

# Učestalost postoperativnih infekcija nakon transplantacije jetre u ranom postoperativnom razdoblju do 30 dana

---

Stojić, Vana

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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:105:073988>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-23**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Vana Stojić**

**Učestalost postoperativnih infekcija nakon transplantacije jetre u  
ranom postoperativnom razdoblju do 30 dana**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2021.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Odjelu za kirurgiju probavnog trakta Klinike za kirurgiju Kliničke bolnice Merkur pod vodstvom doc.dr.sc. Stipislava Jadrijevića, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

## **Popis kratica:**

AASLD - *American Association for the Study of Liver Diseases*

ACE - angiotenzin konvertirajući enzim

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

C. - *Candida*

CMV - citomegalovirus

COVID-19 - koronavirusna bolest 2019 (engl. *coronavirus disease 2019*)

CRE - karbapenem rezistentne enterobakterije (engl. *Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae*)

DNA - deoksiribonukleinska kiselina (engl. *Deoxyribonucleic acid*)

E. - *Escherichia*

EASL - *European Association for the Study of the Liver*

EBV - Epstein-Barrov virus

ESBL - Beta-laktamaze proširenog spektra (engl. *Extended Spectrum Beta-Lactamases*)

ESCMID - *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*

ESLD - *End-stage liver disease* (završni stadij bolesti jetre)

GFR - stopa glomerularne filtracije (engl. *glomerular filtration rate*)

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

HBV - virus hepatitisa B

HCC - hepatocelularni karcinom

HCV - virus hepatitisa C

HDV - virus hepatitisa D

HEV - virus hepatitisa E

HHV - humani herpes virus

HIV - virus humane imunodeficijencije (engl. *Human immunodeficiency virus*)

HSV - herpes simplex virus

INR - internacionalni normalizirani omjer

K. - Klebsiella

KB - Klinička bolnica

MDROs - multirezistentni organizmi (engl. *Multidrug-resistant organisms*)

MELD - engl. *Model of End-Stage Liver Disease*

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

NAFLD - nealkoholna masna bolest jetre (engl. *Non-alcoholic fatty liver disease*)

P. - Pseudomonas

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

PVB19 - Parvovirus B19

RSV - respiratorni sincicijski virus (engl. *respiratory syncytial virus*)

S. - Staphylococcus

SSI - kirurške infekcije (engl. *Surgical Site Infections*)

VRE - vankomicin rezistentni enterokoki

VZV - Varicella zoster virus

## **SAŽETAK**

### **Učestalost postoperativnih infekcija nakon transplantacije jetre u ranom postoperativnom razdoblju do 30 dana**

**Vana Stojić**

Transplantacija jetre je metoda liječenja krajnjih stadija jetrenih bolesti bilo u akutnom ili kroničnom stanju. Rezervirana je za krajnje stadije bolesti zbog veće potražnje nego dostupnosti presađaka, ali i zbog kompleksnosti samog zahvata. Komplikacije se mogu pojaviti intraoperativno, ali i u ranom i kasnijem postoperativnom razdoblju. Najveći udio komplikacija u ranom postoperativnom razdoblju od 30 dana čine disfunkcija grafta, odbacivanje i infekcije. Kasnije su komplikacije uglavnom povezane s lijekovima induciranom imunosupresijom. Transplantacije bez posljedice infekcije su vrlo rijetke. Infekcije se javljaju u oko 80% transplantacija i povećavaju morbiditet i mortalitet ovih pacijenata. Dije se u infekcije ranog, srednjeg i kasnog posttransplantacijskog razdoblja.

Najčešće se javljaju u ranom posttransplantacijskom razdoblju kada im je uzrok uglavnom bakterijski, uključujući nozokomijalne infekcije. Oportunističke infekcije su jedna od važnih infektivnih komplikacija kasnijeg postoperativnog razdoblja. Rastući problem je antimikrobna rezistencija kauzalnih agensa uzrokovana iracionalnom uporabom antibiotika.

Klinička slika varira od blage, samolimitirajuće upale sve do teže kliničke slike i sepse koja je glavni uzrok smrti ovih pacijenata.

Prevenција uključuje aseptičnu tehniku zahvata, adekvatnu imunosupresivnu terapiju nakon transplantacije i profilaktičku uporabu antimikrobnih lijekova temeljenu na optimalnom doziranju i odabiru sukladno epidemiološkoj slici. Daljnje studije o infektivnim komplikacijama transplantacijskog postupka su nužne da bi se postigao što bolji ishod ovih pacijenata.

**Ključne riječi:** infekcija, transplantacija jetre, rano postoperativno razdoblje



## **SUMMARY**

### **Frequency of infections in the early postoperative period of 30 days following liver transplantation**

**Vana Stojić**

Liver transplantation is a method of treatment of end stage liver diseases in either acute or chronic state. Due to the lack of supply of organs relative to demand, as well as the complexity of the procedure, it is reserved for end stage liver diseases. Complications can occur intraoperatively, but also in the early and late postoperative periods. The main complications in the early, 30-day, postoperative period include graft dysfunction, rejection and infections. Later complications are mainly linked to drug-induced immunosuppression. Transplantations without infection are very rare; infections occur in about 80% of transplantations and they increase the morbidity and mortality of these patients. They are divided into infections of early, intermediate and late posttransplantation period. Early posttransplantation infections are the most common and the cause is usually bacterial, including nosocomial infections. Opportunistic infections remain one of the important infectious complications of the later postoperative period. An increasing problem is antimicrobial resistance of causal agents caused by inappropriate use of antibiotics. Clinical presentation varies from mild, self-limiting inflammation to more severe manifestations, such as sepsis, which is the leading cause of death in patients. Prevention includes aseptic techniques, adequate post-procedural immunosuppressive therapy and prophylactic use of antimicrobial drugs based on optimal dosing and selection according to the epidemiological situation. Further studies of infection following transplant procedure are necessary to provide a better outcome for these patients.

**Keywords:** infection, liver transplantation, early postoperative period



# Sadržaj

## SAŽETAK

## SUMMARY

### Tablica sadržaja

<b>Vana Stojić</b> .....	7
1. UVOD .....	1
2. PROVOĐENJE TRANSPLANTACIJE JETRE .....	2
2.1 Indikacije za transplantaciju jetre.....	2
2.2. Kontraindikacije za transplantaciju jetre .....	5
3. UZROCI KOMPLIKACIJA .....	5
4. POSTOPERATIVNE INFEKCIJE .....	6
5. INFEKCIJE RANOG POSTOPERATIVNOG RAZDOBLJA OD 30 DANA.....	9
6. BAKTERIJSKE INFEKCIJE .....	9
6.1 Bakterijski uzročnici .....	11
6.1.1. Gram-negativne bakterije .....	11
6.1.2. Gram-pozitivne bakterije.....	12
6.2. Rezistencija bakterija kao globalni problem.....	12
6.3. Antibiotiska profilaksa .....	13
6.4. Bakterijske infekcije prema sijelu.....	14
6.4.1. Bakterijemija .....	14
6.4.2. Infekcije kirurške rane .....	16
6.4.3. Intraabdominalne infekcije .....	17
6.4.4. Kolitis uzrokovan Clostridium difficile .....	18
6.4.5. Infekcije respiratornog trakta.....	18
6.4.6. Infekcije urinarnog trakta .....	19
6.4.7. Tuberkuloza .....	20
7. VIRUSNE INFEKCIJE .....	21
7.1 Citomegalovirus (CMV) .....	21
7.2. Hepatitis virusi .....	23
7.2.1. Hepatitis C .....	23
7.2.2. Hepatitis B.....	23

7.2.3. Hepatitis D .....	24
7.2.4. Hepatitis E.....	24
7.3. Humani herpesvirusi – EBV, HSV, VZV, HHV6 .....	25
7.3.1. Epstein-Barr virus (EBV) .....	25
7.3.2. Herpes simplex virus (HSV).....	25
7.3.3. Varicella zoster virus (VZV) .....	26
7.4.4. Humani herpes virus 6.....	26
7.4. Adenovirus .....	27
7.5. Parvovirus B19 (PVB19).....	27
7.6. COVID-19 (SARS-CoV-2) .....	27
7.6.1. Utjecaj COVID-19 na jetru.....	29
8. GLJIVIČNE INFEKCIJE .....	31
8.1. Candida .....	31
8.2. Aspergillus.....	31
8.3. Cryptococcus .....	31
8.4. Pneumocystis jirovecii.....	32
9. ZAKLJUČAK .....	33
10. ZAHVALA .....	34
11. POPIS LITERATURE .....	35
12. ŽIVOTOPIS.....	46

# 1.UVOD

Transplantacija jetre je metoda liječenja krajnjih stadija jetrenih bolesti u akutnom ili kroničnom obliku kada su sve druge metode iscrpljene. Razlog tome je u nesrazmjeru potražnje i dostupnosti presadaka, ali i u složenosti operacije i mogućim komplikacijama.

Ako se izuzmu kompleksni multiorganski transplantacijski postupci, transplantacija jetre je najsloženiji kirurški postupak u transplantacijskoj grani medicine. Složenost proizlazi iz mnogo čimbenika vezanih uz ovaj zahvat. Od toga da je to vitalni postupak jer ne postoji mehanička zamjena za funkcionalnu jetru, pa sve do zahtjevnih postupaka prezerviranja vitalnih struktura, okluzije vaskularnih struktura s utjecajem na hemodinamiku, te mogućih znatnijih krvarenja i komplikacija u koje spadaju i infekcije (1).

Komplikacije se mogu javiti, osim intraoperativno, i u ranom postoperativnom razdoblju, ali i puno kasnije. Glavne komplikacije ranog postoperativnog razdoblja od 30 dana čine disfunkcija i odbacivanje presatka, infekcije (bakterijske, virusne i gljivične) i sistemski problemi (pulmonarni, renalni i neurološki). Dugoročno su komplikacije uglavnom povezane s kroničnom imunosupresivnom terapijom, a uključuju diabetes mellitus, sistemsku arterijsku hipertenziju, *de novo* neoplaziju, nefrotoksičnost i ostalu organsku toksičnost ovakvih lijekova (2). Iako ova metoda u većini slučajeva dovodi do izlječenja osnovne bolesti, nakon nje se ipak često može očekivati povratak bolesti koja je bila indikacija za operaciju. To se najčešće događa kod autoimunih i virusnih hepatitisa. Primjerice, kod hepatitisa uzrokovanog virusom hepatitisa C povratak se očekuje i u do 100% slučajeva (3).

Postoperativne infekcije su danas najsmrtonosnija komplikacija transplantacije jetre. Većina je njih bakterijske etiologije, te se javljaju pretežito u ranom postoperativnom razdoblju od 30 dana (4). U tom razdoblju su najčešće respiratorne infekcije, infekcije kirurške rane, abdominalnih organa, peritoneuma i mokraćnog sustava, iako sjelo infekcije može biti gotovo bilo gdje. Transplantacije bez infekcije su vrlo rijetke, te se infekcija se javlja u više od 80% slučajeva (5), a prema nekim autorima transplantacije jetre bez posljedice infekcije ni nema. Prema intenzitetu svi oblici mogu dovesti do septičkoga šoka, a sepsa je najčešći razlog smrti ovih bolesnika (1).

Više od polovice ovih pacijenata dobiju barem jednu infektivnu komplikaciju, te je upravo ona odgovorna i za više od polovice smrti primatelja presadaka (2). U mnogo studija je objavljeno da je jedan od najvažnijih čimbenika rizika za veći mortalitet i morbiditet u transplantiranih upravo posttransplantacijska infekcija.

