

# Infekcije nakon transplantacije jetre

---

Mašić, Ana

Master's thesis / Diplomski rad

2017

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:940562>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-11**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ana Mašić**

# **Infekcije nakon transplantacije jetre**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2017.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc. dr. sc. Anne Mrzljak i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016/2017.

## POPIS KRATICA

AIDS- stečeni sindrom imunodeficijencije (eng. Acquired immunodeficiency syndrome)

ARDS- akutni respiratorni distres sindrom (eng. Acute respiratory distress syndrome)

CD- biljeg diferencijacije (eng. Cluster of differentiation)

CMV- citomegalovirus

DAA- direktno djelujući antiviralni lijekovi (eng. Direct acting antiviral agents)

DNA- deoksiribonukleinska kiselina (eng. Deoxyribonucleic acid)

EBV- Epstein- Barr-ov virus

HAART- visokoaktivna antiretroviralna terapija (eng. Highly active antiretroviral therapy)

HBV- hepatitis B virus

HBIG- hepatitis B imunoglobulin

HbsAg- hepatitis B površinski antigen

HCV- hepatitis C virus

HEV- hepatitis E virus

HHV- humani herpes virus

HIV- virus humane imunodeficijencije (eng. Human immunodeficiency virus)

HSV- herpes simplex virus

IgG- Imunoglobulin G

IgM- Imunoglobulin M

KR-KP- Karbapenem rezistentna Klebsiella pneumoniae

MELD- eng. Model of End-Stage Liver Disease

MODS- sindrom višestruke disfunkcije organa (eng. Multiple organ dysfunction syndrome)

MOFS- sindrom višestrukog zatajenja organa (eng. Multiple organ failure syndrome)

MRSA- meticilin rezistentni zlatni stafilokok (eng. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus)

NAT- detektiranje nukleinskih kiselina (eng. Nucleic acid testing)

PTLD- post-transplantacijska limfoproliferativna bolest (eng. Posttransplant lymphoproliferative disease)

RNA- ribonukleinska kiselina (eng. Ribonucleic acid)

SIRS- sindrom sistemnog upalog odgovora (eng. Systemic inflammatory response syndrome)

TJ- transplantacija jetre

VZV- Varicella-zoster virus

# SADRŽAJ

## SAŽETAK

## SUMMARY

### Tablica sadržaja

1. UVOD.....	1
2. FAKTORI RIZIKA ZA RAZVOJ INFEKCIJE NAKON TRANSPLANTACIJE .....	2
3. PODJELA POSTTRANSPLANTACIJSKIH INFEKCIJA PO VREMENSKIM PERIODIMA.....	3
4. RANE POSTTRANSPLANTACIJSKE INFEKCIJE .....	3
4.1. INTRAABDOMINALNE INFEKCIJE .....	4
4.2. INFEKCIJE KIRURŠKE RANE .....	6
4.3. INFEKCIJE RESPIRATORNOG TRAKTA.....	6
4.4. URINARNE INFEKCIJE .....	7
5. INTERMEDIJARNE I KASNE POSTTRANSPLANTACIJSKE INFEKCIJE.....	8
6. BAKTERIJSKE INFEKCIJE NAKON TRANSPLANTACIJE JETRE .....	8
6.1. METICILIN REZISTENTI STAFILOKOK I VANKOMICIN REZISTENTNI ENTEROKOK.....	9
6.2. KARBAPENEM REZISTENTNA KLEBSIELLA PNEUMONIAE.....	10
6.3. TUBERKULOZA KOD PRIMATELJA JETRE.....	10
7. VIRUSNE INFEKCIJE NAKON TRANSPLANTACIJE JETRE.....	11
7.1. INFEKCIJE HUMANIM HERPESVIRUSIMA - HSV, VZV, EBV, HHV-6 .....	11
7.2. INFEKCIJE HUMANIM HERPES VIRUSIMA- CITOMEGALOVIRUS.....	12
7.3. HEPATITIS E VIRUSNA INFEKCIJA .....	13
7.4. HEPATITIS B VIRUSNA INFEKCIJA.....	14
7.5. KRONIČNI HEPATITIS C .....	15
8. TRANSPLANTACIJA JETRE HIV POZITIVNIM PACIJENTIMA .....	15
9. GLJIVIČNE INFEKCIJE NAKON TRANSPLANTACIJE JETRE.....	16
10. ZAKLJUČAK.....	18
11. ZAHVALE .....	19
12. LITERATURA.....	20
13. ŽIVOTOPIS.....	29

## **SAŽETAK**

### **Infekcije nakon transplantacije jetre**

**Ana Mašić**

Infekcije predstavljaju najznačajnije komplikacije nakon transplantacije jetre i značajno povisuju morbiditet i mortalitet bolesnika. Brojni faktori rizika utječu na razvitak i učestalost infekcija od koji su najvažniji dugoročna imunosupresija, infektivne i druge bolesti primatelja i darivatelja te sam kirurški postupak.

Po vremenu nastanka infekcije se dijele na infekcije ranog, intermedijarnog i kasnog posttransplantacijskog razdoblja. Za svaki vremenski period vezani su najčešći uzročnici. U ranom razdoblju, najučestalije su bakterijske nozokomijalne infekcije, s visokom učestalošću multirezistentnih bakterija. Nakon toga smanjuje se broj nozokomijalnih, a raste broj oportunističkih infekcija, s virusima kao glavnim uzročnicima, te reaktivacija latentnih infekcija. U kasnom razdoblju javljaju se izvanbolničke infekcije, što ovisi o epidemiološkim svojstvima okoline u kojoj primatelj boravi. Infekcije mogu zahvatiti bilo koji organski sustav. Klinička slika je individualna, a simptomi su često skriveni zbog imunosuprimiranog stanja pacijenta. Jakost infektivnih zbiljanja varira od blagih, samolimitirajućih upala do infektivnih septičkih komplikacija i zatajenja organa.

Borba protiv infekcija uključuje pravilno korištenje farmakoterapije u imunosupresiji nakon transplantacije, pravilan odabir i doziranje antimikrobnih lijekova te visoku kvalitetu prevencije i profilakse za najčešće infektivne uzročnike.

Cilj ovog preglednog rada je prikazati dosadašnja saznanja o infekcijama primatelja nakon transplantacije jetre, povezati pojavu infekcija s čimbenicima rizika, te prikazati najznačajnije uzročnike i načine sprječavanja infektivnih zbiljanja.

**Ključne riječi:** infekcija, transplantacija jetre, imunosupresija, primatelj

## **SUMMARY**

### **Infection after liver transplantation**

**Ana Mašić**

Infections represent the most significant complication after liver transplantation and significantly increase the morbidity and mortality of the patient. Numerous risk factors affect the development and frequency of infections, the most important being long-term immunosuppression, infectious and other diseases of recipients and donors, and the surgical procedure itself. Regarding the time of infection, they are divided into infections of early, intermediate and late posttransplantation period. The causal agents are related to the specific period. In the early period, the most frequent are bacterial nosocomial infections, with a high frequency of multi-resistant bacteria. After that period, the incidence of nosocomial infections decrease, and a growing number of opportunistic infections is noted, with viruses as the main causal agents, and the reactivation of latent infections as well. In the late period, outbreaks of infection may occur, and the etiology depends on the epidemiological setting of the environment in which the recipient resides. Infections may interfere with any organic system. The clinical presentation is individual, and the symptoms are often hidden due to the immunosuppressed state of the patient. The strength of the infectious events varies from mild, self-limiting inflammation to severe infection with septic complications and organ failure. Combating infections involves proper use of immunosuppressive therapy after transplantation, proper selection and dosing of antimicrobial drugs and high quality of prevention and prophylactic measures. The aim of this review is to present the current knowledge on infections after liver transplantation, to associate the occurrence of infections with risk factors, and to demonstrate the most important causes and ways of preventing infectious events.

**Key words:** infection, liver transplant, immunosuppression, recipient





## 1. UVOD

Transplantacija jetre (TJ) je uspješna metoda liječenja pacijenata u krajnjem stadiju zatajenja jetre. Obavezna imunosupresivna terapija smanjuje imunološki odgovor primatelja na novi organ, djelujući prvenstveno na T limfocite kao glavne nositelje akutnog i kroničnog odbacivanja te istodobno umanjuje sposobnost komponenata specifične imunosti za borbu protiv infekcija. Infekcije su stoga česte komplikacije nakon zahvata te mogu značajno pridonijeti morbiditetu i mortalitetu ove specifične skupine bolesnika. Osim imunosupresije, brojni drugi čimbenici negativno utječu na imunološko stanje pacijenta, poput samog kirurškog postupka, osobina darivatelja, produženog oporavka, prisutnosti katetera, mehaničke ventilacije, ali i samo zdravstveno stanje bolesnika prije transplantacije. Najčešća sjela infekcije u ranoj fazi nakon transplantacije su respiratorni sustav, kirurške rane, abdominalni organi i peritoneum te mokraćni sustav. Najčešći uzročnici su bakterije, zatim virusi i gljivice. Zbog upotrebe imunosupresiva, klinički simptomi mogu biti umanjeni, a dijagnoza otežana i odgođena. U kasnijem post-transplantacijskom tijeku mijenjaju se uzročnici infekcija. Glavnu ulogu preuzimaju virusni uzročnici poput herpes virusa (CMV - citomegalovirus, HSV - herpes simplex virus). Pneumocystis jiroveci i Mycobacterium tuberculosis postaju glavni uzročnici intersticijskih pneumonija, a glavni rizični faktor je dugoročna imunosupresivna terapija. U tom vremenskom razdoblju javljaju se i rekurentne infekcije, poput infekcije virusom hepatitisa C. 6 mjeseci od operacije i kasnije glavni uzročnici infekcija su patogeni iz okoliša u kojem se primatelj nalazi (eng. community acquired pathogen). Zbog imunosupresivne terapije, učestalost takvih infekcija kod primatelja organa je viša u usporedbi s ostatkom stanovništva.

Dobra prevencija, učinkovita profilaksa, rano dijagnosticiranje i postoperativno liječenje temelj su smanjivanja morbiditeta i mortaliteta zbog ranih i kasnih posttransplantacijskih infekcija.

