrbu krvlju. Tijekom bolesti neki glomeruli postaju sklerotični, što vodi u hiperfiltraciju kako bi se kompenzirao gubitak bubrežne funkcije. Kao rezultat javlja se progresivna skleroza bubrega. Renalne žile tijekom vremena zadebljaju i bubrezi gube sposobnost proizvodnje renina, čija je funkcija smanjenje krvnog tlaka. Proteinurija, hematurija i hipertrofija lijevog ventrikula mogu se naći kod pacijanata s nefrosklerozom. Nužno je agresivno pokušati kontrolirati krvni tlak kako bi se smanjilo propadanje bubrega. Hipertenzija je i uzrok i simptom kronične bolesti bubrega i ponekad je teško ustanoviti što je bilo prije (38).

Infektivni uzroci bubrežnog zatajenja:

Pijelonefritis je infekcija bubrega i renalne zdjelice. Najčešće se bakterije šire uzlazno iz urinarnog trakta. Pijelonefritis obično ne progredira u kroničnu bubrežnu bolest, osim ako u podlozi postoji problem urinarnog trakta, npr. opstrukcija. Obično su uključeni organizmi koji uobičajeno koloniziraju crijeva, kao što su gram-negativni bacili i enterokoki jer uspijevaju u

urinu i onda se penju do bubrega. Oštećenje bubrega nastaje kao rezultat upale, fibroze i ožiljkivanja nastalog zbog infekcije (39).

Renalna tuberkuloza infekcija je uzrokovana bakterijom *Mycobacterium tuberculosis*. Urinarni je trakt, nakon pluća, najčešće mjesto infekcije. Bubrezi postaju oštećeni lezijama koje su uzročnik upale i prestanka rada bubrega. Infekcija se širi bubrezima i uništava tkivo bubrega. Bubrezi postaju atrofični, ožiljkasti i kalcificirani. Tuberkuloza bubrega obično nastaje sekundarno primarnoj plućnoj bolesti. Može biti prikrivena godinama nakon plućne infekcije. Simptomi uključuju pojačano mokrenje, suprapubičnu bol, hematuriju i vrućicu (40).

Nefrotski sindrom nije specifična bolest, nego poremećaj koji nastaje kad su glomeruli oštećeni i proteini cure u urin. Glomerulonefritis, dijabetes i lupus primjeri su bolesti uzročnika. Druga sekundarna stanja koja mogu biti uzročnici nefrotskog sindroma virusne su i bakterijske infekcije, npr. streptokok, mononukleoza i hepatitis. Kad iscrpi volumen proteina u krvi, nefrotski sindrom potiče tekućine da prijeđu u tkiva te tako nastaju edemi. Veliki volumen proteina gubi se u urinu i urin postaje pjenast. Ne postoji specifično liječenje za nefrotski sindrom, osim smanjivanja količine soli u prehrani kako bi se kontrolirali edemi. Kontrola je hipertenzije također vrlo bitna (41).

Karcinom bubrega:

Adenokarcinom renalnih stanica čini 90 % ukupnog broja karcinoma bubrega i 3 % svih karcinoma u odraslih. Češće ga nalazimo kod muškaraca i, kad metastazira, ima visok stupanj smrtnosti. Obično zahvaća samo jedan bubreg iako je incidencija jednaka za lijevi i desni bubreg. Faktori rizika uključuju pušenje, zloupotrebu analgetika, izlaganje tvarima kao što su kadmij i azbest. Tumor se može javiti u bilo kojem dijelu bubrega i može stiskati bubrežno tkivo. To vodi nekrozi tkiva i smanjenom protoku krvi. Metastaze se često vide u plućima, limfnim čvorovima, jetri i kostima. Pacijent će vrlo vjerojatno imati hematuriju, vrućicu i hipertenziju, a gubit će i na težini. Masa u abdomenu ili postranično može se nekad i napipati (42).

Renalna arterijska stenoza:

Renalna arterijska stenoza stanje je kod kojeg postoji smanjivanje lumena arteriola koje opskrbljuju bubreg. Dolazi do velikog smanjivanja opskrbe krvlju bubrega i oštećenja bubrežnog parenhima. Smanjena perfuzija vodi do povećanog lučenja renina, a to dodatno oštećuje bubrege (43).

Čimbenici rizika za razvoj kronične bubrežne bolesti jesu:

Diabetes mellitus - Vodeći je uzrok kronične bubrežne bolesti na globalnoj razini. Mehanizmi su koji vode do oštećenja bubrega kod dijabetičara poremećaj hiperfiltracije, povećano

stvaranje završnih produkata glikozilacije i vrste reaktivnog kisika (44). Na molekularnoj razini brojni citokini, faktori rasta i hormoni, kao transformirajući faktor rasta beta i angiotenzin II, uzrokuju promjene povezane s dijabetičkom nefropatijom (44).

Obiteljska anamneza - Članovi obitelji oboljele od kronične bubrežne bolesti imaju veću prevalenciju njezinog razvoja (45).

Povišeni krvni tlak - Sustavna hipertenzija vodi do povišenog tlaka u intraglomerularnim kapilarama, a posljedice su toga glomeruloskleroza i gubitak bubrežne funkcije (44, 46). Iako se hipertenzija obično dijagnosticira u dobi od 25 - 45 godina, uglavnom je potrebno više od 10 godina nekontroliranog povišenog krvnog tlaka da dođe do vidljivog oštećenja bubrega (47).

Dob - Funkcija bubrega smanjuje se s dobi, tako da, prema nekim istraživanjima, više od polovice starijih osoba testiranih na kronične bubrežne bolesti imaju stupanj 3 - 5 kronične bubrežne bolesti (48).

Spol - Pojedina istraživanja povezuju posljednju fazu bubrežne bolesti s muškim spolom (48), dok npr. jedno tursko istraživanje tvrdi da je veća prevalencija kronične bubrežne bolesti kod žena (49).

Etničko porijeklo - Nekoliko istraživanja ukazuje na povećani rizik posljednjeg stupnja bubrežne bolesti kod osoba afroameričkog porijekla u odnosu na bijelce (46, 50, 51).

Debljina - Stanja povezana s debljinom kao što su upala, oksidativni stres, endotelijalna disfunkcija, sklonost stvaranju trombova, hipervolemija i citokini koje luči masno tkivo (adipocitokini) mogu doprinijeti patogenezi oštećenja bubrega (52, 53).

Pušenje - Kao i kod debljine, stanje upale, oksidativni stres, sklonost stvaranju tromba i disfunkcija endotela te glomeruloskleroza i atrofija tubula povezana s pušenjem mogu povećati rizik od razvoja kronične bolesti bubrega (54).

Socioekonomski status - Može se definirati kao visina prihoda, edukacija, bogatstvo i uvjeti stanovanja. Epidemiološka istraživanja povezuju socioekonomski status i pojavnost kronične bubrežne bolesti (55, 56).

Niska porođajna težina - Broj nefrona po glomerulu raste za 257 426 po kilogramu težine kod poroda (57). Mali broj nefrona vodi do intraglomerularne hipertenzije i hiperfiltracije u postojećim glomerulima, niske ukupne razine glomerularne filtracije i visokog omjera albumina prema kreatininu u urinu (58).

Nefrotoksini - Alkohol i zloupotreba droga, kao i povećana potrošnja analgetika te izlaganje teškim metalima, povezuju se s progresijom kronične bubrežne bolesti (46, 59).

Akutna ozljeda bubrega - Čak nakon jedne epizode ekperimentalne akutne ozljede bubrega moguć je razvoj fokalne tubulointersticijalne fibroze (60).

Treba još nabrojati i postojanje kardiovaskularnih bolesti, hiperlipidemiju, metabolički sindrom, hepatitis C, infekciju HIV-om i malignitete kao dodatne čimbenike rizika za razvoj kronične bolesti burega (46).

U posljednje vrijeme navode se i novi rizični faktori: opstruktivna apneja, brzina otkucaja srca, razina urične kiseline te parodontna bolest (46). Upalni odgovor kod parodontitisa povezan je s kroničnom bolešću bubrega (61).

1.3. Manifestacije bolesti bubrega: uremički sindrom

Kod bolesnika s uremičkim sindromom postoje dvije skupine simptoma:

- simptomi povezani s promjenama u funkcijama regulacije i izlučivanja (volumen tekućine, poremećaj elektrolita i acidobazne ravnoteže, nakupljanje otpadnih dušikovih tvari i anemija)
- skupina kliničkih simptoma koji utječu na srce i krvožilje, probavni sustav, krv i ostale sustave (62).

Tablica 2: Uremijski sindrom - očitovanje prema organskim sustavima

Živčani sustav

Centralni

Pospanost, smanjena koncentracija, slabljenje pamćenja, isprekidani govor, gubitak kognitivnih funkcija, dezorijentiranost, konfuzija, stupor, koma

Periferni

Senzomotorička periferna mononeuropatija i polineuropatija, sindrom nemirnih nogu, mišićni grčevi

Srčanožilni sustav

Bolesti srčanog mišića
Bolesti srčanih zalistaka (fibroza, kalcifikati...)
Perikarditis
Ubrzana ateroskleroza
Moždanožilne bolesti

Dišni sustav

Netipični edem pluća
Pneumonitis
Pleuritis

Probavni sustav

Anoreksija, mučnina i povraćanje
Stomatitis, gingivitis, parotitis, ezofagitis, gastritis, duodenitis, erozije želučane sluznice, peptički vrijed, enterokolitis, ishemijska bolest debelog crijeva
Angiodisplazije
Krvarenje iz probavne cijevi
Hepatitis
Pankreatitis

Endokrini sustav

Sekundarni hiperparatiroidizam
Netolerancija glukoze i otpornost na inzulin
Poremećaji u radu štitne žlijezde
Poremećaji u radu spolnih žlijezda

Krvotvorni i imunosni sustav

Anemija
Oštećena funkcija limfocita
Oštećena funkcija leukocita
Oštećena funkcija trombocita

Zglobovi i kosti

Patološka pregradnja kosti
Amiloidoza

Osjetni organi

Promjene u organoleptičkom sustavu
Slabljenje sluha i vida

Koža

Svrbež kože
Kalcifikati i promjene u pigmentaciji kože

Izvor: Lit. 11

Modaliteti su za nadomještanja bubrežne funkcije transplantacija ili dijaliza. Transplantacija je uvijek najpoželjnija, međutim, ovisno o zdravstvenom stanju pacijenta i dostupnosti organa, sve je više pacijenata na dijalizi.

1.4. Dijaliza

Postoje dvije glavne tehnike dijalize: hemodijaliza i peritonejska dijaliza.

1.4.1 Hemodijaliza

Riječ hemodijaliza dolazi iz riječi „hemo“ (grčki *haima*), što znači krv i „dijaliza“ (grčki *dialysis*), što znači odriješiti iz nečeg drugog (64).

Klinički, to je postupak pomoću kojeg se iz krvi uremičara uklanjaju razgradni produkti (toksini), elektroliti koji su u suvišku (kalij) i voda. Istodobno se dodaju važne tvari koje nedostaju, a potrebne su organizmu (bikarbonati) (63).

Thomas Graham, londonski kemičar, godine je 1861. izvijestio o principima semipermeabilne membrane i dao procesu selektivne difuzije naziv dijaliza (63). Godine 1913. Abel, Rowntree i Turner osmislili su aparat za dijalizu krvi koristeći brojne kolodijske cijevi kroz koje teče krv, dok fiziološka tekućina kupa vanjski dio cijevi. Naprava je uspješno korištena za liječenje životinja s uremijom. Kasnije, Kolff i Berk razvijaju prvi klinički uspješan umjetni bubreg nakon razvoja heparina za antikoagulaciju i dostupnosti celuloze kao celofanske cijevi. Oni su upotrijebili vrteći bubanj od drvenih letvica oko kojih je omotana spirala celofanske cijevi. Donji dio bubnja bio je uronjen u kupku dijalizne tekućine, krv je pogonjena uzduž cijevi tako da se bubanj vrti. Godine 1948. Skeggs i Leonards razvili su dijalizator s paralelnim tanjurima. Prvi dijalizator za jednokratnu upotrebu bila je Trvenolova dvostruko namotana jedinica iz 1965. U to vrijeme Gambro započinje proizvodnju jednokratnih paralelno tanjurastih sprava, a u SAD-u istodobno razvijaju šuplje-vlaknasti umjetni bubreg (65).

Proces dijalize temelji se na pretpostavci da će dvije otopine u kojima se nalaze različite koncentracije tvari i koje dijeli polupropusna membrana težiti izjednačavanju koncentracija. To su molekule male težine kako bi mogle proći kroz pore membrane (63).

Metabolički otpad ili toksini filtriraju se iz krvi kroz polupropusnu membranu i odnose se dijaliznom tekućinom.

Semipermeabilna membrana selektivna je membrana koja djeluje kao sito. Koristi se u dijalizi kako bi omogućila prolaz nekih tvari i tekućina, ali ne svih. Može se zamisliti kao da ima submikroskopske otvore ili pore. Čestice otopine veće od tih otvora ne mogu proći kroz membranu i zadržavaju se. One čestice, koje su dovoljno male da prođu, čine to brzinom obrnuto proporcionalnom od njihove veličine. Vrlo male čestice prolaze puno brže nego one teže (66).

Pacijentova krv prolazi kroz odjeljke napravljene od semipermeabilne membrane. Dijalizna tekućina okružuje taj odjeljak. Crvene krvne stanice, bijele krvne stanice, trombociti i većina proteina plazme preveliki su za prolaz preko pora membrane. Voda i male čestice, kao što su

elektroliti, prolaze difuzijom, urea (60 Da) isto prolazi, kao i kreatinini (113 Da) te glukoza (184 Da).

Difuzija ili konduktivni transport može se definirati kao kretanje otopina od područja veće koncentracije otopine prema manjoj koncentraciji otopina. Molekule su u otopini u stalnom pokretu i teže jednakomjernom raspoređivanju unutar otopine. Brzina raspoređivanja ovisi o koncentraciji, veličini i električnom naboju čestica. Difuzija čestica preko polupropusne membrane glavno je načelo dijalize. Difuzija se događa dok se ne postigne ravnoteža (66, 67).

Nameće se pitanje zašto se sve otopine i voda u krvi ne maknu dijalizatorom? Dijalizna je tekućina elektrolitna otopina sastavom slična normalnoj vodi plazme. Molekule vode prelaze membranu u oba smjera, kao i elektroliti te druge male čestice. Samo ako je koncentracija pojedine čestice veća s jedne strane nego s druge, mrežni će se protok odvijati s jedne strane veće koncentracije na stranu s manjom koncentracijom. Otopine i otpadne tvari male molekularne veličine difundiraju sa strane krvi (visoka koncentracija) u stranu dijalizne tekućine (niska koncentracija). To je gradijent koncentracije, što jednostavno znači razlika u koncentraciji (65, 68).

Faktori koji utječu na difuziju ili otklanjanje toksina kod dijalize:

- temperatura dijalizata - što je veća temperatura, bolje je odstranjivanje otopina
- protočnost dijalizata - što je veća, veće je otklanjanje otopina
- protok krvi - što je veći, veće je uklanjanje otopina
- molekularna težina otopina - što je manja, veće je uklanjanje otopina
- gradijent koncentracije - što je veći, veća je količina difuzije
- permeabilnost membrane - što je membrana propusnija, veće je uklanjanje otopina (69).

Razlika je koncentracije neophodna da bi se postiglo uklanjanje otopina u dijalizi.

Molekule su vode malene i mogu proći kroz sve vrste polupropusnih membrana. Taj se proces zove ultrafiltracija. Pokretački su mehanizmi hidrostatski i osmotski tlak. Promjenom hidrostatskog tlaka u prostoru s dijalizatom može se mijenjati veličina ultrafiltracije, tj. količina vode koja se oduzima iz krvi bolesnika (70).

Kako se događa ultrafiltracija? Hidrostatski je tlak onaj koji tjera tekućinu plazme izvan krvnog odjeljka unutar odjeljka dijalizne tekućine u dijalizatoru. Brzina je odstranjivanja tekućine pod utjecajem različitih hidrostatskih tlakova u krvnom i dijalizatnom odjeljku. Razlika u hidrostatskom tlaku krvi i dijalizne tekućine predstvalja transmembranski tlak (TMP). TMP odražava i pozitivni i negativni tlak u dijalizatoru. Pozitivni je tlak na krvnom dijelu dijalizatora onaj koji tjera tekućinu plazme van. Negativni tlak u strani dijalizne tekućine povlači tekućinu plazme iz krvnog odjeljka u odjeljak dijalizne tekućine. Vrlo je

važno da odjeljak dijalizata nikad nema pozitivniji tlak nego odjeljak krvi. To je obrnuta filtracija (67).

Obrnuta se filtracija događa kad je tlak dijalizne tekućine veći nego tlak u krvnoj strani dijalizatora. Za vrijeme brzo protočne dijalize, kontrolni susutav ultrafiltracije prevenira preveliko odstranjivanje tekućina. Proces generira profil krv - dijalizna tekućina u dijalizatoru (krv prema tekućini) blizu ulaza, ali može pod nekim uvjetima postati negativan (tekućina prema krvi prema izlazu). Kretanje dijalizne tekućine unutar krvi zove se obrnuta filtracija (65, 67).

Značaj obrnute filtracije

Voda korištena za pripremu dijalizne tekućine nije sterilna. Dodatak koncentratata bikarbonata omogućava bakterijsku proliferaciju. Stvaraju se endotoksini i raspadni produkti te mogu biti nošeni kroz visokoprotočnu membranu u krvotok kad se javi obrnuta filtracija. Mogu se javiti pirogene i druge neželjene reakcije.

Kako se mogu poništiti učinci obrnute filtracije?

Molekularni se filter (ultrafilter) može staviti u liniju kojom dolazi tekućina malo prije dijalizatora. Ova naprava koristi ultrafiltracijske membrane kako bi odstranila obustavljene čestice molekularne veličine, ali ne i rastopljene otopine. Bakterije i pirogeni ili fragmenti pirogena odbijeni su ultrafilterom (69).

Veza hidrostatskog tlaka i brzine ultrafiltracije

Za pojedini dijalizator za svaki transmembranski tlak (TMP) određena količina tekućine bit će odstranjena po jedinici vremena po specifičnoj brzini protoka krvi i tekućine. Za vrijeme istraživanja novog dijalizatora izračunava se prosječna brzina ultrafiltracije per mm Hg TMP. To je ultrafiltracijski koeficijent (kUF) i jedinstven je za svaki dijalizator. Koeficijent ultrafiltracije izražava se u milimetrima na sat (mL/h) ili tekućina odstranjena za svaki mm Hg. Što je veći ultrafiltracijski koeficijent, veća je količina tekućine koja se odstranjuje s manje pritiska na semipermeabilnu membranu (69, 70).

Viskozitet je većinom stvar hematokrita. Viskozitet krvi od 30 % hematokrita otprilike je 2,3 do 2,5 jedinica centi, što je 2 do 2,5 puta veće od vode. Nekoliko je aspekata važno za geometriju krvnog puta:

- duljina puta: šuplje vlaknasti dijalizatori imaju mali otpor zbog kratkih puteva (10 - 50 cm)
- broj puteva: s velikim je brojem puteva podijeljeni otpor manji; šuplje vlaknasti dijalizatori imaju nekoliko tisuća puteva i imaju mali otpor
- unakrsna područja puteva: veliki unakrsni putevi imaju mali otpor, a mali unakrsni put ima veliki otpor; za šuplje vlaknasti dijalizator kontrolni je čimbenik interni radius vlakana.

Kontrola količine ultrafiltracije za vrijeme dijalize

U prošlosti se kontrola ultrafiltracije radila manipulacijom TMP. Tlak izlaska krvi i ulaska tekućina, kritičnih varijabli za kalkulaciju, često je neprecizan. Informacija o koeficijentu ultrafiltracije koju daje proizvođač dijalizatora bazirana je na *in vitro* istraživanjima i može se razlikovati od iskustva pacijentata čak i do 30 %. Čak i s konvencionalnim celuloznim membranama i brzinom protoka od 200 do 300 mL/min, mogu se dogoditi velika odstupanja u odstranjivanju tekućina. Upotrebom viskokoučinkovitih ili visokoprotočnih dijaliza preciznost je ultrafiltracije postala jako važna vodeći do opreme koja direktno kontrolira ultrafiltraciju svake minute. Većina današnje opreme ima prilično preciznu kontrolu ultrafiltracije (70).

Postoje dva osnovna sustava za kontrolu ultrafiltracije:

- volumetrijski ili balansni tip
- *servo feedback* ili tip senzor protoka

U volumetrijskom sustavu ulazak i izlazak tekućine kroz odjeljak tekućine balansirani su posebnim pumpama. Posebna pumpa odstranjuje tekućinu iz zatvorene petlje brzinom koju odredi operater. To stvara negativan tlak na petlju otopine, što potiče ultrafiltraciju kroz membranu kako bi se izjednačila brzina odstranjenja tekućine.

Servo feedbak sustav koristi vrlo osjetljive metre protočnosti koji stalno nadziru unos i dovod tekućina. Te se informacije daju mikroprocesoru koji oduzima unos dijalizne tekućine od iznosa da bi se stalno određivala ultrafiltracija. Željenu brzinu ultrafiltacije određuje operater. Mikroprocesor namjesti TMP kako bi mjeren koeficijent ultrafiltracije bio u skladu sa željenim koeficijentom ultrafiltracije. Direktni kontrolni sustavi ultrafiltracije, kad dobro funkcioniraju, postižu preciznost u volumenu odnosa tekućine od plus - minus 10 %.

Ultrafiltracijsko profiliranje

Normalna ultrafiltracija omogućava konstantno odstranjivanje tekućina tijekom dijalize. Ultrafiltracijsko profiliranje tehnologija je dostupna na nekim strojevima za dijalizu koja omogućava variranje odstranjivanja tekućina za vrijeme dijalize.

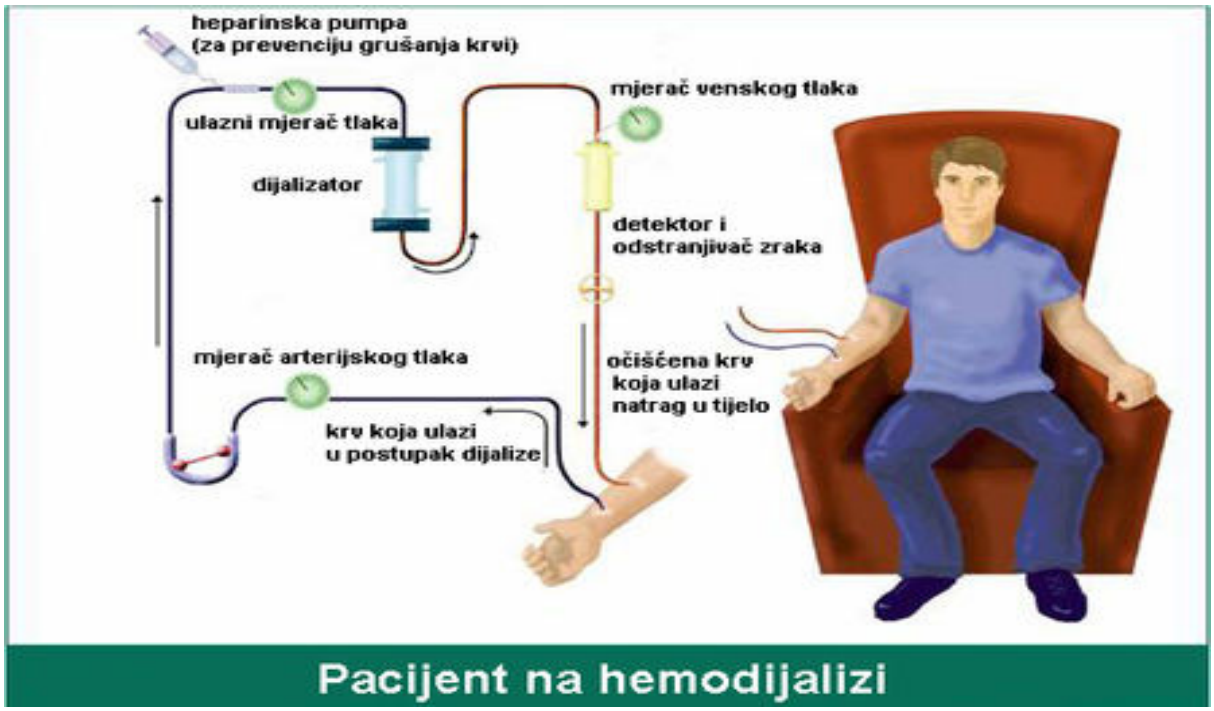
Ultrafiltracija ovisi i o transmembranskom tlaku, odnosno razlici u tlaku s obje strane membrane, kao i o koeficijentu ultrafiltracije membrane dijalizatora (11). Koeficijent ultrafiltracije (KUf) količina je tekućine izražena u mililitrima koja u satu prođe kroz membranu po mm Hg razlike u tlakovima s obje strane membrane (63).

S obzirom na sposobnost ultrafiltracije, dijalizatori se dijele na:

- standardne ili konvencionalne KUf = 7 - 15 mL/sat/mmHg
- visokoučinkovite KUf = 7 - 15 mL/sat/mmHg
- visokoprotočne KUf = 20 - 70 mL/sat/mmHg.

Ciljevi su hemodijalize kontrola uremije, opterećenja tekućinama i elektrolitske nepravilnosti koje se javljaju kao rezultat kronične bolesti bubrega.

U uremiji se gomilaju mnoge tvari. Molekularna je veličina mnogih od njih manja od 500 daltona (Da). Dalton je jedinica mase i ponekad se naziva masa atomske jedinice (amu). Daltoni difundiraju preko celulozne membrane. Čestice veličine 500 - 2000 Da, srednje molekule, slabo prolaze kroz te membrane. Iako to nikad nije dokazano, sumnja se da polipeptidi te veličine mogu izazvati neke simptome uremije. Molekule veće od 3000 Da općenito nisu toksične, s iznimkom β_2-mikroglobulina zbog njegove povezanosti s amiloidozom, bolesti kosti i anemijom (69, 70). Za provođenje postupka hemodijalize potrebni su aparat za hemodijalizu, dijalizator (umjetni bubreg), krvne linije, igle za dijalizu (ili centralni venski kateter), koncentrati za dijalizu (acetatna otopina ili kisela i bikarbonatna otopina) te voda koja je prethodno posebnim postupkom očišćena od viška elektrolita, organskih tvari, bakterija i njihovih produkata razgradnje. Potrebno je osigurati krvožilni pristup koji će davati 200 - 400 mL krvi u minuti. Zgrušavanje krvi u izvantjelesnom optoku sprečava se heparinizacijom. Uvjeti u kojima se radi hemodijaliza moraju biti higijenski, a potrošni materijal koji dolazi u kontakt s krvlju bolesnika mora biti sterilan (63).



Izvor: (71)

Slika 2: Pacijent na hemodijalizi

1.4.2. Peritonejska dijaliza

Peritonejska dijaliza (PD) alternativni je način dijalize za pacijente s kroničnom bolešću bubrega. Tehnika provođenja peritonejske dijalize razvijana je tijekom 20. stoljeća. Prvo kliničko istraživanje opisano je još 1950. godine i uključivalo je 101 pacijenta liječenog peritonejskom dijalizom (72). Od tada do danas tehnika je razvijana i modificirana. U SAD-u je danas 8 % prevalentnih kroničnih bubrežnih bolesnika na peritonejskoj dijalizi. U Hrvatskoj, prema posljednjem izvješću Hrvatskog registra za nadomještanje bubrežne funkcije iz 2014. godine, bilo je 117 pacijenata na peritonejskoj i 2051 bolesnik na hemodijalizi (28). Usprkos učinkovitosti i sigurnosti tehnike, PD je u stalnom padu od sredine 90-tih godina prošlog stoljeća, pa je tako peritonejska dijaliza i u Hrvatskoj od 2009. godine u stalnom padu. Peritonejska dijaliza primarno je tehnika koja se provodi kod kuće, ali može biti opcija za pacijente s akutnom povredom bubrega u bolnici. Terapije su koje se mogu provoditi u domu pacijenta kućna hemodijaliza i peritonejska dijaliza. Češće je korištena peritonejska dijaliza (73).