Postoperativno, ali i preoperativno opterećenje infekcijama, najviše je prouzročeno smanjenjem obrambenih mogućnosti primatelja zbog imunosupresivne i mijeloablativne terapije ili zbog ciroze, tj. druge jetrene bolesti koja je bila indikacija za transplantaciju (6). Cilj ovog preglednog rada je prikazati aktualne spoznaje o ranim postoperativnim infekcijama nakon transplantacije jetre, čimbenike rizika za razvoj istih, te ih usporediti s ostalim komplikacijama, kao i kasnijim posttransplantacijskim infekcijama.

## 2. PROVOĐENJE TRANSPLANTACIJE JETRE

Povijesno je, od 1963. kada je prvi put provedena u Denveru u Sjedinjenim Američkim Državama, transplantacija jetre obilježena velikim napretkom, pa se tokom vremena broj komplikacija sve više smanjuje i sve bolje zbrinjava.

Ova složena kirurška tehnika smije se izvoditi samo u visoko specijaliziranim centrima na tercijarnoj i kvartarnoj razini zdravstvene zaštite. U Hrvatskoj danas, zahvaljujući značajnom napretku, prvu godinu nakon transplantacije preživi oko 85% pacijenata (1), a petogodišnje preživljenje u Europi iznosi više od 70% (7).

Najvažniji čimbenici doprinosa ovako dobroj prognozi su: razvoj imunosupresivnih lijekova, individualizirani pristup u modernim protokolima imunosupresivne terapije, razvoj kirurške tehnike, te perioperativnih i postoperativnih postupaka.

### 2.1 Indikacije za transplantaciju jetre

Glavne indikacije za transplantaciju jetre su komplikacije završnog stadija bolesti jetre (engl. *End-stage liver disease, ESLD*). Kandidati za transplantaciju mogu biti bolesnici s akutnim ili kroničnim terminalnim stadijima jetrene bolesti, odnosno dekompenzacijom jetre. Budući da je prognoza kod najvećeg broja slučajeva akutnog zatajenja jetre vrlo loša s mogućim smrtnim ishodom, takvi bolesnici na listi za transplantaciju imaju najveći prioritet i urgentni status. Kod kroničnih oblika bolesti su potrebni dodatni kriteriji, poput komplikacija i izrazitog smanjenja funkcije jetre, da bi se postigao viši rang na listi.

Prema smjernicama *American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation* iz 2013., indikacije za transplantaciju jetre čine:

- AKUTNO JETRENO ZATAJENJE
- COMPLIKACIJE CIROZE: ascites, kronični gastrointestinalni gubitak krvi uzrokovan portalnom hipertenzivnom gastropatijom, encefalopatija, karcinom jetre, refraktno krvarenje iz variksa jednjaka, sintetska disfunkcija jetre
- METABOLIČKA STANJA JETRE SA SISTEMSKOM MANIFESTACIJOM: deficit  $\alpha_1$ -antitripsina, familijarna amiloidoza, glikogenoza, hemokromatoza, primarna oksalurija, Wilsonova bolest
- SISTEMSKE KOMPLIKACIJE KRONIČNE JETRENE BOLESTI: hepatopulmonalni sindrom, portopulmonalni sindrom

Da bi transplantacija bila indicirana, trebaju biti zadovoljeni kriteriji za transplantaciju jetre transplantacijskog tima koji navode indikacije i kontraindikacije, te se prema njima bolesnik svrstava na listu čekanja. Kao što je rečeno, riječ je o različitim skupinama bolesti, ali su ipak najčešće: akutno zatajenje jetre u bolesnika bez prethodne kronične bolesti jetre, dekompenzirana ciroza (ciroza s komplikacijama), neoperabilni primarni tumor jetre, primarno zatajenje presatka (nekoliko dana nakon transplantacije), te po život opasne komplikacije koje se mogu ukloniti ili poboljšati transplantacijom jetre. Indikacije mogu biti i simptomi koji izrazito ometaju kvalitetu bolesnikova života, kao što je perzistentan, nepodnošljiv svrbež ili izrazita astenija.

Transplantacijske liste čekanja su formirane upravo zbog nesrazmjera između potražnje i dostupnosti ovog organa. Kandidatima za transplantaciju jetre nužne su redovite kontrole krvnih pretraga: serumskog kreatinina, bilirubina i INR-a (internacionalni normalizirani omjer). Pomoću matematičke jednadžbe se iz tih vrijednosti formira MELD (*Model of End Stage Liver Disease*), bodovni sustav za rangiranje kandidata na listi za transplantaciju jetre (8).

Matematička jednadžba za izračunavanje MELD zbroja glasi:

$$3,78 \times \ln [\text{serumski bilirubin (mg / dL)}] + 11,2 \times \ln [\text{INR}] + 9,57 \times \ln [\text{serumski kreatinin (mg / dL)}] + 6,43$$

Viši MELD zbroj znači kraće preživljenje bolesnika. MELD bodovni sustav razvijen je kako bi se njime procijenila tromjesečna smrtnost bolesnika s uznapredovalom jetrenom bolesti. Tako se MELD sustav koristi kako bi se organi dodijelili što pravednije, odnosno najugroženijim osobama, dok vrijeme čekanja na listi za transplantaciju jetre igra manju ulogu. Važno je i napomenuti da, ako se laboratorijski nalazi ne obnove na vrijeme, kandidat

na listi će izgubiti bodove, odnosno trenutni status (Tablica 1.) (izvor: Informirani pristanak za transplantaciju jetre, KB Merkur, Centar za transplantaciju jetre).

Tablica 1. Dozvoljena starost nalaza i učestalost njihovog obnavljanja za transplantaciju jetre ovisno o MELD zbroju (izvor: Informirani pristanak za transplantaciju jetre, KB Merkur, Centar za transplantaciju jetre)

LAB. MELD	OBNAVLJANJE NALAZA	STAROST NALAZA
MELD $\geq 25$	svakih 7 dana	ne stariji od 2 dana
MELD $\leq 24, > 18$	svakih 30 dana	ne stariji od 7 dana
MELD $\leq 18, \geq 11$	svakih 90 dana	ne stariji od 14 dana
MELD $\leq 10$	svakih 356 dana	ne stariji od 30 dana

Također je bitno istaknuti da uvrštenje na listu za transplantaciju jetre ne garantira transplantaciju. Naime, postoje mogućnosti pogoršanja stanja tokom čekanja koje će onesposobiti podvrgavanje ovom postupku. Neke od komplikacija koje se mogu javiti tokom čekanja su: encefalopatija, ascites, krvarenje iz varikoziteta jednjaka, spontani bakterijski peritonitis, infekcije, hepatorenalni sindrom, hidrotoraks, žutica, izrazita pothranjenost s gubitkom apetita i druge. Tokom čekanja na listi važno i pridržavati se naputaka u smislu dijeta, terapije i redovitih kontrola.

Nedostaci MELD sustava su to što ne uzima u obzir neke važne kliničke simptome dekompenzacije jetre (encefalopatija, hiponatrijemija, ascites, pruritus...). Sustav se smatra korisnim u stupnjevanju prioriteta pacijenata za transplantaciju, ali se preporučuju i preinake, kao što je uzimanje u obzir serumske koncentracije natrija i glomerularne filtracije (GFR) (9).

Osim laboratorijskog MELD-a, kandidatima s određenim dijagnozama (npr. hepatocelularnim karcinomom) se dodjeljuju dodatni bodovi (engl. *standard exception MELD*). Kod tih slučajeva je samo laboratorijskim MELD-om teže adekvatno predvidjeti tromjesečno preživljenje.

## 2.2. Kontraindikacije za transplantaciju jetre

U apsolutne kontraindikacije za transplantaciju jetre spadaju: teške srčane i plućne bolesti koje nije moguće korigirati prije transplantacije, teške i nekontrolirane sustavne infekcije i sepsa, prisustvo maligne bolesti izvan jetre, teške psihijatrijske bolesti ili stanja kod kojih nije moguće uspostaviti suradnju s bolesnikom, neliječeni alkoholizam i ovisnost o opijatima.

Ostale, relativne kontraindikacije čine MELD zbroj <15, teže srčane i plućne bolesti, anatomske abnormalnosti i povećan intrakranijalni tlak. Infekcija virusom humane imunodeficiencije (engl. *Human immunodeficiency virus*, HIV) se danas u sve više transplantacijskih centara smatra također relativnom kontraindikacijom. Uzrok tome je napredak antiretroviralne terapije koja omogućuje adekvatnu kvalitetu života HIV pozitivnim osobama (10).

Nužan preduvjet za transplantaciju kod takvih osoba je primanje visokoaktivne antiretroviralne terapije (HAART, od engl. *Highly Active Retroviral Therapy*) (11).

## 3. UZROCI KOMPLIKACIJA

Kirurške komplikacije vezane uz transplantaciju jetre su: poslijeoperativna krvarenja, vaskularne tromboze i stenoze, bilijarne stenoze te popuštanja i nekroze bilijarne anastomoze. Nekrotične strukture se mogu još dodatno komplicirati nastankom infekcije u tom području (1). Najveći broj poslijetransplantacijskih kirurških intervencija je vezan uz komplikacije bilijarne anastomoze (12).

Krvarenje može biti uzrokovano samim kirurškim zahvatom, ali i koagulopatijom koja je posljedica bolesti jetre (13). Količina krvarenja i količina transfundiranih krvnih derivata utječu na učestalost postoperativnih infekcija. Disfunkcija i odbacivanje presatka (hiperakutno, akutno i kronično) su jedne od najopasnijih komplikacija.

Neurološke se komplikacije javljaju češće no u drugim transplantacijskim postupcima. Nastaju kao nuspojave primjene kalcineurinskih inhibitora (takrolimus, ciklosporin), a klinička slika se proteže od psihijatrijskih problema (anksioznost, depresija) pa do neuroloških ispada (pareza, plegija i koma) (1). Nisu rijetke ni bolesti kostiju, hiperuricemija i giht.

Posljedično sve većem broju transplantiranih bolesnika, te njihovom duljem životnom vijeku obilježenom terapijom imunosupresivima, danas su najčešće komplikacije ipak kroničnog i

kasnog tipa: arterijska hipertenzija, diabetes mellitus, hiperlipidemija, metabolički sindrom, pretilost, kronične bubrežne bolesti, tumori i nealkoholna masna bolest jetre (engl. *Non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD). Imunosupresivni lijekovi su neizostavan dio postoperativne skrbi. U protokolima se najčešće u ranom postoperativnom razdoblju koriste dva ili tri lijeka, nakon čega slijedi postupno smanjenje doze. Najčešće korišteni imunosupresivni lijekovi nakon transplantacije jetre su: ciklosporin, takrolimus, kortikosteroidi, azatioprin, mikofenolat mofetil i everolimus (14).

Veliki napredak imunosupresivne terapije bio je u 1980-im godinama, ali ta grana farmakologije je još uvijek u velikom interesu medicine. Tako se odbacivanje presatka danas medikamentno vrlo dobro kontrolira, te je rijetko potrebna retransplantacija, ali infekcije i dalje ostaju nepredvidljivi i teže kontrolirani rizik za mnoge pacijente. Razlog toj nekontroliranosti leži u tome što, iako je razvoj antimikrobnih lijekova u porastu, u porastu je i njihova primjena, pa i ona neracionalna koja dovodi do porasta rezistencije patogenih uzročnika.

Infekcije mogu biti bakterijske, virusne i gljivične, a nažalost često su uzrokovane multirezistentnim bakterijama i gljivicama.

## 4. POSTOPERATIVNE INFEKCIJE

Općenito, nakon transplantacije solidnog organa razlikujemo tri razdoblja u kojima se infekcije mogu pojaviti: rano postoperativno razdoblje od 30 dana, razdoblje od šest mjeseci koji obuhvaća prethodni, te razdoblje od 7. do 12. mjeseca. Ovisno o razdoblju razlikuju se i uzročnici infekcija.