Cilj ovog preglednog rada je prikazati dosadašnja saznanja o infekcijama primatelja nakon transplantacije jetre, objasniti pojavu infekcija kroz rizične faktore, povezati ih s vremenom nastanka, najčešćim sjelima i uzročnicima.

## 2. FAKTORI RIZIKA ZA RAZVOJ INFEKCIJE NAKON TRANSPLANTACIJE

Rizični faktori za razvoj infekcije nakon transplantacije jetre su brojni i povezani su s karakteristikama primatelja, darivatelja i operativnog postupka.

Rizični faktori primatelja su:

- dob
- MELD >30 model za krajnji stadij jetrene bolesti (eng. Model of End-Stage Liver Disease)
- malnutricija
- produžen boravak u bolnici i kateterizacija
- akutno zatajenje jetre
- prijašnje infekcije
- preboljena tuberkuloza
- boravak u Jedinici intenzivne skrbi dulje od 48 sati prije transplantacije jetre (Sun HY i sur, 2011)

Izloženost infektivnim agensima i intenzitet imunosupresije neupitni su čimbenici rizika i pridonose brzom toku širenja infekcije. (Londono i sur, 2013) Nadalje, narušeno zdravlje primatelja te zatajenje jetre često predisponiraju razvitku neutropenije, šećerne bolesti, uremije, mukokutane bolesti, nekroze tkiva koji dodatno pridonose nastanku infekcije. Pretilost i dijabetes čimbenici su rizika za infekcije kirurške rane. (Bart van Hoek i sur, 2012)

Prijašnje infekcije (virusni hepatitis, toksoplazmoza, CMV) donora, produljen boravak na Jedinici za intenzivnu skrb prije utvrđivanja statusa donora i patološke promjene jetre koja ide u proces donacije, rizični su faktori od strane donora te se uzimaju u obzir tijekom alokacije organa. (Fagiuoli i sur, 2013.)

Faktori koji su vezani uz sam postupak transplantacije jetre te pridonose riziku za razvoj infekcije, odnose se na tehničku izvedbu operacije, presadak i prezervaciju presatka. Ako je presadak u lošem stanju i inicijalno loše funkcionira, rizik za infekciju raste. (Dubbeld J i sur, 2010) Jetra može i prije eksplantacije biti oštećena i time podložna infekcijama, no njezino stanje se može značajno pogoršati za vrijeme hladne ishemije, ako prezervacija i perfuzija nisu uredno provedene. Pri presađivanju jetre velika pozornost usmjerena je prema vremenu hladne ishemije zbog utjecaja na kvalitetu grafta i njegovu ranu disfunkciju. (ten Hove WR i sur, 2011)

Također, transplantacije s koledokojejuno anastomozom, curenjem žuči, ishemijom bilijarnih vodova, trombozom i stenozom jetrene arterije te reoperacije, retransplantacije i operacije duže od 12 sati pod višim su rizikom za razvoj infektivnih komplikacija. (Stefano Fagiuoli i sur, 2013). Nekroza jetre, npr. uzrokovana trombozom jetrene arterije, dovodi do apscesa i ozljede žučnih vodova s bakterijskim kolangitisom te predisponira primatelja za razvitak sepse. Ascites i manje nakupine abdominalne slobodne tekućine mogu biti sijelo bakterija. Anastomotske i ne-anastomotske bilijarne strukture također doprinose riziku od razvoja infekcije. (Dubbeld J i sur, 2010)

Nakon uvođenja imunosupresije i gašenja specifične imunosti, primatelj se u obrani od infekcija oslanja na nespecifičnu imunost. Nositelji nespecifične imunosti ubijaju patogen direktno, neovisno o limfocitima. (Bart van Hoek, 2012)

### 3. PODJELA POSTTRANSPLANTACIJSKIH INFEKCIJA PO VREMENSKIM PERIODIMA

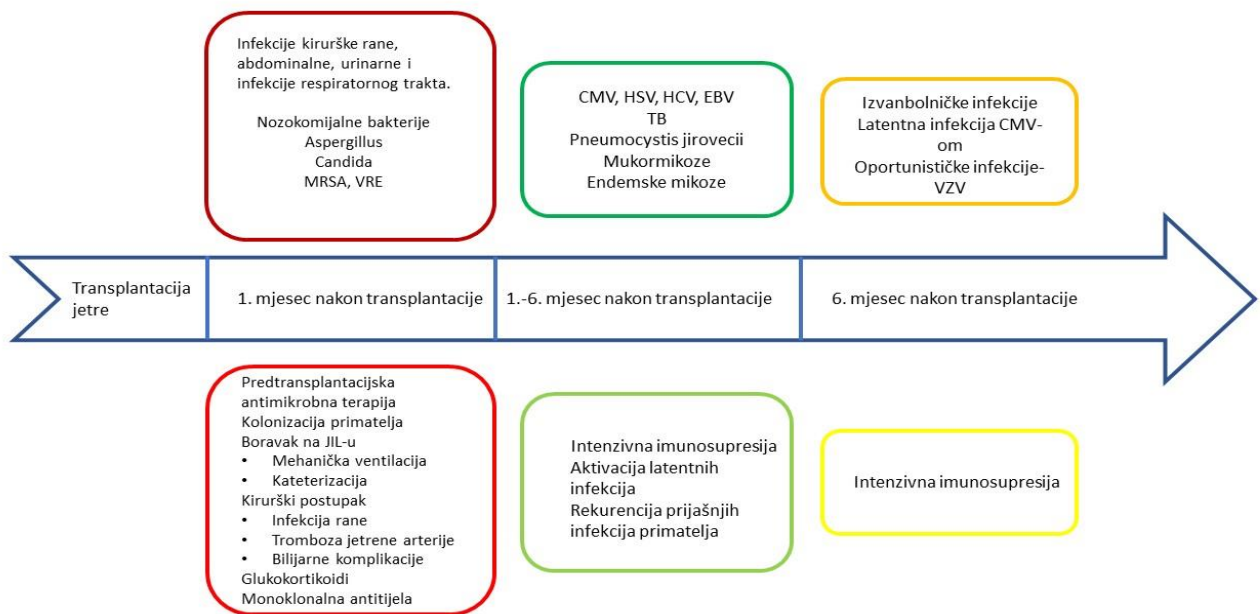
Infekcije nakon transplantacije jetre vremenski dijelimo na a) rane infekcije - do kraja prvog mjeseca od operacije, b) intermedijarne infekcije od 1. do 6. mjeseca i c) kasne infekcije nakon 6 mjeseci od transplantacije: (Slika 1) (Pedersen i sur, 2014)

- Rane posttransplantacijske infekcije: kirurške komplikacije i produžena hospitalizacija rizični su faktori za nozokomijalne infekcije, respiratorne, abdominalne infekcije, infekcije rane i urinarne infekcije.
- Intermedijarne infekcije: obuhvaćaju infekcije virusima HSV, CMV, HCV (hepatitis C virus), Pneumocystis jiroveci, Mycobacterium tuberculosis te razne oportunističke infekcije vezane uz putovanja, životinjski kontakt, izloženost vektorima.
- Kasne infekcije: izvanbolničke infekcije poput gripe, često teške i s komplikacijama. Češći uzročnici su i Nocardia, Legionella, Rhodococcus i Mycobacterium tuberculosis (Fagiuoli i sur, 2013.)

### 4. RANE POSTTRANSPLANTACIJSKE INFEKCIJE

Najčešći uzročnici infekcija odmah nakon transplantacije su bakterije. Većina infekcija uzrokovano je nozokomijalnim bakterijama ili bakterijama normalne flore primatelja.

Infekcije mogu biti podrijetlom i od donora. (Sang Il Kim i sur, 2014.) Rane postoperativne infekcije mogu zahvatiti bilo koji organski sustav primatelja, no najčešće se razviju respiracijske, intraabdominalne, urinarne infekcije i infekcije kirurške rane (Slika 1.) Među najopasnija stanja ubraja se infekcija krvotoka s posljedičnim razvojem sepse, sindroma sistemskog upalnog odgovora - SIRS-a (eng. Systemic Inflammatory Response Syndrome) i septičkog šoka s velikim utjecajem na posttransplantacijski morbiditet i mortalitet. (Wagener MM i sur, 1992)



Slika 1. Slika prikazuje podjelu posttransplantacijskih infekcija po vremenskom periodu i korelaciju vremena s različitim uzročnicima i rizičnim čimbenicima. Preuzeto iz članka: Mark Pedersen, Anil Seetharam- Infections After Orthotopic Liver Transplantation, 2014.

#### 4.1. INTRAABDOMINALNE INFEKCIJE

Od svih kirurških abdominalnih postupaka, transplantacija jetre nosi najveći rizik za pojavu teških abdominalnih infekcija. One su čest uzrok SIRS-a, kardiopulmonarnog zatajenja, zatajenja jetre i bubrega, koji su najčešći perioperativni uzroci smrti nakon presađivanja jetre. (Y-G Wang i sur, 2015.) Uz uobičajene faktore koji povećavaju rizik za intraabdominalne infekcije, riziku doprinose i:

- tromboza hepatičke arterije koja dovodi do ozljede žučnih voda i posljedičnog kolangitisa s razvojem nekroze, jetrenog abscesa i ascitesa koji služe kao sijela infekcije (Poley JW i sur, 2013)
- anastomotske i ne-anastomotske bilijarne strikture nakon bilijarne rekonstrukcije (Awkan Oguz V. i sur, 2013)
- ascites prije transplantacije
- primjena hemodijalize nakon transplantacije
- retransplantacija (Chelala i sur, 2015)
- duže vrijeme hladne ishemije
- hepatikojejunalna anastomoza (operativno spajanje žučnog voda s tankim crijevom) (Sang Il Kim, 2014)