Peritonejska je dijaliza proces gdje peritonejska šupljina služi kao rezervoar dijalizata, a peritoneum kao semipermeabilna membrana preko koje se odstranjuje (ultrafiltrira) višak tjelesnih tekućina, uključujući uremične toksine. Površina je peritonejske membrane približno jednaka tjelesnoj površini (1,73 m^2). Peritoneum je dvoslojna serozna opna koja djelomično ili potpuno pokriva, tj. podupire organe trbušne šupljine kao što su želudac, crijeva, gušterača, jetra, žučni mjehur i bubrezi. Vanjska opna potrbušnice (parijetalni peritoneum) prilijepljena je uz trbušni zid, dok je tanja unutarnja opna (visceralni peritoneum) omotana oko navedenih organa. Prostor između ovih dvaju slojeva naziva se peritonealna šupljina te je ispunjena malom količinom serozne tekućine koja omogućava slobodno klizanje opni potrbušnice. Kod muškaraca je peritoneum zatvorena šupljina, dok kod žena jajovodi i jajnici ulaze u peritonejsku šupljinu.

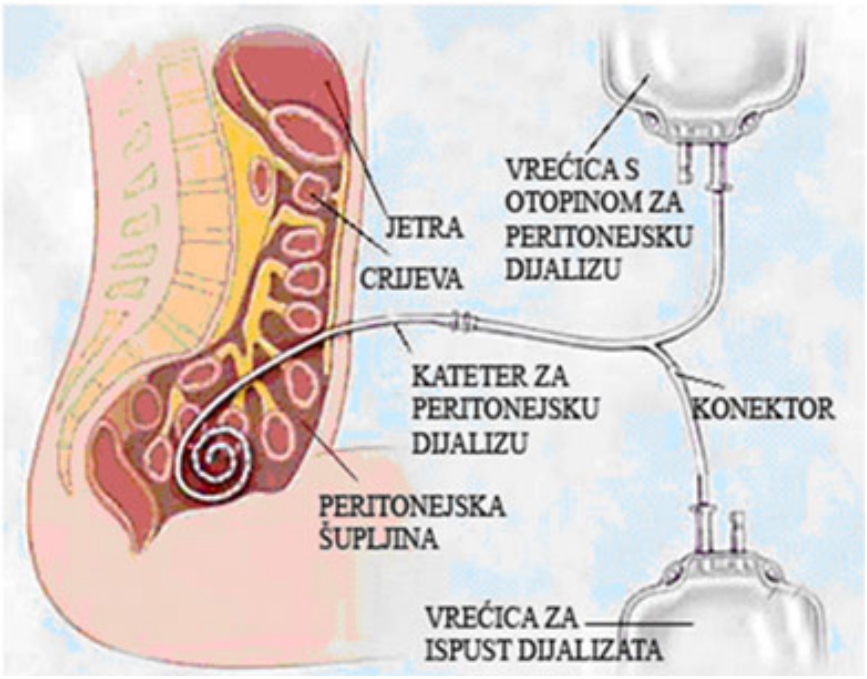
Peritonejska je membrana u kontaktu s bogatom krvnom opskrbom abdominalnih organa. Dijalizat se utače u peritonejsku šupljinu preko katetera, ostavlja se da stoji unaprijed određeno vrijeme i onda se ističe. Taj se proces naziva izmjenom. Dekstroza se koristi kao dijalizat kako bi stvorila osmotski gradijent koji uzrokuje pomak vode u peritonejsku šupljinu. Višak se tekućine odstrani kad se tekućina izdrenira. Elektroliti i uremički toksini odstranjuju se difuzijom iz područja više koncentracije (krvotok) u područje niže koncentracije (peritonejska šupljina). Odstranjivanje se otopine još poboljšava „vučenjem tekućine“ (*solute drag*) kad se koristi hipertoniočni dijalizat koji poboljšava ultrafiltraciju (UF). Na taj su način dodatne otopine male molekularne težine povučene ultrafiltratom konvektivnim transportom.

Tekućine koje se koriste pri peritonejskoj dijalizi trebale bi biti biokompatibilne i sačuvati strukturu te funkciju peritonejske membrane što je dulje moguće. Konvencionalne otopine koriste glukozu kao osmotsku tvar i laktat kao pufersku bazu.

Komercijalno dostupne otopine oponašaju sastav ekstracelularne tjelesne vode, osim kalija, jer su mnogi pacijenti hiperkalemični. Ako je potrebno ispraviti hipokalemiju, može se dodati kalij (2 - 4 mEq/L). Nadomjesci kalija mogu se i oralno prepisati. Dekstroza omogućava osmotski gradijent između plazme i dijalizata. To vodi odstranjivanju tekućina i otopina. Što je dijalizat hipertoničniji (tj. 2,5 - 4,25 % dekstroze), veća je ultrafiltracija. Nakon što je dvije litre otopine odstajalo četiri sata, u prosjeku će se dobiti 200 mL ultrafiltrata s 1,5 % izmjene i prosječno 600 - 1000 mL s izmjenom 4,25 %.

Novije otopine za peritonejsku dijalizu koriste drugačije osmotske tvari za ultrafiltraciju. Ikodekstrin je novija otopina koja se razlikuje od standardnih dijaliznih tekućina jer ne sadrži dekstrozu. Kod standardnih dijalizata za peritonejsku dijalizu glukoza je osmotska tvar. Ikodekstrin je osmotska tvar proizašla iz škroba, napravljena od mješavine glukoznih polimera (poliglukoza). Ova otopina omogućava povećano odstranjivanje tekućine iz krvotoka za vrijeme peritonejske dijalize, kao i smanjenu neto negativnu ultrafiltraciju te povećano odstranjivanje malih otopina. Ikodekstrin je namijenjen upotrebi jednom dnevno kod dugih izmjena u trajanju 8 - 16 sati. Dijalizna se otopina ne bi trebala upotrijebiti za više od jedne izmjene u 24 sata. Ikodekstrin je kontraindiciran kod pacijenata s bolestima povezanim s pohranom glikogena ili kod pacijenata alergičnih na kukuruzni škrob. Najjače je izražena nuspojava upotrebe ikodekstrina kožni osip. Kao dodatne nuspojave mogu se javiti i sterilni peritonitis, hipertenzija, glavobolja, simptomi slični gripi i bolovi u trbuhu.

Peritonejska dijaliza može se izvoditi ručno ili automatski. Manualna tehnika zove se kontinuirana ambulatorna peritonejska dijaliza (CAPD). Kod te tehnike svaki se dan radi četiri ili više izmjena. Svaka izmjena traje otprilike 30 minuta. Pacijent se spoji na sustav cijevi, ispusti tekućinu i stavi novi dijalizat da stoji određeni period, obično 4 - 6 sati. Zadnja izmjena dana ostaje preko noći i onda se izdrenira ujutro. Većina pacijenata prakticira CAPD bez vrećice. Odvoje se sa sistema cijevi na kraju svake izmjene i ostave kratki transfer ili kateter pokriven kapicom. Većina CAPD sustava cijevi ima Y konfiguraciju koja omogućava pacijentu ispiranje bilo kakvih kontaminata koji se mogu uvući za vrijeme spajanja na sustav. Pulsirajuća je vrećica eliminirana s većine sustava i tako je reducirana potencijalna kontaminacija za do 50 %.



Izvor: (74)

Slika 3: Prikaz peritonejske dijalize

Kod automatizirane peritonejske dijalize koriste se isti peritonejski kateter i peritonejski prostor kao kod CAPD. Krv se „čisti“ na isti način. APD je također poznata kao kontinuirana ciklička peritonejska dijaliza (CCPD). Glavna razlika između APD i CAPD je ta što APD koristi stroj programiran za kontrolu količine tekućine koja ulazi i izlazi te koliko se često to događa. Svaki pojedinačni pacijent treba različitu količinu dijalize te se stroj podešava prema individualnim potrebama. U prosjeku je to pet do osam izmjena (ciklusa) po noći. To znači da preko noći prosječno dvije litre uđe i izađe iz peritonejskog prostora (75).

Kako bi povećali incidenciju, PD Blake i sur. (76) predlažu pristup u šest koraka:

1. Identificirati sve potencijalne PD kandidate - to uključuje sve pacijente u posljednjoj fazi bubrežne bolesti (CKD 5) koji se liječe u preddijaliznim nefrološkim ambulantama, ali i pacijente koji do tada nisu praćeni, a trebaju hitno početi s dijalizom
2. Ocjena sposobnosti za PD - uključuje multidisciplinarno mišljenje tima liječnika
3. Ponuditi pacijentu PD (ako je ocijenjen kao kandidat za PD) - to uključuje proces edukacije - grupna predavanja, individualne konzultacije, videomaterijale, prikaz iskustava drugih PD pacijenata i sl.
4. Izbor pacijenta
5. Postavljanje peritonealnog katetera

6. Započinjanje peritonejske dijalize.

1.4.3. Odluka: hemodijaliza ili peritonejska dijaliza?

Transplantacija bubrega najbolje je rješenje u posljednjim fazama bubrežne bolesti. Porastom broja bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću i u nekim područjima s manjkom organa, dijaliza se nameće kao terapija izbora. Postoje dva načina na koje se dijaliza može provesti, a to su hemodijaliza i peritonejska dijaliza. Kako bi se pomoglo nefrolozima i pacijentima u odluci kojom terapijom započeti liječenje, rađena su brojna istraživaja da bi se ustanovio mortalitet u odnosu na modalitet dijalize, a isto tako i istraživanja o kvaliteti života na spomenutim vrstama dijalize.

Postoji stalno pitanje koja vrsta dijalize pospješuje kako kratkoročno, tako i dugoročno preživljenje pacijenata.

Peritonejska dijaliza ima brojne prednosti, uključujući i inicijalnu razinu preživljavanja u usporedbi s hemodijalizom. Tehnika je izvođenja peritonejske dijalize jednostavnija, bolja je očuvanost preostale funkcije bubrega, veće je zadovoljstvo pacijenta i očuvanje vaskularnog pristupa za buduću uporabu (77).

Isto tako, peritonejska dijaliza nosi na godišnjoj razini uštedu od 40 % u usporedbi s troškovima hemodijalize koja se izvodi u bolnicama (7).

Unatoč svemu navedenom, peritonejska je dijaliza na globalnoj razini zastupljena otprilike 11 % (79).

Iako su neka ranija istraživanja pokazivala različite rezultate, a većina da hemodijaliza pokazuje bolji postotak preživljenja nego peritonejska dijaliza (80, 81), nedavnim poboljšanjima u PD terapiji i pogotovo boljoj očuvanosti bubrežne funkcije, istraživanja koja uspoređuju HD i PD pokazala su ili jednakost ili to da peritonejska dijaliza nadilazi inicijalno preživljenje, pogotovo kod nekih podgrupa pacijenata (82, 83).

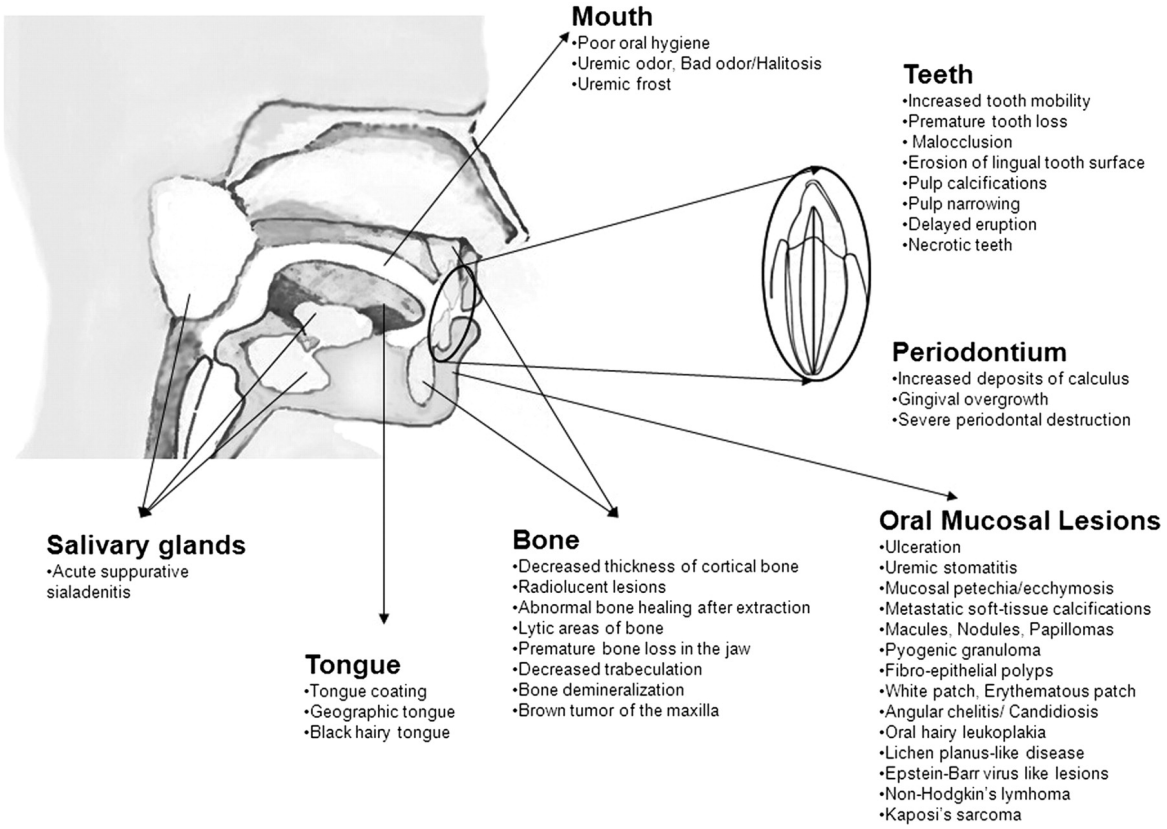
U današnje se vrijeme, kod kroničnih bolesti kao što je kronična bolest bubrega, gdje nije cilj eliminacija bolesti, već prilagodba pacijenata na fizička ograničenja, promjene u stilu života i samo liječenje, kvaliteta života nameće kao mjera za ocjenu terapije (84).

Uz povećanje stope preživljenja pacijenata u posljednjoj fazi bubrežne bolesti, kvaliteta života povezana sa zdravljem (*Health-related quality of life*; kratica HRQOL) postaje sve bitnija u evaluaciji terapije dijalizom (85).

1.5. Orofacijalne manifestacije kronične bubrežne bolesti

Kao posljedica neravnoteže uremičko-metaboličkog, endokrinološkog i imunološkog sustava, kronični bubrežni bolesnici imaju brojne sustavne komplikacije koje mogu pridonijeti slabom oralnom zdravlju (86). Iako ne postoje specifični znakovi u usnoj šupljini koji upućuju na

prisutnost kronične bubrežne bolesti (87), čitav raspon promjena pojavljuje se upravo u usnoj šupljini. Promjene su povezane s kroničnom bubrežnom bolešću ili terapijom za kroničnu bubrežnu bolest (88, 89). Kronična bubrežna bolest utječe na zube, oralnu sluznicu, kost, parodont, žlijezde slinovnice, jezik, usnu šupljinu i temporomandibularni zglob (90).



Izvor: (90)

Slika 4: Sustavne posljedice lošeg oralnog zdravlja kod kroničnih bubrežnih bolesnika

Nekoliko istraživanja pokazalo je više postotke oralne patologije kod dijaliziranih pacijenata (91, 92, 93) s jednim ili više oralnih simptoma kao što su kserostomija, promjene okusa, uremički zadah, obloženost jezika, upala sluznica, petehije/ekhimoze, oralne ulceracije ili hipoplazija cakline.

Kserostomija ili suhoća usta može prethoditi karijesu i upali gingive te tako doprinijeti poteškoćama u govoru, retenciji proteza, žvakanju, disfagiji, bolnim ustima, gubitku okusa i infekciji (94). Kronični bubrežni bolesnici također su skloni retrogradnom parotitisu za koji se vjeruje da je rezultat kombinacije direktnog upliva žlijezda, kemijske upale, nuspojave lijekova, dehidracije i disanja na usta (95). Pacijenti s bubrežnim zatajenjem često se žale na zadah po amonijaku, vjerojatno zbog visokog udjela uree u slini i posljedičnog rastavljanja na amonijak. Primijećeno je pojačano stvaranje kamenca, najvjerojatnije kao posljedica visokih

razina salivarne uree i fosfata. Zanimljivo je da antibakterijski učinak uree može također biti odgovoran za nižu pojavnost karijesa u HD pacijenata (96, 97).

Čitav raspon oralnih mukoznih lezija kao što su bijele i eritematozne mrlje i/ili ulceracije, bolest nalik Lichen planusu, oralna dlakava leukoplakija, histopatološki slične lezije kao Epstein-Barr virus, makule, noduli i non-Hodgkin limfomi i/ili Kaposijev sarkom, opisan je u pacijenata na dijalizi i transplantiranih pacijenata sekundarno imunosupresiji povezanoj s lijekovima ili pridodanim lijekom (92). Prevalencija hiperplazija induciranih ciklosporinom u bubrežno transplantiranih pacijenata varira od 22 - 35 % u raznim izvještajima i učestalija je u pacijenata s povećanom dozom ciklosporina, kod onih s povećanim nakupljanjem plaka i upalom gingive te u mlađih pacijenata (98).

Iako rijedak, uremijski je stomatitis drugi klinički nalaz kod uznapredovale uremije. Sastoji se od eritematozno-kašastih (eritemopultaceoznih) ulcerativnih, hemoragičnih i hiperkeratotičnih oblika (99). Prva dva oblika mogu se pojaviti kao bolne prednje mukozne lezije na ventralnoj strani jezika i obično cijele spontano nakon liječenja uremije (100). Hemoragični i hiperkeratotični oblici mogu se javiti zbog krvareće dijateze i dugotrajne uremije (99). Intraoralni oblik „uremičkog inja“, koji se može primijetiti kod neliječene uremije, rezultat je preostalih kristala uree ostalih na epitelnoj površini nakon isparavanja sline. Erozije denticije mogu se javiti zbog regurgitacije koja je rezultat mučnina (101). Manifestacije renalne osteodistrofije mandibule, maksile i oralne šupljine uključuju demineralizaciju, smanjenu trabekulaciju, gubitak *lamine dure*, radiolucentne lezije gigantskih stanica, makroglosiju, metastatske mekotkivne kalcifikacije, pomičnost zuba, malokluziju, caklinsku hipoplaziju i pulpne kamence (102, 103).

1.5.1. Gingivitis i parodontitis kao izvor upale

Gingivitis (definiran kao upala gingive) i parodontitis (upala gingive i potpornih tkiva zuba) uobičajene su manifestacije lošeg oralnog zdravlja. Parodontitis predstavlja potencijalni izvor upale. Za vrijeme stvaranja parodontnih džepova koloniziranih gram-negativnim anaerobnim bakterijama, infiltrat upalnih stanica regrutiran je u leziju koja izlučuje protuupalne medijatore (98, 104). Gingivitis i parodontitis češći su kod pacijenata u posljednjem stadiju bubrežne bolesti (105). Gingivna hiperplazija relativno je uobičajena parodontna komplikacija kod renalnih transplantiranih pacijenata koja se pripisuje dozi ciklosporina i prisutnosti dentalnog plaka, što pridonosi gingivnoj upali (106). Prevalencija parodontitisa varira među istraživanjima: 30 % prevalencija parodontitisa kod odraslih definirano je dubinom džepova preko 4 mm na 3 - 4 zuba u SAD-u (107) i 13 % subjekata s uznapredovalim parodontitisom u normalne švedske populacije (108). Ova divergencija u prevalenciji ovisi o metodologijskim,

etiološkim, dobnim, rasnim, etničkim, socioekonomskim, kulturološkim i faktorima povezanim s navikama koji mogu biti specifični za pojedinu zemlju. Iako je španjolsko istraživanje pokazalo značajno više indekse plaka i kamenca te niže izlučivanje sline u HD pacijenata u usporedbi sa zdravim kontrolama (93), izvještaj iz Nizozemske (109) opisuje usporedive razine za većinu dentalnih aspekata. Nesumnjivo su potrebna unakrsna kulturološka istraživanja za ovo zapostavljeno dentalno pitanje u pacijenata sa zadnjim stupnjem renalne bolesti.

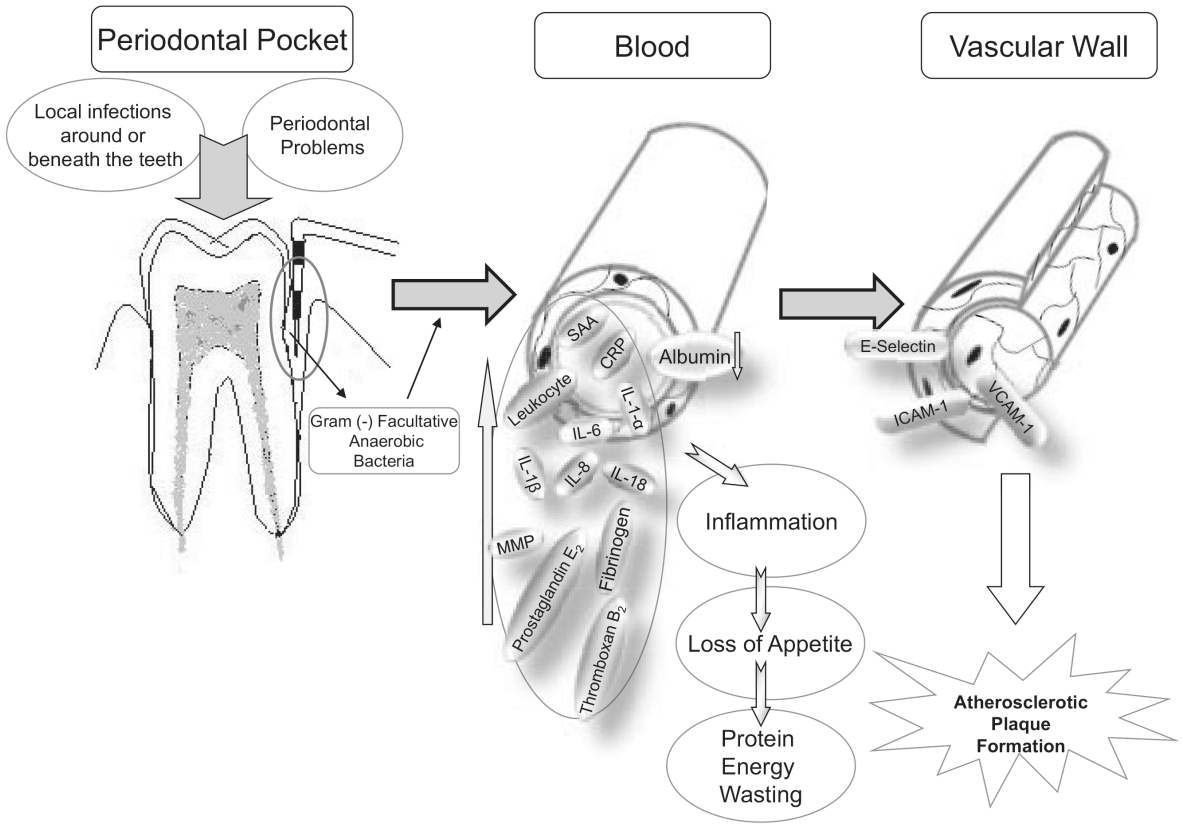
Uzroci povećane uznapredovalosti parodontitisa nisu posve razjašnjeni, ali pretpostavlja se da sustavna antikoagulacija može predisponirati gingivnom krvarenju pacijenata na hemodijalizi i olakšati bakterijsku kolonizaciju (110). Istovremeno, oralne barijere mogu oslabjeti zbog narušenog hormonalnog odgovora (104). Čini se da je početak terapije dijalizom praćen velikim promjenama u oralnim uvjetima. Prema nekim istraživanjima, parodontna bolest napreduje redom u preddijaliziranih, zatim onih na peritonejskoj dijalizi i hemodijaliziranih pacijenata (104, 110). Nažalost, jako malo istraživanja uspoređuje prevalenciju ovih simptoma između pacijenata na hemodijalizi i onih na peritonejskoj dijalizi (90). Postoje i istraživanja koja sugeriraju da je parodontitis manje uznapredovao kod pacijenata na peritonejskoj dijalizi i umjeren kod preddijaliziranih pacijenata s kroničnom bolešću bubrega u usporedbi s pacijentima na hemodijalizi (110).

Transplantirani pacijenti imaju manje izraženu halitozu u usporedbi s hemodijaliziranim, pacijentima na peritonejskoj dijalizi i preddijaliziranim pacijentima, što vodi do hipoteze da specifični uremički toksini mogu determinirati halitozu u populaciji s kroničnom bolešću bubrega (86). Nadalje, renalna transplantacija također pojačava protok sline i smanjuje simptome kserostomije i žeđi (111).

Nekoliko je mogućih razloga lošeg oralnog zdravlja kod uremije, povezanih s imunološkom disfunkcijom, uključujući defekte funkcije limfocita i monocita (98). Promijenjena stanična imunost uz malnutriciju doprinosi imunodeficijentnom stanju kod uremije. Uremični pacijenti skloni su bakterijskim infekcijama zbog neuhranjenosti koja vodi do smanjene mogućnosti u proizvodnji antitijela (97). Dokaz je toga povećana upala gingive koja napreduje zajedno s trajanjem dijalize (105) iako se ta tvrdnja nije dokazala u nekim istraživanjima (112). Budući da postoji povezanost u općoj populaciji između parodontitisa i dijabetesa (113), a isto tako i povećana prevalencija dijabetesa kod pacijenata u posljednjoj fazi bubrežne bolesti, dijabetes također može doprinijeti prekomjernoj manifestaciji parodontitisa (98). Psihološki faktori i simptomi depresije mogu smanjiti prioritet održavanja dobrog oralnog zdravlja kod populacije s bubrežnim zatajenjem (89, 90, 98). Konačno, sekundarni hiperparatireoidizam može biti

mogući rizični čimbenik za razvoj parodontne bolesti kod pacijenata u posljednoj fazi bubrežne bolesti, ali to nije potvrđeno kod eksploratornih analiza (114).

Predložen je način kako parodontitis može djelovati kao mogući uzrok lokalne i sustavne upale u kroničnih bubrežnih bolesnika:



Izvor: (90)

Slika 5: Hipotetski model kako parodontitis može djelovati kao potencijalni uzrok lokalne i sustavne upale kod kroničnih bubrežnih bolesnika

Najmanje dva istraživanja podržavaju hipotezu da parodontitis može doprinijeti sustavnom upalnom opterećenju kod populacije u posljednoj fazi bubrežne bolesti (105, 115). Slab oralno-zdravstveni status nađen je kod 80 % od 253 pacijenta s parodontnom bolešću i bio je povezan s visokim CRP-om te niskim razinama serumskih albumina u univarijantnoj analizi, ali ne kod multivarijantne (105). Na temelju ovih nalaza važno je pratiti i održavati oralno-zdravstveni status pacijenata na dijalizi, kao i kod pacijenata koji su potencijalni kandidiati za transplantaciju. Kad se pacijent razmatra za bubrežnu transplantaciju, osiguranje zdrave denticije postaje važno zbog upotrebe imunosupresivnih lijekova koji nadalje mogu predisponirati oralnoj i mogućoj diseminiranoj infekciji (89).

Iako brojna istraživanja sugeriraju da oralno-higijenski status pacijenata kod bubrežnih bolesnika u posljednoj fazi može biti gori nego u općoj populaciji, samo mali broj procjenjuje učestalost četkanja, međuzubnog čišćenja i posjeta stomatologu ovih pacijenata. Jednom dnevno ili više četka se kod 79 % pacijenata, manje od jednom dnevno kod 14 % pacijenata i nikad kod 7 % pacijenata (89). Zadnji posjet stomatologu prije manje od jedne godine, prije jedne do dvije godine, dvije do pet godina i više od 5 godina u 37 %, 20 %, 7 % i 35 % kod ozubljenih pacijenata na dijalizi. Drugo istraživanje izvještava o učestalosti četkanja kao dva puta dnevno, jednom dnevno, neredovito i nikad kod 14 %, 29 %, 40 % i 17 % pacijenata (116).