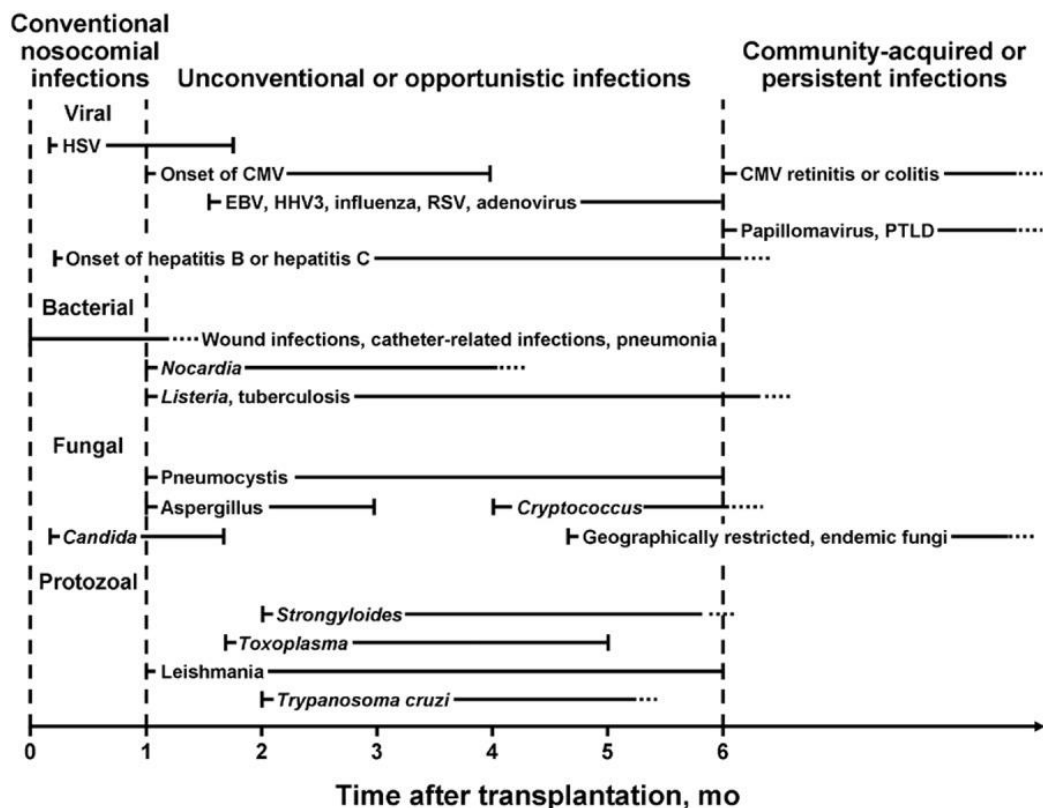
1. U ranom postoperativnom razdoblju od 30 dana nakon transplantacije solidnog organa najčešće infekcije su: infekcije rane uzrokovane bakterijama i Candidom, urinarne infekcije, infekcije povezane s uporabom katetera, pneumonije i *Clostridium difficile* kolitis. Uzročnici infekcija su slični uzročnicima nozokomijalnih infekcija u ostalih kirurških bolesnika (4). U ovom razdoblju se od virusnih infekcija susreće najčešće reaktivacija latentnog humanog herpesvirusa 1.
2. U razdoblju od 6 mjeseci nakon transplantacije solidnog organa dominiraju oportunistički uzročnici kao rezultat imunosupresivne terapije. Tipični uzročnici infekcija u ovom razdoblju su: citomegalovirus (CMV), *Pneumocystis* (P) jiroveci i *Aspergillus* vrste. Susreću se infekcije drugim virusima (humani herpesvirus 6,



hepatitis B i C, varicella zoster virus), gljivama (Cryptococcus, Histoplasma i Coccidioides) i bakterijama (Nocardia, Listeria i Mycobacterium tuberculosis) (4). U ovom razdoblju, za razliku od ranog postoperativnog razdoblja, prevladavaju virusne infekcije. Uzročnici su rijetko nozokomijalni, a češće stečeni u okolišu. CMV infekcija je povezana s velikim mortalitetom transplantiranih, a za njezin razvoj je bitan serološki status donora i primatelja prije operacije.

3. U razdoblju od 7. do 12. mjeseca poslije transplantacije solidnog organa i kasnije dominiraju influenca, infekcije urinarnog trakta i izvanbolnička pneumonija (engl. *community-acquired pneumonia*). Te su infekcije slične infekcijama ostatka populacije. I u ovom se razdoblju mogu javiti oportunističke infekcije, a čimbenici rizika za to su: više doze imunosupresivne terapije, retransplantacija i kronične virusne infekcije poput infekcije HIV-om i hepatitisom B ili C (4).

Na grafikonu 1 je prikazano najčešće pojavljivanje pojedinih uzročnika kroz mjesece nakon transplantacije solidnog organa. (15)



Graf 1. Najčešće pojavljivanje uzročnika kroz mjeseci nakon transplantacije solidnog organa; 0=vrijeme transplantacije, pune linije=najčešće razdoblje pojave infekcije, isprekidane linije=daljnji rizik za infekciju (*CMV*, cytomegalovirus; *EBV*, Epstein-Barr virus; *HHV3*, human herpesvirus 3; *HSV*, herpes simplex virus; *PTLD*, posttransplantation lymphoproliferative disease; *RSV*, respiratory syncytial virus, prema Rubin RH, Wolfson JS, Cosimi AB, Tolkoff-Rubin NE, Infection in the renal transplant recipient) (15)

## 5. INFEKCIJE RANOG POSTOPERATIVNOG RAZDOBLJA OD 30 DANA

Općenito, infekcije nakon transplantacije jetre pogađaju otprilike 80% pacijenata. Najčešće su bakterijske (80%), zatim virusne (20%), pa gljivične (8%) (16).

Budući da puni učinak imunosupresije u prvih 30 dana nije postignut, vodeći uzročnici infekcija u ovom razdoblju su tipični uzročnici infekcija nakon kirurških zahvata i nozokomijalni sojevi. Oportunistički uzročnici također nisu u potpunosti isključeni, osobito ako je pacijent primao imunosupresiju prije transplantacije za autoimunu bolest ili zbog potrebe za retransplantacijom.

U studijama o etiološkim mikroorganizmima u ranom razdoblju od 30 dana nakon operacije najveći broj izoliranih uzročnika su bili gram-negativni štapići (oko 50%), zatim gram-pozitivni koki (oko 40%), a ostatak Candida (17).

## 6. BAKTERIJSKE INFEKCIJE

Bakterije su glavni uzrok infekcija nakon transplantacije jetre s incidencijom koja varira od 53% do 70% (18).

Epidemiološka slika bakterijskih uzročnika se mijenjala kroz povijest. U počecima transplantacije jetre su, kao i sada, najčešći uzročnici bili gram-negativni štapići. Uvođenjem parcijalne intestinalne dekontaminacije početkom 1990-tih godina došlo je do smanjenja njihove incidencije, ali do povećanja incidencije infekcija uzrokovanih gram-pozitivnim bakterijama. Danas kao najčešći uzročnici prevladavaju gram negativne bakterije, a susrećemo se s novim velikim problemom - problemom rezistencije, pa i multiple rezistencije.

Iako se bakterijske infekcije mogu javiti u bilo koje vrijeme nakon transplantacije, incidencija je najveća u ranom postoperativnom razdoblju od 30 dana. Oko 81% bakterijskih infekcija se javlja unutar prva 2 mjeseca nakon transplantacije jetre (19). Razlog tome je promjena mukokutane barijere, uporaba invazivnih aparata (npr. kateter) i imunosupresija (20).

Smatra se da su primatelji transplantata jetre su više podložni bakterijskim infekcijama nego primatelji bilo kojeg drugog solidnog organa (18).

Od bakterijskih infekcija najčešće su: abdominalne infekcije (intrahepatički ili ekstrahepatički apsces, kolangitis, peritonitis), bakterijemija, infekcije kirurške rane i pluća.

Najčešća predoperativna infekcija prije transplantacije jetre je spontani bakterijski peritonitis, nakon kojeg slijede bakterijemija, celulitis, pneumonija i infekcije urinarnog trakta. Spontani bakterijski peritonitis nije povezan s reduciranim preživljenjem nakon transplantacije jetre (21).

U tablici 3 su prikazani čimbenici rizika za razvoj bakterijskih infekcija nakon ortotopne transplantacije jetre.

Tablica 3. Čimbenici rizika za razvoj bakterijskih infekcija nakon ortotopne transplantacije jetre (22)(18)

Starija dob
Dulji predoperativni boravak u bolnici
CMV infekcija
Dulje trajanje operacije
Retransplantacija
Volumen transfudiranih krvnih preparata
Veći predoperativni MELD i Child-Turcotte-Pugh zbroj
Biliodigestivna anastomoza
Tehničke komplikacije (tromboza jetrene arterije, istjecanje žuči)
Bubrežna nadomjesna terapija
Hiperglikemija

Trajanje transplantacijskog zahvata se smatra najznačajnijim čimbenikom rizika za razvoj bakterijske infekcije, osobito ako je dulje od 12 sati (19).

Statistički značajni čimbenici rizika infekcija u ranom posttransplantacijskom razdoblju od 30 dana su: kadaverični graft, MELD >20, razina albumina <2,8 g/dl, intraoperativna transfuzija eritrocita >6U, intraoperativna transfuzija svježe smrznute plazme >12U, boravak u jedinici intenzivnog liječenja nakon transplantacije >6 dana i postoperativni boravak >21 dan, te bilioenteričke anastomoze (23).

Među čimbenike rizika spada i razvoj ishemijsko-reperfuzijske ozljede, a i čimbenici vezani uz presadak (primjerice, steatoza) (24).

Rizik od infekcije korelira s količinom intraoperativno transfudirane krvi. Postoperativne komplikacije poput tromboze hepatičke arterije i bilijarnih striktura povećavaju rizik za razvoj kolangitisa (25).

## 6.1 Bakterijski uzročnici

Iako se bakterijski uzročnici razlikuju ovisno o kojem geografskom području i o kojem transplantacijskom centru govorimo, dominantne su enteričke gram-negativne i gram-pozitivne bakterije. Postupak predtransplantacijske reevaluacije se temelji na anamnezi ranijih infekcija, nadzornim kulturama za otkrivanje kolonizacije uvjetno patogenim mikroorganizmima i serološkim testovima.

Uzimaju se uzorci urinokultura, hemokultura (kod febriliteta), radiogram srca i pluća, ultrazvuk abdomena, a u primatelja i bris pazuha, prepona, nosa i ždrijela, tuberkulinski test ili test temeljen na otkrivanju interferona (26).

### 6.1.1. Gram-negativne bakterije

Enterobakterije su česti patogeni u transplantaciji jetre. Najčešće su *Escherichia (E.) coli*, *Klebsiella species*, *Enterobacter species* i *Serratia marcescens*, a susreću se i *Pseudomonas (P.) aeruginosa* i *Acinetobacter baumannii*. Ove se infekcije povezuju s istjecanjem žuči, opstrukcijama, trombozom hepatičke arterije i apscesom jetre. Mogu uzrokovati i infekcije kirurške rane, intraabdominalne infekcije, bakterijemiju, pneumoniju, infekcije urinarnog trakta i infekcije povezane s kateterizacijom (19).

Porast udjela rezistentnih gram-negativnih uzročnika u infekcijama nakon kirurških zahvata danas je globalni problem. U porastu su bakterije koje proizvode beta-laktamaze proširenog spektra (engl. Extended Spectrum Beta-Lactamase, ESBL), *Klebsiella (K) pneumoniae* rezistentna na karbapeneme i multirezistentni *Acinetobacter* i *Pseudomonas*, te uzrokuju lošiju prognozu liječenja.