Intraabdominalne infekcije često su polimikrobne. Najčešći patogeni uključuju gram-pozitivne bakterije *Enterococcus*, *Staphylococcus aureus* te gram-negativne bakterije poput *Pseudomonasa*, *Klebsiella* i *Acinetobacteria*. Od gljivičnih uzročnika najčešća je *Candida* spp. Mnogi od tih uzročnika su multirezistentni na antibiotike, što je djelomično uzrokovano sustavnom primjenom profilaktičkih antibiotika prije transplantacije. (Reid GE i sur, 2009) Nakon transplantacije potrebno je kontinuirano i pažljivo monitoriranje, kako bi se zapazili često suptilni znakovi i simptomi infekcije. Povišena temperatura, glavni biljeg infekcije, često može izostati zbog podležeće bolesti jetre i imunosupresivne terapije. (Sang Il Kim i sur, 2014) Od znakova infekcije prisutni mogu biti povišena temperatura, groznica, zimica, abdominalna bol, leukocitoza te povišeni jetreni enzimi. Potrebno je evaluirati pacijente za mogući kolangitis, peritonitis, nakupine žuči u abdomenu i intraabdominalne apscese. (Chelala i sur, 2015) Potvrda sumnje na intraabdominalnu infekciju temelji se na ultrazvuku i CT-u. Ako je ascites prisutan, u obzir se uzimaju i broj neutrofila, hemokultura i kultura uzorka ascitesa. (Fagioli i sur, 2013) Terapija uključuje drenažu postojećih abscesa i ascitesa te mikrobiološku terapiju. (Kim YJ i sur, 2008)

Abdominalne infekcije nakon TJ mogu biti širokog opsega, dugotrajne i dovesti do multiorganske disfunkcije. Odgođena dijagnoza i neprikladna terapija mogu dovesti do pojave sepse, SIRS-a, sindroma disfunkcije organa, MODS (eng. Multiple Organ Dysfunction Syndrome), sindroma otkazivanja organa, MOFS (eng. Multiple Organ Failure Syndrome) i krajnjeg smrtnog ishoda. (Wang i sur, 2015)

#### 4.2. INFEKCIJE KIRURŠKE RANE

Infekcije kirurške rane javljaju se u 11% do 34% slučajeva nakon transplantacije jetre. Rizični faktori koji utječu na pojavnost infekcije rane nakon TJ su predtransplantacijska antimikrobna terapija, predtransplantacijska mehanička ventilacija, intraoperativna hiperglikemija, intraoperativna primjena vazopresora, potreba za intraoperativnom uporabom pripravka crvenih krvnih stanica, tehnika izvođenja, spretnost kirurga i operacijsko vrijeme. (Harshal Shah i sur., 2014) Iako zdravstveno stanje primatelja prije operacije utječe na pojavnost infekcije, smatra se da veći doprinos imaju operacijski tijek i postoperativna događanja. (Freire MP i sur, 2013) Retransplantacija jetre smatra se rizičnijim postupkom od prve transplantacije te je sukladno tome smatrano da je i incidencija infekcija viša. (Zarrinpar A i sur, 2012).

Liječenje infekcija kirurških rana kombinacija je empirijske antimikrobne terapije dodijeljene s obzirom na lokalnu epidemiologiju i rezultate Gram bojanja te kirurškog debridementa rane. (Fagiuoli i sur, 2013.). Pacijenti s infekcijom kirurških rana pod većim su rizikom za odbacivanje organa. Unatoč boljoj postoperativnoj skrbi, poboljšanoj primjeni imunosupresije i napretka u izvođenju kirurškog postupka, incidencija infekcije kirurške rane nije se znatno promijenila. (Freire MP i sur, 2013)

#### 4.3. INFEKCIJE RESPIRATORNOG TRAKTA

Incidencija komplikacija vezanih uz respiratorni trakt u odraslih primatelja jetre u ranom posttransplantacijskom periodu iznosi više od 50%. Uz rizične faktore poput kirurškog postupka, imunosupresije i primarnih bolesti primatelja, kao čimbenici rizika ističu se i nozokomijalna izloženost patogenima u predoperativnom razdoblju, latentne infekcije primatelja i latentne infekcije donora prenešene s presađenim organom na primatelja. (De Gasperi i sur, 2014)

Posttransplantacijske infekcije respiratornog trakta javljaju se određenim redoslijedom. Njihova etiologija i čimbenici rizika u direktnoj su korelaciji s vremenom proteklom od operacije. U prvom posttransplantacijskom mjesecu prevladavaju nozokomijalne bakterijske infekcije. Gljivične infekcije nisu toliko učestale, ali su povezane s visokim mortalitetom. (Volpicelli G i sur, 2012) U periodu od 1. do 6. mjeseca od transplantacije, najveća je pojavnost oportunističkih infekcija, poglavito virusnih pneumonija, a nakon 6. mjeseca njihov broj se smanjuje s istovremenim porastom izvanbolničkih infekcija.

(Fishman JA, 2007)) Najčešći uzročnici izvanbolničkih pneumonija su *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* i *Legionella pneumoniae*. (Kotloff RM i sur, 2004.)

Pneumonija je najčešća infekcija donjeg dišnog sustava nakon transplantacije jetre koja u 50% do 70% slučajeva može rezultirati akutnim respiracijskim distresnim sindrom, ARDS (eng. Acute Respiratory Distress Syndrome). (Levesque E i sur, 2012) Nozokomijalne pneumonije izazvane su uglavnom gram negativnim patogenima i multirezistentnim organizmima, poput meticilin rezistentnog stafilokoka, MRSA-e (eng. Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus*). (De Gasperi i sur, 2014) Multirezistencija je rezultat korištenja brojnih antibiotika, predoperativno i u profilaktične svrhe. (Pavliša i sur, 2016) Osim kod stafilokoka, uočena je i u sojevima *Pseudomonas aeruginosae*, *Escherichia coli*, *Klebsiellae* i *Acinetobacteria* koji su čest nalaz u bronhoalveolarnom lavatu primatelja jetre.

Virusne pneumonije javljaju se same ili su popraćene bakterijskom superinfekcijom. Od virusnih uzročnika, CMV izaziva najveći broj pneumonitisa, često popraćenog zahvaćenjem drugih organa npr. upalom gastrointestinalnog sustava i općim simptomima bolesti. (Razonable RR i sur, 2013)

Izvanbolničke zaraze uključuju viruse influenze, parainfluente, adenovirus te respiratorni sincicijski virus koji izazivaju infekcije gornjeg i donjeg dišnog sustava i dovode to teške respiratorne insuficijencije. (Kotloff RM i sur, 2004))

Od gljivičnih zaraza donjeg dišnog sustava, najteže pneumonije izazivaju *Aspergillus* i *Pneumocystis pneumonia*. *Candida spp.* i *Cryptococcus neoformans* također mogu uz ostale ograde zahvatiti pluća. (Zeyneloğlu, 2015).

#### 4.4. URINARNE INFEKCIJE

Urinarne infekcije su infekcije visoke pojavnosti u ranom posttransplantacijskom periodu, no javljaju se i u kasnom posttransplantacijskom periodu u obliku izvanbolničkih infekcija. (San Juan R i sur, 2007) Odgovorni patogeni načešće su *Escherichia coli*, *Enterococcus faecium*, *Klebsiella species*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter species* i *Enterococcus faecalis*. Među navedenim bakterijama zabilježena je tendencija pojave multirezistencije na antibiotike, kao što je slučaj kod meticilin rezistentnog zlatnog stafilokoka, vankomicin rezistentnog enterokoka i enterobakterija. Rizični faktori su visoka dob, ženski spol, dijabetes i postavljen



urinarni kateter. Profilaksa trimetoprim-sulfometoksazolom nije učinkovita u sprečavanju infekcija mokraćnih puteva. (Sang Il Kim, 2014)

## 5. INTERMEDIJARNE I KASNE POSTTRANSPLANTACIJSKE INFEKCIJE

Između prvog i šestog mjeseca od transplantacije jetre, virusi i gljivice dominiraju kao oportunistički uzročnici infekcija pod utjecajem intenzivne imunosupresivne terapije. Kako vrijeme prolazi, izvanbolnički patogeni predominiraju ovisno o kliničkom oporavku primatelja jetre i tadašnjeg stadija imunosupresije. (Pedersen i sur, 2014)

Između 1. i 6. mjeseca od virusa su najzastupljeniji citomegalovirus, Epstein-Barrov virus, herpes simplex virus tipa 1 te reinfekcija hepatitis C virusom. Aspergiloza i Pneumocystis jirovecii plućna infekcija opasna su gljivična infektivna zbivanja intermedijarnog razdoblja od transplantacije. Također u tom razdoblju može doći do rekurencije latentne tuberkuloze, infekcije nokardijom, endemičnim mikozama, toksoplazmom, a u slučaju bilijarnih striktura moguć je razvoj bakterijskog kolangitisa. Više od 6 mjeseci nakon TJ, smanjuje se broj oportunističkih infekcija, dok su izvanbolničke infekcije, pogotovo respiratornog i urinarnog trakta, u porastu. Varicella-zoster virus uzrokuje vodene kozice kod primoinfekcije, a kod reaktivacije latentnog virusa javlja se herpes zoster. U slučaju lošeg stanja primatelja, zbog nefunkcioniranja presatka, rekurencije hepatitis C virusa, bilijarnih striktura ili kroničnog odbijanja presatka, pojavnost infekcija raste. (Bart van Hoek, 2012)

## 6. BAKTERIJSKE INFEKCIJE NAKON TRANSPLANTACIJE JETRE

Primatelji jetre izloženiji su bakterijskim infekcijama od drugih transplantiranih pacijenata zbog kompleksnosti same operacije, točnije zbog invadiranja žučnog sustava. (Dummer JS i sur, 2010) Nozokomijalni patogeni, gram negativne i gram pozitivne bakterije uzročnici su infekcija, a njihova pojavnost povezana je i s epidemiološkim svojstvima transplantacijskog centra i zemlje u kojoj se nalazi. (Fishman JA i sur, 2011) Morbiditet i mortalitet u ovisnosti su o intenzitetu i vremenskoj izloženosti organizmu te njegovoj virulenciji. Više od pola bakterijskih infekcija dogodi se u prva 2 mjeseca od transplantacije. (Fishamn JA i sur, 1998)

Bakterijemija se javlja samostalno ili kao rezultat drugih bakterijskih infekcija, abdominalnih, respiratornih, urinarnih ili infekcija rane i katetera. Glavni je uzročnik morbiditeta i mortaliteta primatelja jetre. Najvećim dijelom je nozokomijalnog podrijetla. Gram negativne bakterije zadnjih nekoliko desetljeća preuzimaju vodeću ulogu u infekcijama, dok se broj gram pozitivnih slučajeva smanjuje. (Wan i sur, 2013) Rizični faktori za razvoj bakterijemije uključuju visoku dob, dugo vrijeme kateterizacije, dijabetes, bubrežnu disfunkciju i hipoalbuminemiju. (Kim SI i sur, 2009)