U istraživanju koje uključuje 86 % ozubljenih pacijenata, serum je analiziran na razini IgG antitijela na 6 parodontnih patogena. Razine IgG antitijela na *Porphyromonas gingivalis* bile su povećane kod pacijenata sa sustavnom upalom (115) navodeći autore da predlože takva antitijela kao serumski marker destruktivne parodontne bolesti. Povišenje salivarnog makrofag upalnog proteina 1α, kemokina koji regrutira progenitore osteoklasta, predloženo je kao biomarker ranih događaja u upalno-induciranom gubitku kosti koje prethodi radiografskom dokazu kod ljudi koji imaju *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, oralni komenzal koji može uzrokovati uznapredovale infekcije parodonta (117).

1.5.2. Parodontitis kao čimbenik koji pridonosi infektivnim bolestima

Parodontitis predstavlja potencijalni izvor epizoda bakterijemije, posebno kod imunokompromitiranih pacijenata. To ne mora iznenađivati s obzirom na to da sveukupna veličina parodontnih lezija može sezati od 1500 - 2000 mm2 (118) i da broj bakterija može prelaziti 1x10 na osmu u jednom parodontnom džepu (119). Iako se bakterijemija može pojaviti skoro nakon svakog tipa dentalne manipulacije, uključujući i četkanje te čišćenje koncem, ove su epizode obično prolazne i bez posljedica kod zdravih pojedinaca. Nasuprot tome, bakterijemija kod pacijenata s dentalnim karijesom i parodontnom bolešću kontinuirana

je i povećava rizik hematogene diseminacije dentalne infekcije (120). Bakterije mogu adherirati na oštećene srčane zaliske i uzrokovati endokarditis te se zato preporučuju profilaktički antibiotici kod pacijenata s bolešću srčanih zalistaka (120). Moguće je da imunološka disfunkcija kod uremije može znantno povećati rizik za takve sustavne posljedice parodontitisa i drugih oralnih patoloških stanja jer ne možemo u cijelosti objasniti zašto ti pacijenti boluju od tako visokog postotka upale, infekcije i kardiovaskularne bolesti.

Bakterije iz oralnih biofilmova mogu se aspirirati u respiratorni trakt i mogu uzrokovati inicijaciju te progresiju sustavnih infektivnih stanja, kao npr. pneumoniju u visoko rizičnih pacijenata (121). Jedno švedsko istraživanje pokazuje da 32 % pacijenata u posljednjoj fazi bubrežne bolesti i 11 % zdravih kontrola imaju hife gljivica nađene mikroskopom kad se gledaju bukalni razmazi (122). Klinički znakovi, uključujući oralne lezije povezane s gljivičnom infekcijom, membranozna kandidijaza, eritematozni oralni stomatitis i angularni heilitis nađeni su u 15 % tih pacijenata, ali ne i u kontrolnoj skupini. Pacijenti i kontrole koji su doživjeli suhoću usta vjerojatno imaju hife gljiva. Gljivična kolonizacija oralnih mukoznih membrana može zato potencijalno imati posljedice poput sepse.

1.5.3. Parodontitis kao čimbenik koji pridonosi aterosklerotskim komplikacijama

Kao odgovor na infektivni i upalni triger pojavljuju se nespecifični urođeni i specifičniji stečeni imunološki odgovor (123). Urođeni imuni sustav omogućava trenutačnu zaštitu protiv infekcije i upale regrutacijom imunih stanica, aktivacijom sustava komplemenata, identifikacijom i odstranjivanjem stranih tvari te aktivacijom adaptivnog imunog sustava (124). Međutim, kod upalnih bolesti odgovor postaje kroničan, a kronične se bolesti mogu razviti zbog ponavljanih neprovjerenih i loše prilagođenih upalnih odgovora tijekom godina (123). Najranije promjene kod ateroskleroze pojavljuju se u endotelu vodeći do akumulacije monocita i T-stanica, migracije polimorfonuklearnih leukocita u intimu, diferencijaciju i proliferaciju monocita te, napokon, razvoj fibroznog poklopca. Da bi se utvrdila uloga kronične bakterijske infekcije kao faktora rizika za aterosklerotske komplikacije, veza između lošeg oralnog zdravlja i akutnog infarkta miokarda ispitivana je u dvama odvojenim istraživanjima na 100 pacijenata s akutnim infarktom miokarda i 102 kontrole (125). Dentalno je zdravlje značajno gore kod pacijenata s akutnim infarktom miokarda nego kod kontrola, a i veza ostaje valjana nakon prilagodbe za godine, socijalnu klasu, pušenje, koncentracije serumskih lipida i prisutnost dijabetesa (125).

Loša oralna higijena povezana je s incidencijom koronarne bolesti srca i kod muškaraca mlađih od 50 godina (116). Parodontna je bolest faktor rizika za koronarnu bolest srca (126).

S obzirom na to da su parodontna bolest i loša oralna higijena povezani s ukupnim mortalitetom, procjena dentalnog zdravlja može biti vrijedna kao najvažniji indikator osobne higijene (126).

Pacijenti s parodontitisom pokazuju dislipidemiju i povećanu serumsku glukozu u usporedbi s kontrolama. To može ukazivati na moguću vezu među parodontitisom, sustavnom upalom i dismetaboličkim stanjem kod zdravih pojedinaca (127).

Kod parodontitisa visoki rast gram-negativnih bakterija može uzrokovati endotoksemiju i sustavnu upalu vodeći kardiovaskularnim bolestima (128).

Parodontna bolest može predstavljati faktor rizika za aterosklerozu i tromboemboličke događaje (129).

Parodontna terapija može smanjiti rizik koronarne bolesti srca i tako postati jedna od preventivnih strategija (130).

1.5.4. Loše oralno zdravlje kao čimbenik doprinosa proteinsko-energetskoj malnutriciji

Oralne bolesti doprinose povećanoj incidenciji proteinsko-energetske malnutricije kod kroničnih bubrežnih bolesnika (131). Loše oralno zdravlje može voditi upali i proteinsko-energetskoj malnutriciji kod ovih bolesnika. Istovremeno, brojni su putevi povezani s nakupljanjem proinflamatornih citokina s različitim aspektima proteinsko-energetske malnutricije, uključujući anoreksiju, gubitak mišića, niske razine anaboličkih hormona, povećano trošenje energije i rezistenciju na inzulin (132, 133).

Suhoća ili loš okus u ustima mogu voditi anoreksiji i nutritivnoj deficijenciji (134). U općoj populaciji broj zuba nije bitan samo za mastikatornu funkciju. Za nutritivni je status posebno važno imati premolare i molare koji pomažu okluziji. Bezubost vodi neadekvatnom unosu hrane. Povećan postotak parodontitisa i karijesa kod kroničnih bubrežnih bolesnika vodi do gubitka zuba, a to može rezultirati poteškoćama pri žvakanju (135).

Veća je prevalencija nekarijesnog gubitka tkiva kod kroničnih bubrežnih bolesnika nego u općoj populaciji (101). Prema nekim autorima, to se događa kao posljedica sekundarnog hiperparatireoidizma, što vodi do velike resorpcije alveolarne kosti (136). Ti nalazi nisu potvrđeni u novijim istraživanjima (114). Uznapredovali hiperparatireoidizam mijenja veličinu i oblik kosti čeljusti koja se ne vraća na normalne dimenzije, čak ni nakon paratireoidektomije (137). Veza između uznapredovalosti stvaranja kamenca i renalne disfunkcije može biti dodatna manifestacija poremećene kalcij-fosforne homeostaze kod pedijatrijskih kroničnih bubrežnih bolesnika (preddijalizni stupanj, onih na dijalizi i transplantiranih) u odnosu na zdrave kontrole (138). Najveća količina kamenca i salivarne uree nađena je kod djece na dijalizi. Ti pacijenti imaju najviše razine pH oralne mukoze,

najvjerojatnije zbog visokog dotoka uree iz sekrecije žlijezda slinovnica, a koja nakon bakterijske hidrolize vodi do otpuštanja amonijaka i povećanja pH u dentalnom plaku. To vodi do daljnjeg taloženja kalcija i fosfora (138). Retencija uree može omogućiti alkalizaciju dentalnog plaka i može doprinijeti većem stvaranju kamenca kod pacijenata na dijalizi. Osim toga, najniže salivarne koncentracije magnezija nađene su kod pacijenata na dijalizi. Budući da magnezij može smanjiti proces kalcifikacije, to dodatno objašnjava povećano stvaranje kamenca kod pacijenata na dijalizi. Isto je istraživanje pokazalo da je oksalat, koji je zadržan u uremiji, značajna komponenta zubnog kamenca pacijenata na dijalizi (138).

Kod pacijenata na hemodijalizi i peritonejskoj dijalizi dokazana je povezanost uznapredovalog parodontitisa i lošeg dentalnog statusa s niskim razinama serumskog albumina i proteinsko-energetskom malnutricijom (104, 139). Još jedno istraživanje opisuje znakove lošeg oralnog statusa kod 80 % pacijenata na hemodijalizi koji su često imali uznapredovali parodontitis povezan i sa slabim nutricijskim statusom te sustavnom upalom (105).

Pojedini lijekovi kao što su antidepresivi, antipsihotici, antiemetici i antihistaminici mogu smanjiti protok sline stvarajući kserostomiju. Rizik od kserostomije raste s brojem lijekova i povećanjem dobi pacijenata (140). Slina vrši lubrikaciju te štiti meka i tvrda tkiva, pomaže omekšavanju hrane te olakšava gutanje, a upravo zato smanjeni protok sline vjerojatno doprinosi žeđi i problemima s gutanjem. To naposljetku može utjecati na prezasićenost rastezanjem vode u crijevima i smanjeni unos nutrijenata kod kroničnih bubrežnih bolesnika (141).

Nakon transplatacije bubrega oralna se suhoća smanjuje, a protok sline raste (111).

Velik broj pacijenata (otprilike 30 %) s uznapredovalim kroničnim zatajenjem bubrega ima promijenjen ili metalni okus u ustima, što je povezano s metaboličkim promjenama, lijekovima, smanjenim brojem okusnih pupoljaka te promjenama u protoku i sastavu sline (111, 142). Promjena okusa može modificirati pacijentovu percepciju hrane i utjecati na izbor. Uznapredovalost proteinsko-energetske malnutricije kod pacijenata u posljednjoj fazi bubrežne bolesti može biti pogoršana problemima temporomandibularnog zgloba, što je relativno uobičajeno kod pacijenata na dijalizi, a vjerojatno je posljedica renalne osteodistrofije (111). To vodi do zaključka da su nužni intervencijski programi koji uključuju preglede oralne šupljine i edukaciju o oralnoj higijeni jer to vodi poboljšanju nutritivnog statusa pacijenata (143).

1.5.5. Uloga prevencije i dentalnog liječenja kroničnih bubrežnih bolesnika

Loše oralno zdravlje povezano je s proteinsko-energetskom malnutricijom i upalom kod kroničnih bubrežnih bolesnika (104, 105, 139, 143). Umjereni do uznapredovali parodontitis predispozicija je za pet puta veći moratlitet uzrokovan kardiovaskularnim bolestima (144).

Veća prevalencija kamenca kod kroničnih bubrežnih bolesnika može upućivati na nedovoljnu brigu o oralnoj higijeni (145). Četkanje zuba, čišćenje koncem i ispiranje vodicama za usta može reducirati pojavnost gingivitisa (146). Mjere oralne higijene, mehanički debridement i/ili operacije parodontnoga tkiva mogu uspješno prevenirati inicijaciju i progresiju parodontnih bolesti (147). Prevencija i liječenje trebaju biti usmjereni kontroli dentalnog plaka i drugih čimbenika rizika, zaustavljanju progresije bolesti i obnovi izgubljene potpore zuba uz korekciju i/ili zamjenu protetskih radova (146). Pacijente treba ohrabriti na prestanak pušenja.

Savjeti za redukciju kserostomije mogu uključivati izbjegavanje disanja na usta, upotrebu ovlaživača usne šupljine, izbjegavanje cigareta, kofeina, alkohola i vodica za ispiranje usta koje sadrže alkohol, upotrebu žvakaćih guma bez šećera za stimulaciju protoka sline, upotrebu supstituta sline te, u dogovoru s nefrologom, eventualnu modifikaciju doza ili promjenu lijekova koji uzrokuju kserostomiju (140, 148).

Pacijenti u posljednoj fazi bubrežne bolesti imaju komplicirano medicinsko stanje s kojim stomatolog mora biti upoznat. Moguće su potreba za antibiotskom profilaksom, lokalna anestezija sa smanjenim udjelom epinefrina, posebno kod pacijenata s hipertenzijom te suzdržavanje od antikoagulanata pri stomatološkim zahvatima (89).

Pažljivo praćenje stomatološkog stanja vrlo je važno kod pacijenata na dijalizi, uključujući svjesnost o pacijentovom virusnom statusu prije instrumentacije (90).

Održavanje zdrave i funkcionalne denticije kod kroničnih bubrežnih bolesnika ima dodatnu komplementarnu ulogu koja vjerojatno prelazi svoje prednosti kod opće populacije. Loše oralno zdravlje treba vidjeti kao alarm u vrlo ranim fazama kronične bubrežne bolesti, zatim kod pacijenata na dijalizi i transplantiranih pacijenata. Nezadovoljavajuća oralna higijena i smanjena svjesnost o važnosti oralnog zdravlja zahtijevaju zajednički trud stomatologa i nefrologa (90).

1.7 Utvrđivanje parodontnoga statusa u kliničkim istraživanjima sustavnih bolesti

Parodontitis je kronična multifaktorska upalna bolest povezana s disbiotičkim biofilmom te je karakteriziran progresivnom destrukcijom potpornog aparata zuba. Njegove glavne značajke uključuju gubitak potpornog parodontnoga tkiva koji se očituje kliničkim gubitkom pričvrstka

(CAL, od engl. *clinical attachment loss*) i radiološki utvrđenim gubitkom alveolarne kosti, zatim prisutnošću parodontnih džepova i krvarenjem gingive. Parodontitis je velik problem javnog zdravstva zbog velike prevalencije, kao i zbog činjenice da može dovesti do gubitka zuba i invaliditeta, negativno utjecati na žvakanje i estetiku, biti izvorom društvene nejednakosti i narušavati kvalitetu života. Parodontitis je jedan od vodećih uzroka bezubosti i žvačne disfunkcije, što rezultira značajnim troškovima stomatološke skrbi te negativno utječe na opće zdravlje (149).

Uznapredovalost parodontne bolesti možemo ocijeniti mjerenjem kliničkog gubitka pričvrstka (*clinical attachment loss*: CAL), dubinom parodontnih džepova (*probing pocket depth*: PPD), krvarenjem na sondiranje (*bleeding on probing*: BOP) i radiografskom procjenom gubitka kosti.
Ove su vrijednosti specifične za svaki pojedini zub i kod takvih mjerenja ne postoji kumulativna vrijednost u smislu ocjene ukupnog upalnog statusa parodonta.

1.6.1. Površina parodonta zahvaćena upalom: PISA

Prema biološkom modelu, vjerojatno je da je parodontitis faktor rizika za druge bolesti zato što uzrokuje upalni teret izazivajući bakterijemiju, sustavne upalne odgovore i unakrsnu reaktivnost koja vodi do autoimunih reakcija (150).
Taj upalni teret uzrokuje oštećenja daleko od usne šupljine. Prema tome, što je veća količina upaljenog tkiva, veće su šanse da će parodontitis uzrokovati bakterijemiju, sustavne upalne odgovore ili unakrsnu reaktivnost. Zato bilo koja klasifikacija parodontitisa kao faktora rizika za druge bolesti mora kvantificirati količinu upalnog parodontnoga tkiva kako bi se kvantificiralo upalno opterećenje.
Neka istraživanja, koja povezuju parodontitis s drugim bolestima, kvantificiraju parodontitis kao kontinuiranu varijablu, tj. upotrebom srednje dubine džepova (PPD) ili srednji CAL (razina pričvrstka) (151, 152).
Iako su to kontinuirane varijable, to ne znači nužno da označavaju količinu upalnog parodontnoga tkiva. Dakle, nijedna klasifikacija koju trenutačno rabimo ne izražava parodontitis kao kontinuiranu varijablu koja je mjera količine upaljenog parodontnoga tkiva. Te klasifikacije ne mogu kvantificirati upalni teret koji parodontitis predstavlja.
U uporabi je velik broj klasifikacija. Tako je, primjerice, kod istraživanja parodontitisa kao faktora rizika za porođajnu težinu nedonoščadi u uporabi čak 13 različitih klasifikacija (153).
Mjera koja kvantificira totalnu površinu gubitka pričvrstka je ALSA (*attachment loss surface area*) (154).

ALSA kvantificira površinu korijena koja je eksponirana zbog gubitka pričvrstka, ali ne može biti korištena za kvantificiranje količine upalnog parodontnoga tkiva.
ALSA ne kvantificira PESA (površinu epitela parodonta) jer se koriste CAL mjere umjesto PPD. Da bi se izračunale PESA i RSA (površina recesije), moraju se oduzeti od ALSA. ALSA = PESA + RSA.
Za izračun PESA postoje tri aritmetičke mogućnosti, ovisno o lokaciji ruba gingive (LGM):

1. Ako je rub gingive ispod CEJ (caklinsko-cementnog spojišta), onda je RSA veća od 0. Tada je PPD manja od ALSA, a to znači da je PESA manja od ALSA. U tom je slučaju PESA = ALSA – RSA.
2. Ako je rub gingive točno na caklinsko-cementnom spojištu, onda je PPD jednaka CAL i RSA je 0. Dakle, PESA = ALSA.
3. Ako je rub gingive iznad caklinsko-cementnog spojišta, tada je PPD veća od CAL, PESA je veća od ALSA. Ako tu koristimo CAL, podcijenit ćemo PESA. Izračun je PESA tu moguć samo ako se koristi PPD umjesto CAL, odnosno unosom PPD kao CAL u formulu, pretvarajući linearnu mjeru u površinu. To će još uvijek voditi do podcjenjivanja PESA.
4. PESA točno kvantificira površinu epitela džepa ako je rub gingive na ili ispod caklinsko-cementnog spojišta. PESA još uvijek ne kvantificira površinu epitela džepa zahvaćenog upalom. Naposljetku, PESA također uključuje zdravi epitel džepova koji sadrži relativno malo upalnih stanica i može predstavljati učinkovitu barijeru protiv bakterija koje pokušavaju ući u cirkulaciju, tako da dio PESA, koji se sastoji od zdravog epitela, ne može doprinijeti upalnom opterećenju.
5. Upalni dio PESA teoretski predstavlja upalno optećenje. Da bi se izračunao upaljeni dio površine epitela, Nesse i sur. 2008. predlažu izračun dijela PESA koji je pogođen krvarenjem na sondiranje (BOP).

BOP predstavlja smanjenu gustoću kolagena, povećanu gustoću krvnih žila, fragilnost i redukciju debljine epitela te integriteta epitela (155). Tanki, fragilni ili čak nekontinuirani epitel džepa može poslužiti kao ulaz za oralne bakterije u sustavnu cirkulaciju. Nadalje, BOP je karakteriziran gustom infiltracijom upalnih stanica (156). Te upalne stanice mogu imati ključnu ulogu u izazivanju sustavnog upalnog odgovora ili unakrsne preosjetljivosti. Dakle, krvareća površina PISA (upalom zahvaćena površina parodonta) može se smatrati glavnim prinosnikom bilo kojem sustavnom upalnom optećenju koje predstavlja parodontitis. Zato je predložena PISA kao klasifikacija parodontitisa, a koja kvantificira količinu upalnog parodontnoga tkiva i kao takva kvantificira sustavni upalni odgovor (157).

PISA može iznositi od 28,6 mm² kod zdravih pojedinaca do 3899 mm² kod pacijenata s uznapredovalim generaliziranim parodontitisom. Obrasci za izračun dostupni su besplatno na www.parsprototo.info. PISA pokazuje površinu krvarećeg epitela u mm².

1.6.1.1. PISA i parodontitis

Istraživanja provedena na različitim populacijama pokazala su konzistentan rast PISA-e kod progresije parodontne bolesti (158, 159, 160).

Leira i sur. (1159) navode vrijednosti od 934,71 mm² - 3274,96 mm² kod vrlo uznapredovalog parodontitisa, 521,58 mm² - 790,30 mm² u grupi srednje uznapredovalog i 110,16 mm² - 447,01 mm² u grupi početnog (blagog) parodontitisa. U grupi pacijenata bez parodontitisa izmjerene su vrijednosti od 10,22 mm² - 62,78 mm². Uznapredovalost parodontitisa vrednovana je prema smjernicama Američkog društva za parodontologiju.

Tablica 3: Definicije slučajeva parodontitisa za istraživanja stanovništva (CDC-AAP definicije)

Slučaj	Definicija
Bez parodontitisa	Nema dokaza početnog, srednje uznapredovalog ili uznapredovalog parodontitisa
Početni parodontitis	≥2 interproksimalna mjesta s AL ≥3 mm i ≥2 interproksimalnih mjesta s PD ≥4 mm (ne na istom mjestu) ili jedno mjesto s PD ≥5 mm
Srednje uznapredovali paro-dontitis	≥2 interproksimalna mjesta s AL ≥4 mm (ne na istom mjestu) ili ≥2 interproksimalna mjesta s PD ≥5 mm (ne na istom mjestu)
Uznapredovali parodontitis	≥2 interproksimalna mjesta s AL ≥6 mm (ne na istom mjestu) i ≥1 interproksimalna mjesta s PD ≥5 mm

Izvor: (161)

Dokazana je i pozitivna korelacija PISA-e s BOP i plak indeksom (PI) te OHI (oralno-higijenski indeks) (158). Isti autori navode i smanjenje PISA vrijednosti kod pušača cigareta i osoba koje žvaču duhan u odnosu na nepušače. PISA vrijednosti kod tih pacijenata rastu s povećanjem plak indeksa i količinom popušenih cigareta.

1.6.1.2. PISA i sustavne bolesti

Povećane PISA vrijednosti nađene su kod dijabetičara u odnosu na pacijente bez dijabetesa (316 mm² naspram 273 mm²). Utvrđena je i pozitivna povezanost razina HbA1c razina i PISA-e koja pokazuje uzročnu povezanosti dijabetesa tipa II i parodontitisa (162). PISA su vrijednosti povećane i kod pacijenata s hipertenzijom u odnosu na zdrave kontrole (318 mm² u odnosu na 273 mm²) (160). Kod pacijenata s koronarnom arterijskom bolešću nađena je pozitivna korelacija PISA-e i serumskog amiloida te pentraksina (163). Neka istraživanja pronašla su povezanost PISA-e i gubitka kognitivnih sposobnosti/demencije (164, 165).

1.6.1.3. Nedostatci PISA-e

Iako se smatra da je PISA najbolji instrument za izračun količine upaljenog parodontnoga tkiva, zbog nekoliko razloga PISA možda nije precizna za kvantificiranje količine upalnog tkiva.

1. CAL, recesije i BOP koje mjerimo za izračun PISA-e uvijek uključuju greške u mjerenju povezane s istraživačem, instrumentom, zubima.
2. Formule koje transformiraju CAL i recesije u površinu korijena koriste srednje vrijednosti populacije površine korijena i duljine korijena. Individualne razlike u površini parodonta i duljini korijena nisu uzete u obzir.
3. PISA kvantificira količinu upalnog parodontnoga tkiva u dvije dimenzije, dok je parodontitis trodimenzionalni upalni proces, tj. ekstendira na vezivno tkivo oko korijena. Zbog navedenih razloga PISA ne može precizno kvantificirati količinu upalnog tkiva. Ipak, PISA najvjerojatnije kvantificira količinu upalnog parodontnoga tkiva za svakog pojedinca preciznije nego bilo koja klasifikacija koja se do sada koristila.

2. HIPOTEZE I CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Svrha je istraživanja bila utvrditi eventualne razlike u parodontnom statusu između bolesnika na hemodijalizi i peritonejskoj dijalizi.

Ciljevi istraživanja

Specifični ciljevi bili su između pacijenata na hemodijalizi i peritonejskoj dijalizi:

1) usporediti razlike u parodontnom statusu
2) usporediti glavne laboratorijske parametre
3) analizirati povezanost laboratorijskih parametara s parodontnim indeksima
4) utvrditi i usporediti oralno-higijenske navike, pušenje i konzumaciju alkohola
5) odrediti i usporediti potrebu za specijalističkim parodontološkim liječenjem.

Hipoteze

1. Glavna hipoteza istraživanja bila je da pacijenti na peritonejskoj dijalizi imaju bolji parodontni status od pacijenata na hemodijalizi.

2. Druga hipoteza bila je da, s duljinom trajanja dijalize, dolazi do pogoršanja parodontnoga statusa.

3. ISPITANICI I POSTUPCI

3.1. Ispitanici

Istraživanje je provedeno na 89 konsekutivnih pacijenta koji su u posljednjoj fazi (5. stupanj) bubrežne bolesti i liječe se hemodijalizom, odnosno peritonejskom dijalizom.

Istraživanje je provedeno na Zavodu za nefrologiju i dijalizu Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice u Zagrebu.

Ispitivane skupine liječene su hemodijalizom ili peritonejskom dijalizom.

Kriteriji za uključivanje u istraživanje bili su sljedeći: pacijenti stariji od 18 godina, u posljednjoj fazi bubrežne bolesti, liječeni hemodijalizom ili peritonejskom dijalizom.

Kriteriji za isključivanje iz istraživanja bili su sljedeći: mlađi od 18 godina, trudnoća, parodontološka obrada u posljednjih 6 mjeseci, uzimanje sustavnih antibiotika u prethodnih mjesec dana.

Dobiveno je dopuštenje Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice te Etičkog povjerenstva Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Svi bolesnici svoju su privolu za sudjelovanje potvrdili potpisivanjem informiranog pristanka.

Istraživanje je provedeno u skladu s etičkim principima Helsinške deklaracije (166) te je registrirano u međunarodnom registru:

ISRCTN17887630 https://doi.org/10.1186/ISRCTN17887630 pod nazivom:

„*A clinical study to investigate gum infection in patients on kidney dialysis*“.

3.2. Postupci

Pacijenti na hemodijalizi pregledani su parodontološki prije početka hemodijalize u zasebnoj prostoriji pomoću svjetla montiranog na čelo istraživačice (tzv. *headlight*) te pomoću stomatološkog ogledala i graduirane parodontne sonde s Williamsovim oznakama.

Pregled parodonta kod svih ispitanika provela je ista, prethodno kalibrirana istraživačica.

Pacijenti na peritonejskoj dijalizi pregledani su na isti način kad su dolazili na kontrolne preglede nefrologu u ambulantu.

Mjereni su sljedeći parodontni indeksi:

plak indeks, indeks krvareće papile, dubina sondiranja, krvarenje nakon sondiranja, recesija gingive i gubitak pričvrstka.

Plak indeks (aproksimalni plak indeks API; Lange, 1986.): Pregledavaju se aproksimalni prostori svih četiriju kvadranta, jednog kvadranta samo vestibularno ili oralno i ocjenjuje se prisutnost ili odsutnost plaka s + (postoji) ili – (ne postoji). Izračunava se u postotcima prema slijedećoj formuli: API = broj mjesta s plakom (+) / broj ispitanih mjesta x 100.