## 6.1.2. Gram-pozitivne bakterije

Ovi uzročnici su najčešće povezani s površinskim i dubokim infekcijama kirurške rane, bakterijemijom i pneumonijom unutar prva dva mjeseca nakon transplantacije jetre, a pojavnost je geografski varijabilna (27).

Najčešći su stafilokoki, streptokoki i enterokoki. Iako su gram-negativne bakterije danas češći uzročnici infekcija nakon transplantacije jetre, problem čine i rezistentne gram-pozitivne bakterije: meticilin-rezistentni *S. aureus* (MRSA) i vankomicin-rezistentni enterokoki (VRE).

## 6.2. Rezistencija bakterija kao globalni problem

Istraživanja su pokazala da stopa infekcija nakon transplantacije jetre u kojima su korišteni režimi profilakse antibioticima varira od 8,8% do 37,5%, te se takva profilaksa smatra osnovnim sredstvom za smanjenje infekcija kirurškog polja. Istovremeno je korištenje brojnih antibiotika predoperativno i u profilaktičke svrhe rezultiralo pojavom multirezistentnih uzročnika (28).

Složenost postupka transplantacije, komunikacija s kontaminiranim probavnim sustavom i imunosupresija razlozi su zašto se često koristi antimikrobna terapija širokog spektra i posljedično ubrzava razvoj rezistencije.

Tako se u zadnjih 20 godina povećala incidencija infekcija uzrokovanih multirezistentnim organizmima (engl. *Multidrug-resistant organisms* (MDROs)), te oni uzrokuju veliki mortalitet među primateljima transplantata jetre (18).

Kronična uporaba kinolona u profilaksi spontanog bakterijskog peritonitisa dovela je do smanjenja broja infekcija uzrokovanih enteričkim gram-pozitivnim bakterijama, ali i do povećanja kolonizacije *Staphylococcus* (*S.*) *aureus* i posljedično i MRSA infekcije, koja dovodi do većeg posttransplantacijskog mortaliteta (29).

Incidencija MRSA infekcija u kontinuiranom je porastu, kao i infekcija *S.aureus* slabije osjetljivim na vankomicin (30).

Većina MRSA infekcija se dijagnosticira u ranom postoperativnom razdoblju od 30 dana, a najčešći izvori infekcije su intravaskularni kateteri, infekcije pluća i kirurške rane (29).

Ono što također zabrinjava jest pojava VRE i veća prevalencija bakterija koje proizvode beta-laktamazu proširenog spektra (engl. *extended-spectrum betalactamase* (ESBL)), najčešće *K. pneumoniae* i *E. coli*. (31)

VRE infekcije se najčešće javljaju u toku 2 mjeseca od operacije. ESBL infekcije su po nekim studijama odgovorne za čak 40% smrti od infekcija u ranom postoperativnom razdoblju od 30 dana nakon transplantacije.

Ostali rezistentni sojevi koji se rjeđe javljaju su multirezistentni *P. aeruginosa*, enterobakterije koje proizvode karbapenemazu (engl. *carbapenemase resistant enterobacteria*, CRE) i *Acinetobacter baumannii* rezistentan na karbapeneme.

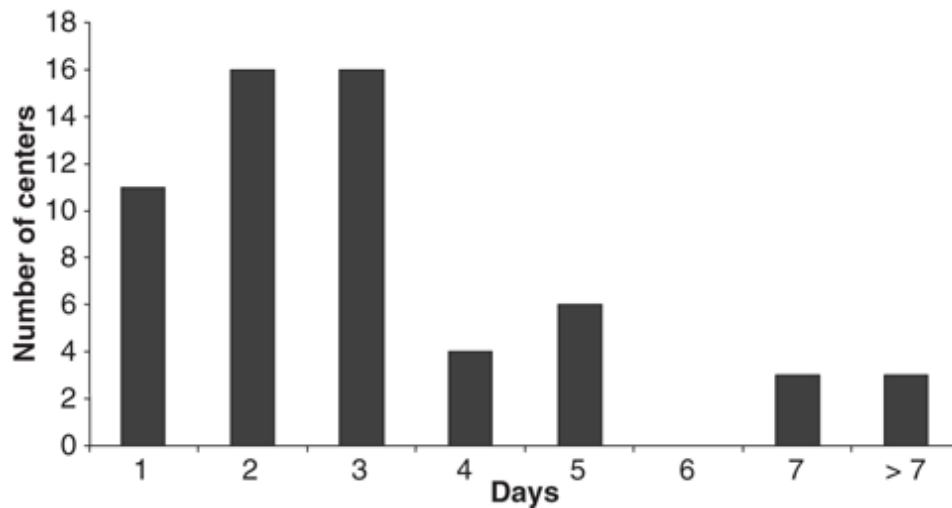
Iako infekcije multirezistentnim patogenima nisu najčešće postoperativne infekcije, one su vrlo loše prognoze, te je njihovu epidemiološku sliku i rezistenciju važno poznavati.

### 6.3. Antibiotiska profilaksa

Savjet Benjamina Franklina „Gram prevencije vrijedan je kilogram lijeka“ vrijedi i za prevenciju posttransplantacijskih infekcija. Tako je profilaksa antimikrobnim lijekovima zlatni standard sprečavanja postoperativnih infekcija. Razlikuje se od centra do centra, te od bolesnika do bolesnika. Svakom se slučaju treba pristupiti individualno, ali općenite preventivne mjere sprečavanja infekcija se ne smiju podcjenjivati. Prijenos rukama je općenito u zdravstvenim ustanovama najčešći način prijenosa patogenih mikroorganizama. Antibiotiski odabir ovisi o lokalnoj flori, osjetljivosti i rezistenciji na antibiotike. U istraživanjima se navodi da su u oko 25% centara korišteni beta-laktamski antibiotici i kotrimoksazol. 73% centara koristi antibiotike širokog spektra djelovanja, a 2% primjenjuje šestomjesečnu rotacijsku shemu dva različita antibiotika širokog spektra. Neki centri koriste i profilaksu protiv meticilin rezistentnih gram-pozitivnih patogena, anaeroba i *Pseudomonas* (32).

U Centru za transplantaciju solidnih organa Kliničke bolnice (KB) Merkur u kojem se obavlja preko 90% transplantacija jetara u Hrvatskoj, standardnu perioperacijsku profilaksu čine parenteralno primijenjen piperacilin-tazobaktam pet dana i peroralna intestinalna dekontaminacija gentamicinom i flukonazolom na dan transplantacije i iduća tri dana. Prvih šest mjeseci nakon transplantacije se tri puta tjedno daje trimetoprim-sulfametoksazol za profilaksu *P. jiroveci*, a uz to se prva tri mjeseca daje i antiviremik valganciklovir za profilaksu CMV infekcije (33).

Trajanje profilakse se također razlikuje od centra do centra. Dani profilakse u različitim centrima jednog istraživanja prikazani su na grafikonu 2.(32)



Graf 2. Trajanje antibiotske profilakse u različitim centrima (prema Vandecasteele E i sur., Antimicrobial prophylaxis in liver transplant patients - a multicenter survey endorsed by the European Liver and Intestine Transplant Association. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* 2010 Feb;23(2):182–90.) (32)

#### 6.4. Bakterijske infekcije prema sijelu

Najčešće mjesto bakterijske infekcije je abdomen, za kojim slijede primarna bakterijemija, pneumonija i infekcije kirurške rane (34).

U ranom posttransplantacijskom razdoblju dva glavna mjesta infekcije su trbušna šupljina i pluća sa sklonošću bakterijemiji (35).

##### 6.4.1. Bakterijemija

Bakterijemija se može javiti bilo kad nakon transplantacije, ali se u najvećem broju slučajeva javlja u ranom postoperativnom razdoblju od 30 dana. Klinička slika često upućuje na izvor infekcije lokaliziranim simptomima (pneumonija, bakterijemija povezana s kateterom, urosepsa...). Bakterijemije su najčešće sekundarne nastale zbog nekog lokaliziranog žarišta.



Za primarne bakterijemije bez dokazanog izvora, se smatra da nastaju iz abdominalnih infekcija (36).

Bakterijemija poslije transplantacije jetre je u najvećem broju slučajeva uzrokovana gram-negativnim uzročnicima, i to gram-negativnim bacilima (33) U porastu je i prevalencija multirezistentnih gram-pozitivnih bakterija kao što je MRSA, koja u pojedinim centrima uzrokuje i do 50% bakterijemija (37).

Gram-negativni uzročnici su osobito česti kad je izvor infekcije intraabdominalan. Gram-negativne bakterije kao uzročnici bakterijemija su u porastu (38). Od tih uzročnika dominira *E. coli* koju slijede *K.pneumoniae* i *P.aeruginosa* (39).

Ono što zabrinjava u vezi ovih infekcija je porast rezistencije, osobito ESBL producirajućih gram-negativnih bacila. Uzročnici bakterijemije variraju s različitim režimima profilakse od centra do centra. Bakterijemije uzrokovane *S.aureus*, *P. aeruginosa* i *Enterobacter species* su povezane s velikim mortalitetom (40).

Važni čimbenici rizika za razvoj bakterijemije su prolongirana uporaba vaskularnih katetera, intraabdominalne infekcije, potreba za reoperacijom i akutno odbacivanje grafta (37). Starija dob je također čimbenik rizika (41).

Zbog razvitka septičkog šoka, mortalitet vezan uz bakterijemiju iznosi i do 50% (42).

Tablica 4. Etiologija infekcija krvotoka nakon ortotopne transplantacije jetre (OTL) prema retrospektivnom istraživanju u Kliničkoj bolnici Merkur između siječnja 2006. i listopada 2008., prema Z Perić i sur, 2012. (33)

	OTJ bolesnici (n = 23)
Broj epizoda	47
Broj izolata	53
Broj polimikrobnih epizoda	6
Gram-negativne infekcije (%)	31 (58,5%)
<i>P.aeruginosa</i>	7
<i>A.baumannii</i>	5
<i>K.pneumoniae</i>	12
<i>E.coli</i>	6
<i>P.mirabilis</i>	1
<i>E.aerogenes</i>	0
Gram-pozitivne infekcije (%)	15 (28,3%)
MRSA	1
CoNS	6
<i>E.faecium</i>	6
<i>E.faecalis</i>	1
<i>E.casseliflavus</i>	0
<i>S.mitis</i>	0
<i>S.viridans</i>	1
Gljivične infekcije (%)	7 (13,2%)
<i>C.albicans</i>	3
<i>C.tropicalis</i>	1
<i>C.parapsilosis</i>	3
Anaerobni izolati (%)	0
<i>B.ureolyticus</i>	0
<i>Fusobacterium</i> spp.	0
<i>Capnocytophaga</i> spp.	0

#### 6.4.2. Infekcije kirurške rane

Prema CDC (*Centre of Disease Prevention and Control*) iz 1999. infekcije kirurške rane se klasificiraju kao infekcije reza ili organa/prostora. Infekcije reza se dijele na površinske, koje uključuju kožu i potkožje, i duboke, koje uključuju dublja meka tkiva. Infekcije organa i /ili tjelesne šupljine su infekcije bilo kojeg dijela tijela kojim se intraoperativno manipuliralo, isključujući kožu, subkutano tkivo, fascije i mišiće. Kirurške infekcije (engl. Surgical Site Infections, SSI) su općenito smatrane najčešćom poslijeoperacijskom komplikacijom koja znatno produljuje trajanje bolničkog liječenja i povećava trošak zdravstvene skrbi. Infekcija

rane rezultira usporenim cijeljenjem rane, raspadom rane, mogućnosti razvoja sepse, zatajenja organa i smrti.