Enterobakterije poput *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter species* i enterokoki su patogeni gastrointestinalnog i žučnog trakta. Velik dio infekcija uzrokovanih enterobakterijama povezane su s kvalitetom presatka, žučnim curenjima i postoperativnim strikturama. Tromboza jetrene arterije može dovesti do apscesa jetre. Gram negativne bakterije uzročnici su teških abdominalnih infekcija, pneumonija, urinarnih infekcija, infekcija vezanih uz kateter i bakterijemija. Sve opasnije postaju multirezistentne bakterije, povezane s višom stopom mortaliteta. (Bert F i sur, 2010)

Gram pozitivne bakterije poput stafilokoka, streptokoka i enterokoka uzrokuju rane posttransplantacijske infekcije, predominantno infekcije kirurške rane, pneumonije i bakterijemije. (Paya CV i sur, 1989) Incidencija tih infekcija razlikuje se po centrima i geografskim lokacijama. Incidencija MRSA-e je u stalnom rastu i odgovorna je za teške infekcije sa sekundarnim komplikacijama poput bakterijemije i sepse. (Torre-Cisneros J i sur, 2002)

#### 6.1. METICILIN REZISTENTI STAFILOKOK I VANKOMICIN REZISTENTNI ENTEROKOK

Meticilin rezistentni zlatni stafilokok (MRSA) i vankomicin rezistentni enterokok (VRE) često se javljaju kod transplantiranih pacijenata kao uzročnici nozokomijalnih infekcija. Ta se pojava objašnjava velikim brojem bolničkih boravaka, produljenim bolničkim boravkom i upotrebom antibiotika širokog spektra. Predtransplantacijski bris nazofarinksa pozitivan na MRSA-u i VRE jak je čimbenik rizika za infektivno zbijanje. Rezultat infekcija multirezistentim stafilokokom i/ili enterokokom je visok mortalitet, što naglašava važnost poduzimanja pravovremenih i kvalitetnih preventivnih mjera. (Kim J i sur, 2015) Većina MRSA infekcija dijagnosticira se unutar 30 dana od operacije. VRE infekcije javljaju se unutar 2 mjeseca. VRE se izolira iz krvi, peritonealne tekućine, urina i žuči. (Santoro Lopes G i sur, 2014)

Kako bi se smanjila incidencija zlatnog stafilikoka rezistentnog na meticilin preporuča se monitoriranje kolonizacije zlatnim stafilokokom, izolacija i selektivna crijevna dekontaminacija. (Fagiuoli i sur, 2014)

Vankomicin je prva linija liječenja teških MRSA infekcija. Koristi se i teikoplanin, glikopeptid sa sličnim spektrom djelovanja. Linezolid, sintetički oksazolidinon s bakteriostatskom aktivnošću protiv *S. aureusa* se preporuča za infekcije kože i mekih tkiva te pneumonije uzrokovane MRSA-om. Terapeutske mogućnosti za VRE infekcije su ograničene. Visoke doze ampicilina se koriste u slučaju dokazane in vitro osjetljivosti. Linezolid se može koristiti u liječenju infekcija uzrokovanih vankomicin rezistentnom *E. faecalis* i *E. faecium*. (Santoro Lopes G i sur, 2014)

## 6.2. KARBAPENEM REZISTENTNA KLEBSIELLA PNEUMONIAE

U posljednjih nekoliko godina karbapenem rezistentna *Klebsiella pneumoniae* (KR-KP) postala je svjetski zdravstveni problem. Ovakve infekcije uzrok su visoke smrtnosti, naročito među ranjivom skupinom primatelja jetre. Preventivne mjere za sprječavanje širenja KR-KP obuhvaćaju: higijenu ruku, strogo ograničene kontakte, minimiziranje uporabe katetera, pravilno korištenje antimikrobnih lijekova i skrining za KR-KP. Infekcija karbapenem rezistentnom *Klebsiellom pneumoniae* javlja se najčešće unutar 30 dana od transplantacije. Iako je kolonizacija prije transplantacije jedan od najvećih čimbenik rizika, ona sama po sebi nije prediktivna za pojavu infekcije. Infekcija se često razvija i kod pacijenata s kolonizacijom KR-KP nakon transplantacije. (Gianella i sur, 2015) Ostali čimbenici dovedeni u vezu s višim infektivnim rizikom su hepatikojejunalna anastomoza, postoperativno curenje žuči, hepatocelularni karcinom i visoki MELD. (Pereira M. i sur, 2015)

Iako se pokušavalo s nekoliko terapijskih pristupa i kombinacija lijekova, još uvijek nije pronađena kvalitetna terapija u teških, imunokomprimiranih pacijenata. Većina izolata pokazuje in vitro osjetljivost na polimiksine, tigeciklin i fosfomicin te određena proporcija izolata na aminoglikozide. (Santoro-Lopez i sur, 2015.)

## 6.3. TUBERKULOZA KOD PRIMATELJA JETRE

Razvoj tuberkuloze nakon transplantacije dovodi do katastrofičnih komplikacija, s rastom mortaliteta i do 30%. Većina slučajeva posttransplantacijske tuberkuloze

rezultat je reaktivacije latentne infekcije. Tuberkulinski test ili test otpuštanja interferona gama preporučuju se u svih kandidata za transplantaciju jetre. (Horne DJ i sur, 2013) Liječenje otkrivene latentne infekcije počinje samo ako je aktivna tuberkuloza isključena kliničkim, radiološkim i mikrobiološkim pretragama. Terapiju bi trebali primiti svi kandidati prije transplantacije s tuberkulinskim testom s induracijom većom od 5 mm, s pozitivnim kvantiferonskim testom, s anamnezom neliječene tuberkuloze i osobe u kontaktu s pacijentima s aktivnom tuberkulozom. Isonijazid je terapija izbora, 300 miligrama dnevno kroz 9 mjeseci uz vitamin B6. Moguća su oštećenja jetre izazvana isonijazidom. U tom slučaju, terapijske alternative su smanjenje tjedne doze isonijazida, rifampicin sam ili uz isonijazid kroz 4 mjeseca i rifapentin s isonijazidom kroz 3 mjeseca. (Meije i sur, 2014) Rizični faktori za razvoj aktivne tuberkuloze su prijašnja infekcija, intenzivna imunosupresija, dijabetes melitus i prisutnost koinfekcija. (Aguado JM i sur, 2009) Zbog učestale atipične kliničke slike, dijagnoza može biti otežana, s negativnim rezultatima pretrage sputuma, negativnim tuberkulinskim i kvantiferonskim testom zbog imunosupresivnog stanja primatelja. Aktivna tuberkuloza liječi se uzimanjem kombinacije isonijazida, rifampicina, pirazinamida i etambutola kroz 2 mjeseca, s eventualnim promjenama nakon rezultata in vitro osjetljivosti soja. Nakon toga se terapija nastavlja isonijazidom i rifampicinom kroz 4 mjeseca. U slučaju ekstrapulmonalne i diseminirane tuberkuloze, potrebno je produžiti liječenje. Liječenje tuberkuloze komplicira se oštećenjem jetre direktnim djelovanjem pojedinih antibiotika, interakcijama antituberkulotika međusobno i s imunosupresivnim lijekovima, što dovodi u rizik opstanak presađene jetre. (Aguado JM i sur, 2009)

## 7. VIRUSNE INFEKCIJE NAKON TRANSPLANTACIJE JETRE

### 7.1. INFEKCIJE HUMANIM HERPESVIRUSIMA - HSV, VZV, EBV, HHV-6

Infekcije uzrokovane s 8 humanih herpesvirusa (HHV) egzacerbiraju kod primatelja organa zbog imunosupresije. Latentni virus i imunitet primatelja odlučujući su faktori u učestalosti i težini simptomatskih infekcija i pojavnosti oportunističkih infekcija te odbacivanja presatka. (J.A. Fishman, 2013.)

Aktivacija latentne infekcije češća je u imunosuprimiranog pacijenta sa smanjenom funkcijom i brojem T stanica, a viralna replikacija ovisna je o prisutnosti visoke

temperature, otpuštanja faktora nekroze tumora alfa, o dobi, konkomitantnim infekcijama, odbacivanju grafta i pulsnim dozama kortikosteroida. (McAulay KA i sur, 2007) Simptomatska infekcija može se očitovati kao kožne lezije kod herpes simplex virusa (HSV) i varicella-zoster virusa (VZV) ili kao visceralne lezije kod HSV, VZV i citomegalovirusa (CMV). Za dijagnozu koriste se histopatologija, serologija i molekularna testiranja. Terapija je usmjerena na smanjenje imunosupresije uz antiviralne lijekove poput valganciklovira, ganciklovira, zatim noviji inhibitori virusnih enzima te hiperimuni humani globulini u prevenciji CMV i VZV infekcija (J.A. Fishman, 2013.)

Posttransplantacijska limfoproliferativna bolest (eng. PTLD - Posttransplant Lymphoproliferative Disorder) rijetka je komplikacija nakon transplantacije jetre, a u 70% slučajeva izazvana EBV-om. Klinička slika varira od infektivne slike do limfoma. PTLD se najčešće razvija u kasnom posttransplantacijskom razdoblju, godinu dana nakon transplantacije. (Kinch i sur, 2014). Rizični faktori su tip transplantiranog organa, nepodudarnost EBV serostatusa primatelja i donora i trajanje imunosupresivne terapije. (Diericx i sur, 2013). Antiviralni lijekovi, monitoriranje EBV viremije, redukcija imunosupresivne terapije i primjena monoklalnog anti CD20 protutijela rituksimaba predstavljaju osnovu liječenja. Prognoza PTLD nakon transplantacije je loša, s petogodišnjim preživljenjem oko 50% (Kinch A. i sur, 2014.)