Indeks krvareće papile (PBI; Saxer i Muhlemann, 1975.): Razlikuju se četiri stupnja, odnosno intenziteta krvarenja nakon sondiranja sulkusa. Sondiraju se svi zubi u sva četiri kvadranta. Da bi se pojednostavnilo, pri PBI-u (jednako kao kod API indeksa) sondiranje se u 1. i 3. kvadrantu vrši samo s oralne strane, a u 2. i 4. kvadrantu samo s vestibularne strane. PBI može biti izražen kao broj krvarenja (*bleeding number* = zbroj svih vrijednosti) ili kao indeks (prosječni stupanj težine): PBI = broj krvarenja / broj ispitanih mjesta. Krvarenje se izaziva tako da se tupa parodontna sonda uz lagani pritisak povuče od baze papile prema njezinom vrhu, prvo u distalnom, a onda u mezijalnom sulkusu. Nakon 20 - 30 sekundi, kad je sondiran cijeli kvadrant, ocjenjuje se intenzitet krvarenja pomoću četiriju stupnjeva te se bilježi u karton. Stupanj 1: nakon podražaja pojavljuje se samo jedna točka krvi. Stupanj 2: vidi se tanka linija krvi ili više krvarećih točaka na gingivalnom rubu. Stupanj 3: interdentalni se trokut više ili manje ispunjava krvlju. Stupanj 4: profuzno krvarenje: odmah nakon sondiranja interdentalnim prostorom, slijedeći silu težu, krv se prelijeva preko zuba ili gingive.

Dubina sondiranja: Na šest mjesta (distobukalno, vestibularno, meziobukalno, distooralno, oralno, meziooralno) mjeri se udaljenost od ruba gingive do dna sulkusa, odnosno parodontnoga džepa) u milimetrima.

Krvarenje nakon sondiranja (BOP; Ainamo i Bay, 1975.): Za šest zubnih ploha, kao i za dubine sondiranja svih zuba, bez gradacije, pojavljivanje krvarenja nakon sondiranja obilježava s (+) ili (-). Izražava se u postotku.

Recesija gingive: Definirana je kao udaljenost od caklinsko-cementnog spojišta do slobodnog ruba gingive; određuje se na šest mjesta na svakom zubu u milimetrima.

Gubitak pričvrstka (LA: *loss attachment*) izračunat je zbrajanjem vrijednosti dubine sondiranja i recesije gingive pojedine plohe zuba.

Svi indeksi mjere se graduiranom parodontnom sondom s Williamsovim oznakama na svaki milimetar. Mjerenje je trajalo najviše 30 minuta i nije predstavljalo nikakvu nelagodu za pacijenta.

PISA, površina parodonta zahvaćena upalom, izračunata je na temelju kliničkog gubitka pričvrstka (CAL), recesija gingive (REC) i krvarenja na sondiranje (BOP) koja su izvedena na šest mjesta na svakom zubu. PISA je izračunata *online* kalkulatorom dostupnim na www.parsprototo.info (157).

Pomoću navedenih indeksa pristupa se izračunu površine parodonta zahvaćene upalom (PISA).

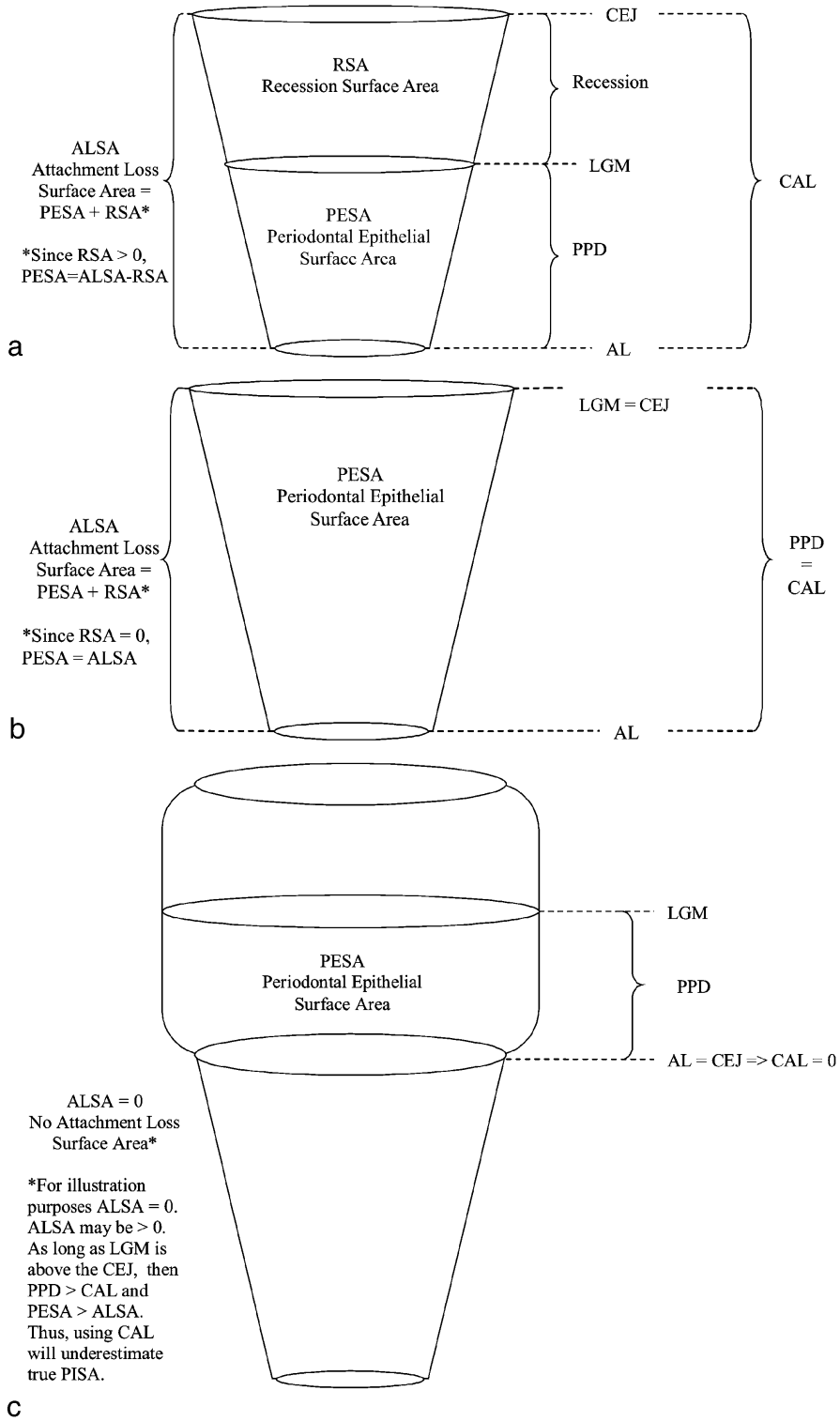
PISA = PESA x BOP pozitivna mjesta

ALSA = PESA + RSA

Za izračun PESA vrijednosti postoje tri aritmetičke mogućnosti, ovisno o lokaciji ruba gingive (LGM):

1. Ako je rub gingive ispod CEJ (caklinsko-cementnog spojišta), onda je RSA veća od 0. Tada je PPD manja od ALSA, znači PESA je manja od ALSA. Tada je PESA = ALSA – RSA.
2. Ako je rub gingive točno na caklinsko-cementnom spojištu, onda je PPD jednaka CAL i RSA je 0. Dakle, PESA = ALSA.

Ako je rub gingive iznad caklinsko-cementnog spojišta, tada je PPD veća od CAL, PESA je veća od ALSA. Ako tu koristimo CAL, podcijenit ćemo PESA. Izračun je PESA tu samo moguć koristeći PPD umjesto CAL, odnosno unosom PPD kao CAL u formulu, pretvarajući linearnu mjeru u površinu. To će još uvijek voditi do podcjenjivanja PESA.



List of Abbreviations:
AL= Attachment Level; ALSA= Attachment Loss Surface Area; CAL= Clinical Attachment Level;
CEJ= Cemento-Enemal Junction; LGM= Location of Gingival Margin;
PESA= Periodontal Epithelial Surface Area; PISA= Periodontal Inflamed Surface Area;
PPD= Probing Pocket Depth, RSA= Recession Surface Area

Izvor: (157)

Slika 6: Prikaz izračuna PISA indeksa

Također je računata i uznapredovalost parodontitisa prema definiciji Američke akademije za parodontologiju (161) gdje je:
- blagi parodontitis definiran kao ≥2 interproksimalna mjesta s AL ≥3 mm i ≥2 interproksimalna mjesta s PPD ≥4 mm (ne na istom zubu) ili jedno mjesto s PPD ≥5mm
- umjereni parodontitis definiran je kao ≥2 interproksimalna mjesta s AL ≥4 mm (ne na istom zubu) ili ≥2 interproksimalna mjesta s PPD ≥5 mm (ne na istom zubu)
- uznapredovali parodontitis definiran kao ≥2 interproksimalna mjesta s AL ≥6 mm (ne na istom zubu) i ≥1 interproksimalno mjesto s PPD ≥5 mm.

Pacijenti su nakon pregleda ispunili upitnik s pitanjima o dobi, spolu, obrazovnju, pušenju, potrošnji alkohola, suhoći usta, broju četkanja zuba dnevno, korištenju interdentalnih sredstava za provođenje oralne higijene, učestalosti posjeta stomatologu (upitnik u prilogu).
U uzorku venske krvi određivani su eritrociti, hemoglobin, hematokrit, MCV (prosječni volumen eritrocita), MCH (prosječna koncentracija hemoglobina u jednoj litri eritrocita), leukociti, trombociti, urea, kreatinin, CPR (C-reaktivni protein), albumin u serumu, ukupni serumski kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliceridi, kalij, natrij, kalcij, fosfor, alkalna fosfataza (ALP) i paratireoidni hormon (PTH) kod pacijenata s dokazanim dijabetesom HbA1c (glikozilirani hemoglobin).

Iz kartona pacijenata izvađeni su sljedeći podatci: osnovna bubrežna bolest, postojanje dijabetesa, duljina trajanja dijabetesa, indeks tjelesne mase (BMI), postojanje arterijske hipertenzije, diureza, lijekovi koje pacijent uzima koji su onda raspoređeni po skupinama: antihipertenzivi i antiaritmici, beta-blokatori, imunosupresivi, antiagregacijski, blokatori kalcijevih kanala, ACE inhibitori, moksonidin, urapidil, AT1 blokatori, antikoagulansi.

Kt/V (normalizirani terapijski omjer) pokazuje odstranjenje uree pojedinom dijalizom. Urea je dobar malomolekularni marker zbog povezanosti njezine razine s nutricijskim statusom pacijenta i s proteinskim katabolizmom. Rezultat je kompleksnog matematičkog modela kinetika uree. K je dijalizno čišćenje uree (mL/min), t je vrijeme dijalize u minutama, a V indicira volumen distribucije uree u tjelesnoj tekućini. V nije pravi volumen koji se može mjeriti. Deriviran je farmakokinetičkim oblikovanjem.

3.3. Statistička obrada podataka

Razina statističke značajnosti postavljena je na p <0,05, a sve intervale pouzdanosti prezentirali smo na razini od 95 %. U svim slučajevima koristili smo dvosmjerne testove. Shapiro-Wilk testom utvrđena su značajna odstupanja većine varijabli od normalne raspodjele te su sve opisane medijanom (interkvartilnim rasponom). Preliminarna, univarijatna analiza razlika između bolesnika na hemodijalizi i peritonealnoj dijalizi obavljena je nizom hi-kvadrat ($\chi 2$) testova za kategorijske i Mann-Whitney U testova za numeričke varijable. Standardizirane veličine učinka izražene su Cramerovim V koeficijentom za kategorijske te r koeficijentom korelacije za numeričke varijable. Dotični r izračunat je kao Z / (SQRT (n)) gdje je Z standardizirani Mann-Whitney U statistik, a n je veličina uzorka. Nismo primijenili nikakve korekcije za višestruko testiranje jer su sve analize bile unaprijed planirane i jer nisu korištene za interpretaciju, već samo kao prvi korak u odabiru mogućih zbunjujućih čimbenika za glavnu, multivarijatnu analizu.

U prvom koraku odabira varijabli za multivarijatnu analizu kao kriterij smo koristili prisutnost statistički značajne razlike s obzirom na dva tipa dijalize uz P <0,25 (167). Bilo koja korekcija za višestruko ispitivanje smanjila bi p vrijednosti i broj uključenih zbunjujućih čimbenika. Drugi stupanj odabira varijabli za multivarijatnu analizu napravljen je multivarijatnom robusnom regresijom na PISA, uz *backward* selekciju i isti kriterij od P <0,25. U ovim dvama koracima odabrali smo 15 varijabli koje ćemo kontrolirati u multivarijatnoj analizi, na temelju statistički značajne razlike između pacijenata na hemodijalizi ili peritonejskoj dijalizi te neovisne korelacije s PISA indeksom (Tablica 11).

Povezanost između parodontoloških indeksa, kao i njihovu povezanost s ostalim varijablama u istraživanju, provjerili smo pomoću Kendall tau-b koeficijenta korelacije.

Glavna analiza provedena je robusnom regresijom i iterativno reponderiranim najmanjim kvadratima na svih 15 varijabli i tipu dijalize uz istodobni unos. Koristili smo Huberovu metodu za robusnu funkciju utjecaja s Huberovom standardnom konstantom podešavanja od 1,345 i zadanom srednjom apsolutnom devijacijom skale rezidualnih faktora od 0,6745. Kriterij za zaustavljanje postupka iteracije postavljen je na postotnu promjenu od 0,001. Regresijski koeficijenti i testovi statističke značajnosti izračunati su uz pretpostavku da su robusni ponderi slučajni i izračunati iz reziduala uzorka, a ne zadani. Multikolinearnost prediktora testirana je tolerancijom, faktorom inflacije varijance (VIF) i svojstvenim vrijednostima / uvjetnim brojevima. Neovisnost reziduala testirana je Durbin-Watson testom. Normalnost raspodjela reziduala analizirana je Shapiro-Wilk i D'Agostino omnibus K2 testovima. Prikladnost modela izražena je koeficijentom determinacije (r^2) nakon robusnog

ponderiranja i sumom kvadrata pogreške predviđanja (PRESS). Naveli smo nestandardizirane i standardizirane regresijske koeficijente, t-test statistike s n-p-1 stupnjevima slobode gdje je p ukupan broj parametara u modelu, zatim dvosmjerno testiranu statističku značajnost multivarijantnih regresijskih koeficijenata, Pearsonove *product - moment* korelacije nultog reda s PISA (r), te semiparcijalne korelacije s PISA nakon kontroliranja svih ostalih varijabli (sr). Glavnu multivarijatnu analizu proveli smo na popisu populacije prema protokolu, uz *list-wise* isključivanje ispitanika s nedostajućim podatcima. Nije bilo nedostajućih podataka za PISA ni za vrstu dijalize. Prema Littleovom MCAR testu, nedostajući podatci nisu nedostajali potpuno slučajno ($p = 0,001$). Nikakve korekcije za višestruko testiranje nisu bile potrebne jer su sve analize bile unaprijed planirane i interpretirana je samo jedna multivarijatna analiza za svaki pojedini kriterij. Kako bismo procijenili relativnu važnost PISA prediktora, primijenili smo kvalitativnu analizu dominantnosti (Tablica 12, Tablica 13), kako ju je predstavio David V. Budescu (168) pomoću RLM makroskripte za SPSS Andrewa Hayesa (169). Analiza dominantnosti u RLM makrou uspoređuje razlike u višestrukim koeficijentima korelacije kad je jedan prediktor izostavljen iz svih mogućih regresijskih podmodela s danim skupom prediktora, uključujući podmodel bez prediktora. Za usporedbu dominacije između dvaju prediktora, ukupan je broj mogućih podmodela $2^k - 2$, gdje je k ukupni broj prediktora. U našem slučaju bilo je 32 768 regresijskih podmodela. Kako RLM makro dopušta maksimum od 15 varijabli, dvaput smo ponovili analizu dominantnosti s dvama različitim skupovima varijabli, od kojih jedan uključuje trajanje dijalize, ali ne i središnje α-2 receptorske agense i druge obrnuto, a zatim smo izračunali prosječnu procjenu. "Potpunom dominacijom" nazvali smo slučajeve u kojima je jedan prediktor dominantan u svim mogućim podmodelima regresije. "Djelomična dominacija" bio je slučaj u kojem nijedan od dvaju prediktora nije dominantan u svim podmodelima. Pojedini prediktor smatrali smo dominantnim u odnosu na drugi ako je bio dominantan u >50 % potencijalnih regresijskih podmodela (169). Na kraju smo utvrdili i srednju (aritmetička sredina i medijan) dominantnost svakog prediktora nad svakim drugim prediktorom kroz sve moguće regresijske podmodele. Sve analize provedene su na slučajevima s potpunim podatcima ("*list-wise* brisanje"). Popunjavanje nedostajućih podataka koristili smo samo za analizu osjetljivosti. Primijenili smo višestruko imputiranje s potpuno uvjetovanom specifikacijom iterativnog Markovljevog lanca Monte Carlo metode s maksimalno 100 iteracija (170). Kako bi se minimalizirali učinci slučajnih fluktuacija, napravljeno je 30 dopunjenih skupova podataka.

Regresijske analize za ostale paradontološke pokazatelje provedene su metodom najmanjih kvadrata, uz istodoban unos istih prediktora koje smo koristili u glavnoj analizi.

Statistička analiza podataka obavljena je u NCSS 10 *Statistical Softwareu* (2015) NCSS, LLC, Kaysville, Utah, SAD i Andrew Hayes RLM makroverzijom 1.0 napisanom za IBM SPSS (4). Makro je korišten u IBM SPSS *Statistics* za Windows, verzija 23.0 Armonk, NY: IBM Corp. Slike su napravljene pomoću MedCalc *Statistical Software*, verzija 15.6.1 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgija; https://www.medcalc.org; 2015).

4. REZULTATI

4.1 Opći podatci o ispitanicima

Proveli smo presječno istraživanje na konsekutivnom uzorku od 58 bolesnika na hemodijalizi i 31 bolesnika na peritonejskoj dijalizi. Pacijenti su bili upisani na Klinici za internu medicinu Sveučilišnog bolničkog centra Sestre milosrdnice u Zagrebu u razdoblju od veljače do listopada 2015. godine. Protokol istraživanja odobrili su Etičko povjerenstvo Klinike i Etičko povjerenstvo Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Svi su pacijenti potpisali informirani pristanak za sudjelovanje. Istraživanje nije bilo registrirano u bilo kojem javnom registru prije izvršenja, no to je učinjeno u skladu s Helsinškom deklaracijom Svjetskog udruženja liječnika iz 2013. godine (166).

Ciljana populacija bili su bolesnici obaju spolova, starosti od 18 do 80 godina, s dijagnozom zatajenja bubrega te liječeni hemodijalizom ili peritonejskom dijalizom. Uz navedena ograničenja s obzirom na dob sudionika/ca, isključili smo sudionike/ce s manje od 8 zuba. Četrnaest potencijalnih sudionika/ca odbilo je sudjelovati u istraživanju. Odabrali smo uzastopni uzorak svih pacijenata koji su dolazili na dijalizu tijekom razdoblja upisa.

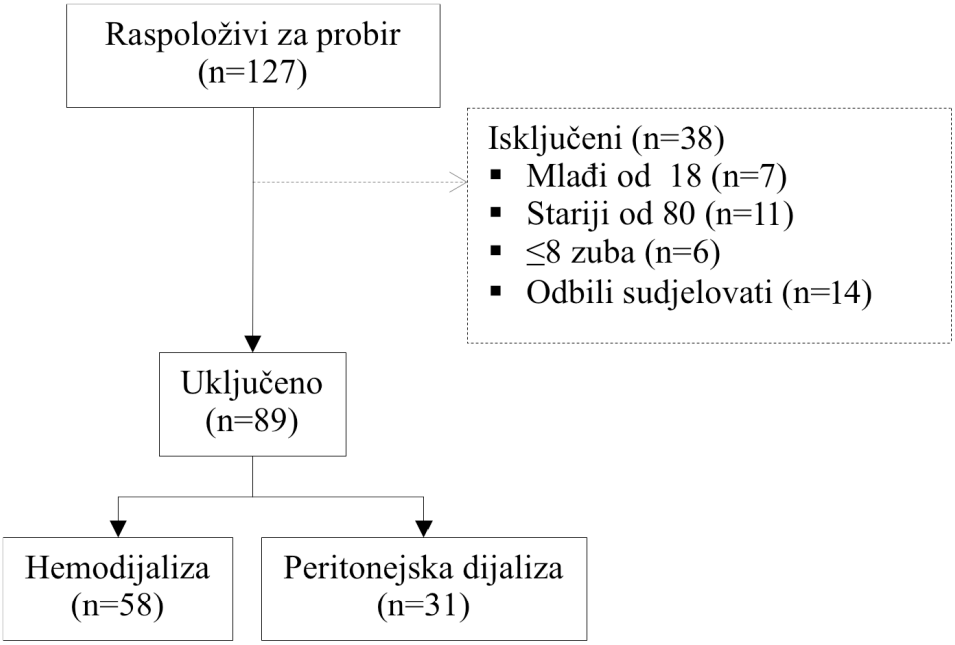
4.1.1 Potrebna veličina uzorka

Prije odabira ispitanika provedena je analiza snage (*power analysis*) na temelju pilot istraživanja na uzorku od 20 pacijenata na hemodijalizi i 10 na peritonejskoj dijalizi tijekom 2013. godine. Veličina uzorka od 70 ispitanika osigurava snagu od 80 % za utvrđivanje $r^2 \geq 0{,}10$ atribuiranog tipu dijalize pomoću F-testa s razinom značajnosti $p \leq 0{,}05$. Učinak tipa dijalize prilagođen je za dodatnih 25 nezavisnih varijabli s $r^2 = 0{,}20$. Uz očekivanje do 20 % ispitanika s nedostajućim podatcima, potrebna početna veličina uzorka jest $n = 74$. Analiza snage napravljena je u PASS 14 *Power Analysis and Sample Size Softwareu* (2015) NCSS, LLC, Kaysville, Utah, SAD.

4.2. Rezultati

4.2.1. Osnovne sociodemografske, životne i laboratorijske značajke

Nakon provjere 127 bolesnika, 89 ih je uključeno u studiju, s tim da je njih 58 na hemodijalizi i 31 na peritonejskoj dijalizi (Slika 7).



Slika 7: Hodogram istraživanja

Dvije skupine različite su u mnogim sociodemografskim, vitalnim, životnim i kliničkim karakteristikama. Pacijenti/ce na hemodijalizi značajno su stariji/e, dulje na dijalizi, imaju manji broj zuba te manju učestalost krvarenja desni (Tablica 4).

Tablica 4: Sociodemografske, vitalne, kliničke i značajke životnog stila s obzirom na tip dijalize

	Dijaliza			
	HD (n = 58)		**PD (n = 31)**	
Dob (godine), prosjek (IQR)	65	(59 - 76)	49	(39 - 60)
Spol				
Muški	31	(53,4)	16	(51,6)
Ženski	27	(46,6)	15	(48,4)
Obrazovanje				
Primarno	8	(14,5)	3	(11,5)
Sekundarno	35	(63,6)	19	(73,1)
Fakultet	12	(21,8)	4	(15,4)
Pušenje				
Nepušač	24	(42,9)	16	(61,5)
Bivši pušač	27	(48,2)	6	(23,1)
Pušač	5	(8,9)	4	(15,4)
Konzumacija alkohola	8	(14,8)	8	(29,6)
Indeks tjelesne težine (kg/m^2), medijan (IQR)	25	(22 - 29)	26	(22 - 28)
Diabetes mellitus	24	(41,4)	8	(26,7)
Trajanje dijabetesa, medijan (IQR)	11	(7 - 16)	12	(9 - 23)
HbA1c, medijan (IQR)	6,2	(5,9 - 6,7)	6,1	(5,8 - 6,9)
Arterijska hipertenzija	48	(82,8)	30	(100,0)
Trajanje dijalize (mjeseci); medijan (IQR)	36	(13 - 73)	12	(8 - 27)
Suha usta				
Ne	24	(42,9)	13	(48,1)
Povremeno	23	(41,1)	10	(37,0)
Stalno	9	(16,1)	4	(14,8)
Broj četkanja zuba dnevno				
Ne četka	3	(5,4)	0	(0,0)
1	14	(25,0)	10	(37,0)
2	30	(53,6)	13	(48,1)
≥3	9	(16,1)	4	(14,8)
Upotreba interdentalnih četkica/konca	15	(26,8)	8	(29,6)
Zadnji posjet stomatologu				
Unutar jedne godine	31	(60,8)	18	(72,0)
Prije 2 - 3 godine	13	(25,5)	5	(20,0)
prije ≥4 godine	7	(13,7)	2	(8,0)
Krvarenje desni	5	(8,9)	7	(26,9)
Broj zuba, medijan (IQR)	16	(9 - 20)	23	(17 - 28)
Antihipertenzivna terapija				
ACE inhibitori	17	(30,4)	3	(13,0)
Beta-blokatori	38	(67,9)	12	(52,2)
Blokatori kalcijevih kanala	27	(48,2)	11	(47,8)
Antagonisti angiotenzin II ATI-receptora	10	(17,9)	1	(4,8)
Središnji α-2 receptorski agensi	10	(17,9)	11	(47,8)
Antagonisti α_1-adrenoceptora	22	(39,3)	3	(13,0)
Antiplateletna terapija	13	(23,2)	5	(21,7)
Imunosupresivna terapija	2	(3,6)	1	(7,7)

Podatci su iskazani kao broj (postotak) ispitanika/ca ako nije drugačije naznačeno.

Kratice: IQR = interkvartilni raspon; HbA1c = glikozilirani hemoglobin

Kod laboratorjiskih pokazatelja najveće razlike pokazale su se kod Kt/V i parotiroidnog hormona, pri čemu je prvi viši kod pacijenata na peritonejskoj dijalizi, a drugi kod pacijenata na hemodijalizi (Tablica 5).

Kako je ranije napomenuto, testiranje ovih razlika poslužilo nam je prvenstveno kao prvi korak u odabiru zbunjujućih faktora za regresijsku analizu.

Tablica 5: Laboratorijski parametri s obzirom na tip dijalize

	Dijaliza						
	Hemodijaliza (n = 58)		Peritonejska (n = 31)		U	p	Učinak
Kt/V	1,4	(1,3-1,5)	1,9	(1,8-2,1)	91	<0,001	0,57
Paratiroidni hormon (pmol/L)	243	(100-428)	32	(19-80)	217	<0,001	0,56
C-reaktivni protein (mg/L)	4,8	(2,0-14,1)	1,6	(0,8-3,4)	386,5	<0,001	0,42
Trombociti (10^9/L)	180	(141-209)	240	(183-326)	425	<0,001	0,41
Kalij (mmol/L)	4,7	(4.1-5,1)	4,5	(4,1-4,7)	417	0,024	0,28
Srednji korpuskularni volumen (fL)	94	(92-96)	91	(88-93)	484,5	0,001	0,35
Leukociti (10^9/L)	6,0	(5,1-7,8)	7,3	(6,2-8,9)	347	0,020	0,27
Ukupni kolesterol (mmol/L)	4,1	(3,6-4,9)	4,9	(3,9-6,1)	418	0,022	0,26
HDL kolesterol (mmol/L)	1,1	(0,9-1,4)	1,5	(1,0-1,9)	434,5	0,035	0,24
Eritrociti (10^{12}/L)	3,5	(3,1-3,7)	3,7	(3,3-4,1)	639	0,053	0,21
Kreatinin (pmol/L)	712	(614-814)	786	(655-893)	618	0,057	0,20
Fosfor (mmol/L)	1,5	(1,3-1,8)	1,6	(1,4-1,9)	636	0,065	0,20
Triglyceridi (mmol/L)	1,4	(0,9-2,1)	1,7	(1,1-2,7)	483,5	0,116	0,18
Urea (mmol/L)	19,8	(15,8-22,4)	21,0	(17,4-25,4)	656	0,119	0,17
Albuminski serum (g/L)	38	(36-40)	39	(37-40)	703	0,374	0,10
Natrij (mmol/L)	136	(134-138)	138	(134-139)	314,5	0,395	0,10
Alkalne fosfataze (g)	79	(64-108)	89	(69-112)	328	0,521	0,08
Hematokriti (L/L)	0,33	(0,30-0,35)	0,34	(0,31-0,36)	302	0,527	0,08
LDL kolesterol (mmol/L)	2,3	(1,7-2,9)	2,6	(1,5-3,6)	589,5	0,681	0,05
Hemoglobin (g/L)	111	(101-117)	109	(101-117)	835	0,858	0,02

Podatci su iskazani kao medijan (interkvartilni raspon) ako nije drugačije naznačeno. Laboratorijski parametri poredani su po p vrijednosti i veličini učinka.