Ove infekcije su česte nakon transplantacije jetre, a uključuju infekciju incizije, peritonitis, kolangitis, apsces jetre i infekcije okolnih struktura transplantiranoj jetri (43).

Prisutnost intraabdominalnih patogenih bakterija tijekom transplantacije je povezana s ranim postoperativnim infekcijama uzrokovanih tim sojevima, osobito kada je riječ o patogenima rezistentnim na primijenjenu profilaksu (44).

Najčešće izolirani uzročnici infekcija kirurške rane su: stafilokoki, enterokoki, anaerobi i gram negativne bakterije (*E.coli*, *Enterobacter*, *P.aeruginosa*) (43).

No, etiologija SSI se smatra kombinacijom multifaktorijalno isprepletenih čimbenika: lokalne epidemiološke slike, čimbenika rizika i vrste antimikrobne profilakse (45).

Infekcije kirurške rane mogu voditi do težih intraabdominalnih infekcija, osobito u slučajevima produljenog trajanja operacije i retransplantacije.

Osim antibiotske terapije, u liječenju infekcija kirurške rane su često nužna drenaža, débridement, a u težem slučaju i retransplantacija. Očitu važnost prevencije ima i pridržavanje aseptičkih uvjeta u operacijskoj sali.

### 6.4.3. Intraabdominalne infekcije

Intraabdominalne infekcije čine 27%-47% infekcija u ranom postoperativnom razdoblju nakon transplantacije jetre (34). Intraabdominalni apsces, peritonitis, kolangitis i enteritis se često javljaju unutar prvih par tjedana nakon operacije. Etiologija je često polimikrobna, a i multirezistentna. Najčešće se izoliraju enterokoki (uključujući VRE), *S.aureus* (uključujući MRSA), gram negativni bacili (*Pseudomonas sp.*, *Klebsiella sp.*, *Acinetobacter sp.* i *Enterobacter sp.*), *Clostridium difficile*, te *Candida species* i CMV (46)(47).

Intraabdominalne infekcije su povezane s većim mortalitetom nakon transplantacije jetre, odbacivanjem grafta i potebom za retransplantacijom (47).

Predisponirajući čimbenici su „Roux-en-Y“ koledokojejunostomija, tromboza i stenoza hepatične arterije. U liječenju se, osim kombinirane antimikrobne terapije, koristi i perkutana ili otvorena kirurška drenaža.

#### 6.4.4. Kolitis uzrokovan *Clostridium difficile*

Incidencija proljeva nakon transplantacije jetre varira između 10% i 43% (48).

Najčešći infektivni uzročnici su bakterija *C. difficile*, ali i virus CMV, te se javljaju uglavnom u prva 2 mjeseca nakon transplantacije. Od neinfektivnih uzroka dominiraju lijekovima izazvan proljev i ulcerozni kolitis (49).

Infekcija *C. difficile* češća je i teža u transplantiranih nego u općoj populaciji, a može dovesti i do gubitka presatka, potrebe za kolektomijom, ali i do smrti.

#### 6.4.5. Infekcije respiratornog trakta

Nakon transplantacije jetre, postoperativne respiratorne komplikacije se javljaju u otprilike 35-50% primatelja. Pneumonija je najčešća infekcija dišnog sustava nakon transplantacije jetre (50). Općenito od svih plućnih komplikacija nakon transplantacije jetre najčešća je pleuralna efuzija s 32%-47%, dok udio pneumonije iznosi 5-38% (51).

Rane plućne komplikacije su obično neinfektivne prirode. Infektivne respiratorne komplikacije transplantacije su povezane s velikim mortalitetom. Mortalitet im je u prošlosti iznosio 36-53%, a po današnjim podacima je niži, te iznosi i manje od 20% zahvaljujući napretku skrbi primatelja jetre s infektivnim komplikacijama (52).

Najviše pneumonija nakon transplantacije jetre je uzrokovano bakterijama (58-63%), ali su mogući uzročnici i *Pneumocystis*, ostale gljivice, virusi i mikobakterije (53).

Dok u kasnijem postoperativnom razdoblju prevladavaju oportunistički mikroorganizmi, u ranom postoperativnom razdoblju od 30 dana najčešći uročnici su bakterije i *Aspergillus species* (54), no u više od polovice bolesnika etiologija ostaje nejasna (55).

U ranom razdoblju od bakterija prevladavaju nozokomijalni sojevi stečeni u bolnici. Gljivične infekcije u ovom razdoblju su rjeđe, ali su povezane s velikim mortalitetom (56).

Od bakterijskih uzročnika prevladavaju *P. aeruginosa*, *Enterobacter species*, *Serratia marcescens* i *S. aureus* (54).

Nozokomijalni zročnici su najčešće gram negativne i multirezistentne bakterije, poput MRSA (52).

Pneumocystis jirovecii pneumonija, nakon uvedene kemoprofilakse, je danas rijetka, te se javlja samo u netretiranih primatelja (57).

Od gljivičnih infekcija najtežu kliničku sliku pneumonije uzrokuju Aspergillus i Pneumocystis (58).

Najvažniji čimbenik rizika za razvoj respiratorne infekcije je prolongirana orotrahealna intubacija. Cilj je trajanje mehaničke ventilacije držati na adekvatnom minimumu (51).

Tako su i svi čimbenici koji produljuju trajanje mehaničke ventilacije indirektno povezani s pojavom pneumonije (masivno intraoperativno krvarenje, encefalopatija, difuzni pleuralni eksudat, postoperativni akutni respiratorni distress sindrom, akutna ozljeda pluća i akutno bubrežno zatajenje) (59).

Provođenje fast-track protokola, to jest ubrzane multimodalne rehabilitacije kirurških bolesnika, uključuje što raniju ekstubaciju i smanjuje rizik razvoja respiratorne infekcije. Unatoč tome, katkad je potrebna produljenja mehanička ventilacija (>48 h nakon transplantacije), primjerice kod postojeće encefalopatije, fulminantnog zatajenja jetre, lošeg nutritivnog statusa, masivnog gubitka krvi i hemodinamske nestabilnosti, te teške disfunkcije grafta (52).

Ostali čimbenici rizika su veće izlaganje nozokomijalnim uzročnicima, jača imunosupresija, kirurške komplikacije, potreba za kirurškom reintervencijom i retransplantacijom (60), kao i latentne infekcije primatelja i latentne infekcije donora prenešene s presađenim organom. Nozokomijalni uzročnici pneumonije su danas u porastu. Česte hospitalizacije i antibiotska terapija su čimbenik rizika za kolonizaciju takvim uzročnicima (52).

Rana bolnički stečena pneumonija i rana pneumonija povezana s mehaničkom ventilacijom se uobičajeno javljaju u prvih četiri do šest dana poslije operacije (61).

Pojava pneumonije je češća i kod transplantacije jetre sa simultanom splenektomijom.

#### 6.4.6. Infekcije urinarnog trakta

U multicentričnoj kohortnoj studiji urinarne infekcije bile su treće najčešće infekcije u ranom i druge najčešće infekcije u kasnom razdoblju nakon transplantacije solidnog organa (62).

Najčešći uzročnici su: *E.coli*, *Enterococcus faecium*, *Klebsiella species*, *S. aureus*, *Enterobacter species* / *Enterococcus faecalis* (63).

Ove infekcije su česti izvor i multirezistentnih sojeva kao što su: ESBL producirajuće enterobakterije, vankomicin rezistentni enterokoki i meticilin rezistentni stafilocoki (64).

Čimbenici rizika za razvoj urinarne infekcije nakon transplantacije jetre su: ženski spol, dulja hospitalizacija nakon transplantacije, česta abdominalna eksploracija i viši indeks tjelesne mase (65). Kao i u općoj populaciji, prolongirana uporaba urinarnih katetera također igra važnu ulogu (66).

Primjena trimetoprim-sulfametoksazola prvih 6 mjeseci za profilaksu *Pneumocystis jirovecii* pneumonije se smatra djelotvornom i za urinarne infekcije, međutim manje zbog porasta rezistencije uzročnika urinarnih infekcija na taj antibiotik (67).

#### 6.4.7. Tuberkuloza

Incidencija pojavnosti tuberkuloze nakon transplantacije jetre uvelike ovisi o geografskom području transplantacijskog programa i statusu primatelja. Hrvatska se prema stopi incidencije nalazi u europskom prosjeku (9,1/100 000 za 2018.godinu). Najčešći razlog posttransplantacijske tuberkuloze je reaktivacija latentne infekcije, a rjeđi su slučajevi nozokomijalne infekcije i prijenos presatkom zaraženog donora. Nastup infekcije može biti unutar 2 tjedna nakon operacije, ali i nakon par godina (68).

Najčešće su plućne infekcije, ali se javljaju i ekstrapulmonalne (gastrointestinalni oblici, hepatitis, multiorganski) (69).

Budući da je reaktivacija latentne infekcije najčešći uzrok, važno je identificirati takve osobe prije transplantacije da bi se primijenila profilaksa. U svih kandidata za transplantaciju jetre je potrebno napraviti tuberkulinski test ili test otpuštanja interferona gama (26).

Osim prijašnje infekcije, rizični čimbenici za razvoj aktivne tuberkuloze su i intenzivna imunosupresija, dijabetes mellitus i prisutnost koinfekcija (70).

U Hrvatskoj je kroz godine broj novooboljelih sve manji, te se uz nastavak svih aktivnosti prema Nacionalnom programu borbe protiv tuberkuloze očekuje i danje smanjenje incidencije.

Posttransplantacijske netuberkulozne mikobakterijske infekcije su za sada rijetkost, premda je prema nekim studijama njihova incidencija u porastu (71).

## 7. VIRUSNE INFEKCIJE

Preživljenje nakon transplantacije jetre se dramatično poboljšalo zahvaljujući napretku kirurške tehnike, perioperativne njege i optimalne imunosupresivne terapije.

Poslijetransplantacijske *de novo* ili rekurentne virusne infekcije i dalje ostaju važan uzrok disfunkcije alografta, te posljedično lošije prognoze preživljenja netretiranog pacijenta (72).

Općenito virusne infekcije prevladavaju u kasnom postoperacijskom razdoblju, za razliku od bakterijskih koje dominiraju u ranom.

Od virusnih infekcija nakon transplantacije jetre najčešća je CMV infekcija, ali se susreću i infekcije ostalim virusnim uzročnicima. Pojavnost nekih virusnih uzročnika pokazuje i sezonalnu varijabilnost, naprimjer influenze i parainfluenze (73).

Za dijagnozu se koriste serologija, histopatologija i molekularna testiranja, a terapija se sastoji od smanjenja osnovne imunosupresivne terapije i primjene antiviralnih lijekova. Današnja dostupnost visokoefikasne antiviralne terapije je dovela do značajnog napretka posttransplantacijskog preživljenja. Od antiviretika se najčešće koriste valganciklovir, ganciklovir, aciklovir ali u primjeni su i noviji lijekovi poput inhibitora virusnih enzima i hiperimunih humanih globulina.

Serološki se čini probir primatelja i donora na viruse: CMV, EBV, HSV, VZV, HCV, HBV i HIV.

### 7.1 Citomegalovirus (CMV)

CMV infekcija je najčešća virusna infekcija nakon transplantacije jetre i općenito bilo kojeg solidnog organa koja se javlja najčešće 30-40 dana poslije transplantacije. Na pojavu infekcije snažno utječe seropozitivnost donora i primatelja. Tako se javlja u 85% slučajeva donor-pozitivne/primatelj-negativne transplantacije, 33% donor-pozitivne ili negativne/primatelj-pozitivne transplantacije i 4% donor-negativne/primatelj-negativne transplantacije (74).