HHV-6 (humani herpes virus 6) infekcije pogađaju 14%-82% primatelja organa. (Dockrell DH i sur, 1999) Koinfekcija citomegalovirusom i HHV-6 povezana je s težim kliničkim manifestacijama i disfunkcijom presađenog organa. HHV-6 mijenja domaćinov imunološki odgovor, reaktivirajući latentni CMV. Kod takvih primatelja primjećen je veći broj odbacivanja organa, koinfekcija, konkomitantnih bakterijskih infekcija i veći rizik za razvoj CMV invazivne bolesti. (Razonable RR, 2008)

## 7.2. INFEKCIJE HUMANIM HERPES VIRUSIMA- CITOMEGALOVIRUS

Citomegalovirus, poznat kao i humani herpes virus 5, je najčešći virusni patogen kod primatelja solidnih organa. Nakon infekcije može se razviti CMV bolest, popraćena kliničkom slikom i simptomima. Incidencija CMV pneumonije u primatelja jetre je 0%-9.2% (Razonable RR, 2013). I primarna infekcija i reaktivacija su puno ozbiljnije kliničke slike i tjeka kod imunokompromitiranih pacijenata kao što su primatelji jetre. Virus se

prenosi slinom, sjemenom tekućinom, krvlju, majčinim mlijekom. (Beam E i sur, 2012) Rizici za zarazu su brojni, ali u transplantacijama organa najbitniji je CMV serostatus darivatelja i primatelja, imunosupresivna terapija i koinfekcija herpes virusima 6 i 7. (Humar A i sur, 2009)

Bolest se može razviti u dva smjera. CMV sindrom prezentira se kroz groznicu, malaksalost, leukopeniju i trombocitopeniju. To je ujedno i najčešća prezentacija kod primatelja jetre. CMV tkivna invazivna bolest očituje se kao pneumonija, miokarditis, nefritis, gastrointestinalna oboljenja i drugo. (Croen KD, 1991) Bez prevencije, citomegalovirusna bolest se javlja u prva 3 mjeseca nakon transplantacije. (Beam E i sur, 2012.) CMV zaraza utječe i indirektno na primatelja jetre, izazivajući citokinima posredovano akutno ili kronično odbacivanje jetre, smanjujući funkcionalnost i vitalnost presatka i povećavajući smrtnost nakon transplantacije. (Stratta RJ i sur, 2010)

Nekoliko dijagnostičkih metoda koriste se u određivanju CMV infekcije. Najčešća od njih je NAT (eng. Nucleic acid testing- detektiranje nukleinske kiseline) Ona se koristi za postavljanje dijagnoze, monitoriranje i probir. Zlatni standard za dijagnozu invazivne CMV infekcije je biopsija zahvaćenog organa. (Kotton CN i sur, 2013)

Prije transplantacije, primateljima i darivateljima se određuju CMV IgG (imunoglobulin G) antitijela. Najveći rizik za tešku CMV bolest kod primarne zaraze imaju CMV seronegativni primatelji jetre CMV pozitivnog darivatelja (CMV D+/P-) (Humar A i sur, 2009) CMV pozitivni primatelji smatraju se pacijentima umjerenog rizika za razvoj CMV infekcije nakon transplantacije. (Bruminhent i sur, 2014.) Postoje dva različita pristupa smanjenju incidencije CMV infekcije nakon transplantacije jetre, preventivna terapija i profilaktična terapija. Preventivni pristup sastoji se od praćenja CMV virusnih razina te propisivanja antiviralne terapije (valganciklovir ili ganciklovir) i održavanje terapije dok virus postane nedetektabilan. (Humar A i sur, 2009) Drugi pristup, CMV profilaksa, primjenjuje kod svih pacijenata tijekom početnih 3-6 mjeseci nakon transplantacije (Marcelin i sur, 2014.)

### 7.3. HEPATITIS E VIRUSNA INFEKCIJA

Hepatitis E virus, HEV, globalni je patogen, koji izaziva epidemijske, endemične, sporadične i zoonotske akutne hepatitise. Imunosuprimirani pacijenti, kao oni nakon transplantacije organa, su pod većim rizikom za razvoj kroničnog E hepatitisa i ciroze od ostatka populacije. (Niet i sur, 2012.)

Primatelji jetre s akutnom zarazom HEV-om mogu postati dugoročni nositelji, s pozitivnošću na HEV RNA (eng. Ribonucleic acid; ribonukleinska kiselina) u trajanju od nekoliko godina. (Unzueta i Rakela, 2013.) Kronična HEV infekcija je infekcija gdje HEV viremija traje dulje od 3 mjeseca. Dijagnoza HEV infekcije postavlja se detektiranjem HEV RNA u serumu ili u stolici, a antitijela IgG i IgM (imunoglobulin M) se nalaze u krvi, gdje IgM ukazuje na akutnu infekciju. (Kamar i sur, 2013) Klinička slika je često nespecifična, varirajući od asimptomatskih povišenih transaminaza do teškog hepatitisa sa žuticom. Ekstrahepatički se može očitovati kao pankreatitis, hematološki, autoimuni i neurološki poremećaji. (Niet i sur, 2012.) Kronična infekcija liječi se snižavanjem imunospresije, te monoterapijom pegiliranim interferonom ili ribavirinom. (Kamar i sur, 2010)

#### 7.4. HEPATITIS B VIRUSNA INFEKCIJA

Prije uvođenja HBV profilakse recidiv hepatitis B virusa kod prethodno zaraženih primatelja bila je univerzalna pojava, povezana s disfunkcijom jetrenog presatka, razvitkom ciroze i zatajenjem jetre. (Maiwall R. i sur, 2016)

HBV reinfekcija u najvećem broju slučajeva javlja se unutar 3 godine od transplantacije jetre. Dijagnoza se postavlja pojavom hepatitis B površinskog antigena, HbsAg, u serumu, s ili bez pozitivnog nalaza HBV-DNA (eng. Deoxyribonucleic acid; deoksiribonukleinska kiselina) ili histološkog dokaza bolesti. (M.J. Perez i sur, 2015.)

Kombinirana terapija dugoročne primjene antiviralnih lijekova (analogi nukleozida ili nukleozida) uz hepatitis B imunoglobuline, HBIG, može uspješno spriječiti ponovnu pojavu HBV bolesti u više od 90% primatelja jetre. Noviji i potentniji antiviralni lijekovi, nukleozidni inhibitori reverzibilne transkriptaze, entecavir i tenofovir, čine terapiju još učinkovitijom i smanjuju potrebu za puno skupljim HBIG. (S. W. Jeong i sur, 2014.)

Uz opasnost od razvoja rekurentne HBV infekcije, zbog korištenja organa s pozitivnim biljezima hepatitisa u transplantaciji, postoji mogućnost razvoja de novo hepatitisa B u primatelja. Hoće li primatelj razviti hepatitis B ovisi o njegovom serološkom statusu i efektivnosti profilaktičkih mjera. Terapija de novo hepatitisa jednaka je kao i kod imunokompetentnih bolesnika s novonastalom HBV infekcijom. (M.J. Perez i sur, 2015.)

## 7.5. KRONIČNI HEPATITIS C

Zbog gotovo univerzalne reinfekcije i povratka bolesti, HCV pozitivni primatelji imaju višu stopu mortaliteta i odbacivanja presatka od HCV negativnih primatelja. Ciroza se razvije u 30% HCV pozitivnih primatelja unutar 5 godina od transplantacije jetre, a 50% njih doživi dekompenzaciju unutar 1 godine. (Filipec Kanižaj T. i sur, 2015)

Dijagnoza rekurentne HCV infekcije postavlja se temeljem porasta aminotransferaza, prisustva HCV RNA u serumu, te histološkom verifikacijom u presatku. (Rodriguez Luna i sur, 2005)

Terapija HCV infekcije u kandidata za transplantaciju jetre sprječava infekciju jetre nakon transplantacije i utječe na poboljšanje njene funkcije. Terapija direktno djelujućim antiviralnim lijekovima (eng. Direct-acting antiviral therapy- DAA's) bez interferona, davana nekoliko tjedana prije transplantacije, u većine pacijenata sprječava HCV infekciju novopresađene jetre. Primatelji jetre s posttransplantacijskom rekurencijom HCV infekcije trebaju biti liječeni direktno djelujućim antiviralnim lijekovima bez interferona, uz ribavirin, kroz 12 do 24 tjedna. Terapija interferonom loše je tolerirana od strane primatelja, uz nizak rani virološki odgovor. Svi pacijenti s posttransplantacijskom pojavom HCV infekcije trebaju biti razmatrani za terapiju. Akutni hepatitis ili prisutnost fibroze ili portalne hipertenzije godinu dana nakon transplantacije indikacije su za hitno antiviralno liječenje. (EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C, 2015)

## 8. TRANSPLANTACIJA JETRE HIV POZITIVNIM PACIJENTIMA

Infekcija HIV-om (eng. Human Immunodeficiency Virus; humani virus imunodeficijencije) nekad je smatrana apsolutnom kontraindikacijom za transplantaciju. Danas se zbog uvođenja HAART-a (eng. Highly Active Retroviral Therapy; visokoaktivna antiretroviralna terapija), kombinacije antiretrovirusnih lijekova, uz redovito korištenje, virus drži pod kontrolom i na niskim razinama. Tako je transplantacija jetre postala prihvatljiva opcija za liječenje krajnjeg stadija bolesti jetre. (Jayme E. Locke i sur, 2016). Slično kao kod HIV negativnih primatelja, infekcije mogu nastati zbog oštećenog imuniteta primatelja uzrokovanog osnovnom bolešću jetre, zbog operativnog postupka ili imunosupresivne terapije. Etiologija je slična kao kod HIV



negativnih primatelja. Bakterije su glavni uzročnik posttransplantacijskih infekcija (Moreno i sur, 2012.).

Bakterijske infekcije najčešće su vezane uz kirurški postupak, infekcija respiratornog trakta, zatim infekcije krvi i genitourinarnog trakta (J.M. Miro i sur, 2014.) Invazivne gljivične infekcije i tuberkuloza češće, dok su CMV i HSV virusa podjednake incidencije u usporedbi s HIV negativnim primateljima (Moreno i sur, 2012.)

Uzimajući u obzir imunosupresiju zbog terapije protiv odbacivanja organa te imunosupresiju uzrokovanu zarazom HIV-om, pravilna je profilaksa od kritične važnosti. Većina pacijenata ne treba profilaksu protiv oportunističkih infekcija ukoliko su razine CD4+ T limfocita stabilne (prihvatljivi broj limfocita 100-200/mm<sup>3</sup>. Taj broj CD4+ limfocitnih stanica smatra se dovoljnim za obranu organizma od oportunističkih infekcija, iako određeni centri daju profilaksu HIV pozitivnim primateljima neovisno o broju i funkciji limfocita. (Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents 2014.)