Kratice: U = Mann-Whitney U testni statistik; p = statistička značajnost (granica rizika) razlika; Učinak = r; Kt/V = adekvatnost dijalize mjerena kao omjer pražnjenja dijalizatora (K) (mL/min) pomnoženog s vremenom u minutama (t) i obujma vode kojeg sadrži tijelo pacijenta; HDL = lipoproteinski kolesterol visoke gustoće; LDL = lipoproteinski kolesterol niske gustoće

4.2.2. Parodontološki indeksi

Izuzev PBI, svi parodontološki indeksi pokazuju statistički značajna odstupanja od normalne distribucije za jednu ili obje podgrupe prema tipu dijalize (Tablica 6) te su za testiranje svih razlika i povezanosti korištene neparametrijske procedure.

Tablica 6: Testovi normalnosti raspodjela podataka za parodontološke pokazatelje

	Dijaliza			
	Hemodijaliza (n = 58)		Peritonejska (n = 31)	
PISA	0,942	(0,008)	0,843	(<0,001)
API	0,802	(<0,001)	0,965	(0,393)
PBI	0,981	(0,503)	0,953	(0,186)
BOP	0,970	(0,157)	0,906	(0,01)
PPD	0,964	(0,081)	0,906	(0,01)
REC	0,639	(<0,001)	0,449	(<0,001)
LA	0,909	(<0,001)	0,595	(<0,001)

Podatci su iskazani kao Shapiro-Wilks testni statistik i pripadujuće granice rizika.

Svi parodontološki indeksi razlikuju se s obzirom na tip dijalize, pri čemu pacijenti na hemodijalizi imaju više rezultate nego oni na peritonejskoj (Tablica 7). Učinak tipa dijalize na razlike u indeksima kreće se od slabog do umjerenog (0,24 - 0,59).

Tablica 7: Parodontološki indeksi s obzirom na tip dijalize

	Dijaliza						
	Hemodijaliza (n = 58)		Peritonejska (n = 31)		Mann-Whitney U	p	Učinak
PISA	624	(328-1048)	401	(272-605)	634	<0,001	0,24
API	83	(66-100)	59	(46-75)	490	<0,001	0,38
PBI	2,18	(1,76-2,82)	1,19	(0,71-1,4)	255,5	<0,001	0,59
BOP	64,4	(51,2-81,6)	33,9	(27,8-53,3)	357	<0,001	0,50
PPD	3,6	(3,17-4,06)	3	(2,68-3,34)	451	<0,001	0,41
REC	0,44	(0,14-0,92)	0,1	(0,03-0,45)	613	<0,001	0,26
LA	5,2	(3,44-4,94)	3,3	(2,78-3,57)	424	<0,001	0,43

Podatci su iskazani kao medijan (interkvartilni raspon) ako nije drugačije naznačeno.

Očekivano, gotovo svi parodontološki indeksi međusobno su značajno te umjereno do jako povezani, uz djelomičnu iznimku REC (Tablica 8). Konačno, testirana je i povezanost parodontoloških indeksa sa sociodemografskim, vitalnim, kliničkim te značajkama životnog stila (tablica 9), kao i s laboratorijskim pokazateljima (Tablica 10). Iz prve skupine jedino su dob i broj zuba značajno korelirani s većim brojem pardonotoloških indeksa. Od laboratorijskih pokazatelja, veći broj značajnih povezanosti ustanovili smo za Kt/V, parotiroidni hormon, trombocite, leukocite i ureu. Valja istaknuti da su sve utvrđene statistički značajne korelacije niske, većinom ispod 0,2 te preko 0,3 u samo dva slučaja.

Tablica 8: Korelacije među parodontološkim indeksima

	PISA	API	PBI	BOP	PPD	REC	LA
PISA	1,00	0,07 (0,321)	0,32 (<0,001)	0,35 (<0,001)	0,31 (<0,001)	0,1 (0,918)	0,2 (0,007)
API		1,00	0,36 (<0,001)	0,4 (<0,001)	0,37 (<0,001)	0,14 (0,06)	0,35 (<0,001)
PBI			1,00	0,67 (<0,001)	0,36 (<0,001)	0,1 (0,157)	0,32 (<0,001)
BOP				1,00	0,42 (<0,001)	0,06 (0,456)	0,35 (<0,001)
PPD					1,00	0,17 (0,024)	0,68 (<0,001)
REC						1,00	0,46 (<0,001)
LA							1,00

Podatci su prikazani kao Kendall tau-b koeficijenti korelacije i pripadajuće granice rizika za test statističke značajnosti.

Tablica 9: Korelacije parodontoloških indeksa i sociodemografskih, vitalnih, kliničkih te značajki životnog stila

	PISA	API	PBI	BOP	PPD	REC	LA
Dob (godine)	-0,01	0,22**	0,24**	0,19**	0,21**	0,24**	0,28
Spol	-0,01	-0,16	0,02	0,05	-0,01	-0,1	-0,06
Obrazovanje	0,19*	-0,12	0,08	0,05	0,09	0,05	0,03
Pušenje	-0,03	-0,14	-0,06	-0,03	-0,17	-0,14	-0,18
Konzumacija alkohola	-0,02	-0,03	0,02	0,08	0,08	0,1	0,08
Indeks tjelesne mase (kg/m^2)	-0,04	0,08	-0,01	-0,03	-0,01	0,08	0,03
Indeks tjelesne mase (kg/m^2), grupirano	-0,06	0,09	-0,05	-0,07	-0,02	0,06	0,03
Dijabetes melitus	-0,08	0,21*	0,2*	0,16	0,08	0,07	0,11
Arterijalna hipertenzija	-0,08	-0,12	-0,13	-0,15	-0,07	0,03	-0,09
Trajanje dijalize (mjeseci)	-0,03	0,03	0,09	0,04	0,03	0,09	0,07
Suhoća usta	0,01	0,12	-0,02	-0,05	0,03	-0,05	-0,03
Broj četkanja zuba dnevno	0,05	-0,08	0,01	0,01	0,03	0,03	-0,01
Korištenje interdentalne četkice/zubnog konca	0,05	-0,12	-0,08	-0,11	-0,08	0,01	-0,08
Krvarenje desni	0,51	0,06	-0,11	-0,06	-0,02	-0,16	-0,09
Broj zuba	0,31**	-0,41**	-0,23**	-0,29**	-0,26**	-0,19*	-0,33
Antihipertenzivna terapija							
ACE inhibitori	0,06	-0,09	-0,03	0,01	0,04	0,11	-0,03
Beta-blokatori	0,05	-0,21*	-0,14	-0,15	-0,01	0,1	-0,02
Blokatori kalcijskih kanala	0,08	-0,17	0,06	0,03	0,05	-0,1	-0,04
Antagonisti angiotenzin II AT1-receptora	-0,07	0,13	0,15	0,13	0,002	-0,01	0,04
Središnji α-2 receptorski agensi	0,1	-0,27**	-0,11	-0,13	-0,22*	-0,16	-0,29
Antagonisti α_1-adrenoceptora	0,06	0,08	0,07	0,003	0,14	0,001	0,08
Antiplateletna terapija	-0,07	0,09	0,01	-0,01	0,07	-0,02	0,08
Imunosupresivna terapija	0,13	-0,04	0,01	-0,04	-0,05	-0,06	-0,5

Podatci su prikazani kao Kendall tau-b koeficijenti korelacije.

* Korelacija je statistički značajna uz razinu rizika od 5 %.

** Korelacija je statistički značajna uz razinu rizika od 1 %.

Tablica 10: Korelacije između parodontoloških indeksa i laboratorija

	PISA	API	PBI	BOP	PPD	REC	LA
Kt/V	-0,09	-0,26**	-0,22**	-0,18*	-0,15	-0,14	-0,19*
Paratiroidni hormon (pmol/L)	0,19*	0,22**	0,24**	0,23**	0,28**	0,11	0,24**
C-reaktivni protein (mg/L)	0,02	0,21**	0,09	0,09	0,1	0,002	0,11
Trombociti (109/L)	-0,1	-0,06	-0,24**	-0,18*	-0,19**	-0,09	-0,17*
Kalij (mmol/L)	-0,1	-0,06	-0,24**	-0,18*	-0,19**	-0,09	-0,17*
Srednji korpuskularni volumen (fL)	0,02	0,02	0,1	0,15*	0,05	0,01	0,01
Leukociti (109/L)	-0,05	0,01	-0,17*	-0,13	-0,19*	-0,21**	-0,23**
Ukupni kolesterol (mmol/L)	0,09	-0,09	0,02	0,02	0,03	-0,02	-0,07
HDL kolesterol (mmol/L)	-0,04	0,01	-0,03	0,01	-0,01	-0,07	-0,07
Eritrociti (1012/L)	-0,06	-0,15*	-0,05	-0,09	-0,14	-0,07	-0,1
Kreatinin (pmol/L)	0,06	-0,14	-0,18*	-0,15*	-0,05	-0,02	-0,05
Fosfor (mmol/L)	0,09	-0,12	-0,14	-0,02	0,02	-0,12	-0,08
Trigliceridi (mmol/L)	0,13	-0,06	-0,07	-0,03	0,04	0,05	0,03
Urea (mmol/L)	-0,04	-0,29**	-0,19*	-0,18*	-0,13	-0,07	-0,15*
Albuminski serum (g/L)	0,1	-0,11	-0,05	-0,05	-0,01	0,01	-0,02
Natrij (mmol/L)	-0,02	0,05	0,13	0,06	-0,02	0,05	0,02
Alkalne fosfataze (g)	-0,02	0,03	-0,12	-0,11	-0,07	-0,13	-0,11
Hematokriti (L/L)	-0,01	-0,13	0,01	0,04	-0,08	-0,13	-0,08
LDL kolesterol (mmol/L)	0,12	-0,05	0,1	0,08	0,05	0,003	-0,03
Hemoglobin (g/L)	-0,04	-0,12	0,04	0,03	-0,08	-0,03	-0,04

Podatci su prikazani kao Kendall tau-b koeficijenti korelacije.

* Korelacija je statistički značajna uz razinu rizika od 5 %.

** Korelacija je statistički značajna uz razinu rizika od 1 %.

4.2.3. Regresija PISA

Kako smo ranije napomenuli, na temelju gore provedenih univarijatnih testova te *backward* robusne regresije, odabrali smo petnaest varijabli za kontrolu u multivarijantnoj analizi povezanosti tipa dijalize i PISA: broj zuba, C-reaktivni protein, Kt/V, pušenje, trombociti, urea, dob, fosfor, HDL kolesterol, trajanje dijalize, liječenje beta-blokatorima, ACE inhibitori, središnji α-2 receptorski agensi, antagonisti angiotenzin II AT1-receptora i antagonisti α_1-adrenoceptora. Kriterij za zaustavljanje postupka iteracije robusne regresije ostvaren je u 19 iteracija. Multikolinearnost nije naznačena jer su tolerancije svih zbunjujućih čimbenika bile >0,62, osim za Kt/V (0,35) i tip dijalize (0,34). Faktori su inflacije varijance za sve varijable <2,93. Najmanji svojstveni iznos bio je 0,17 s uvjetnim brojem 16,1. Najveća korelacija utvrđena je između tipa dijalize i Kt/V ($r = 0,67$; $r^2 = 0,45$; $P < 0,001$). Distribucija reziduala, iako simetrična, značajno se razlikovala od normalne (Shapiro-Wilk test, $P = 0,001$; D'Agostino omnibus K2 test, $P < 0,001$). Durbin-Watson testni statistik iznosio je 1,66, što ukazuje da nema serijske korelacije reziduala. Otkriveno je nekoliko *outliera*.

Tablica 11: Robusna regresija na PISA indeks (15 zbunitelja)

	B	β	t	P	r	sr	Dominatnost	
							x	Medijan
Broj zuba	43,7	0,80	6,39	<0,001	0,51	0,59	1,00	1,00
Dijaliza								
Hemodijaliza (referentna grupa)								
Peritonejska	-551,7	-0,47	-2,73	0,009	-0,29	-0,30	0,92	1,00
C-reaktivni protein (mg/L)	-8,1	-0,26	-2,08	0,043	-0,17	-0,13	0,75	0,92
Kt/V	-390,7	-0,31	-1,86	0,069	-0,19	-0,15	0,61	0,68
Pušenje								
Nepušači (referentna grupa)								
Bivši pušači	-149,2	-0,17	-1,16	0,252	-0,12	-0,12	0,65	0,84
Pušači	-87,6	-0,06	-0,53	0,597				
Trombociti (10^9/L)	-1,1	-0,17	-1,21	0,233	-0,10	-0,07	0,52	0,58
Urea (mmol/L)	-18,9	-0,22	-1,69	0,099	-0,03	-0,16	0,52	0,55
Dob (godina)	-4,3	-0,14	-1,05	0,300	-0,03	-0,06	0,42	0,42
Fosfor (mmol/L)	155,3	0,15	1,18	0,244	0,04	0,12	0,37	0,35
HDL kolesterol (mmol/L)	128,7	0,11	0,86	0,393	-0,01	0,07	0,28	0,27
Trajanje dijalize (mjeseci)	0,6	0,05	0,48	0,633	0,05	-0,03	0,22	0,16
Antihipertenzivna terapija								
Beta-blokatori	-90,6	-0,10	-0,83	0,410	0,14	-0,12	0,51	0,55
ACE inhibitori	-52,6	-0,05	-0,45	0,657	0,04	0,01	0,12	0,11
Središnji α-2 receptorski agensi	-0,4	-0,00	-0,00	0,998	0,13	0,03	0,38	0,41
Antagonisti angiotenzin II AT1-receptora	-16,9	-0,01	-0,13	0,895	0,01	0,05	0,25	0,20
Antagonisti α_1-adrenoceptora	-71,4	-0,08	-0,64	0,524	0,10	-0,08	0,33	0,29

Varijable su poredane po P vrijednosti i srednjoj (medijan) dominantnosti.

Istodobno su uključivane varijable nakon odabira varijabli s $p \leq 0,25$ *backward* procedurom. Uvršteni su samo slučajevi s potpunim podatcima (n = 65; slučajevi s nevažećim podatcima, n = 24 (27 %).

Kratice: B = nestandardizirani multivarijatni koeficijent robusne regresije; β = standardizirani multivarijatni koeficijent robusne regresije; t = t-test statistik s n-p-1 stupnjevima slobode, gdje je p ukupni broj parametara u modelu; P = dvosmjerni test statističke značajnosti multivarijatnog koeficijenta regresije; r = Pearsonov produkt - moment korelacije nultog reda s PISA; sr = poluparcijalna korelacija s PISA nakon kontroliranja svih drugih varijabli; Dominantnost = srednja (aritmetička i medijan) proporcija svih mogućih regresijskih

podmodela, uključujući i model bez prediktora, u kojima je pojedina varijabla zaslužna za veći porast R^2 za PISA nego sve druge varijable; Kt/V = adekvatnost dijalize mjerena kao omjer pražnjenja dijalizatora (K) (mL/min) pomnoženog s vremenom u minutama (t) i obujma vode kojeg sadrži tijelo pacijenta; HDL = lipoproteinski kolesterol visoke gustoće

Nakon prilagodbe svih 15 mogućih zbunitelja, tip dijalize ostao je značajno i umjereno visoko koreliran s PISA indeksom (Tablica 11). Pacijenti na peritonejskoj dijalizi imali su značajno niži PISA. Njihov neprilagođeni medijan (IRQ) za PISA iznosi 401 (272 - 604) mm^2 u usporedbi sa 624 (328 - 1047) mm^2 kod bolesnika na hemodijalizi (Slika 9). Cjelokupni model bio je značajan ($p < 0,001$) s koeficijentom determinacije nakon robusnog ponderiranja od $r^2 = 0,68$. Koeficijent determinacije sume kvadrata pogreške predviđanja (PRESS) ukazuje na relativno dobru valjanost ($r^2 = 0,12$). Nakon prilagodbe za sve zbunitelje, prosječna (95 % CI) PISA iznosi 779 (667 - 890) mm^2 u hemodijalizi, a 88 (0 - 454) mm^2 u peritonejskoj skupini. Tih 691 mm^2 apsolutne razlike iznosi 89 % relativne razlike. Analiza osjetljivosti provedena je višestrukim imputiranjem nedostajućih podataka za 15 zbunitelja. Skupna analiza na 30 skupova podataka s potpunim (imputiranim) podatcima polučila je vrlo slične rezultate. Poluparcijalna korelacija vrste dijalize s PISA bila je $sr = -0,31$, $p = 0,003$.

Dodatno je kontrolirano pet mogućih zbunitelja: dijabetes melitus, trajanje dijabetesa, glikozilirani hemoglobin (HbA1c), leukociti i posljednji posjet stomatologu.

Kako vrijednost HbA1c nije bila dostupna za pacijente koji nisu imali dijagnosticirani dijabetes melitus, stavljena je vrijednost 5,0. Napravljena je analiza osjetljivosti tako da su se imputirale vrijednosti HbA1c = 4,0 i HbA1c = 7,0.

Nakon prilagodbe za 20 zbunitelja, prosječna (95 % CI) PISA je 798 (681 - 914) mm^2 u HD grupi i 52 (0 - 417 mm^2) u PD grupi. Ovih 746 mm^2 apsolutne razlike predstavlja 93 % relativne razlike. Prilagođena je srednja PISA 732 mm^2 u HD grupi i 190 mm^2 u PD grupi. Ovih 542 mm^2 apsolutne razlike predstavlja 74 % relativne razlike. Tip dijalize pokazao je semiparcijalnu korelaciju s PISA ($sr = -0,50$, $p < 0,017$; FDR < 5 %). Varijacije HbA1c vrijednosti imputirane za pacijente koji nisu dijalgnosticirani dijabetičari od 4,5 i 7 pokazali su identične rezultate. Analiza osjetljivosti provedena je multiplom imputacijom nedostajućih podataka za 20 zbunjujućih faktora. Skupna analiza na 30 skupova podataka s potpunim (imputiranim) podatcima polučila je vrlo slične rezultate. Pacijenti na PD imali su prosječnu PISA -613 (-995 do -232); robusna regresija, $p = 0,002$) i prosjekom (95 % CI) PISA -448 (-887 do -9; kvantilna regresija, $p = 0,046$).

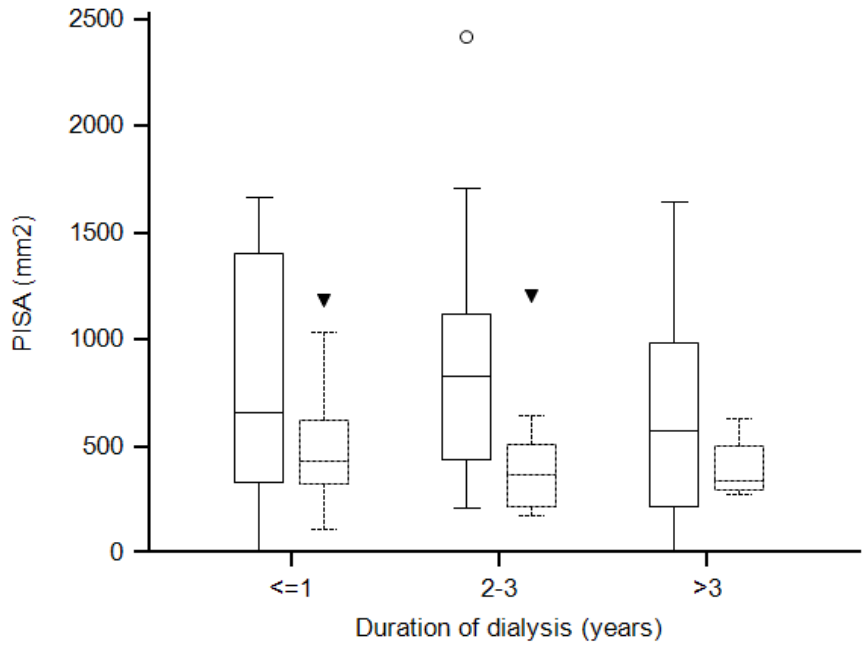
Tablica 12: Robusna regresija na PISA indeks (20 zbunitelja)

	b	β	t	p	FDR <5 %	r	sr
Dijaliza							
HD (referenta grupa)							
PD	-526,8	-0,53	-2,50	0,017	✓	-0,31	-0,50
Zbunitelji koji se kontroliraju							
Dob (godine)	-2,0	-0,05	-0,47	0,644		-0,00	-0,02
Trajanje dijalize (mjeseci)	-0,3	-0,03	-0,18	0,856		0,08	-0,12
Broj zuba	43,3	0,77	5,95	<0,001	✓	0,52	0,74
Posljednji posjet stomatologu	-13,4	-0,11	-0,99	0,327		-0,06	0,03
Pušenje							
Nepušači (referentna grupa)							
Bivši pušač	47,3	0,10	0,33	0,744		-0,12	-0,11
Pušač	163,7		0,86	0,393			
Diabetes mellitus	-418,0	-0,43	-1,73	0,092		-0,09	-0,26
Trajanje dijabetesa	27,2	0,41	1,91	0,064		-0,08	0,32
HbA1c*	-44,1	-0,10	-0,69	0,495		-0,14	-0,04
C-reaktivni protein (mg/L)	-9,5	-0,28	-2,12	0,041		-0,15	-0,42
Kt/V	-494,5	-0,36	-2,20	0,034	✓	-0,21	-0,28
Trombociti (10^9/L)	-2,2	-0,35	-1,80	0,081		-0,11	-0,04
Leukociti (10^9/L)	22,5	0,12	0,78	0,442		-0,06	-0,06
Urea (mmol/L)	-4,9	-0,06	-0,43	0,671		0,03	-0,15
Fosfor (mmol/L)	138,4	0,11	0,94	0,354		0,07	0,22
HDL kolesterol (mmol/L)	-61,7	-0,08	-0,38	0,707		-0,07	0,01
Antihipertenzivna terapija							
Beta-blokatori	-209,4	-0,22	-1,64	0,110		0,22	-0,19
ACE inhibitori	-216,5	-0,20	-1,66	0,106		0,07	0,03
Središnji α-2 receptorski agensi	11,0	0,02	0,07	0,943		0,16	0,10
Antagonisti angiotenzin II AT1-receptora	-159,1	-0,11	-1,16	0,256		0,01	0,03
Antagonisti α_1-adrenoceptora	-188,5	-0,18	-1,47	0,151		0,10	-0,31

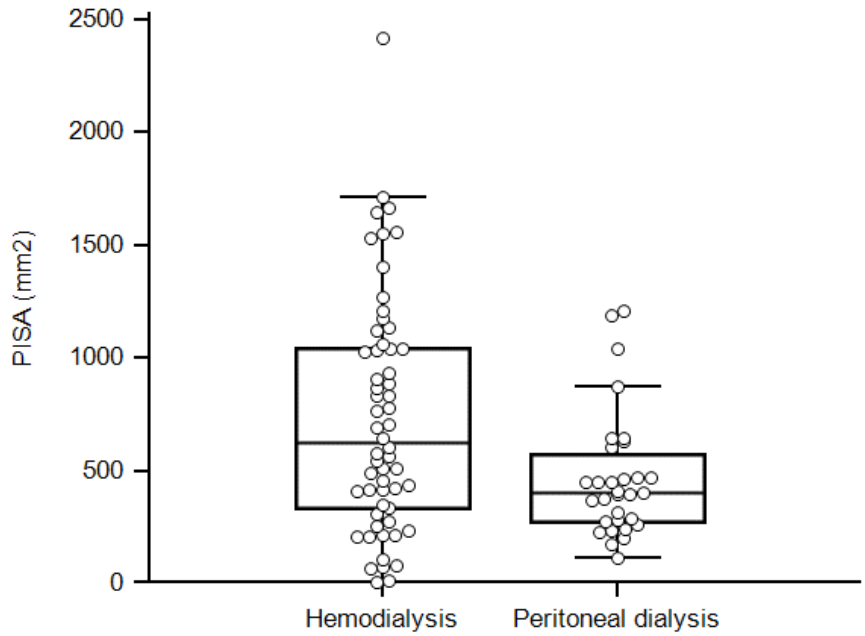
Kratice: b = nestandardizirani multivarijatni koeficijent robusne regresije; β = standardizirani multivarijatni koeficijent robusne regresije; t = Studentov t-test *statistic* s n-p-1 stupnjevima slobode gdje je p ukupni broj parametara u modelu; p = dvosmjerni test statističke značajnosti multivarijantnog koeficijenta regresije; FDR = stopa lažnog otkrivanja <5 % izračunata koristeći Benjamini-Hochberg metodu; r = Pearsonove produkt - moment korelacije nultog reda s PISA; sr = poluarcijalna korelacija s PISA nakon kontroliranja svih drugih varijabli; HbA1c = glikozilirani hemoglobin; Kt/V = adekvatnost dijalize mjerena kao omjer pražnjenja dijalizatora (K) (mL/min) pomnoženog s vremenom u minutama (t) i obujmom vode kojeg sadrži tijelo pacijenta; HDL = lipoproteinski kolesterol visoke gustoće

* HbA1c = za sudionike koji nisu dijagnosticirani dijabetičari vrijednost HbA1c arbitrarno je određena na 5,0

PISA je značajno niža u peritonejskoj skupini bez obzira na trajanje dijalize (Slika 8). Nakon podešavanja, interakcija između trajanja i tipa dijalize nije bila značajna (F (2,44) = 0,01, P = 0,994, η2 = 0,00). Razlike u PISA između pacijenata koji su bili na dijalizi manje od godinu dana, 2 - 3 godine ili ≥3 godine nisu bile značajno različite unutar dviju skupina dijalize.



Slika 8: PISA prema tipu i trajanju dijalize; neprekinuta linija označava hemodijalizu, isprekidana linija označava peritonejsku dijalizu, srednja linija označava medijan, kućice označavaju interkvartilni raspon, kružić izvan linije maksimuma označava slučaj na hemodijalizi viši od gornjeg kvartila plus 1,5 puta interkvartilni raspon, crni trokut označava to isto za peritonejsku dijalizu.



Slika 9: PISA prema tipu dijalize; srednja linija označava medijan, kućice označavaju interkvartilni raspon, kružići označavaju slučajeve; kružići izvan linija maksimuma označavaju slučajeve veće od gornjeg kvartila plus 1,5 puta interkvrtilni raspon.

Analiza dominantnosti (Tablica 13, Tablica 14) jasno ukazuje na relativnu važnost tipa dijalize za predikciju PISA indeksa jer je jedino broj zuba pokazao veću dominatnost od tipa dijalize.

Tablica 13: Matrica dominantnosti s prikazanim postotkom regresijskih podmodela u kojima je varijabla retka dominantna nad varijablom stupca u relativnom doprinosu multiplom koeficijentu korelacije s PISA

	Dob	Br. zuba	CRP	Fosfor	HDL	Kt/V	Trombociti	Urea	Pušenje	Dijaliza
Broj zuba	1,00		1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Dijaliza	1,00	0,00	0,98	1,00	1,00	0,99	1,00	1,00	1,00	
CRP	0,91	0,00		0,97	0,94	0,48	0,75	0,85	0,88	0,02
Kt/V	0,75	0,00	0,52	0,72	0,74		0,68	0,71	0,70	0,01
Pušenje	0,88	0,00	0,13	0,90	0,73	0,30	0,63	0,57		0,00
Trombociti	0,65	0,00	0,25	0,63	0,79	0,32		0,64	0,38	0,00
Urea	0,61	0,00	0,15	0,64	0,61	0,29	0,36		0,43	0,00
Dob		0,00	0,09	0,62	0,61	0,25	0,36	0,40	0,13	0,00
Fosfor	0,38	0,00	0,03		0,60	0,28	0,38	0,36	0,10	0,00
HDL	0,39	0,00	0,06	0,40		0,26	0,21	0,39	0,27	0,00

Varijable su poredane po srednoj (medijan) dominantnosti.

Podatci su prikazani kao proporcija svih mogućih regresijskih podmodela, uključujući i model bez prediktora, u kojima je varijabla retka zaslužna za veći porast R^2 za PISA nego varijabla stupca. Uvršteni su samo slučajevi s potpunim podatcima (n = 65; slučajevi s nevažećim podatcima, n = 24 (27 %).