Prije transplantacije se donoru i primatelju određuje CMV IgG (imunoglobulin G) antitijela, pa se najviše rizičnom skupinom razvoja teške kliničke slike smatra seronegativnost primatelja u kombinaciji sa seropozitivnosti donora.

CMV seropozitivnost je česta u općoj populaciji, ali je virus neaktivan s minimalnim ili nikakvim učinkom kod osoba s adekvatnim imunološkim sustavom. Analizom seroprevalencije i epidemioloških značajki CMV infekcije u Hrvatskoj, dobiveni su rezultati o prisutnosti CMV IgG protutijela u ukupno 74% ispitanika u 2015. godini (75).

Opasnost CMV infekcije i rizik za razvoj teže kliničke slike u transplantiranih leže u supresiji njihovog imunološkog sustava. Virus u organizam može biti unesen transplantiranim organom, transfuzijama krvi ili se može aktivirati nakon transplantacije, a infekcija je najčešća u prva tri mjeseca (76).

Ostali čimbenici rizika za zarazu su koinfekcija herpes virusom 6 i 7.

Imunosupresija predstavlja čimbenik rizika za razvoj reaktivacije latentnog virusa. Istu je potrebno i smanjiti ili modificirati u liječenju posttransplantacijske CMV infekcije (72).

Prevenција CMV infekcije nakon transplantacije jetre se provodi u prva 3 mjeseca antiviremicima valganciklovirom ili ganciklovirom (33). U nekim centrima se antivirusna terapija pripisuje svima, dok u drugima ugroženim skupinama. U slučaju manifestne, teže infekcije izbor je i intravenska primjena ganciklovira. Profilaksa ne sprečava razvoj primarne CMV infekcije, već samo odgađa njezin početak. U transplantacijskom centru za transplantaciju jetre KB Merkur se prva tri mjeseca poslije operacije daje antiviremik valganciklovir za profilaksu ove infekcije (33).

Tijekom i poslije operacije se kod CMV donor-negativnih/primatelj-negativnih transplantacija treba primjenjivati CMV negativna krv ili krv isprana od leukocita (77).

Infekcija nema specifične simptome jer je moguće zahvaćanje gotovo svih organa. Nažalost, CMV infekcija poslije transplantacije jetre se često povezuje i sa smrtnim ishodom.

CMV infekcija predstavlja i čimbenik rizika za razvoj invazivnih gljivičnih i bakterijskih infekcija, a može i ubrzati razvoj hepatitisa C i aktivaciju HHV6 i EBV.



## 7.2. Hepatitis virusi

### 7.2.1. Hepatitis C

Recidiv HCV infekcije je univerzalna pojava nakon transplantacije jetre hepatitis C pozitivnih primatelja koja uzrokuje viši mortalitet i morbiditet, te gubitak presatka. Imunosupresija kod ovih bolesnika ubrzava tijek infekcije. Akutni hepatitis se javlja u 75% bolesnika u prvih 6 mjeseci od transplantacije. Do 5.godine više od 80% inficiranih razvije kronično oštećenje presatka, a 30% cirozu. Kronična bolest jetre uzrokovana HCV je, uz alkoholnu bolest jetre, vodeća indikacija za transplantaciju jetre. U svijetu 50% transplantiranih čine pacijenti s tom infekcijom, a u Hrvatskoj godišnje oko 20% indikacija za ovaj postupak čini ta infekcija. Čak jedna četvrtina hrvatskih bolesnika koji su dobili transplantat zbog HCV ili HBV infekcije ima razvijen hepatocelularni karcinom (HCC). Reinfekcija HCV virusom se javlja skoro u svih bolesnika s prisutnom viremijom u vrijeme transplantacije. Inficirani bolesnici na listi za transplantaciju trebaju primiti antivirusnu terapiju da bi se izgubila detektabilna viremija, te tako smanjio rizik za reinfekciju nakon transplantacije (78). Problem leži u tome što je takvu terapiju zbog nuspojava moguće primiti samo u oko polovice bolesnika (79).

Na težinu bolesti utječu mnogi čimbenici: viša životna dob, viša razina viremije, vrsta imunosupresivne terapije, primjena antivirusne terapije i drugi. Četiri strategije antivirusnog liječenja su pred-transplantacijska terapija s ciljem gubitka viremije, profilaktička post-transplantacijska započeta za vrijeme transplantacije za prevenciju reinfekcije, preemtivna terapija u ranom posttransplantacijskog razdoblju i posttransplantacijska antivirusna terapija kod histološki potvrđenog kroničnog hepatitisa (78).

### 7.2.2. Hepatitis B

Hepatitis B je, unatoč velikoj procijepljenosti, česti uzrok kronične bolesti jetre koji u svijetu pogađa 350 milijuna ljudi. Prije uvođenja HBV profilakse je recidiv hepatitisa B kod prethodno zaraženih primatelja bio univerzalna pojava povezana s disfunkcijom grafta, cirozom i zatajenjem jetre (80). U početku je zaraza ovim virusom spadala u apsolutne kontraindikacije za transplantaciju jetre zbog učestalog ranog odbacivanja grafta i lošeg preživljenja transplantiranih. Napretkom antiviralne terapije u pred- i post-transplantacijskom razdoblju se

mišljenje promijenilo. Reinfekcija je najviše ovisna o predtransplantacijskom HBeAg statusu i razini HBV DNA, a najčešće se javlja unutar prve tri godine od operacije (72).

Dugoročna terapija antiviralnim lijekovima i imunoglobulinskom terapijom može uspješno spriječiti ponovnu pojavu HBV bolesti u preko 90% primatelja jetre (41). Osim reinfekcije postoji i opasnost razvoja *de novo* hepatitisa B u slučaju donor pozitivne/primatelj negativne transplantacije, pa je potrebno probirom prepoznati te slučajeve.

HBV negativni pacijenti trebaju biti adekvatno procijepljeni dok su na listi čekanja, a pacijenti s kroničnom HBV jetrenom bolesti moraju primati antiviralnu terapiju prije transplantacije (72).

### 7.2.3. Hepatitis D

Hepatitis D se javlja samo u osoba zaraženih virusom hepatitisa B, a može nastati kao koinfekcija ili kao superinfekcija kronično zaraženih. Tako je pad prevalencije hepatitisa B u mediteranskim zemljama doveo i do značajnog pada infekcije hepatitisom D (81).

S obzirom na dobru kontrolu hepatitisa B trenutno dostupnim antiviralnim lijekovima, hepatitis D je rijetka pojava u primatelja jetre (72).

### 7.2.4. Hepatitis E

Hepatitis E virus je emergentna zoonoza koja najčešće uzrokuje akutni samolimitirajući hepatitis, a rjeđe težu akutnu kliničku sliku. Kronični oblik bolesti se javlja u imunokompromitiranih osoba: nakon transplantacije organa, HIV pozitivni i hematološki bolesnici. U imunokompromitiranih osoba serološki testovi mogu biti lažno negativni. Liječenje akutnog hepatitisa E uglavnom ne zahtijeva terapiju, već se najčešće spontano razriješi. U Hrvatskoj je seroprevalencija anti-HEV IgG visoka (24.4%). Glavni čimbenici rizika za seropozitivnost su: starija dob, ženski spol, život u ruralnim područjima i korištenje vode iz bunara (82).

## 7.3. Humani herpesvirusi – EBV, HSV, VZV, HHV6

### 7.3.1. Epstein-Barr virus (EBV)

Prevalencija EBV seropozitivnosti se bitno razlikuje ovisno o zemljopisnom području, pa u nekim dijelovima svijeta iznosi i više od 90%. Tako se primarna EBV infekcija smatra rijekom u odrasloj populaciji budući da je više od 80% stanovništva u dobi od 19 godina već seropozitivno (83). U zdravog stanovništva uzrokuje uglavnom blagu kliničku sliku, ali u imunosuprimiranih može uzrokovati i vrlo tešku. Imunosupresija može uzrokovati reaktivaciju EBV virusa latentnog u B stanicama. Posttransplantacijska limfoproliferativna bolest (engl. *Posttransplant Lymphoproliferative Disorder*, PTLD) je rijetka komplikacija loše prognoze koja se uglavnom pojavljuje u kasnom posttransplantacijskom razdoblju nakon transplantacije solidnog organa, te je u 70% slučajeva izazvana EBV virusom. Smatra se da se javlja u do 3% adultnih i do 15% pedijatrijskih transplantacija jetre. Incidencija PTLD je najviša u prvoj godini nakon transplantacije, a jednogodišnje preživljenje iznosi 56.5% u odraslih primatelja jetre (72).

Bitnu ulogu, kao i kod CMV virusa, ima odnos seropozitivnosti davatelja i primatelja. Seronegativni status primatelja predstavlja značajan rizik za razvoj PTLD. Kod pojave visoke EBV viremije, PTLD se prevenira smanjenjem imunosupresivne terapije.

### 7.3.2. Herpes simplex virus (HSV)

Većina opće populacije je seropozitivna na humani herpes simplex virus do 50. godine života. Većinu posttransplantacijskih HSV infekcija čini reaktivacija latentne infekcije, a rjeđe se javlja *de novo* infekcija.

Herpes simplex virusne infekcije se rijetko pojavljuju nakon transplantacije, te se najčešće manifestiraju oralnim ili genitalnim mukozitisom. Herpes simplex virus hepatitis je rijetka komplikacija koja se javlja u ranom posttransplantacijskom razdoblju (84).

### 7.3.3. Varicella zoster virus (VZV)

VZV infekcija se prezentira kao primarna infekcija, vodene kozice, ili kao reaktivacija, herpes zoster (HZ). U Republici Hrvatskoj seroprevalencija VZV-a u odraslih dobrovoljnih davatelja krvi iznosi 81% (85).

Primarna infekcija VZV-om, kao i reaktivacija, nakon transplantacije jetre je rijetka i uglavnom blage kliničke slike, a rijetko s visceralnim komplikacijama (86).

Kod liječenja VZV infekcije nakon transplantacije jetre nerijetko je potrebno reducirati imunosupresivnu terapiju (72).

Kod pacijenata koji ne primaju CMV profilaksu, može se kratkotrajno davati aciklovir, valaciklovir ili famciklovir nakon transplantacije jetre za prevenciju VZV reaktivacije (87).

U vezi s VZV virusom je također važno napomenuti da je cjepivo protiv ovog virusa živo atenuirano, te se kao takvo smije primijeniti kod kandidata za transplantaciju, ali ne i nakon same transplantacije.

### 7.4.4. Humani herpes virus 6

Većina populacije se susretne s HHV6 već u djetinjstvu. U dobi od 13 mjeseci do 2. godine 70-80% djece je seropozitivno, pa tako i većina odrasle populacije ima protutijela na ovaj virus (88).

Tako je infekcija HHV6 nakon transplantacije uglavnom viralna reaktivacija, a rjeđe transmisija alograftom ili krvnim produktima ili transmisija u djece koja nisu bila izložena virusu. Pojavnost je najčešća u ranom postoperativnom razdoblju između 2. i 8. tjedna, jer je tada imunosupresija najintenzivnija. Reaktivacija je rjeđa kod pacijenata koji primaju profilaksu protiv CMV virusa ganciklovir (72).

Infekcija HHV6 može biti predispozicija za razvoj drugih infekcija, npr. CMV (89). HHV6 hepatitis je često povezan s akutnim odbacivanjem presatka (90).

## 7.4. Adenovirus

Adenovirusna, u imunokompetentnih samolimitirajuća, blaga infekcija, može u imunosuprimiranih izazvati tešku sliku. Infekcija može biti prouzročena *de novo*, reaktivacijom latentne ili preko transplantiranog organa (91).