Profilaksa protiv citomegalovirusa valganciklovirom jednaka je neovisno o HIV statusu. Dodaje se i profilaksa protiv fungalnih infekcija flukonazolom kod primatelja visokog rizika za infekciju te profilaksa koja pokriva gastrointestinalne infekcije koje izaziva npr. *Enterococcus species*. Potrebna je doživotna profilaksa trimetoprim-sulfometoksazolom protiv *Pneumocystis jirovecii*. (J Gavalda i sur, 2012)

Cijepljenje primatelja jetre prije i poslije transplantacije je obavezno. Kontraindikacija za cijepljenje živim i atenuiranim cjepivima je broj limfocita ispod 200 mm<sup>3</sup>. U tom slučaju primatelj ne prima cjepivo za varicelu, mumps, ospice i rubeolu, dok umrtnjena i inaktivirana cjepiva prima redovito po programu. (L Danziger Isakov i sur, 2009)

## 9. GLJIVIČNE INFEKCIJE NAKON TRANSPLANTACIJE JETRE

Bez davanja profilakse, invazivne gljivične infekcije zahvaćaju i do 42% pacijenta nakon transplantacije jetre. Smrtnost od invazivnih gljivičnih infekcija varira između 25% i 81%. (Collins LA i sur, 1994) Kroz povijest se najviša smrtnost vezala uz *Aspergillus*, čak iznad 90%, dok su današnji ishodi invazivne aspergiloze nešto bolji. Za to su zaslužni bolji antifungici i pravovremeno otkrivanje infekcije. (Pappas PG i sur, 2006.)

Najčešće sjelo gljivica su pluća i gornji respiratorni sustav, zbog njihovog širenja sporama. Upravo je inhalacija primaran način infekcije *Aspergillusom*, drugog najčešćeg uzročnika gljivičnih infekcija kod imunokomprimiranih, odmah iza *Candidae*. (Balogh i sur, 2014.) Rizični faktori povezani s posttransplantacijskom gljivičnom infekcijom, uz uobičajene faktore koje prate transplantaciju jetre, su renalna insuficijencija (naročito dijaliza), citomegalovirusna viremija i bolest, gljivična kolonizacija, retransplantacija i ponovna eksploracija abdomena nakon transplantacije. Za razvoj invazivne aspergiloze, od navedenih čimbenika najznačajnija dva su renalna insuficijencija i retransplantacija jetre. (Rosenhagen M i sur, 2009) Oportunističke gljivične infekcije značajan su faktor u lošijem oporavku imunokomprimiranog pacijenta, no njihova dijagnoza je predmet diskusije. Konačna dijagnoza se postavlja pronalaskom i identifikacijom gljivica u bioptatu ili aspiratu, iako je već kultura i histološki pregled dovoljan za razlikovanje plijesni i kvasaca. (Marzaban i sur, 2014.) Profilaksa gljivičnih infekcija jedan je od načina smanjivanja njihove učestalosti. *Candida albicans* najčešći je gljivični uzročnik infekcija nakon transplantacije jetre. Potencijalni problem primatelja jetre su bilijarna kandidijaza i peritonitis. *Candida* ima afinitet rasta u bilijarnom traktu, a posebno joj pogoduje curenje žuči i nastajanje biloma nakon operacije, što je nedavno utvrđeno kao neovisan čimbenik rizika za razvoj kandidijaze. Žuč ima utjecaj i na osjetljivost *Candidae* na antifungalnu terapiju, umanjujući efektivnost terapije in vitro. (Eschenauer i sur, 2015.)

Invazivna aspergiloza je fatalna bolest imunokompromiranih primatelja jetre, a javlja se s incidencijom 1-9% i mortalitetom 33%. (Singh N i sur, 2003) Može se prezentirati kao lokalizirana, pulmonarna ili ekstrapulmonarna, ili diseminirana aspergiloza. Najčešće se dijagnosticira unutar prvih godinu dana od transplantacije, a najčešće se nađe u plućima. Simptomi su nespecifični, uključuju temperaturu, kašalj, pleuralnu bol i hemoptizu. Kod zahvaćenih pluća, na radiografskim slikama mogu se vidjeti brojna čvorasta zasjenjenja, kavitacije i alveolarna konsolidacija. (Kotloff RM i sur, 2004) Primarna terapija aspergiloze je vorikonazol, dok se kombinacija antifungalnih lijekova nije pokazala učinkovitijom. (Barchiesi i sur, 2015)

Kriptokokoza je treća najčešća gljivična infekcija nakon transplantacije solidnih organa. Javlja se uobičajeno nakon više od godinu dana nakon transplantacije. U najvećem broju slučajeva radi se o reaktivaciji latentne infekcije, iako postoji i rizik transmisije preko organa darivatelja. (Chang i sur, 2014)

*Pneumocystis jirovecii* je značajan oportunistički patogen imunosuprimiranih primatelja jetre. Raširena uporaba antimikrobne profilakse, točnije jedne tablete trimetoprim-sulfometoksazola dnevno ili duple doze tri puta tjedno minimalno 6 do 12 mjeseci nakon transplantacije, smanjila je morbiditet i mortalitet povezan s *P. jirovecii* pneumonijom. (Chelala i sur, 2015) Upala pluća izazvana *P. jirovecii* prezentira se kašljem, groznicom, dispnejom i boli u prsima. Česta je hipoksemija, abnormalni klinički status toraksa i nalaz bilateralne intersticijske pneumonije na rendgenu. Konačna dijagnoza postavlja se pronalaskom patogena nakon bronhoskopije. Prva linija liječenja pneumonije je trimetoprim-sulfometoksazol, a u slučaju nepodnošljivosti koriste se intravenski pentamidin ili klinadmicin s primakinom. (Martin SI i sur, 2009)

## 10.ZAKLJUČAK

Transplantacija jetre uspješna je metoda liječenja koja produljuje život i poboljšava kvalitetu života pacijentima s kroničnim zatajenjem jetre, no postransplantacijski tijekom može biti kompliciran infektivnim komplikacijama koje značajno utječu na morbiditet i mortalitet bolesnika. Rizik od razvoja infekcije nakon transplantacije jetre je multifaktoran problem. Kako bi se smanjio, potrebno je usmjeriti pozornost na sve čimbenike rizika. Od izuzetne je važnosti identificirati čimbenike rizika i klinička svojstva primatelja koji su im izloženi. Imunosupresivna terapija kao jedan od glavnih čimbenika rizika treba biti prilagođena stanju primatelja, kako bi se pružila zaštita od odbacivanja presađenog organa, a u isto vrijeme smanjila pojavnost infekcija uzrokovana deplecijom obrambenog sustava organizma. Morbiditet i mortalitet mogu se smanjiti monitoriranjem pacijenata, profilaksom i preventivnim mjerama usmjerenim prema najčešćim patogenima. Uvid u povezanost vrste infektivnog uzročnika s proteklom vremenom od transplantacije omogućuje efikasnije i brže dijagnosticiranje i odabir terapije i preventivnih mjera. Univerzalna profilaksa i prevencija pridonose preživljenju nakon transplantacije, no mogu dovesti do pojave multirezistentnih mikroorganizama.

## 11.ZAHVALE

Najljepše se zahvaljujem mentorici, doc. dr. sc. Anni Mrzljak na strpljenju, podršci i stručnosti koju mi je pružila tijekom pisanja ovog rada.

Zahvaljujem svojim kolegama, svojim prijateljima, na svim zajedničkim trenucima, zbog kojih će period studiranja uvijek biti lijepo sjećanje.

Zahvaljujem sestri i bratu uz koje sam se naučila strpljenju i toleranciji.

Na kraju se želim i zahvaliti svojim roditeljima, što su uvijek bili uz mene i svojim odricanjem omogućili da postignem sve što sam dosad postigla. Moj uspjeh je i njihov uspjeh.

## 12.LITERATURA

1. Aguado JM, Torre-Cisneros J, Fortún J, et al. Tuberculosis in solid organ transplant recipients: consensus statement of the group for the study of infection in transplant recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. *Clin Infect Dis* 2009; 48:1276–1284.
2. Akova M, Daikos GL, Tzouveleki L, Carmeli Y. Interventional strategies and current clinical experience with carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 439–448.
3. Alberto Unzueta i Jorge Rakela: Hepatitis E Infection in Liver Transplant Recipients. *Liver Transpl* 20:15-24, 2014. VC 2013 AASLD
4. Antonio Siniscalchi, Lucia Aurini, Beatrice Benini, Lorenzo Gamberini, Stefano Nava, Pierluigi Viale, Stefano Faenza (2016) Ventilator associated pneumonia following liver transplantation: Etiology, risk factors and outcome. *World J Transplant* 2016 June 24; 6(2): 389-395
5. Anupama Raghuram, Alejandro Restrepo, Saman Safadjou, Jennifer Cooley, Mark Orloff, Dwight Hardy, Sam Butler, and Christine E. Koval: Invasive Fungal Infections Following Liver Transplantation: Incidence, Risk Factors, Survival, and Impact of Fluconazole-Resistant *Candida parapsilosis* (2003-2007). *LIVER TRANSPLANTATION* 18:1100-1109, 2012
6. Avkan-Oguz V, Ozkardesler S, Unek T, et al. Risk factors for early bacterial infections in liver transplantation. *Transplant Proc.* 2013;45:993–997.
7. Bart van Hoek, M.D., Ph.D.: Risk factors for infection after liver transplantation. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 26 (2012) 61–72
8. Beam E, Razonable RR. Cytomegalovirus in solid organ transplantation: epidemiology, prevention, and treatment. *Curr Infect Dis Rep* 2012; 14: 633-641
9. Bert F, Larroque B, Paugam-Burtz C, Janny S, Durand F, Dondero F, Valla DC, Belghiti J, Moreau R, Nicolas-Chanoine MH. Microbial epidemiology and outcome of bloodstream infections in liver transplant recipients: an analysis of 259 episodes. *Liver Transpl* 2010; 16: 393-401
10. Chun-Min Chang, Chen-Chi Tsai, Chih-En Tseng, Chih-Wei Tseng, Kuo-Chih Tseng, Chih-Wen Lin, Chang-Kuo Wei, Wen-Yao Yin: Donor-Derived *Cryptococcus* Infection in Liver Transplant: Case Report and Literature Review. *Experimental and Clinical Transplantation* (2014) 1: 74-77