Kratice: CRP = C-reaktivni protein, HDL = lipoproteinski kolesterol visoke gustoće, Kt/V = adekvatnost dijalize mjerena kao omjer pražnjenja dijalizatora (K) (mL/min) pomnoženog s vremenom u minutama (t) i obujma vode kojeg sadrži tijelo pacijenta

Tablica 14: Matrica dominantnosti s prikazanim postotkom regresijskih podmodela u kojima je varijabla retka dominantna nad varijablom stupca u relativnom doprinosu multiplom koeficijentu korelacije s PISA

	Broj zuba	Dijaliza	Kt/V	CRP	Pušenje	Trombociti	Urea	Dob	Fosfor	HDL	Beta-blokatori	ACE inhibitori	Moksonidin	Sartani	Urapidil
Broj zuba		1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Dijaliza	0,00		1,00	0,96	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Kt/V	0,00	0,00		0,50	0,62	0,70	0,60	0,74	0,67	0,79	0,66	0,88	0,74	0,88	0,84
CRP	0,00	0,04	0,50		0,85	0,75	0,82	0,91	0,97	0,94	0,94	1,00	0,95	1,00	0,93
Pušenje	0,00	0,01	0,38	0,15		0,64	0,57	0,84	0,95	0,85	0,79	1,00	0,91	1,00	0,94
Trombociti	0,00	0,00	0,30	0,25	0,36		0,52	0,61	0,59	0,87	0,49	0,90	0,57	0,90	0,73
Urea	0,00	0,00	0,40	0,18	0,43	0,48		0,62	0,72	0,77	0,58	0,95	0,63	0,95	0,86
Dob	0,00	0,00	0,26	0,09	0,17	0,39	0,38		0,62	0,68	0,45	0,91	0,61	0,91	0,63
Fosfor	0,00	0,00	0,33	0,03	0,05	0,41	0,28	0,38		0,67	0,36	0,89	0,49	0,89	0,59
HDL	0,00	0,00	0,21	0,06	0,15	0,13	0,23	0,33	0,33		0,29	0,71	0,36	0,71	0,42
Beta-blokatori	0,00	0,00	0,34	0,06	0,21	0,51	0,42	0,55	0,64	0,71		0,90	0,56	0,90	0,85
ACE Inhibitori	0,00	0,00	0,12	0,01	0,00	0,10	0,05	0,09	0,12	0,29	0,10		0,22	0,00	0,20
Moksonidin	0,00	0,00	0,26	0,05	0,09	0,43	0,38	0,39	0,51	0,64	0,44	0,78		0,78	0,54
Sartani	0,00	0,00	0,13	0,05	0,12	0,12	0,10	0,32	0,31	0,39	0,21	0,68	0,44		0,41
Urapidil	0,00	0,00	0,16	0,07	0,06	0,28	0,15	0,37	0,41	0,58	0,16	0,80	0,47	0,80	

Varijable su poredane po srednoj (medijan) dominantnosti.

Podatci su prikazani kao proporcija svih mogućih regresijskih podmodela, uključujući i model bez prediktora, u kojima je varijabla retka zaslužna za veći porast R^2 za PISA u odnosu na varijablu stupca. Uvršteni su samo slučajevi s potpunim podatcima (n = 65; slučajevi s nevažećim podatcima, n = 24 (27 %).

Kratice: CRP = C-reaktivni protein, HDL = lipoproteinski kolesterol visoke gustoće, Kt/V = adekvatnost dijalize mjerena kao omjer pražnjenja dijalizatora (K) (mL/min) pomnoženog s vremenom u minutama (t) i obujma vode kojeg sadrži tijelo pacijenta.

4.2.4. Regresija ostalih indeksa

Regresiju na ostale parodontološke indekse proveli smo metodom najmanjih kvadrata, uz istodobni unos istih prediktora kao i kod robusne regresije na PISA. Uključeni su samo slučajevi s potpunim podatcima (n = 64). Multikolinearnost nije naznačena jer su tolerancije svih zbunjujućih čimbenika bile >0,6, osim za Kt/V (0,39) i tip dijalize (0,35). Faktori inflacije varijance kreću se između 1,2 i 2,86. Durbin-Watson za pojedine modele kreće se između 1,77 i 2,52. Svi koeficijenti determinacije statistički su značajni.

Tablica 15: Linearna regresija na API indeks

	B	β	T	p	r	sr
Broj zuba	-0,66	-0,21	-1,61	0,114	-0,42	-0,17
Dijaliza	-3,8	-0,06	-0,32	0,753	-0,29	-0,03
C-reaktivni protein (mg/L)	-0,19	-0,11	-0,84	0,405	0,09	-0,09
Kt/V	-23,24	-0,32	-1,89	0,065	-0,42	-0,2
Pušenje	-0,6	-0,02	-0,19	0,854	-0,18	-0,2
Trombociti (10^9/L)	0,06	0,15	1,06	0,295	0,09	0,11
Urea (mmol/L)	-1,23	-0,25	-1,84	0,072	-0,42	-0,19
Dob (godina)	0,05	0,03	0,2	0,841	0,2	0,02
Fosfor (mmol/L)	-1,48	-0,02	-0,19	0,85	-0,2	-0,2
HDL kolesterol (mmol/L)	10,37	0,16	1,17	0,249	0,08	0,12
Trajanje dijalize (mjeseci)	0,06	0,1	0,79	0,435	0,09	0,08
Antihipertenzivna terapija						
Beta-blokatori	-14,24	-0,28	-2,35	0,023	-0,29	-0,25
ACE inhibitori	-0,96	-0,02	-0,14	0,891	-0,06	-0,02
Središnji α-2 receptorski agensi	-0,24	-0,00	-0,03	0,977	-0,22	-0,003
Antagonisti angiotenzin II AT1-receptora	1,51	0,02	0,2	0,842	0,08	0,02
Antagonisti α_1-adrenoceptora	4,32	0,08	0,65	0,517	0,09	0,07

Konstanta (alfa) = 132,034

Regresijski model za API (Tablica 15) polučio je $r^2 = 0,47$. Kao najsnažniji prediktori ističu se Kt/V, beta-blokatori i urea, dok su beta-ponder i semiparcijalni koeficijent korelacije za tip dijalize vrlo niski (β = -0,06; sr = -0,03).

Tablica 16: Linearna regresija na PBI indeks

	B	β	T	p	r	sr
Broj zuba	0,01	0,08	0,33	0,51	-0,22	-0,07
Dijaliza	-1,24	-0,51	-3,05	0,004	-0,5	-0,06
C-reaktivni protein (mg/L)	-0,02	-0,36	-2,95	0,005	-0,13	-0,16
Kt/V	-0,66	-0,25	-1,59	0,12	-0,37	-0,16
Pušenje	0,71	0,74	0,66	0,515	0,06	0,06
Trombociti (10^9/L)	0,0	0,0	0,03	0,979	-0,24	0,0
Urea (mmol/L)	-0,03	-0,19	-1,5	0,14	-0,25	-0,15
Dob (godina)	0,01	0,07	0,6	0,553	0,3	0,06
Fosfor (mmol/L)	0,08	0,04	0,3	0,768	-0,22	0,03
HDL kolesterol (mmol/L)	0,24	0,1	0,8	0,429	0,06	0,08
Trajanje dijalize (mjeseci)	0,0	0,7	0,58	0,564	0,14	0,06
Antihipertenzivna terapija						
Beta-blokatori	-0,7	-0,38	-3,43	0,001	-0,29	-0,34
ACE inhibitori	-0,29	-0,14	-1,24	0,221	-0,1	-0,12
Središnji α-2 receptorski agensi	0,49	0,22	1,74	0,088	0,02	-0,13
Antagonisti angiotenzin II AT1-receptora	0,18	0,08	0,7	0,489	0,14	0,07
Antagonisti α_1-adrenoceptora	-0,3	-0,16	-1,35	0,183	-0,02	0,17

Konstanta (alfa) = 3,41

Regresijski model za PBI (Tablica 16) polučio je $r^2 = 0,4$. U ovome modelu tip dijalize ima drugi najviši beta-ponder (β = -0,51) nakon pušenja (β = 0,74). Semiparcijalna je korelacija za tip dijalize zanemariva (sr = 0,06), dok ona za beta-blokatore iznosi -0,34.

Tablica 17: Linearna regresija na BOP indeks

	B	β	T	p	r	sr
Broj zuba	-0,18	-0,06	-0,47	0,64	-0,29	-0,05
Dijaliza	-25,37	-0,4	-2,3	0,026	-0,44	-0,24
C-reaktivni protein (mg/L)	-0,49	-0,3	-2,32	0,025	-0,09	-0,24
Kt/V	-22,79	-0,34	-2,02	0,049	-0,39	-0,21
Pušenje	5,04	0,2	1,7	0,096	0,13	0,18
Trombociti (10^9/L)	-0,01	-0,02	-0,19	0,853	-0,22	-0,02
Urea (mmol/L)	-1,16	-0,25	-1,9	0,064	-0,21	-0,2
Dob (godina)	-0,02	-0,01	-0,11	0,914	0,22	-0,01
Fosfor (mmol/L)	13,33	0,23	1,86	0,069	-0,04	0,19
HDL kolesterol (mmol/L)	12,24	0,2	1,5	0,141	0,1	0,16
Trajanje dijalize (mjeseci)	0,01	0,02	0,18	0,862	0,07	0,02
Antihipertenzivna terapija						
Beta-blokatori	-13,67	-0,29	-2,45	0,018	-0,19	-0,25
ACE inhibitori	-2,39	-0,05	-0,37	0,71	-0,02	-0,04
Središnji α-2 receptorski agensi	11,71	0,2	1,51	0,137	-0,04	0,16
Antagonisti angiotenzin II AT1-receptora	3,11	0,05	0,45	0,655	0,14	0,05
Antagonisti α_1-adrenoceptora	-9,1	-0,19	-1,49	0,142	-0,03	-0,16

Konstanta (alfa) = 88,18

Regresijski model za BOP (Tablica 17) polučio je $r^2 = 0,5$, što je najveća količina protumačene varijance za neki parodontološki indeks na temelju korištenih prediktora. Shodno tome, možemo primijetiti da su ponderi i semiparcijalne korelacije ukupno dosta visoki u ovom modelu. Dijaliza ima najviši beta-ponder (β = -0,4) i drugu najveću semiparcijalnu korelaciju (sr = -0,24) s kriterijem.

Tablica 18: Linearna regresija na PPD indeks

	B	β	T	p	r	sr
Broj zuba	0,01	0,09	0,61	0,548	-0,15	0,07
Dijaliza	-0,67	-0,32	-1,59	0,119	-0,39	-0,19
C-reaktivni protein (mg/L)	-0,01	-0,11	-0,75	0,459	-0,04	-0,09
Kt/V	-22,79	-0,34	-2,02	0,049	-0,37	-0,16
Pušenje	-0,2	-0,09	-0,47	0,64	-0,23	-0,06
Trombociti (10^9/L)	-0,00	-0,19	-1,15	0,255	-0,24	-0,14
Urea (mmol/L)	-0,02	-0,15	-0,97	0,338	-0,13	-0,12
Dob (godina)	0,01	0,14	-0,21	0,836	0,24	0,12
Fosfor (mmol/L)	0,38	0,2	1,4	0,169	0,03	0,17
HDL kolesterol (mmol/L)	0,29	0,14	0,91	0,367	0,11	0,11
Trajanje dijalize (mjeseci)	-0,0	-0,13	-0,95	0,348	-0,0	-0,11
Antihipertenzivna terapija						
Beta-blokatori	-13,67	-0,29	-2,45	0,018	-0,07	-0,09
ACE inhibitori	-0,08	-0,05	-0,31	0,756	0,04	-0,04
Središnji α-2 receptorski agensi	-0,27	-0,14	-0,89	0,376	-0,15	-0,11
Antagonisti angiotenzin II AT1-receptora	-0,36	-0,18	-1,36	0,18	-0,05	-0,16
Antagonisti α_1-adrenoceptora	0,19	0,12	-0,77	0,45	0,17	0,1

Konstanta (alfa) = 3,65

Regresijski model za PPD (Tablica 18) polučio je $r^2 = 0,32$. U ovome modelu dijaliza ima drugi najviši beta-ponder (β = -0,32), te najveću semiparcijalnu korelaciju s kriterijem (sr = -0,19).

Tablica 19: Linearna regresija na REC indeks

	B	β	T	p	r	sr
Broj zuba	-0,03	-0,21	-1,36	0,18	-0,29	-0,17
Dijaliza	-0,83	0,3	1,44	0,156	-0,1	0,18
C-reaktivni protein (mg/L)	0,00	0,06	0,38	0,709	0,01	0,05
Kt/V	-0,48	-0,17	-0,83	0,414	-0,13	-0,1
Pušenje	-0,17	-0,16	-1,08	0,286	-0,13	-0,13
Trombociti (10^9/L)	-0,00	-0,28	-1,67	0,1	-0,22	-0,21
Urea (mmol/L)	0,01	0,07	0,45	0,654	-0,11	-0,06
Dob (godina)	0,00	0,06	0,38	0,706	0,19	0,05
Fosfor (mmol/L)	-0,66	-0,27	-1,78	0,081	-0,26	-0,22
HDL kolesterol (mmol/L)	-0,49	-0,19	-1,16	0,252	-0,08	-0,14
Trajanje dijalize (mjeseci)	0,00	0,2	1,37	0,178	0,19	0,17
Antihipertenzivna terapija						
Beta-blokatori	0,1	0,05	0,34	0,739	0,00	0,04
ACE inhibitori	0,26	0,12	0,79	0,433	0,03	0,1
Središnji α-2 receptorski agensi	-0,23	-0,09	-0,58	0,567	-0,12	-0,07
Antagonisti angiotenzin II AT1-receptora	-0,12	-0,04	-0,32	0,748	0,03	-0,04
Antagonisti α_1-adrenoceptora	-0,33	-0,02	-0,11	0,916	-0,09	-0,01

Konstanta (alfa) = 3,75

Regresijski model za REC (Tablica 19) polučio je $r^2 = 0,27$. Dijaliza i ovdje ima najviši beta-ponder ($\beta = 0,3$) te treću najveću semiparcijalnu korelaciju s kriterijem (sr = 0,18) nakon fosfora i trombocita.

Tablica 20: Linearna regresija na LA indeks

	B	β	T	p	r	sr
Broj zuba	-0,02	-0,1	-0,64	0,524	-0,3	-0,08
Dijaliza	0,04	0,01	0,05	0,963	-0,29	0,01
C-reaktivni protein (mg/L)	-0,00	-0,02	-0,13	0,897	0,01	-0,02
Kt/V	-0,51	-0,13	-0,65	0,521	-0,22	-0,08
Pušenje	-0,17	-0,16	-1,08	0,286	-0,17	-0,13
Trombociti (10^9/L)	-0,01	-0,3	-1,75	0,086	-0,28	-0,22
Urea (mmol/L)	-0,0	-0,0	-0,08	0,94	-0,17	-0,01
Dob (godina)	0,01	0,09	0,58	0,566	0,24	0,07
Fosfor (mmol/L)	-0,44	-0,14	-0,89	0,379	-0,19	-0,11
HDL kolesterol (mmol/L)	-0,34	-0,1	-0,61	0,546	-0,04	-0,08
Trajanje dijalize (mjeseci)	0,00	0,03	0,22	0,827	0,1	0,03
Antihipertenzivna terapija						
Beta-blokatori	-0,05	-0,02	-0,12	0,902	-0,04	-0,02
ACE inhibitori	0,22	0,07	0,5	0,623	0,01	0,06
Središnji α-2 receptorski agensi	-0,71	-0,21	-1,33	0,19	-0,24	-0,17
Antagonisti angiotenzin II AT1-receptora	-0,41	-0,12	-0,85	0,4	0,01	-0,11
Antagonisti α_1-adrenoceptora	0,1	0,04	0,24	0,815	-0,01	0,03

Konstanta (alfa) = 7,73

Regresijski model za LA (Tablica 20) polučio je $r^2 = 0,27$, jednako kao i kod REC, što je najmanja količina protumačene varijance u prikazanim analizama. Dijaliza ima izrazito nizak beta-ponder ($\beta = 0,01$) i semiparcijalnu korelaciju s kriterijem (sr = 0,01).

Ukupno gledano, odabrana skupina prediktorskih varijabli polučuje zadovoljavajuće udjele protumačene varijance (od 27 % do 50 %). Dijaliza se nije istaknula kao snažan prediktor u samo dva slučaja, za API i LA, dok je u većini slučajeva bila najsnažniji prediktor parodontoloških indeksa.

4.2.5. Parodontitis

Usporedbu izraženosti parodontitisa s obzirom na tip dijalize ispitali smo samo pomoću hi-kvadrat testa. Hi-kvadrat iznosi 9,85 i statistički je značajan uz granicu rizika od 1 % (p = 0,007). Cramerov V iznosi 0,381, što ukazuje na umjerenu povezanost između ispitanih

varijabli. Iz kontigencijske tablice jasno uočavamo da je parodontitis znatno više izražen kod pacijenata na hemodijalizi nego kod onih na peritonejskoj, što je u skladu s prethodno provedenim univarijatnim testovima i regresijskim analizama.

Tablica 21: Izraženost parodontitisa s obzirom na tip dijalize

			Izraženost parodontitisa		
			bez/blaga	umjerena	teška
Grupa	hemodijaliza	Učestalost	5	8	37
		Postotak	10 %	16 %	74 %
	peritonejska	Učestalost	6	6	6
		Postotak	33,3 %	33,3 %	33,3 %

Prikazane su vrijednosti retka.

4.3. Ograničenja istraživanja

Glavno ograničenje istraživanja bilo je to što pacijenti nisu randomizirani na hemodijalizu ili peritonejsku dijalizu. Pokušali smo kontrolirati ovaj izvor pristranosti kontroliranjem učinka većeg broja mogućih zbunitelja. Ipak, uspjeli smo kontrolirati samo uključene i poznate varijable, dok su različite važne egzogene varijable ostale nekontrolirane. Vjerojatno će među najvažnijima biti parodontni status prije početka dijalize i trajanje bolesti bubrega. Poprečni presjek istraživanja onemogućio je promatranje vremenskog slijeda parodontitisa i dijalize. Zbog toga nismo mogli dati pouzdane kauzalne zaključke. Osim ovih ključnih ograničenja, istraživanje ima i nekoliko manje značajnih slabosti. Prvo, pacijenti su upisani u specijalizirani odjel za nefrologiju velike kliničke bolnice u visoko urbanom području glavnog grada zemlje. Vrlo je vjerojatno da se parodontna bolest i parametri dijalize, ili čak njihova povezanost, razlikuju u malim, regionalnim bolnicama s manje obuhvatnim sredstvima i manje obrazovanim pacijentima slabijeg socioekonomskog statusa. Stoga, rezultati ne bi trebali biti nekritički poopćeni na čitavu hrvatsku populaciju bolesnika liječenih zbog zatajenja bubrega. Drugo, ključni ishod nije bio samostalno procijenjen, a istraživači koji su sudjelovali nisu bili slijepi za tip dijalize. Smjer tako inducirane pristranosti vjerojatno ide protiv nulte hipoteze, stoga su nalazi vjerojatno optimistični te bi se trebali replicirati u neovisnim istraživanjima. Treće, nije kontrolirano doziranje promatranih terapija, već samo je li pacijent bio liječen određenim lijekom ili ne.

5. RASPRAVA

Prema dostupnim podatcima, dosad još nije rađeno istraživanje koje uspoređuje upalnu površinu parodonta kod pacijenata na peritonejskoj dijalizi i hemodijalizi, a u Hrvatskoj dosad uopće nema dostupnih informacija o parodontnom zdravlju pacijenata s kroničnom bubrežnom bolešću.

S porastom interesa međupovezanosti parodontitisa i sustavnih bolesti raste i broj istraživanja o povezanosti kronične bubrežne bolesti i parodontnoga statusa.

Najnoviji sistematski pregled i meta-analiza objavljena 2019. godine o povezanosti parodontne i kronične bubrežne bolesti pokazuje da su šanse za nalaz kronične bubrežne bolesti 60 % veće kod pacijenata koji imaju parodontitis u usporedbi s onima koji nemaju parodontitis, što znači pozitivnu povezanost parodontitisa i kronične bubrežne bolesti. Dokazi za povezanost u suprotnom smjeru, iako postoje, za sada su slabi zbog heterogenosti dostupnih istraživanja (171).

Ovo istraživanje fokusirano je na razlike parodontnoga statusa između pacijenata na peritonejskoj i pacijenata na hemodijalizi.

Dvije su skupine različite i prema mnogim sociodemografskim, vitalnim, životnim i kliničkim karakteristikama. Pacijenti/ce na hemodijalizi značajno su stariji/e, dulje na dijalizi, imaju manji broj zuba te manju samoprimijećenu učestalost krvarenja desni. Za peritonejsku se dijalizu obično odlučuju mlađi, radno sposobni pacijenti, što potrvđuje i nedavno korejsko istraživanje (172) koje uspoređuje dva modaliteta dijalize pacijenata iznad 65 godina. Oni nadalje zaključuju da je peritonejska dijaliza kod starijih pacijenata jednakovrijedan modalitet liječenja u odnosu na psihološke i usporedive ishode hemodijalize. Postoje istraživnja koja pokazuju da je peritonejsku dijalizu moguće uspješno provesti i kod pacijenata u osamdesetim i devedesetim godinama života. Rizik za razvoj infektivnih i tehničkih komplikacija nije drugačiji nego u pacijenata mlađih dobnih skupina. Također, stopa preživljavanja nije bila statistički različita u usporedbi s pacijentima na hemodijalizi (173).

Oliver i sur. 2015. zaključuju da se peritonejska dijaliza, iako je izbor kod starijih osoba kompleksan proces, može uspješno provesti uz zadovoljenje pojedinih uvjeta. To uključuje procjenu i odluku tima liječnika o sposobnosti za provođenje terapije, ponudu terapije pacijentu i, naposljetku, uspješnost provođenja. Starija dob često je povezana sa smanjenjem manualne sposobnosti, slabljenjem vida, snage i kognitivnih sposobnosti. Stariji pacijenti ponekad ne žele opteretiti svoje partnere ili, ako žive sami, dodatno se socijalno izolirati. Prepreke je za provođenje, koje se tiču adekvatnosti pomoći članova obitelji te osoblja u domovima za starije i nemoćne, moguće prevladati uz određenu pomoć i edukaciju (174).

Peritonejska dijaliza starijim pacijentima može biti bolje rješenje i zbog eliminacije potrebe za čestim putovanjem (nekoliko puta tjedno) u bolnicu ili centar za dijalizu. Lakše je planirati putovanja i ostale društvene aktivnosti. Kod hemodijalize potrebno je napraviti i održavati vaskularni pristup i potrebna je antikoagulantna terapija za vrijeme dijalize. To također može biti nepovoljno za stariju populaciju. Isto tako, u prilog PD ide i dnevno odstranjivanje tekućine koje omogućava bolju hemodinamsku stabilnost i često se bolje podnosi nego HD tri puta tjedno.

Istraživanje Al Wakeela i sur. iz 2012. godine (175) uspoređuje kvalitetu života pacijenata na hemodijalizi i peritonejskoj dijalizi, ali ono ne nalazi statistički značajne sociodemografske razlike (starost, obrazovanje, bračni status). Kvaliteta je života prema tom istraživanju značajno bolja kod pacijenata na peritonejskoj nego kod pacijenata na hemodijalizi, izuzev fizičke kvaliteta života koja se ovdje pokazala boljom kod pacijenata na HD.

Španjolsko istraživanje (77) potvrđuje naše nalaze da su pacijenti na peritonejskoj dijalizi mlađi. Na peritonejskoj ih je dijalizi 11,8 %, što je veći postotak pacijenata na peritonejskoj dijalizi nego u Hrvatskoj prema posljednjim podatcima Hrvatskog registra za nadomještanje bubrežne funkcije iz 2014. godine (28), po kojem je 117 pacijenata na peritonejskoj i 2051 pacijent na hemodijalizi.

Pacijenti na peritonejskoj dijalizi iz 13 nizozemskih centara za dijalizu također su mlađi od pacijenata na hemodijalizi (176).

U Hrvatskoj su pacijenti na hemodijalizi, što je potvrđeno i ovim istraživanjem, dulje na dijalizi od peritonejskih, a broj pacijenata na peritonejskoj dijalizi svake se godine smanjuje (28).

Transplantacija je jedan od razloga smanjivanja broja bolesnika na liječenju peritonejskom dijalizom. Bolesnici koji su prvi izbor za liječenje peritonejskom dijalizom ujedno su i najbolji kandidati za transplantaciju bubrega. Liste su se čekanja za transplantaciju bubrega smanjile, a vrijeme do transplantacije se skratilo pa mnogi bolesnici s peritonejske dijalize budu ubrzo transplantirani. Čini se da transplantacija nije jedini uzrok zaostajanja peritonejske dijalize. Tijekom 2011. godine nadopuna "novima" za transplantirane bila je samo polovična, a 2012. broj bolesnika na PD smanjio se više nego ih je transplantirano (28).

Novija meta-analiza iz 2016. godine rađena je kako bi se usporedio ishod transplantacije u odnosu na prethodnu terapiju hemodijalizom ili peritonejskom dijalizom. Zaključili su da je petogodišnje preživljenje transplantata bolje kod pacijenata liječenih peritonejskom dijalizom (172).

Da su pacijenti na hemodijalizi dulje na dijalizi potvrđuje i istraživanje Lin i sur. iz 2018. godine (177). To istraživanje također ukazuje na dulje preživljenje nakon transplantacije pacijenata koji su prethodno liječeni peritonejskom dijalizom.

Ovim istraživanjem prvenstveno je ispitan parodontni status pacijenata na dijalizi u Hrvatskoj, a isto tako potvrđena je hipoteza da je parodontni status pacijenata na peritonejskoj dijalizi bolji od statusa pacijenata na hemodijalizi, neovisno o velikom broju sociodemografskih, laboratorijskih i čimbenika povezanih sa životnim navikama.

Razlog možemo tražiti u činjenici da je hemodijaliza učinkovitija u odstranjivanju molekula male molekularne težine kao što su urea i kreatini, a koji nisu pravi uremički toksini (Kt/V je veći kod pacijenata na HD nego kod pacijenata na PD), a peritonejska je dijaliza bolja u odstranjivanju molekula srednje veličine (uremički toksini). Uremički toksini mogu smanjiti kapacitet imunog sustava (196, 198). To može rezultirati boljim imunološkim odgovorom i biti razlogom zdravijeg parodontnoga tkiva kod PD pacijenata.

Kako su svi pacijenti na dijalizi potencijalni kandidati za transplantaciju bubrega, od presudne je važnosti nepostojanje, odnosno eliminacija skrivenog izvora upale prije zahvata transplantacije, a taj izvor upale može biti parodontitis. Meta-analiza iz 2016. također pokazuje da vrsta dijalize na kojoj su pacijenti bili prije transplantacije bubrega itekako ima utjecaj na kratkoročne i dugoročne komplikacije nakon transplantacije te da se čini da je peritonejska dijaliza bolji izbor od hemodijalize (172).

Prema našim saznanjima, ovo je prvo istraživanje koje uspoređuje PISA vrijednosti pacijenata na HD i PD. Prijašnja istraživanja koja istražuju utjecaj vrste dijalize na parodontni status koriste druge indekse. Borawski i sur. (110) koristeći gingivni indeks, indeks plaka, gubitak pričvrstka te CPITN, ustanovili su da je najviše uznapredovala bolest parodonta kod pacijenata na HD u usporedbi s pacijentima na PD te onih s kroničnom bolešću bubrega koji još nisu na dijalizi. Nedavno kinesko istraživanje zaključuje da je indeks plaka kod HD i PD grupe, kao i kod zdravih kontrola, usporediv. Manje je krvarenje kod HD i PD skupina u odnosu na zdrave kontrole, indeks nakupljanja kamenca (*calculus surface* indeks) veći je kod pacijenata na hemodijalizi nego kod onih na peritonejskoj dijalizi (185).