Ono što otežava prepoznavanje ovog uzročnika je heterogenost kliničke slike; od asimptomatske infekcije do infekcija urinarnog trakta, pneumonije, hepatitisa i diseminirane infekcije.

U jednoj studiji je incidencija adenovirusne zaraze u odraslih primatelja transplantata jetre bila 6%, a medijan vremena detekcije je iznosio 2.2 mjeseca (92).

## 7.5. Parvovirus B19 (PVB19)

Parvovirus 19 je ubikvitarni virus, te je česta infekcija u dječjoj dobi. Otprilike polovina populacije ima detektibilna IgG protutijela na PVB19 do 15.godine života (93).

Incidencija u primatelja solidnih organa je još uvijek nepoznata zbog manjka istraživanja, a klinička slika u imunokompromitiranih osoba je raznolika i često atipična.

## 7.6. COVID-19 (SARS-CoV-2)

Pojavom misteriozne pneumonije u Wuhanu, Hubei u prosincu 2019.godine rastao je kako broj oboljelih, tako i broj istraživanja utjecaja koronavirusne bolesti 2019 (engl. *coronavirus disease 2019*, COVID-19) infekcije na pojedinim skupinama bolesnika, pa tako i u primatelja transplantata jetre. Prikupljanje podataka je još uvijek u tijeku, te ni dalje nije u potpunosti jasno ima li sama transplantacija jetara direktan utjecaj na težu kliničku sliku i veću incidenciju COVID-19 infekcije u transplantiranih.

Primatelji presađivanja jetara su podložniji razvoju SARS-CoV-2 infekcije posljedično njihovom imunosuprimiranom stanju i prisutnim komorbiditetima (72). Imunosupresija također može produžiti prisutnost virusa u sluznici transplantiranih bolesnika s COVID-19 (94). Zanimljivo je da se mortalitet ne razlikuje s obzirom na vrijeme proteklo od transplantacije i imunosupresivne terapije (95).

U ovom trenutku prevladava stav da imunosupresivnu terapiju kod stabilnih bolesnika nije potrebno mijenjati, što poručuje i EASL-ESCMID (*European Association for the Study of the Liver (EASL) and the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)*). Redukcija imunosupresivne terapije može precipitirati odbacivanje presatka.

Još jedan problem u prisutnosti COVID infekcije u transplantiranih ima utjecaj lijekova korištenih u ovoj infekciji u smislu mogućeg oštećenja jetre i interakcije lijekova.

Naime, kao najvažniji oblik „liječenja“ zapravo ostaje sama prevencija kontakta s virusom u ovoj populaciji. Tako je preporučeno smanjiti broj pregleda, slikovnih i krvnih pretraga na najmanju moguću razinu s obzirom na individualno postoperativno stanje, te provoditi telemedicinu kada je moguće. Naravno da se osobne higijenske i protuepidemijske mjere ne smiju zanemariti, kao i edukacija o istim. Kod teže i progresivne kliničke slike COVID-19, potrebno je ipak razmotriti redukciju trenutne imunosupresivne terapije (96).

Tijekom prvog vala COVID-19 pandemije puno je bolnica usmjerilo svoje resurse i kapacitete prema liječenju ove bolesti što je posljedično dovelo do limitiranosti onkološke i elektivne kirurgije (97). Broj donacija i transplantacija organa su također pretrpjele neminovan pad (98). Drugi val pandemije imao je sličan učinak na ovu granu medicine unatoč lakšoj kliničkoj slici oboljelih od COVID-a i većoj incidenciji asimptomatskih slučajeva (99). Govoreći o transplantacijskoj medicini jetre, pojavila se teška odluka je li riskantnije primiti pacijenta na zahvat ili čekati da nastupi pad oboljelih od COVID-19. Poteškoće su se pojavile i vezano za samu proceduru zahvata, povezane s obveznim testiranjem donora i primatelja, stvaranjem COVID sigurnih okolnosti zahvata, promocije i primjene telemedicine, te prevencije nozokomijalne transmisije (100).

Mišljenja o odgađanju transplantacije tijekom epidemije raznolika su. Dvije trećine centara u Europi je usvojilo politiku provođenja samo urgentnih transplantacija (98).

U Hrvatskoj se, prema nedavno izdanim Smjernicama za provedbu transplantacijskog programa iz 2020. Sektora za transplantaciju i biomedicinu Ministarstva zdravstva, program transplantacije jetre ne odgađa, ali prednost treba dati transplantacijama za visoko urgentne pacijente na listi čekanja, te se svi potencijalni primatelji organa moraju obavezno testirati na virus SARS-CoV-1. Gotovo svi transplantacijski programi su se za sada odlučili za prihvaćanje samo SARS-CoV-2 RNA negativnih donora.

Svaka odluka o transplantaciji ili odgodi iste za vrijeme trajanja epidemije treba biti donesena uz konzultaciju Etičkog povjerenstva. Pri tome se u obzir trebaju uzeti potreba za krevetom u intenzivnoj jedinici, krvnim pripravcima i respiratorom. Bolesnike se prije postupka transplantacije treba obavijestiti o mogućem prolongiranom čekanju zbog epidemiološke

situacije, upoznati s komplikacijama zbog moguće infekcije, te uzeti u obzir pitanje testiranja donora i primatelja predoperativno (101).

### 7.6.1. Utjecaj COVID-19 na jetru

Incidencija jetrene ozljede, u smislu porasta aminotransferaza i blago povišenih vrijednosti bilirubina, u bolesnika s COVID-19 je 14-53% prema do sada objavljenim podacima, a javlja se češće u težim oblicima (102). SARS-CoV-2 ulazi u stanice putem receptora za angiotenzin konvertirajući enzim 2 (ACE2) (103). ACE2 receptor je vrlo izražen na kolangiocitima i endotelnim stanicama, a oskudnije na hepatocitima i sinusoidnim endotelnim stanicama. Zahvaćanje jetre je vjerojatno posljedica direktnog virusnog citopatogenog učinka i citokinske oluje (104). Biopsija jetre u pacijenata sa SARS-CoV-2 infekcije je obilježena nespecifičnim nalazima: steatozom, blagom lobularnom i/ili portalnom upalom i vaskularnom patologijom (105).

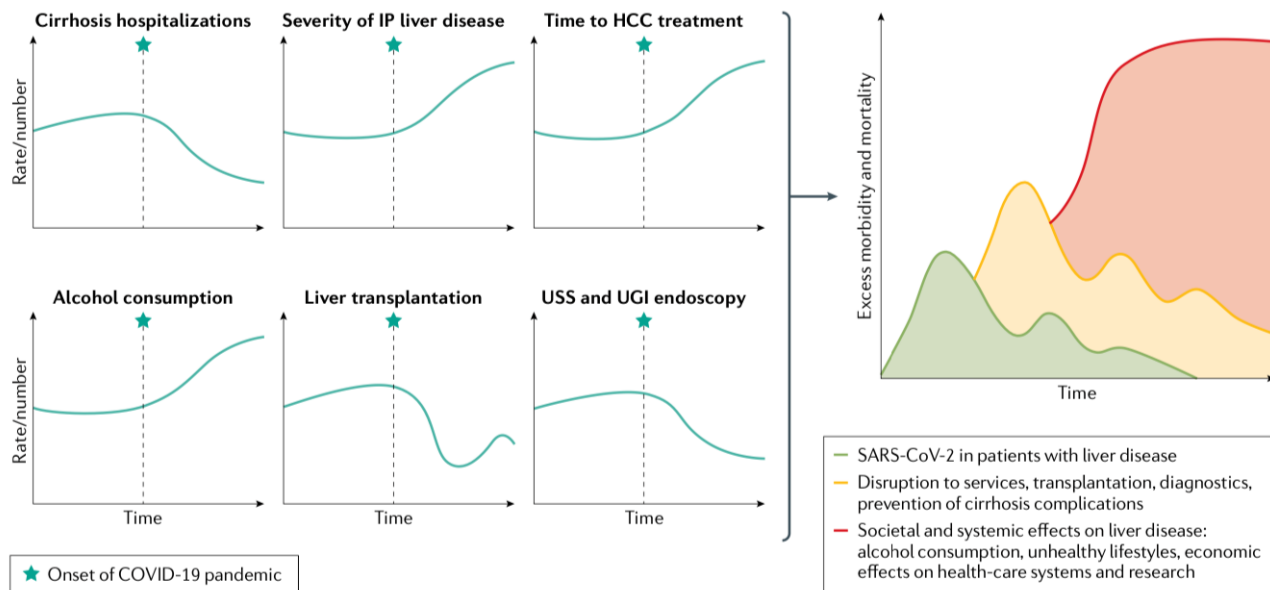
Pacijenti s cirozom i teškim oblicima COVID-19 infekcije su podložniji razvoju dekompenzacije jetre i respiratornog zatajenja, te trebaju biti svrstani u prioritetne skupinama za cijepljenje, kao i primatelji transplantata jetre (106). Ovi se principi prioritizacije spominju u konsenzusu *American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)* o cijepljenju pacijenata s bolestima jetre objavljenom u siječnju 2021.godine (107).

Niti adenovirusno vektorsko, niti mRNA cjepiva ne sadrže živi ili atenuirani virus, pa se smatra da imunizacija transplantiranih ne predstavlja opasnost, a nema ni dokaza da može uzrokovati odbacivanje ili disfunkciju grafta (106).

Bolesnici s kroničnim bolestima jetre, osobito hepatitisom B i C, se smatraju podložniji težem obliku infekcije, pa je preporuka COVID-19 bolesnike s porastom aminotransferaza testirati na hepatitis B i C. Kod svih oboljelih od COVID-19 bi trebalo redovito kontrolirati hepatogram.

U transplantiranih bolesnika na imunosupresivnoj terapiji trenutno vlada mišljenje da ne treba očekivati pojavu odbacivanja u slučaju aktivne bolesti COVID-19, ali tu mogućnost treba razmotriti u slučaju porasta vrijednosti aminotransferaza.

Ono što je također aktualni problem jest psihološki učinak pandemije na nezdrave obrasce ponašanja populacije kao što su povećana konzumacija alkohola i nezdrave prehrane navike, ali i teža dijagnostika jetrenih bolesti zbog češće primjene telemedicine. To se može povezati s mogućim trendom porasta incidencije i težine jetrenih bolesti u budućnosti (106).



Graf 3. Kretanje čimbenika rizika za razvoj jetrenih bolesti tijekom COVID-19 pandemije i mogući budući utjecaj na incidenciju i težinu jetrenih bolesti. (HCC- hepatocelularni karcinom; IP- hospitalizirani pacijenti; SARS-CoV-2-severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; UGI- gornji gastrointestinalni trakt; USS-ultrazvuk)(prema Marjot T i sur., COVID-19 and liver disease : mechanistic and clinical perspectives. Nat Rev Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2021;18(May)(106)

Budući da su informacije o prognozi COVID-19 infekcije u bolesnika s jetrenom bolesti ili transplantiranih još uvijek nedovoljne, potiče se zdravstvene djelatnike da svaki podatak o tome pošalju u registar COVID-Hep Sveučilišta u Oxfordu (101).

Također je potrebno pratiti odgovor na imunizaciju ove subpopulacije i osvijestiti javnost o mogućem negativnom učinku pandemije na prevenciju i dijagnostiku jetrenih bolesti.



## 8. GLJIVIČNE INFEKCIJE

### 8.1. Candida

Kandidijaza je najčešća gljivična infekcija nakon transplantacije jetre i najčešći uzrok invazivne gljivične infekcije. Najčešće se izolira Candida (C.) albicans, a rjeđe C. glabrata i C. tropicalis (108).