11. Collins LA, Samore MH, Roberts MS, Luzzati R, Jenkins RL, Lewis WD, Karchmer AW. Risk factors for invasive fungal infections complicating orthotopic liver transplantation. *J Infect Dis* 1994;170:644-652.
12. Croen KD. Latency of the human herpesviruses. *Annu Rev Med* 1991; 42: 61-67
13. Dall'Agata M, Gramenzi A, Biselli M, Bernardi M. hepatitis C virus reinfection after liver transplantation: is there a role for direct antiviral agents? *World J Gastroenterol* 2014; 20(28): 9253-9260
14. De Gasperi A, Feltracco P, Ceravola E, Mazza E. (2014) Pulmonary complications in patients receiving a solid-organ transplant. *Curr Opin Crit Care*. 2014;20(4):411-419.
15. de Jonge E, Schultz MJ, Spanjaard L, Bossuyt PM, Vroom MB, Dankert J, Kesecioglu J. Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality and acquisition of resistant bacteria in intensive care: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1011-1016
16. de Niet, H.L. Zaaijer, I. ten Berge, C.J. Weegink, H.W. Reesink, U. Beuers:Chronic hepatitis E after solid organ transplantation. *The Netherlands Journal of Medicine*, August 2012 , vol .70, no 6
17. deLemos AS, Schmeltzer PA, Russo MW. Recurrent hepatitis C after liver transplant. *World J Gastroenterol* 2014; 20(31): 10668-10681
18. Dierickx D, Cardinaels N. Posttransplant lymphoproliferative disorders following liver transplantation: where are we now? *World J Gastroenterol* 2015; 21(39): 11034-11043
19. Dockrell DH, Mendez JC, Jones M, et al: Human herpesvirus 6 seronegativity before transplantation predicts the occurrence of fungal infection in liver transplant recipients. *Transplantation* 67:399, 1999
20. Dubbeld J, Hoekstra H, Farid W, Ringers J, Porte RJ, Metselaar HJ, et al. Similar liver transplantation survival with selected cardiac death donors and brain death donors. *Br J Surg* 2010;97:744–53.
21. Dummer JS, Singh N. Infections in solid organ transplant recipients. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone, 2010: 3839-3850

22. European Association for the Study of the Liver: EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *Journal of Hepatology* 2015 vol. 63 j 199–236
23. Filipec Kanizaj T, Kunac N. Hepatitis C: New challenges in liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2015; 21(19): 5768-5777
24. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 1998; 338: 1741-1751
25. Fishman JA. Infections in immunocompromised hosts and organ transplant recipients: essentials. *Liver Transpl* 2011; 17 Suppl 3: S34-S37
26. Fishman JA. Infections in solid organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007; 357:2601–2614.
27. Francesco Barchiesi, Susanna Mazzocato, Sara Mazzanti, Rosaria Gesuita, Edlira Skrami, Alessandro Fiorentini and Nina Singh: Invasive Aspergillosis in Liver Transplant Recipients: Epidemiology, Clinical Characteristics, Treatment, and Outcomes in 116 Cases: *LIVER TRANSPLANTATION* 21:204–212, 2015
28. Freire MP, Soares Oshiro IC, Bonazzi PR, Guimarães T, Ramos Figueira ER, Bacchella T, Costa SF, Carneiro D'Albu- Kim SI. Bacterial infections following liver transplantation *WJG|www.wjgnet.com* 6218 May 28, 2014|Volume 20|Issue 20|
29. GA Eschenauer, EJ Kwak, A Humar, BA Potoski, LG Clarke, RK Shields, R Abdel-Massih, FP Silveira, P Vergidis, CJ Clancy, and MH Nguyen: Targeted versus Universal Antifungal Prophylaxis among Liver Transplant Recipients. *Am J Transplant.* 2015 January ; 15(1): 180–189
30. Gwénolé Prigent, Nawel Aït-Ammar, Eric Levesque, Arnaud Fekkar, Jean-Marc Costa, Sarra El Anbassi, Françoise Foulet, Christophe Duvoux, Jean-Claude Merle, Eric Dannaoui, Françoise Botterela: Echinocandin Resistance in *Candida* Species Isolates from Liver Transplant Recipients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, February 2017 Volume 61 Issue 2 e01229-16
31. Horne DJ, Narita M, Spitters CL, Parimi S, Dodson S, Limaye AP. Challenging issues in tuberculosis in solid organ transplantation. *Clin Infect Dis* 2013; 57:1473–1482
32. Humar A, Snyderman D. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9 Suppl 4: S78-S86

33. J Gavalda, E Vidal, C Lumbreras Infection prevention in solid organ transplantation *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 30 (suppl 2) (2012), pp. 27–33
34. J.A. Fishman: Overview: Cytomegalovirus and the Herpesviruses in Transplantation. *American Journal of Transplantation* 2013; 13: 1–8
35. Jackrapong Bruminhent, Charat Thongprayoon, Ross A. Dierkhising, Walter K. Kremers, Elitza S. Theel and Raymund R. Razonable: Risk Factors for Cytomegalovirus Reactivation After Liver Transplantation: Can Pre-transplant Cytomegalovirus Antibody Titers Predict Outcome? *Liver Transpl* 21:539-546, 2015. VC 2015 AASLD
36. Jennifer C. Price and Norah A. Terrault: Treatment of Hepatitis C in Liver Transplant Patients: Interferon Out, Direct Antiviral Combos In. *Liver Transpl* 21:423-434, 2015
37. Kamar N, Rostaing L, Abravanel F, Garrouste C, Esposito L, Cardeau-Desangles I, et al. Pegylated interferon-alpha for treating chronic hepatitis E virus infection after liver transplantation. *Clin Infect Dis* 2010;50:e30-e33
38. Kamar N, Rostaing L, Legrand-Abravanel F, Izopet J. How should hepatitis E virus infection be defined in organ-transplant recipients? *Am J Transplant* 2013;13: 1935-1936
39. Kim SI, Kim YJ, Jun YH, Wie SH, Kim YR, Choi JY, Yoon SK, Moon IS, Kim DG, Lee MD, Kang MW. Epidemiology and risk factors for bacteremia in 144 consecutive living-donor liver transplant recipients. *Yonsei Med J* 2009; 50: 112-121
40. Kim SI. Bacterial infection after liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2014; 20(20): 6211-6220
41. Kim YJ, Kim SI, Wie SH, et al. Infectious complications in livingdonor liver transplant recipients: a 9-year single-center experience. *Transpl Infect Dis* 2008; 10:316–324.
42. Kinch A, Baecklund E, Backlin C, Ekman T, Molin D, Tufveson G, Fernberg P, Sundström C, Pauksens K, Enblad G. A populationbased study of 135 lymphomas after solid organ transplantation: The role of Epstein-Barr virus, hepatitis C and diffuse large B-cell lymphoma subtype in clinical presentation and survival. *Acta Oncol* 2014; 53: 669-679



43. Kotloff RM, Ahya VN, Crawford SW. Pulmonary complications of solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(1):22-48.
44. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Danziger-Isakov L, Humar A. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation* 2013; 96: 333-360
45. L Danziger-Isakov, D Kumar: Guidelines for vaccination of solid organ transplant candidates and recipients. *Am J Transplant*, 9 (suppl 4) (2009), pp. S258–S262
46. Levesque E, Hoti E, Azoulay D, et al. Pulmonary complications after elective liver transplantation - incidence, risk factors, and outcome. *Transplantation.* 2012;94(5):532-538.
47. M. Giannella, M. Bartoletti, M. C. Morelli, S. Tedeschi, F. Cristini, F. Tumietto, E. Pasqualini, I. Danese, C. Campoli, N. Di Lauria, S. Faenza, G. Ercolani, R. Lewis, A. D. Pinna and P. Viale: Risk Factors for Infection With Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* After Liver Transplantation: The Importance of Pre- and Posttransplant Colonization. *American Journal of Transplantation* 2015; 15: 1708–1715
48. Marcelin JR, Beam E, Razonable RR. Cytomegalovirus infection in liver transplant recipients: Updates on clinical management. *World J Gastroenterol* 2014; 20(31): 10658-10667
49. Marcus R. Pereira, Brendan F. Scully, Stephanie M. Pouch, Anne-Catrin Uhlemann, Stella Goudie, Jean E. Emond and Elizabeth C. Verna: Risk Factors and Outcomes of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infections in Liver Transplant Recipients. *Liver Transpl.* 2015 December ; 21(12): 1511–1519.
50. Maria-Carlota Londoño, Antoni Rimola, John O’Grady, Alberto Sanchez-Fueyo: Immunosuppression minimization vs. complete drug withdrawal in liver transplantation. *Journal of Hepatology* 2013 vol. 59 j 872–879
51. Mark Pedersen, Anil Seetharam: Infections After Orthotopic Liver Transplantation. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology* | December 2014 | Vol. 4 | No. 4 | 347–360