Bayraktar i sur. nalaze veći indeks plaka kod pacijenata na HD i PD te veće nakupljanje kamenca nego kod zdravih pacijenata, ali ne nalaze statistički značajne razlike u tim indeksima između dviju skupina pacijenata (182). Brazilski znanstvenici 2012. dolaze do sličnih rezultata kao naše istraživanje. Gubitak pričvrstka kod HD pacijenata veći je nego kod PD pacijenata, a PD pacijenti imali su sličan gubitak pričvrstka kao zdrave kontrole, dok je uznapredovalost parodontitisa kod HD pacijenata puno veća nego kod PD pacijenata i preddijaliznih pacijenata (183).

Thorman i sur. (184) u presječnom istraživanju u Švedskoj zaključuju da su gubitak pričvrstka i prisutnost periapikalnih lezija kod pacijenata na dijalizi (uključuju i PD i HD pacijente) veće nego kod preddijaliznih pacijenata i zdravih kontrola.

Klassen i sur. (89) nalaze visok postotak plaka kod ozubljenih pacijenata na dijalizi (koji je samo 64 %) i zaključuju da oralno zdravlje pacijenata na dijalizi zahtijeva veću pažnju svih zdravstvenih djelatnika. Američko istraživanje provedeno u južnoj Virginiji (91) tvdi da 100 % pacijenata koji se liječe dijalizom ima neki oblik parodontne bolesti, njih 64 % ima uznapredovali gingivitis ili rani parodontitis i to bez obzira na duljinu trajanja dijalize.

Galvada i sur. (93) ne nalaze statistički značajne razlike u razini pričvrstka pacijenata na HD i zdravih kontrola, ali nalaze više plaka i kamenca u HD skupini te smanjenu salivaciju.

Pregledni radovi ukazuju na loše parodontno zdravlje CKD pacijenata (185), a ono je povezano s upalom i malnutricijom koja pogađa pacijente s kroničnom bolešću bubrega.

U našem je istraživanju učestalost četkanja zuba 1x dnevno u 25 % kod HD pacijenata, odnosno 37 % kod PD pacijenata, 2x dnevno 53,6 % kod HD pacijenata, odnosno 48,1 % kod PD pacijenata te tri i više puta dnevno 16,1 %, odnosno 14,8 % kod PD pacijenata te nikad kod 5,4 % HD i 0 % kod PD pacijenata, što je u skladu s istraživanjem Klassena i Kraska iz 2002. godine (89). Drugo istraživanje izvještava o učestalosti četkanja kao 2 puta dnevno, jednom dnevno, neredovito i nikad kod 14, 29, 40 i 17 % pacijenata (116). Korištenje interdentalnih sredstava za održavanje higijene međuzubnih prostora isto je na niskoj razini: 26,8 % kod HD pacijenata, odnosno 29,6 % kod PD pacijenata. Upala i malnutricija čimbenici su rizika za ubrzanje kardiovaskularnih bolesti i mortaliteta u toj populaciji. Parodontitis je potencijalni modificirajući čimbenik rizika za nepovoljne ishode kronične bolesti bubrega i zahtijeva daljnja istraživanja.

Rezultati gore navedenih istraživanja poklapaju se s nalazima dobivenim ovim istraživanjem.

Ovo istraživanje pokazuje stupanj upalnog opterećenja koje parodontitis predstavlja kod bolesnika na dijalizi, a prezentiran je PISA indeksom. Naime, vrijednosti PISA za PD i HD pacijente bile su 401 mm², odnosno 624 mm², a nakon multivarijatne analize s 15 varijabli za kontrolu: 88 mm², odnosno 779 mm². Nakon multivarijatne analize dodatnih pet faktora (dijabetes melitus, duljina trajanja dijabetesa, HbA1c, posljednji posjet stomatologu i leukociti), znači nakon kontroliranja 20 zbunitelja, dobiveni su rezultati: prosječna je PISA kod PD pacijenata 52 mm² i 798 mm² kod HD pacijenata. Ako te rezultate promatramo kroz prizmu *cut-off* točki (159) prema definiciji uznapredovalosti parodontitisa Centra za prevenciju i kontrolu bolesti Američke parodontološke akademije, gdje grupa uznapredovalog parodontitisa ima PISA vrijednosti od 934,71 mm² do 3274 mm², grupa umjerenog parodontitisa vrijednosti od 521,58 - 790,30 mm², grupa blagog parodontitisa 11,16 - 447,01

mm^2 i grupa bez parodontitisa vrijednosti od 10,22 mm^2 - 62,78 mm^2, možemo zaključiti da su gotovo svi pacijenti iz našeg istraživanja u potrebi za parodontološkim liječenjem, a to se pogotovo odnosi na pacijente na hemodijalizi.

Upravo smo zbog potrebe za utvrđivanjem upalnog tereta koji parodontitis može predstavljati krenuli u ovo istraživanje. Indeksi kojim se uglavnom koriste istraživači kvantificiraju parodontitis kao kontinuiranu varijablu obično uporabom srednje dubine džepova ili srednje razine gubitka pričvrstka. Iako su to kontinuirane varijable, to ne znači nužno da označavaju količinu upalnog parodontnoga tkiva. Dakle, nijedna klasifikacija koju trenutačno rabimo ne izražava parodontitis kao kontinuiranu varijablu koja je mjera količine upaljenog parodontnoga tkiva, tako da te klasifikacije ne mogu kvantificirati upalni teret koji parodontitis predstavlja (157). PISA predstavlja klasifikaciju koja kvantificira količinu upalnog parodontnoga tkiva i kao takva kvantificira sustavni upalni teret koji nosi parodontitis.

Iwasaki i sur. također koriste PISA vrijednosti u longitudinalnom istraživanju povezanosti parodontitisa i slabljenja bubrežne funkcije starije populacije u Japanu (186). Njihovi nalazi sugeriraju da bi parodontitis mogao biti čimbenik rizika za smanjenu bubrežnu funkciju kod starijih Japanaca.

Sve više znanstvenika uključuje PISA kao mjerilo upalnog opterećenja u istraživanjima povezanosti parodontitisa i sustavnih bolesti pretežno dijabetes melitusa (163, 187).

PISA su vrijednosti povećane i kod pacijenata s hipertenzijom u odnosu na zdrave kontrole (318 mm^2 u odnosu na 273 mm^2) (160). Kod pacijenata s koronarnom arterijskom bolešću nađena je pozitivna korelacija PISA-e i serumskog amiloida te pentraksina (164). Neka istraživanja pronašla su povezanost PISA-e i gubitka kognitivnih sposobnosti/demencije (165).

Kod laboratorijskih pokazatelja najveće razlike pokazale su se kod Kt/V i parotiroidnog hormona, pri čemu je prvi viši kod pacijenata na peritonejskoj dijalizi, a drugi kod pacijenata na hemodijalizi. Kt/V je normalizirani terapijski omjer koji pokazuje odstranjenje uree pojedinom dijalizom. Kt/V je najčešće upotrijebljena mjera za određivanje potrebne doze hemodijalize. Preživljenje pacijenata pokazalo se boljim s povećanjem Kt/V $\geq$ 1,0. Mjera je kasnije pomaknuta na 1,2, odnosno 1,3 (189) za hemodijalizirane pacijente. U ovom istraživanju Kt/V HD pacijenata bio je prosječno 1,4, a kod PD pacijenata 1,9. Kod HD se ta mjera koristi da bi se pratio pad učinkovitosti kako urea nestaje za vrijeme HD, a tog pada kod peritonejske dijalize nema. Iz tog se razloga te mjere kod ove dvije vrste dijalize ne mogu uspoređivati (190).

Paratireoidne žlijezde luče paratireoidni hormon radi regulacije kalcija u organizmu. Niska koncentracija kalcija u krvi potiče lučenje PTH koji onda na trima razinama (kost, bubreg, probavni sustav) nastoje povisiti koncentraciju kalcija (25). U ovom istraživanju prosječne vrijednosti PTH kod HD pacijenata bile su 243 pmol/L, a kod PD pacijenata 32 pmol/L. Renalni hiperparatireoidizam uobičajena je komplikacija kronične bubrežne bolesti karakterizirana poremećajem homeostaze kalcija, fosfora i vitamina D. Pacijenti s renalnim hiperparatireoidizmom imaju povećane postotke kardiovaskularnih problema i bolesti kosti (191). Optimalna razina PTH ne bi smjela biti 2x veća od normale, odnosno ne veća od 12 pmol/L. Prema ovom pokazatelju pacijenti na peritonejskoj dijalizi imaju povoljnije laboratorijske nalaze.

C-reaktivni protein također je statički značajno različit (i ovaj put povoljniji nalaz) kod pacijenata na peritonejskoj dijalizi nego kod pacijenata na hemodijalizi, tj. 1,6 mg/L u odnosu na 4,8 mg/L. Umjereno povećanje CRP-a prediktor je povećanog rizika za kardiovaskularne bolesti. U istraživanju Noacka i sur. (192) nađen je statistički značajni porast CRP-a kod pacijenata s parodontitisom u usporedbi s kontrolama. Pacijenti su bili uskađeni po dobi, pušenju, BMI-u, trigliceridima i kolesterolu. Oni zaključuju da pozitivan odnos CRP-a i parodontitisa može biti put i poveznica između parodontne bolesti i primijećenog povećanog rizika za kardiovaskularne bolesti kod ovih bolesnika. Istraživanje iz 2013. (193) godine naglašava parodontitis kao važan izvor sustavne upale kod pacijenata s kroničnom bubrežnom bolešću. Također dolaze do zaključka da nekirurška parodontološka obrada uspješno smanjuje razine serumskog CRP-a.

Osim PISA vrijednosti, svi drugi parodontološki indeksi pokazuju statistički značajnu razliku između dvaju modaliteta dijalize.

Gotovo svi parodontološki indeksi međusobno su značajno te umjereno do jako povezani, uz djelomičnu iznimku REC, što je donekle i očekivano jer vrijednosti recesije mogu biti negativnog predznaka (npr. kod hiperplastičnog tkiva uzrokovanog uzimanjem terapije) ili pozitivnog predznaka (posljedica liječenja parodontitisa, okluzalne parafunkcije, prejakog četkanja itd.).

Korelacija aproksimalnog indeksa plaka statistički je značajna s dobi, postojanjem dijabetesa, brojem zuba, beta-blokatorima, središnjim α-2 receptorskim agensima, a PBI indeksa isto tako s dobi, dijabetesom i brojem zuba. To možemo tumačiti time da održavanje higijene može biti otežano s povećanjem dobi i gubitkom manualne sposobnosti. Za dijabetes i parodontitis dokazana je međusobna dvosmjerna povezanost koja je potvrđena i ovim nalazima, a broj je zuba kod tih pacijenata manji. Krvarenje na sondiranje statistički je značajno povezano s dobi

i brojem zuba iz istih razloga kao i kod gore navedenih indeksa. S dobi su povezane i dubine parodontnih džepova i recesije.
U analizi dominantnosti dokazana je relativna važnost tipa dijalize na predikciju PISA indeksa.
Konačno, usporedili smo PISA vrijednosti s obzirom na trajanje dijalize. PISA je značajno niža u peritonejskoj skupini bez obzira na trajanje dijalize. Nakon podešavanja, interakcija između trajanja i tipa dijalize nije bila značajna, odnosno razlike u PISA-i između pacijenata koji su bili na dijalizi manje od godinu dana, 2 - 3 godine ili ≥3 godine nisu bile značajno različite unutar dviju skupina dijalize. Ti su rezultati u skladu s istraživanjima Parkara i Ajithkrishnana (194) gdje su pacijenti podijeljeni u četiri skupine u odnosu na trajanje dijalize: skupina koja je na dijalizi manje od 3 mjeseca, skupina koja je na dijalizi 4 - 6 mjeseci, skupina koja je na dijalizi 7 - 9 mjeseci i skupina koja je na dijalizi 10 - 12 mjeseci. Nije potvrđen učinak trajanja dijalize na parodontna tkiva. Slično istraživanje Marakoglua i sur. (195) također ne nalazi značajne razlike u godinama, gingivnom indeksu, indeksu plaka i dubini parodontnih džepova između grupa pacijenata koji su na hemodijalizi manje od jedne godine, 1 - 3 godine i više od tri godine.

S druge je strane istraživanje Cengiza (196) i suradnika koji su uspoređivali indeks plaka, krvarenje gingive i dubine parodontnih džepova kod pacijenata koji su na dijalizi manje od pet godina, 5 - 10 godina i više od 10 godina. Nalaze statistički značajne razlike u navedenim indeksima nakon pet godina, a ta značajnost raste nakon 10 godina.

Iz svega navedenog može se zaključiti da utjecaj dijalize na parodontno zdravlje postaje vidljiv nakon 5 godina.

Iako naše istraživanje nije bilo interventno, više je nego potrebno dodatno naglasiti potencijalne pozitivne učinke parodontne terapije na glomerularnu filtraciju.

Još se uvijek ne može sa sigurnošću potvrditi hipoteza da parodontna terapija poboljšava glomerularnu filtraciju zbog nedostatka randomiziranih kontroliranih istraživanja.

Međutim, postoje istraživanja koja potvrđuju tu hipotezu. Artese i sur. (197) na 40 ispitanika od 35 - 76 godina zaključuju da pacijenti s kroničnom bolešću bubrega koji još nisu na dijalizi pokazuju dobar klinički odgovor na nekiruršku parodontnu terapiju, slično kao pacijenti bez CKD i pokazuju rast glomerularne filtracije nakon provedene terapije.

Graziani i sur. (198) nalaze pozitivne učinke parodontne terapije koja je uključivala instrukcije o oralnoj higijeni, supragingivno i subgingivno struganje izvedeno kod 32 pacijenta na glomerulanu filtraciju ocijenjenu cistanin C razinama.

Vilela i sur. (199) proveli su istraživanje na 62 ispitanika i zaključili da uspješna parodontna terapija smanjuje upalno opterećenje i razine serumske razine prohepcidina, što ukazuje na to da može predstavljati važnu intervenciju za vrijeme tijeka kronične bubrežne bolesti.

Bitna je edukacija medicinskih djelatnika i pacijenata s kroničnom bubržnom bolešću o eventualnom pozitivnom učinku liječenja parodontitisa, odnosno eliminaciji upalnog opterećenja koje parodontitis predstavlja na glomerularnu filtraciju, tim više što je u Hrvatskoj parodontna terapija lako dostupna i besplatna za pacijenta.

6. ZAKLJUČCI

1. Pacijenti na hemodijalizi imaju lošiji parodontni status od pacijenata na peritonejskoj dijalizi.
2. PISA je značajno niža u peritonejskoj skupini bez obzira na trajnje dijalize.
3. Pacijenti na hemodijalizi u visokoj su potrebi za parodontološkim liječenjem.
4. Svi medicinski djelatnici koji su u kontaktu s pacijentima na dijalizi trebali bi biti upoznati s važnošću njihovog parodontnoga statusa.

7. LITERATURA

1. Chambrone L, Foz AM, Guglielmetti MR, Pannuti CM, Artese HPC, Feres M, Romito GA. Periodontitis and chronic kidney disease: a systematic review of the association of diseases and the effect of periodontal treatment on estimated glomerular filtration rate. J Clin Periodontol. 2013;40:443–456.
2. Chapple IL, Wilson NH. Manifesto for a paradigm shift: periodontal health for a better life. Br Dent J. 2014;216:159–62.
3. Chapple ILC, Genco R, and on behalf of working group 2 of the joint EFP/AAP workshop. Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/ AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. J Clin Periodontol. 2013;40(Suppl 14):S106–S112.
4. Tonetti MS, Van Dyke TE, and of behalf od working group 1 of the joint EFP/AAP workshop Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. J Clin Periodontol. 2013;40(Suppl 14):S24–S29.
5. Sanz M, Kornman K, and on behalf of working group 3 of the joint EFP/AAP workshop. Periodontitis and adverse pregnancy outcomes: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. J Clin Periodontol. 2013;40 (Suppl 14):S164–S169.
6. Fisher, M. A., Taylor, G. W., Papapanou, P. N., Rahman, M. & Debanne, S. M. (2008) Clinical and serologic markers of periodontal infection and chronic kidney disease. Journal of Periodontology 79. 1670–1678.
7. Grubbs V, Plantinga LC, Crews DC, Bibbins-Domingo K, Saran R, Heung M, Patel PR, Burrows NR, Ernst KL, Powe NR; Centers for Disease Control and Prevention CKD Surveillance Team: Vulnerable populations and the association between periodontal and chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6:711–717.
8. Craig R.G. Interactions between chronic renal disease and periodontal disease. Oral Dis. 2008;14:1-7.
9. Brotto RS, Vendramini RC, Brunetti IL, Marcantonio RAC, Ramos APP, Pepato MT. Lack of Correlation between Periodontitis and Renal Dysfunction in Systemically Healthy Patients. Eur J Dent. 2011;5(1):8–18.
10. Krmpotić–Nemanić J. Anatomija čovjeka. Zagreb: Medicinska naklada; 1993.
11. Kallenbach J. Review of haemodialysis for Nurses and Dialysis Personnel. 8th Edition. St. Louis, Missouri: Elsevier-Mosby; 2012.
12. Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija. Deseto izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2003.

13. http/doctorlib.info/urology/hemodialysis4.Html
14. Thibodeau GA, Patton KT. Anatomy and physiology. Edition 7. St. Louis: Elsevier-Mosby; 2010.
15. Sakai T. Recent topics in kidney research: morphology and molecular cell biology. Anat Sci Int. 2017;92:159-160.
16. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. The changing epidemiology of acute renal failure. Nat Clin Pract Nephrol. 2006;2(7):364–377.
17. http://kongresrijeka2015.hdmblm.hr/images/predavanja/Honovic_Akutno-zatajenje-bubrega.pdf
18. Schetz M, Darmon M. Measuring acute kidney injury around the world: are we using the right thermometer (and adequately)? Intensive Care Med. 2015;41:1857-1859.
19. Makris K, Spanou L. Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes. Clin Biochem Rev. 2016;37(2):85-98.
20. Rosen S, Stillman IE. Acute Tubular Necrosis Is a Syndrome of Physiologic and Pathologic Dissociation. J Am Soc Nephrol. 2008;19:871–875.
21. Moore PK, Hsu RK, Liu KD. Management of Acute Kidney Injury: Core Curriculum 2018. Am J Kidney Dis. 2018;72(1):136-148.
22. Wetmore JB, Collins AJ. Global challenges posed by the growth of end-stage renal disease. Ren Replace Ther. 2016;2(1):15.
23. Rački S, Orlić L, Sladoje–Martinović B. Kronično bubrežno zatajenje - indikacija za presađivanje bubrega. Medix. 2011;92/93:195-201.
24. Thomas R, Kanso A, Sedor JR. Chronic Kidney Disaese and Its Complications. Prim Care. 2008;35(2).329-343.
25. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis. 2002;39(1):1-266.
26. Levey AS, De Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. Kidney Int. 2011;80:17-28.
27. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS: Assessing kidney function - measured and estimated glomerular filtration rate. N Engl J Med. 2006;354:2473–83.
28. Bubić I. Hrvatski registar nadomještanja bubrežne funkcije. Izvješće za 2014. godinu.
29. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. Ann Intern Med. 2003;139:137–147.

30. 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;3:213-224.
31. Johson CA, Levey AS, Coresh J, Levin A, Lau J, Eknoyan. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease adults: Part II. Glomerular filtration rate, proteinuria, and other markers. Am Fam Physician. 2004;70(6):1091-1097.
32. Delanaye P, Glassock RJ, De Broe ME. Epidemiology of chronic kidney disease: think (at least) twice! Clin Kidney J. 2017;10(3):370-374.
33. Sprangers B, Meijers B, Appel G. FSGS: Diagnosis and Diagnostic Work-Up. Biomed Res Int. 2016;4632768.
34. Marshall SM. Recent advances in diabetic nephropathy. Postgraduate Medical Journal. 2004;80:624-633.
35. Cohen SG. Renal disease. In: Lynch MA, Brightman VJ, Greenberg MS, editors. Burket's Oral Medicine. 9th ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Co; 1994. pp. 487–509.
36. Igarashi P, Somolo S. Polycystic kidney disease. J Am Soc Nephrol. 2007;18(6):1371-1373.
37. Dember Lm. Amyloidosis-Associated Kidney disease. J Am Soc Nephrol. 2006;17 (12):3458-3471.
38. Meyrier A. Nephrosclerosis: A Term in Quest of a Disease. Nephron 2015;129:276–282.
39. Venkatesh L, Hanumegowda RK. Acute Pyelonephritis - Correlation of Clinical Parameter with Radiological Imaging Abnormalities. J Clin Diagn Res. 2017;11(6):15-18.
40. Daher Ede F, da Silva GB, Barros EJ. Renal tuberculosis in the modern era. Am J Trop Med Hyg. 2013;88(1):54-64.
41. Hull RP, Goldsmith DJ. Nephrotic syndrome in adults. BMJ. 2008;336(7654):1185-9
42. Jonasch E, Gao J, Rathmell WK. Renal cell carcinoma. BMJ. 2014;349:4797.
43. Lao D, Parasher PS, Cho KC, Yeghiazarians Y. Atherosclerotic renal artery stenosis-diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc. 2011;86(7):649-57.
44. Lea JP, Nicholas SB. Diabetes mellitus and hypertension: key risk factors for kidney disease. J Natl Med Assoc. 2002;94:7–15.
45. Song EY, McClellan WM, McClellan A et al. Effect of community characteristic on familial clustering of end-stage renal disease. Am J Nephrol. 2009;30:499-504.

46. Kazanicioglu R. Risk factors for chronic kidney disease: an update. Kidney Int Suppl. 2013;3(4):368–371.
47. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL et al. Blood pressure and end stage renal disease in men. N Engl J Med. 1996;334:13–18.
48. Iseki K, factors influencing the development od end-stage renal disease. Clin Exp Nephrol. 2005;9:5-14.
49. Suleymanlar G, Utas C, Arinsoy T et al. A population-based survey of Chronic renal Disease in Turkey - the CREDIT study. Nephrol Dial Transplant. 2011;26:1862-1871.
50. Nzerue CM, Demissachew H, Tucker JK. Race and kidney disease: role of social and environmental factors. J Natl Med Assoc. 2002;94:28–38.
51. Lackland DT, Egan BM, Fan ZJ et al. Low birth weight contributes to the excess prevalence of end-stage renal disease in African Americans. J Clin Hypertens. 2001;3:29–31.
52. Chang A, Kramer H. CKD progression: a risky business. Nephrol Dial Transplant. 2012;27:2607–2609.
53. Ejerblad E, Michael Fored C, Lindblad P et al. Obesity and risk for chronic renal failure. J Am Soc Nephrol. 2006;17:1695–1702.
54. Orth SR, Schroeder T, Ritz E. et al. Effects of smoking on renal function in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. Nephrol Dial Transplant. 2005;20:2414–2419.
55. Plantinga LC. Socio-economic impact in CKD. Nephrologie Therapeutique. 2013;9:1–7.
56. Krop JS, Coresh J, Chambles LE et al. A community-based study of explanatory factors for the excess risk for early renal function decline in black vs whites' diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. Arch Intern Med. 1999;159:1777–1783.
57. Luyckx VA, Brenner BM. The clinical importance of nephron mass. J Am Soc Nephrol. 2010;21:898–910.
58. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T et al. Low birth weight increases risk for end-stage renal disease. J Am Soc Nephrol. 2008;19:151–157.
59. Falodia J, Singla MK. CKD epidemiology and risk factors. Clin Queries Nephrol. 2012;1:249–252.
60. Goldstein SL, Devarajan P. Acute kidney injury in childhood: should we be worried about progression to CKD? Pediatr Nephrol. 2011;26:509–522.
61. Pradeep AR, Kathariya R, Raju A et al. Risk factors for chronic kidney diseases may include periodontal diseases, as estimated by the correlations of plasma pentraxin-3 levels: a case–control study. Int Urol Nephrol. 2012;44:829–839.

62. Norderyd O, Hugoson A. Risk of severe periodontal disease in adult Sweedesh population. A cross sectional study. J Clin Periodontol. 1998;25(12):1022-8.
63. Kes P. Hemodijaliza: prošlost i sadašnjost. Medicus. 2001;10:269-282.
64. Anić Š, Klaić N, Domović Ž. Rječnik stranih riječi. Zagreb: Sani-plus; 2002.
65. Fleming GM. Renal replacement therapy review. Past, present future. Organogenesis. 2011;7(1):2–12.
66. Golper TA et al. Hemodialysis: Core Curriculum 2014. Am J Kidney Dis. 2014;63(1):153-163.
67. Vadakedath S, Kandi V. Dialysis: A Review of the Mechanisms Underlying Complications in the management of Chronic Renal Failure. Cureus. 2017;9(8):1603.
68. Hakim RM, Lazarus JM. Initiation of dialysis. J Am Soc Nephrol. 1995;6:1319-1328.
69. Hauk M, Kuhlmann MK, Riegel W, Köhler H. In vivo effects of dialysate flow rate on Kt/V in maintenance hemodialysis patients. Am J Kidney Dis. 2000;35:105-111.
70. Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS. Handbook of dialysis. Third edition. Philadelphia: Lippincot Williams and Wiklins; 2000.
71. https://www.cybermed.hr/centri_a_z/dijaliza/vrste_dijaliza
72. Naorungroj S, Schoenbach VJ, Beck J, Mosley TH, Gottesman RF, Alonso A, Heiss G, Slade GD. Cross-sectional associations of oral health measures with cognitive function in late middle–aged adults: A community-based study. J Am Dent Assoc. 2013;144(12):1362-71.
73. Krediet RT. Peritoneal dialysis: from bench to bedside. Clin Kidney J. 2013;6(6):568-77.
74. http://www.ulika.net/dijaliza/medicina_v.html
75. De Abreu MM, Walker DR, Sesso RC, Ferraz MB: Health related quality of life of patients recieving hemodialysis and peritoneal dialysis in Sao Paulo, Brazil: a longitudinal study. Value Health. 2011;14:119-121.
76. Odel HM, Ferris DO, Power MH. Peritoneal lavage as an effective means of extrarenal excretion; a clinical appraisal. Am J Med. 1950;9(1):63–77.
77. Rufino JM, Garcia C, Vega N, Macia M, Hernandez D, Rodriguez A, Maceira B, Lorenzo V. Current peritoneal dialysis compared with haemodialysis: medium-term survival analysis of incident dialysis patients in the Canary Islands in recent years. Nefrologia. 2011;31(2):174-84.
78. Tokgoz B. Clinical advantages of peritoneal dialysis. Perit Dial Inter. 2009;29(2):59-61.

79. Kidney Health Australia. State of the Nation:2016 Kidney Health Week. Chronic Kidney Disease Hot Spots. www.kidney.org.au/cms_uploads/docs/state-of-the nation-kidney-health-week-2016-chronic-kidney-disease-hot-spots.pdf
80. Jain AK, Blake P, Cordy P, Garg AX. Global trends in rates of peritoneal dialysis. Journal of the American Society of Nephrology. 2012;23(3):533-44.
81. Bloembergen WE, Port FK, Mauger EA et al. A comparison of mortality between patients treated with hemodialysis and peritoneal dialysis. J Am. Soc. Nephrol. 1995;6:177-83.
82. Avram MM, Sreedhara R, Fein P et al. Survival on hemodialysis and peritoneal dialysis over 12 years with emphasis on nutritional parameters. Am J Kidney Dis. 2001;37:77-80.
83. Hemodialysis versus peritoneal dialysis: A comparison of adjusted mortality rates. Am J Kidney Dis. 1997;30:334-42.
84. Liem YS, Wong JB, Hunink Mg et al. Comparison of hemodialysis and peritoneal dialysis in the Netherlands. Kidney Int. 2007;71:153-8.
85. Wright LS, Wilson L. Quality of Life and Self- Efficacy in Three Dialysis Modalities: Incenter Hemodialysis, Home Hemodialysis, and Home Peritoneal Dilysis. Nephrol Nurs J. 2015;42:463-476.
86. Souza CM, Braosi AP, Luczyszyn SM, Casagrande RW, Pecoits-Filho R, Riella MC, Ignacio SA, Trevilatto PC. Oral health in Brazilian patients with chronic renal disease. Rev Med Chil. 2008;136:741–746.
87. Vesterinen M, Ruokonen H, Leivo T, Honkanen AM, Honkanen E, Kari K, Lindqvist C, Meurman JH . Oral health and dental treatment of patients with renal disease. Quintessence Int. 2007;38:211–219.
88. Summers SA, Tilakaratne WM, Fortune F, Ashman N. Renal disease and the mouth. Am J Med. 2007;120:568–573.
89. Klassen JT, Krasko BM: The dental health status of dialysis patients. J Can Dent Assoc. 2002;68:34–38.
90. Akar H, Akar GC, Crrero JJ, Stenvinkel P, Lindholm B. Systemic Consequences of Poor Oral Health in Chronic Kidney Disease Patients. Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6:218-226.
91. Naugle K, Darby ML, Bauman DB, Lineberger LT, Powers R: The oral health status of individuals on renal dialysis. Ann Periodontol. 1998;3:197–205.
92. Proctor R, Kumar N, Stein A, Moles D, Porter S: Oral and dental aspects of chronic renal failure. J Dent Res. 2005;84:199–208.