52. Martin SI, Fishman JA; AST Infectious Diseases Community of Practice. Pneumocystis pneumonia in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9(suppl 4):S227–S233.
53. McAulay KA, Higgins CD, Macsween KF, et al. HLA class I polymorphisms are associated with development of infectious mononucleosis upon primary EBV infection. *J Clin Invest* 2007; 117: 3042–3048.
54. Miguel Jiménez-Pérez, Rocío González-Grande, José Mostazo Torres, Carolina González Arjona, Francisco Javier Rando-Muñoz: Hepatitis B after liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2015 November 14; 21(42): 12083-12090
55. Pappas PG, Andes D, Schuster M, Hadley S, Rabkin J, Merion RM, et al. Invasive fungal infections in low-risk liver transplant recipients: a multi-center prospective observational study. *Am J Transplant* 2006;6:386-391.
56. Parker A, Bowles K, Bradley JA, Emery V, Featherstone C, Gupte G, Marcus R, Parameshwar J, Ramsay A, Newstead C. Management of post-transplant lymphoproliferative disorder in adult solid organ transplant recipients - BCSH and BTS Guidelines. *Br J Haematol* 2010
57. Pavliša G., Hećimović A., Džubur F., Samaržija M. (2016) Pneumonia in Immunosuppressed Patients. *Medicus* 2016;25(1): 65-71
58. Paya CV, Hermans PE. Bacterial infections after liver transplantation. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989; 8: 499-504
59. Pinar Zeyneloğlu (2015) Respiratory Complications After Solid-Organ Transplantation. *Experimental and Clinical Transplantation* 2: 115-125
60. Poley JW, Lekkerkerker MN, Metselaar HJ, Kuipers EJ, Bruno MJ. Clinical outcome of progressive stenting in patients with anastomotic strictures after orthotopic liver transplantation. *Endoscopy*. 2013;45:567–570.
61. Qiquan Wan, Qifa Ye, Jiandang Zhou: Mortality predictors of bloodstream infections in solid-organ transplant recipients. *Experimental and clinical transplantation*. (2013) 3: 211-214
62. Raghda Marzaban, Maged Salah, Ahmed M. Mukhtar, Reham A. Dwedar, Walaa Abdel-Latif, Ihab Mahmoud; Fungal Infections in Liver Transplant Patients Admitted to the Intensive Care Unit. *Fungal LTx-ICU © Ann Transplant*, 2014; 19: 667-673

63. Rakhi Maiwall and Manoj Kumar (2016). Recurrent HBV after Liver Transplantation. *Journal of Clinical and Translational Hepatology* 2016 vol. 4 | 54–65
64. Razonable RR: Cytomegalovirus infection after liver transplantation: current concepts and challenges. *World J Gastroenterol* 14:4849, 2008
65. Reid GE, Grim SA, Sankary H, Benedetti E, Oberholzer J, Clark NM. Early intra-abdominal infections associated with orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 2009; 87:1706–1711.
66. Resino E, San-Juan R, Aguado JM. Selective intestinal decontamination for the prevention of early bacterial infections after liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2016; 22(26): 5950-5957
67. Rice JC, Safdar N. Urinary tract infections in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9 Suppl 4: S267-S272
68. Rodriguez-Luna H, Vargas HE. Management of hepatitis C virus infection in the setting of liver transplantation. *Liver Transpl* 2005;11:479–489.
69. Romero FA, Razonable RR. Infections in liver transplant recipients. *World J Hepatol* 2011;3:83–92.
70. Rosenhagen M, Feldhues R, Schmidt J, Hoppe-Tichy T, Geiss HK. A risk profile for invasive aspergillosis in liver transplant recipients. *Infection* 2009;37:313-319.
71. San Juan R, Aguado JM, Lumbreras C, Díaz-Pedroche C, López-Medrano F, Lizasoain M, Gavalda J, Montejo M, Moreno A, Gurguí M, Torre-Cisneros J. Incidence, clinical characteristics and risk factors of late infection in solid organ transplant recipients: data from the RESITRA study group. *Am J Transplant* 2007; 7: 964-971
72. Santoro-Lopes G, de Gouvêa EF. Multidrug-resistant bacterial infections after liver transplantation: An ever-growing challenge. *World J Gastroenterol* 2014; 20(20): 6201-6210
73. Shah H, Hellinger WC, Heckman MG, Diehl N, Shalev JA, Willingham DL, Taner CB, Perry DK, Nguyen J: Surgical site infections after liver retransplantation: incidence and risk factors. *Liver Transpl.* 2014 Aug;20(8):930-6. doi: 10.1002/lt.23890. Epub 2014 Jun 24
74. Sibulesky L, Li M, Hansen RN, Dick AA, Montenovo MI, Rayhill SC, Bakthavatsalam R, Reyes JD: Impact of Cold Ischemia Time on Outcomes of

- Liver Transplantation: A Single Center Experience. *Ann Transplant*. 2016 Mar 8;21:145-51.
75. Simon P, Sasse M, Laudi S, Petroff D, Bartels M, Kaisers UX, Bercker S. Two strategies for prevention of cytomegalovirus infections after liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2016; 22(12): 3412-3417
  76. Singh N, Avery RK, Munoz P, Pruett TL, Alexander B, Jacobs R, et al. Trends in risk profiles for and mortality associated with invasive aspergillosis among liver transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2003;36:46-52.
  77. Soung Won Jeong, YoungRok Choi, and Jin-Wook Kim (2014.) Management of viral hepatitis in liver transplant recipients. *Clinical and Molecular Hepatology* 2014;20:338-344
  78. Stefano Faggioli, Agostino Colli, Raffaele Bruno, Antonio Craxì, Giovanni Battista Gaeta, Paolo Grossi, Mario U. Mondelli, Massimo Puoti, Evangelista Sagnelli, Stefania Stefani, Pierluigi Toniutto, Patrizia Burra, for the 2011 AISF Single Topic Group: Management of infections pre- and post-liver transplantation: Report of an AISF consensus conference. *Journal of Hepatology* 2014 vol. 60 j 1075–1089
  79. Stratta RJ, Pietrangeli C, Baillie GM. Defining the risks for cytomegalovirus infection and disease after solid organ transplantation. *Pharmacotherapy* 2010; 30: 144-157
  80. Subramanian A, Dorman S; AST Infectious Diseases Community of Practice. Mycobacterium tuberculosis in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9(suppl 4):S57–S62.
  81. Sun HY, Cacciarelli TV, Singh N. Identifying a targeted population at high risk for infections after liver transplantation in the MELD era. *Clin Transplant* 2011;25:420–5.
  82. Svetitsky S, Leibovici L, Paul M. Comparative efficacy and safety of vancomycin versus teicoplanin: systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 4069-4079
  83. ten Hove WR, Korkmaz KS, Op den Dries S, de Rooij BJ, van Hoek B, Porte RJ, et al. Matrix metalloproteinase 2 genotype is associated with nonanastomotic biliary strictures after orthotopic liver transplantation. *Liver Int* 2011;31:1110–7.

84. Torre-Cisneros J, Herrero C, Cañas E, Reguera JM, De La Mata M, Gómez-Bravo MA. High mortality related with *Staphylococcus aureus* bacteremia after liver transplantation. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 385-388
85. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, et al., ILC-LUS, ICC-LUS. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med* 2012; 38:577–591
86. Wagener MM, Yu VL. Bacteremia in transplant recipients: a prospective study of demographics, etiologic agents, risk factors, and outcomes. *Am J Infect Control*. 1992;20:239–247.
87. Y. Meije, C. Piersimoni, J. Torre-Cisneros, A. G. Dilektasli and J. M. Aguado, on behalf of the ESCMID Study Group of Infection in Compromised Hosts (ESGICH): Mycobacterial infections in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20 (Suppl. 7): 89–101
88. Youn Jeong Kim, Sang Il Kim, Jong Young Choi, Seung Kyu Yoon, Young-Kyoung You and Dong Goo Kim: Clinical significance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci colonization in liver transplant recipients. *Korean J Intern Med* 2015;30:694-704
89. Zarrinpar A, Hong JC: What is the prognosis after retransplantation of the liver? *Adv Surg*. 2012;46:87-100
90. Zwaveling JH, Maring JK, Klompmaaker IJ, Haagsma EB, Bottema JT, Laseur M, Winter HL, van Enckevort PJ, TenVergert EM, Metselaar HJ, Bruining HA, Slooff MJ. Selective decontamination of the digestive tract to prevent postoperative infection: a randomized placebo-controlled trial in liver transplant patients. *Crit Care Med* 2002; 30: 1204-1209

## 13. ŽIVOTOPIS

### OSOBNJE INFORMACIJE

Ime i prezime: Ana Mašić

Datum i mjesto rođenja: 19.09.1992., Đakovo, RH

Adresa: Ulica Dragutina Domjanića 67, 31400 Đakovo (Hrvatska)

Mobitel: (+385)98 986 9361

e-mail: [masic00ana@gmail.com](mailto:masic00ana@gmail.com)

### OBRAZOVANJE

Redovno školovanje 2011. – 2017. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, doktor medicine

2007. – 2011. Opća gimnazija „Antun Gustav Matoš“ Đakovo

1999. – 2007. Osnovna škola „Vladimir Nazor“ Đakovo

### USPJEH U DOSADAŠNJEM FAKULTETSKOM ŠKOLOVANJU

Prosjek ocjena u dosadašnjem studiju: 4.6

### ZAPOSLENJA

Ministarstvo zdravlja – Nacionalni transplantacijski koordinator (NTK) u programu transplantacija Ministarstva zdravlja, lipanj 2016. – danas

Središnja Medicinska knjižnica (SMK), 2012. – danas – organizator studentskog rada u SMK; dežurni knjižničar

### DODATNE AKTIVNOSTI

Edukacija:

Polaznica međunarodnog edukativnog tečaja TPM- Transplant Procurement Management, održanog u Splitu 2.11.-4.11.2016.

Medicinski fakultet:

Član Fakultetskog vijeća od 2013. – 2015. godine

Studentski zbor:

Članica Studentskog zbora Medicinskog fakulteta 2012/2013

Organizacija:

Potpredsjednica Organizacijskog odbora „CROSS 11 – CROatian Student Summit“ i „CROSS 12-CROatian Student Summit“, kongresa s međunarodnim sudjelovanjem studenata i mladih znanstvenika biomedicinskih fakulteta, održanih 2015. i 2016. godine u Zagrebu.

Članica organizacijskog odbora „CROSS 10-CROatian Student Summit“ i „CROSS 13-CROatian Student Summit“ održanih 2014. i 2017.

U više navrata organizatorica medicinskog štanda u sklopu Smotre Sveučilišta.

U sklopu Studentskog zbora sudjelovala kao ispomoć u organizaciji mnogih projekata i aktivnosti na Medicinskom fakultetu

.

Dodatna sudjelovanja:

Na Sveučilišnim igrama 2017. sudjelovala kao Bolničar UNIZG.

Volontiranje:

Volontirala u sklopu Mjeseca borbe protiv raka dojke 2012., u vidu promoviranja Dana ružičaste vrpce dijeljenjem letaka i edukativnih materijala.

## **DODATNE VJEŠTINE**

Rad na računalu:

Windows sustavi, MS Office paketi.

Strani jezici:

Engleski jezik, aktivno u govoru i pismu njemački jezik, pasivno u govoru i pismu, s položenim A2 certifikatom iz njemačkog jezika.