93. Gavalda C, Bagan J, Scully C, Silvestre F, Milian M, Jimenez Y: Renal hemodialysis patients: Oral, salivary, dental and periodontal findings in 105 adult cases. Oral Dis. 1999;5:299–302.
94. Porter SR, Scully C, Hegarty AM: An update of the etiology and management of xerostomia. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2004;97:28–46.
95. Eigner TL, Jastak JT, Bennett WM: Achieving oral health in patients with renal failure and renal transplants. J Am Dent Assoc. 1986;113:612–616.
96. Epstein SR, Mandel I, Scopp IW: Salivary composition and calculus formation in patients undergoing hemodialysis. J Periodontol. 1980;51:336–338.
97. De Rossi SS, Glick M: Dental considerations for the patient with renal disease receiving hemodialysis. J Am Dent Assoc. 1996;127:211–219.
98. Craig RG. Interactions between chronic renal disease and periodontal disease.Oral Dis. 2008;14:1-7.
99. Antoniades DZ, Markopoulos AK, Andreadis D, Balaskas I, Patrikalou E, Grekas D. Ulcerative uremic stomatitis associated with untreated chronic renal failure: Report of the case and review of literature. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod. 2006;101:608-613.
100. Hovinga J, Roodvoets AP, Gaillard J. Some findings in patients with uraemic stomatitis. J Maxillofac Surg. 1975;3:125–127.
101. Levy HM. Dental considerations for the patient receiving dialysis for renal failure. Spec Care Dentist. 1998;8:34– 36.
102. Carl W. Chronic renal disease and hyperparathyroidism: Dental manifestations and management. Compendium. 1987;8:697–704.
103. Hata T, Irei I, Tanaka K, Nagatsuka H, Hosoda M. Macrognathia secondary to dialysis-related renal osteodystrophy treated successfully by parathyroidectomy. Int J Oral Maxillofac Surg. 2006;35:378–382.
104. Kshirsagar AV, Craig RG, Beck JD, Moss K, Offenbacher S, Kotanko P, Yoshino M, Levin NW, Yip JK, Almas K, Lupovici E, Falk RJ. Severe periodontitis is associated with low serum albumin among patients on maintenance hemodialysis therapy. Clin J Am Soc Nephrol. 2007;2:239–244.
105. Chen LP, Chiang CK, Chan CP, Hung KY, Huang CS. Does periodontitis reflect inflammation and malnutrition status in hemodialysis patients? Am J Kidney Dis. 2006;47:815–822.

106. Ellis JS, Seymour RA, Taylor JJ, Thomason JM: Prevalence of gingival overgrowth in transplant patients immunosuppressed with tacrolimus. J Clin Periodontol. 2004;31:126–131.
107. Oliver RC, Brown LJ, Loe H. Periodontal diseases in the United States population. J Periodontol. 1998;69:269–278.
108. Norderyd O., Hugoson A. Risk of severe periodontal disease in adult Sweedesh population. A cross sectional study. J Clin Periodontol. 1998;25(12):1022-8.
109. Bots CP, Poorterman JH, Brand HS, Kalsbeek H, van Amerongen BM, Veerman EC, Nieuw Amerongen AV: The oral health status of dentate patients with chronic renal failure undergoing dialysis therapy. Oral Dis. 2006;12:176–180.
110. Borawski J, Wilczynska-Borawska M, Stokowksa W, Mysliwiec M. The periodontal status of pre-dialysis chronic kidney disease and maintenance dialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2007;22:457-464.
111. Bots CP, Brand HS, Poorterman JH, van Amerongen BM, Valentijn-Benz M, Veerman EC, Ter Wee PM, Nieuw Amerongen AV: Oral and salivary changes in patients with end stage renal disease (ESRD): A two year follow-up study. Br Dent J. 2007;202:E3.
112. Janket SJ, Jones J, Rich S, Miller D, Wehler CJ, Van Dyke TE, Garcia R, Meurman JH: The effects of xerogenic medications on oral mucosa among the Veterans Dental Study participants. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2007;103:223–230.
113. Grossi SG, Zambon JJ, Ho AW, Koch G, Dunford RG, Machtei EE, Norderyd OM, Genco RJ: Assessment of risk for periodontal disease: I. Risk indicators for attachment loss. J Periodontol. 1994;65:260–267.
114. Frankenthal S, Nakhoul F, Machtei EE, Green J, Ardekian L, Laufer D, Peled M: The effect of secondary hyperparathyroidism and hemodialysis therapy on alveolar bone and periodontium. J Clin Periodontol. 2002;29:479–483.
115. Rahmati MA, Craig RG, Homel P, Kaysen GA, Levin NW: Serum markers of periodontal disease status and inflammation in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis. 2002;40:983–989.
116. Gurkan A, Kose T, Atilla G: Oral health status and oral hygiene habits of an adult Turkish population on dialysis. Oral Health Prev Dent. 2008;6:37–43.
117. Fine DH, Markowitz K, Furgang D, Fairlie K, Ferrandiz J, Nasri C, McKiernan M, Donnelly R, Gunsolley J: Macrophage inflammatory protein-1alpha: A salivary biomarker of bone loss in a longitudinal cohort study of children at risk for aggressive periodontal disease? J Periodontol. 2009;80:106–113.

118. Loos BG: Systemic effects of periodontitis. Ann R Australas Coll Dent Surg. 2006;18:27–29.
119. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW: Periodontal diseases. Lancet. 2005;366:1809–1820.
120. Mattar CS, Keith RL, Byrd RP, Jr., Roy TM: Septic pulmonary emboli due to periodontal disease. Respir Med. 2006;100:1470–1474.
121. Paju S, Scannapieco FA: Oral biofilms, periodontitis, and pulmonary infections. Oral Dis. 2007;13:508–512.
122. Thorman R, Neovius M, Hylander, B: Prevalence and early detection of oral fungal infection: A cross-sectional controlled study in a group of Swedish end-stage renal disease patients. Scand J Urol Nephrol. 2009;43(4):325-330.
123. Van Dyke TE, Kornman KS: Inflammation and factors that may regulate inflammatory response. J Periodontol. 2008;79:1503–1507.
124. Medzhitov R, Janeway, C, Jr.: Innate immunity. N Engl J Med. 2000;343: 338–344.
125. Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV, Rasi VP, Kesaniemi YA, Syrjala SL, Jungell PS, Isoluoma M, Hietaniemi K, Jokinen MJ: Association between dental health and acute myocardial infarction. BMJ. 1989;298:779–781.
126. DeStefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF, Russell CM: Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. BMJ. 1993;306:688–691.
127. Nibali L, D'Aiuto F, Griffiths G, Patel K, Suvan J, Tonetti MS: Severe periodontitis is associated with systemic inflammation and a dysmetabolic status: A casecontrol study. J Clin Periodontol. 2007;34:931–937.
128. Pussinen PJ, Tuomisto K, Jousilahti P, Havulinna AS, Sundvall J, Salomaa V: Endotoxemia, immune response to periodontal pathogens, and systemic inflammation associate with incident cardiovascular disease events. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2007;27:1433–1439.
129. Beck J, Garcia R, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S: Periodontal disease and cardiovascular disease. J Periodontol. 1996;67:1123–1137.
130. Ouyang XY: Association between periodontal disease and coronary heart disease. Beijing Da Xue Xue Bao. 2008;40:112–115.
131. Rhodus NL: Oral health and systemic health. Minn Med. 2005;88:46–48.
132. Carrero JJ, Qureshi AR, Parini P, Arver S, Lindholm B, Barany P, Heimburger O, Stenvinkel P: Low serum testosterone increases mortality risk among male dialysis patients. J Am Soc Nephrol. 2009;20:613–620.

133. Carrero JJ, Chmielewski M, Axelsson J, Snaedal S, Heimburger O, Barany P, Suliman ME, Lindholm B, Stenvinkel P, Qureshi AR: Muscle atrophy, inflammation and clinical outcome in incident and prevalent dialysis patients. Clin Nutr. 2008;27:557–564.
134. Carrero JJ: Identification of patients with eating disorders: Clinical and biochemical signs of appetite loss in dialysis patients. J Ren Nutr. 2009;19:10–15.
135. Sheiham A, Steele JG, Marcenes W, Finch S, Walls AW: The relationship between oral health status and Body Mass Index among older people: A national survey of older people in Great Britain. Br Dent J. 2002;192:703–706.
136. Carmichael DT, Williams CA, Aller MS: Renal dysplasia with secondary hyperparathyroidism and loose teeth in a young dog. J Vet Dent. 1995;12:143–146.
137. Hata T, Irei I, Tanaka K, Nagatsuka H, Hosoda M: Macrognathia secondary to dialysis-related renal osteodystrophy treated successfully by parathyroidectomy. Int J Oral Maxillofac Surg. 2006;35:378–382.
138. Davidovich E, Davidovits M, Peretz B, Shapira J, Aframian DJ: The correlation between dental calculus and disturbed mineral metabolism in pediatric patients with chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2009;24:2439–2445.
139. Cengiz MI, Bal S, Gokcay S, Cengiz K: Does periodontal disease reflect atherosclerosis in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients? J Periodontol. 2007;78:1926–1934.
140. Guggenheimer J, Moore PA: Xerostomia: etiology, recognition and treatment. J Am Dent Assoc. 2003;134:61–69.
141. Janket SJ, Jones J, Rich S, Miller D, Wehler CJ, Van Dyke TE, Garcia R, Meurman JH: The effects of xerogenic medications on oral mucosa among the Veterans Dental Study participants. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2007;103:223–230.
142. Kho HS, Lee SW, Chung SC, Kim YK: Oral manifestations and salivary flow rate, pH, and buffer capacity in patients with end-stage renal disease undergoing hemodialysis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1999;88:316–319.
143. Hopper L, Cole M. Risk factors affecting nutritional status of dialysis patients: A quality improvement project. Nephrol News Issues. 2008;22:26–34.
144. Kshirsagar AV, Craig RG, Moss KL, Beck JD, Offenbacher S, Kotanko P, Klemmer PJ, Yoshino M, Levin NW, Yip JK, Almas K, Lupovici EM, Usvyat LA, Falk RJ: Periodontal disease adversely affects the survival of patients with end-stage renal disease. Kidney Int. 2009;75:746–751.
145. Atassi F: Oral home care and the reasons for seeking dental care by individuals on renal dialysis. J Contemp Dent Pract. 2002;3:31–41.

146. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW: Periodontal diseases. Lancet. 2005;366:1809–1820.
147. Claffey N, Polyzois I, Ziaka P: An overview of nonsurgical and surgical therapy. Periodontol 2000. 2004;36:35–44.
148. Dawes C: How much saliva is enough for avoidance of xerostomia? Caries Res. 2004; 38:236–240.
149. Rabindranath KS, Adams J, Ali TZ, Daly C, Vale L, Mac Leod AM. Automated vs continuous ambulatory peritoneal dialysis. A systematic review of randomized controlled trials. Nephrol Dial Transplant. 2007;22:2991-2998.
150. Papapanou PN, Sanz M, et al. Periodontitis: Consensus report of Workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. J Clin Periodontol. 2018;45(20):162–170.
151. Kim J, Amar S. Periodontal disease and systemic conditions: a bidirectional relationship. Odontology. 2006;94(1):10–21.
152. Khader Y. S., Albashaireh Z. S. M. & Alomari M. A. Periodontal diseases and the risk of coronary heart and cerebrovascular diseases: a Meta-analysis. J Periodontol. 2004;75:1046–1053.
153. Janket S. J., Baird A. E., Chuang, S. K. & Jones, J. A. Meta-analysis of perio- dontal disease and risk of coronary heart disease and stroke. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2003;95:559–569.
154. Scannapieco F. A., Bush R. B. & Paju, S. Periodontal disease as a risk factor for adverse pregnancy outcomes. A systematic review. Ann in Periodontol. 2003;8:70–78.
155. Hujoel, P. P. A meta-analysis of normal ranges for root surface areas of the permanent dentition. J Clinic Periodontol. 1994;21:225–229.
156. Greenstein G, Caton J. & Polson A. M. Histologic characteristics associated with bleeding after probing and visual signs of inflammation. J Periodontol. 1981;52:420–425.
157. Nesse W, Abbas F, van der Ploeg I, Spijkervet FK, Dijkstra PU,Vissink A Periodontal inflamed surface area: quantifying inflammatory burdden. J Clin Periodontol. 2008;35:668–673.
158. Caton J, Thilo, B, Polson A. & Espeland M. Cell populations associated with con-version from bleeding to nonbleeding gingiva. J Periodontol. 1988;59:7–11.
159. Park SY, Ahn S, Lee JT, Yun PY, Lee YJ, Lee JY, Song YW, Chang YS, Lee HJ. Periodontal inflamed surface area as a novel numerical variable describing periodontal conditions. J Periodontal Implant Sci. 2017;47(5):328-38.

160. Leira Y, Martín-Lancharro P, Blanco J. Periodontal inflamed surface area and periodontal case definition classification. Acta Odontol Scand. 2018;76(3):195-8.
161. Balaji SK, Lavu V, Rao S. Chronic periodontitis prevalence and the inflammatory burden in a sample population from South India. Indian J Dent Res. 2018;29(2):254-2.
162. Eke PI, Page RC, Wei L, Thornton-Evans G, Genco RJ. Update of the case definitions for population-based surveillance of periodontitis. J Periodontol. 2012;83(12):1449–1454.
163. Nesse W, Linde A, Abbas F, Spijkervet FK, Dijkstra PU, De Brabander EC, Gerstenbluth I, Vissink A. Dose–response relationship between periodontal inflamed surface area and HbA1c in type 2 diabetics. J Clin Periodontol. 2009;36(4):295- 300.
164. Temelli B, Yetkin Ay Z, Savaş HB, Aksoy F, KumbulDoğuç D, Uskun E, Varol E. Circulation levels of acute phase proteins pentraxin 3 and serum amyloid A in atherosclerosis have correlations with periodontal inflamed surface area. J Appl Oral Sci. 2018;16:1-9.
165. Lee YT, Lee HC, Hu CJ, Huang LK, Chao SP, Lin CP, Su EC, Lee YC, Chen CC. Periodontitis as a modifiable risk factor for dementia: A nationwide population-based cohort study. J Am Geriatr Soc. 2017;65(2):301-5.
166. World Medical Association Declaration of Helskinki: ethical principles for medical research involving human subjests. JAMA. 2013;310(20):2191-2194.
167. Hosmer DW, Lemeshow S. Applied Logistic Regression. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2000.
168. Budescu D. Dominance analysis: A new approach to the problem of relative importance of predictors in multiple regression. Psychol Bull. 1993;114:542-551.
169. Darlington RB, Hayes AF. Regression analysis and linear models: Concepts, applications, and implementation. New York: The Guilford Press; 2016.
170. Rubin DB. Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys. New York: John Wiley & Sons, Inc.; 1987.
171. Kapellas K, Singh A, Bertotti M, Nascimento G, Jamieson L. Periodontal and chronic kidney disease association: A systematic review and meta-analysis. Nephrology. 2019;24(2):202-212.
172. Kim H, An JN, Kim DK, Kim MH, Kim YL, Park KS, Oh YK, Lim CS, Kim YS, Lee JP. Elderly peritoneal dialysis compared with elderly hemodialysis patients and younger peritoneal dialysis patients: competing risk analysis of a Korean Prospective cohort study. PLoS ONE. 2015;10(6):e0131393. doi: 10.1371/journal.pone.0131393.

173. Oliver M.J., Quinn R.R. Selecting peritoneal dialysis in the older dialysis population. Perit Dial Int. 2015;35:618–621.
174. Blake PG, Quinn RR, Oliver MJ. Perioneal dialysis and the process of modality selection. Perit Dial Int. 2013;33(3):233–241.
175. Al Wakeel J, Al Harbi A, Bayoumi M, Al-Suwaida K, Al Ghonaim M, Mishkiry A. Quality of life in hemodialysis and peritoneal dialysis patients in Saudi Arabia. Ann Saudi Med. 2012;32(6):570-574.
176. Korevaar JC, Feith GW, Dekker FW et al. Effect of starting with hemodialysis compared with peritoneal dialysis in patients new on dialysis treatment: a randomized controlled trial. Kidney Int. 2003;64:2222–8.
177. Tang M, Li T, Hong LA. Comparison of transplant outcomes in peritoneal and hemodialysis patients: a meta-analysis. Blood Purif. 2016;42:170–6.
178. Ruospo M, Palmer SC, Craig JC, Gentile G, Johnson DW, Ford PJ, Tonelli M, Petruzzi M, De Benedittis M, Strippoli GF: Prevalence and severity of oral disease in adults with chronic kidney disease: a systematic review of observational studies. Nephrol Dial Transplant. 2014;29:364-375.
179. Kato S, Chmielewski M, Honda H, Pecoits-Filho R, Matsuo S, Yuzawa Y, et al. Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3:1526-1533.
180. Cohen G, Hörl WH. Immune dysfunction in uremia—an update. Toxins (Basel). 2012;4:962-990.
181. Lin HT, Liu FC, Lin JR, Pang ST, Yu HP. Impact of the pretransplant dialysis modality on kidney transplantation outcomes: a nationwide cohort study. BMJ Open. 2018; 8: e020558 [PMID: 29866727 DOI: 10.1136/bmjopen-2017-0.
182. Bayraktar G, Kurtulus I, Kazancioglu R, Bayramgurler I, Cintan S, Bural C et al. Evaluation of periodontal parameters in patients undergoing peritoneal dialysis or hemodialysis. Oral Dis. 2008;14:185-189.
183. Brito F, Almeida S, Figueredo C.M.S., Bregman R, Suassuna J.H.R, Fischer R.G. Extent and severity of chronic periodontitis in chronic kidney disease patients. J Periodont Res. 2012;47:426-430.
184. Thorman R., Neovins M., Hylander B. Clinical findings in oral health during progression of chronic kidney disease to end-stage renal disease in a Swedish population. Scand J Urol Nephrol. 2009:43(2):154-9.

185. Ma L, Jin X, Cao Y, Xu Z, Xing S, Xu B. Periodontal status of patients undergoing peritoneal dialysis or hemodialysis. Int J Clin Exp Med. 2016;9:16759-16764.
186. Iwasaki M, Taylor G. W., Nesse W. N., Vissink A, Yoshihara A. & Miyazaki H. Periodontal Disease and Decreased Kidney Function in Japanese Elderly. American Journal of Kidney Disease. 2011;59:202–209.
187. Susanto H, Nesse W, Dijkstra PU, Hoedemaker E, van Reenen YH, Agustina D, Vissink A, Abbas F. Periodontal inflamed surface area and C-reactive protein as predictors of HbA1c: a study in Indonesia. Clin Oral Investig. 2011;16:1237–1242.
188. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy. Am J Kidney Dis. 2001;37:7-64.
189. Held P.J., Port F.K., Wolfe R.A., Stannard D.C., Carol C.E., Daugirdas J.T. et al. The dose of hemodialysis and patient mortality. Kidney Int. 1990;50:550-556.
190. Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: association with clinical outcomes. CanadaUSA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. J Am Soc Nephrol. 1996; 7:198.
191. Levin A, Bakris GL, Molitch M et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. Kidney Int. 2007;71:31–8.
192. Noack B, Genco RJ, Trevisan M, Grossi S, Zambon JJ, DeNardin E. Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. J Periodontol. 2001;72:1221-1227.
193. Yazdi FK, Karimi N, Rasouli M, Roozbeh J. Effect of nonsurgical periodontal treatment on C-reactive protein levels in maintenance hemodialysis patients. Ren Fail. 2013;35:711–717.
194. Parkar S.M., Ajithkrishnan C.G. Periodontal status in patients undergoing hemodialysis. Indian J Nephrol. 2012;22(4):246-250.
195. Marakoglu I, Gursoy UK, Demirer S, Sezer H. Periodontal Status of Chronic Renal failure Patients Receiving Hemodialysis. Yonsei Medical Journal. 2003; 4:648-652.
196. Cengiz MI, Sumer P, Cengiz S, Yavuz U. The effect of the duration of the dialysis in hemodialysis patients on dental and periodontal findings. Oral Dis. 2009;15:336-341.
197. Artese HP, Sousa CO, Luiz RR, Sansone C, Torres MC: Effect of non-surgical periodontal treatment on chronic kidney disease patients. Braz Oral Res. 2010;24:449–454.

198. Graziani F, Cei S, La Ferla F, Vano M, Gabriele M, Tonetti M: Effects of non-surgical periodontal therapy on the glomerular filtration rate of the kidney: an exploratory trial. J Clin Periodontol. 2010;37:638–643.
199. Vilela EM, Bastos JA, Fernandes N, Ferreira AP, Chaoubah A, Bastos MG: Treatment of chronic periodontitis decreases serum prohepcidin levels in patients with chronic kidney disease. Clinics (Sao Paulo). 2011;66:657–662.

8. ŽIVOTOPIS

Bojana Križan Smojver rođena je 12.12.1976. u Zagrebu gdje završava Osnovnu školu Ivan Goran Kovačić i Osnovnu muzičku školu Pavao Markovac te II Gimnaziju. Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu s odličnim uspjehom završava 2001. godine nakon kojega odrađuje volonterski staž u Stomatološkoj poliklinici Zagreb. 2003. godine radi u Domu zdravlja Osijek-jug a potom do 2006. u privatnoj stomatološkoj ordinaciji. 2007. godine stječe titulu magistra znanosti s temom „Uloga parodontološke pripreme i faze održavanja na uspješnost fiksno - protetskih radova“ pod mentorstvom prof.dr.sc. Ksenije Jorgić Srdjak. 2009. godine završava specijalizaciju iz parodontologije. U siječnju 2020. godine polaže ispit iz poznavanja ustrojstva sudbene vlasti, državne uprave i pravnog nazivlja na Županijskom sudu u Zagrebu u sklopu usavršavanja za stalnog sudskog vještaka pod mentorstvom prof.dr.sc Hrvoja Brkića. Od 2006. godine do danas zaposlena je u Stomatološkoj poliklinici Zagreb, Odjel za endodonciju s restaurativnom stomatologijom, oralnu medicinu i parodontologiju. Neprestano se stručno i znanstveno (aktivni sudionik brojnih kongresa) usavršava u zemlji i inozemstvu. Članica je Hrvatske komore dentalne medicine, Hrvatskog liječničkog zbora, Hrvatskog antropološkog društva, Hrvatskog parodontološkog društva i Europskog društva za parodontologiju. Udana je i majka dva predivna sina.

Popis objavljenih radova, kongresnih priopćenja i predavanja

1. Križan Smojver, B., Altabas, K., Knotek, M. *et al.* Periodontal inflamed surface area in patients on haemodialysis and peritoneal dialysis: a Croatian cross-sectional study. *BMC Oral Health* **20,** 95 (2020). https://doi.org/10.1186/s12903-020-01086-7

2. Križan Smojver Bojana, Aurer Andrej. Uznapredovali parodontitis: očuvana denticija tijekom 12 godina parodontne terapije-prikaz slučaja. Stomatologija , svakodnevna praksa, Kongres s međunarodnim sudjelovanjem HED 24.-25.5.2019. Zagreb (kratko predavanje)

3. Bojana Križan Smojver, Vlaho Brailo, Andrej Aurer. Hereditary gingival fibromatosis-case report. Abstracts of the 7th Croatian Periodontology Days 2019 congress Pula, Croatia, May 16-18, 2019. u Acta stomatol Croat. 2019;53(2):183-189. (poster, međunarodna recenzija)

4. Petričević, Jelena; Smojver, Bojana Križan; Aurer, Andrej. Morphological differences between two gingival biotypes, Croatian cross-sectional study. Abstracts of the 16th International Symposium on Dental Morphology and 1st Congress of the International Association for Paleodontology, August, 26 – 30, 2014, Zagreb, Croatia u Bulletin of the International Association for Paleodontology . 2014, Vol. 8 Issue 1, p44-44. (predavanje, međunarodna recenzija)

5. Križan Smojver, Bojana; Altabas, Karmela; Petričević, Jelena; Aurer, Andrej. Oral hygiene status of patients receiving hemodialysis. Abstracts of the 16th International Symposium on Dental Morphology and 1st Congress of the International Association for Paleodontology, August, 26 – 30, 2014, Zagreb, Croatia u Bulletin of the International Association for Paleodontology . 2014, Vol. 8 Issue 1, p168-168. (poster, međunarodna recenzija)

6. Križan, Bojana; Jorgić-Srdjak, Ksenija; Srdjak, Srećko; Puhar, Ivan. Periodontal health in patients with fixed prosthesis according to the regularity of supportive periodontal therapy in Zagreb (Croatia)// Abstracts of the 6th Congress of the European Federation of Periodontology (Europerio 6) ; u: Journal of Clinical Periodontology 36 (2009) (S3) ; Poster Abstracts 40-220 / Tonetti, Maurizio (ur.). Stockholm, Švedska, 2009. str. 114-114 (poster, međunarodna recenzija, sažetak, znanstveni)

7. Križan, Bojana; Jorgić-Srdjak, Ksenija. Parodontitis i dijabetes - nove spoznaje// IV. međunarodni kongres Hrvatskog stomatološkog društva HLZ-a : knjiga sažetaka ; u: Acta Stomatologica Croatica 42 (2008) 4 ; 364-403 Zagreb, Hrvatska, 2008. str. 382-382 (predavanje, domaća recenzija, sažetak, stručni)

8. Križan, Bojana. Uloga parodontološke pripreme i faze održavanja na uspješnost fiksno-protetskih radova 2007., magistarski rad, Stomatološki fakultet, Zagreb

9. Plančak, Darije; Križan, Bojana; Srdjak, Srećko. Dijagnostički, terapijski i klinički značaj okluzalnog usklađivanja // *Medix,* **12** (2006), 65/66; 189-190 (podatak o recenziji nije dostupan, članak, stručni)
10. Plančak, Darije; Križan, Bojana; Srdjak, Srećko. Okluzalna neusklađenost : faktor rizika za parodontnu bolest // *Medix,* **12** (2006), 65/66; 184-186 (podatak o recenziji nije dostupan, pregledni rad)

PRIVITAK

UPITNIK

IME I PREZIME:

1. ZANIMANJE:
2. NAOBRAZBA:
3. PUŠITE LI I, AKO DA, KOLIKO CIGARETA DNEVNO?
4. KONZUMIRATE LI ALKOHOL?
   a. NE
   b. DA, POVREMENO
   c. DA, DO 3 X TJEDNO
   d. DA, VIŠE OD 3 X TJEDNO
5. KOJE LIJEKOVE UZIMATE?

6. OSJEĆATE LI SUHOĆU USTA?
   a. DA
   b. POVREMENO
   c. NE
7. KAD STE ZADNJI PUT BILI NA PREGLEDU KOD STOMATOLOGA?
8. KAD VAM JE ZADNJI PUTA ODSTRANJIVAN KAMENAC?
9. KOLIKO PUTA DNEVNO PERETE ZUBE?
10. KORISTITE LI INTERDENTALNU ČETKICU ILI ZUBNU SVILU?
11. KRVARE LI VAM DESNI PRILIKOM PRANJA ZUBA?