Čimbenici rizika za razvoj invazivne kandidijaze su: antibiotska profilaksa spontanog bakterijskog peritonitisa, postoperativna hemodijaliza i potreba za retransplantacijom (109).

Infekcija CMV virusom je također bitan čimbenik rizika, pa profilaksa ove infekcije smanjuje i rizik od invazivne infekcije kandidom.

Danas se provodi rutinska profilaksa Candide u transplantacijskim centrima, pa tako i u KB Merkur: intestinalna dekontaminacija flukonazolom na dan transplantacije i iduća tri dana.

Takva profilaksa je dovela do smanjenja incidencije C.albicans, pa se sve češće kao uzročnici kandidijalne infekcije javljaju non-C.albicans sojevi (C.glabrata, C.krusei) (110).

### 8.2. Aspergillus

Aspergiloza je druga najčešća gljivična infekcija nakon transplantacije jetre. Manifestira se najčešće otprilike 2 tjedna nakon transplantacije, te uzrokuje veliki mortalitet (111).

Čimbenici rizika za razvoj invazivne infekcije su: renalna insuficijencija, dijaliza, potreba za retransplantacijom, CMV infekcija, ponavljane bakterijske infekcije, predoperativni boravak u jedinicama intenzivne skrbi, predoperativna kortikosteroidna terapija i drugi (112).

### 8.3. Cryptococcus

Cryptococcus neoformans je treća najčešća gljivična infekcija poslije transplantacije jetre i najčešći uzrok meningitisa u ovih bolesnika. Oni s jačom imunosupresivnom terapijom su podložniji razvoju infekcije, kao i oni inficirani CMV virusom. Uglavnom je riječ o reaktivaciji

latentne infekcije koja se javlja u kasnom postoperacijskom razdoblju, ali je moguća i vrlo rana reaktivacija, a i *de novo* infekcija transmisijom od donora. *Screening* i profilaksa se za kriptokoknu infekciju ne provode rutinski (113).

#### 8.4. Pneumocystis jirovecii

Pneumocystis jirovecii je dobro poznat oportunistički patogen kojem su podložni svi imunokompromitirani bolesnici, pa tako i oni s imunosupresivnom terapijom. Prije uvođenja rutinske profilakse, rizik za njezin razvoj nakon transplantacije solidnog organa je iznosio oko 5-15% (114).

U transplantacijskom centru KB Merkur se primjenjuje trimetoprim-sulfametoksazol tri puta tjedno prvih šest mjeseci nakon transplantacije za profilaksu Pneumocystis jirovecii. Najveća incidencija infekcije je u prvih 6-12 mjeseci radi najjače imunosupresije u tom razdoblju. U slučaju prethodne Pneumocystis jirovecii infekcije ili kronične CMV infekcije, smjernice predlažu da se razmotri i prolongirana profilaksa (114). U slučaju transplantacije jetre HIV pozitivnim pacijentima potrebna je doživotna profilaksa trimetoprim-sulfametoksazolom (115).

## 9. ZAKLJUČAK

Zahvaljujući postupku transplantacije jetre danas je moguće pacijentima sa završnim stadijima jetrenih bolesti produžiti život i uvelike poboljšati kvalitetu života. Infekcije su i dalje najvažniji uzrok morbiditeta i mortaliteta u primatelja transplantata jetre, iako se saznanja o prevenciji i liječenju istih iz dana u dan povećavaju. Da bi se infekcije, osobito ranog postoperativnog razdoblja od 30 dana u koje spadaju često infekcije nozokomijalnim i rezistentnim agensima, spriječile, potrebno je znati sve čimbenike rizika za razvoj istih te ih nastojati smanjiti na najmanju moguću mjeru. Postupci prevencije ovih komplikacija uključuju: profilaksu najčešćih patogena, testiranje primatelja i donora na mikrobiološke uzročnike, adekvatan izbor imunosupresivne sheme, brzu dijagnozu i terapiju, kao i ostale opće mjere i održavanje aseptičkih uvjeta rada na odjelu. Također je potrebno povećati kontrolu nad korištenjem antimikrobnih lijekova, te provoditi komunikaciju kirurga sa specijalistima infektologije, mikrobiologije i epidemiologije.

Potreban je kontinuirani nadzor epidemiologa u transplantacijskim postupcima koji omogućuje prepoznavanje očekivanog vremena nastupa infektivne komplikacije i promptno reagiranje i sprečavanje njezina napretka. Razumijevanje epidemiološke slike i osjetljivosti uzročnika je nužan uvjet za određivanje primjerene empirijske terapije.

Infekcije nakon transplantacije jetre su kompleksne i multifaktorijalne prirode, te je potrebna identifikacija i eliminacija različitih čimbenika rizika u svake individue.

## 10. ZAHVALA

Hvala mojoj obitelji na neizmjernoj ljubavi kao najvećoj potpori kroz studij. Hvala svim mojim prijateljima koji su uz mene proživljavali i imali strpljenja za ovo šestogodišnje putovanje. Hvala doc.dr.sc. Stipislavu Jadrijeviću koji mi je pomogao ostvariti ovaj rad.

## 11. POPIS LITERATURE

1. Kocman B, Poljak M. Kirurški aspekti transplantacije jetre. 2010;(slika 3):1–4.
2. Moreno R, Berenguer M. Post-liver transplantation medical complications. *Ann Hepatol.* 2006;5(2):77–85.
3. Bhat I, Mukherjee S. Hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Panminerva Med.* 2009 Dec;51(4):235–47.
4. Snyderman DR. Infection in solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis.* 1999 Mar;1(1):21–8.
5. Šoša T. Kirurgija. Zagreb Nakl Ljevak. 2007;1065.
6. Fagiuoli S, Colli A, Bruno R, Craxi A, Gaeta GB, Grossi P, et al. Management of infections pre- and post-liver transplantation: report of an AISF consensus conference. *J Hepatol.* 2014 May;60(5):1075–89.
7. Adam R, McMaster P, O'Grady JG, Castaing D, Klempnauer JL, Jamieson N, et al. Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* 2003 Dec;9(12):1231–43.
8. Ahmad J, Bryce CL, Cacciarelli T, Roberts MS. Differences in access to liver transplantation: disease severity, waiting time, and transplantation center volume. *Ann Intern Med.* 2007 May;146(10):707–13.
9. Aiello F, Bajo M, Marti F, Gadano A, Musso C. Model for End-stage Liver Disease (MELD) score and liver transplant: benefits and concerns. *AME Med J.* 2017;2:168.
10. Coilly A, Samuel D. Selection and Evaluation of the Recipient (Including Retransplantation). *Med Care Liver Transpl Patient 4th Ed.* 2012;1–12.
11. Yamamoto S, Schwarcz R, Weiland O, Oksanen A, Wernerson A, Söderdahl G, et al. Long-Term Outcome of Liver Transplantation in HIV-1-Positive Patients : 15-Year Follow-Up. 2013;2013.
12. Moser MA, Wall WJ. Management of biliary problems after liver transplantation. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* 2001 Nov;7(11 Suppl 1):S46-52.
13. Hilmi I, Horton CN, Planinsic RM, Sakai T, Nicolau-Raducu R, Damian D, et al. The

- impact of postreperfusion syndrome on short-term patient and liver allograft outcome in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Liver Transplant* [Internet]. 2008;14(4):504–8. Available from: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/lt.21381>
14. Mrzljak A. Dugoročna skrb za pacijenta nakon transplantacije jetre iz perspektive obiteljskog liječnika from a perspective of a family physician. 2020;204–14.
  15. Rubin RH, Wolfson JS, Cosimi AB, Tolkoff-Rubin NE. Infection in the renal transplant recipient. *Am J Med*. 1981 Feb;70(2):405–11.
  16. Romero FA, Razonable RR. Infections in liver transplant recipients. *World J Hepatol*. 2011 Apr;3(4):83–92.
  17. Sganga G, Bianco G, Fiori B, Nure E, Spanu T, Lirosi MC, et al. Surveillance of bacterial and fungal infections in the postoperative period following liver transplantation: a series from 2005-2011. *Transplant Proc*. 2013 Sep;45(7):2718–21.
  18. Kim S II. Bacterial infection after liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2014 May;20(20):6211–20.
  19. Paya C V, Hermans PE. Bacterial infections after liver transplantation. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 1989 Jun;8(6):499–504.
  20. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med*. 2007 Dec;357(25):2601–14.
  21. Mounzer R, Malik SM, Nasr J, Madani B, Devera ME, Ahmad J. Spontaneous bacterial peritonitis before liver transplantation does not affect patient survival. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2010 Jul;8(7):623-628.e1.
  22. Sun H-Y, Cacciarelli T V, Singh N. Identifying a targeted population at high risk for infections after liver transplantation in the MELD era. *Clin Transplant*. 2011;25(3):420–5.
  23. Avkan-Oguz V, Ozkardesler S, Unek T, Ozbilgin M, Akan M, Firuzan E, et al. Risk factors for early bacterial infections in liver transplantation. *Transplant Proc*. 2013 Apr;45(3):993–7.
  24. Winston DJ, Emmanouilides C, Busuttill RW. Infections in liver transplant recipients. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1995 Nov;21(5):1071–7.
  25. Singh N, Paterson DL, Gayowski T, Wagener MM, Marino IR. Predicting bacteremia

- and bacteremic mortality in liver transplant recipients. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* 2000 Jan;6(1):54–61.
26. Kanižaj TF, Košuta I, Cavrić G. Infekcije u bolesnika s cirozom i transplantacijom jetre. *Acta Medica Croat.* 2015;69(3):135–43.
  27. Singh N, Limaye AP. Infections in Solid-Organ Transplant Recipients. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 2015. p. 3440–52.
  28. Pavliša G, Hećimović A, Džubur F, Samaržija M. Pneumonije u imunosuprimiranih Bolesnika. *Medicus.* 2016;25(1):65–71.
  29. Singh N, Paterson DL, Chang FY, Gayowski T, Squier C, Wagener MM, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the other emerging resistant gram-positive coccus among liver transplant recipients. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2000 Feb;30(2):322–7.
  30. Garzoni C. Multiply resistant gram-positive bacteria methicillin-resistant, vancomycin-intermediate and vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA, VISA, VRSA) in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2009 Dec;9 Suppl 4:S41-9.
  31. Patel G, Snyderman DR. Vancomycin-resistant *Enterococcus* infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2013 Mar;13 Suppl 4:59–67.
  32. Vandecasteele E, De Waele J, Vandijck D, Blot S, Vogelaers D, Rogiers X, et al. Antimicrobial prophylaxis in liver transplant patients--a multicenter survey endorsed by the European Liver and Intestine Transplant Association. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* 2010 Feb;23(2):182–90.
  33. Perić Z, Tambić-Andrasević A, Mrzljak A, Kosuta I, Kovacević V, Gustin D, et al. [Bloodstream infections after liver and hematopoietic stem cell transplantation]. *Acta Med Croatica.* 2012 Dec;66(5):365–73.
  34. Arnow PM. Infections following orthotopic liver transplantation. *HPB Surg.* 1991 Apr;3(4):221–3.
  35. Singh N, Wagener MM, Obman A, Cacciarelli T V, de Vera ME, Gayowski T. Bacteremias in liver transplant recipients: shift toward gram-negative bacteria as predominant pathogens. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* 2004 Jul;10(7):844–9.

36. Kusne S, Dummer JS, Singh N, Iwatsuki S, Makowka L, Esquivel C, et al. Infections after liver transplantation. An analysis of 101 consecutive cases. *Medicine (Baltimore)*. 1988 Mar;67(2):132–43.
37. Bert F, Larroque B, Paugam-Burtz C, Janny S, Durand F, Dondero F, et al. Microbial epidemiology and outcome of bloodstream infections in liver transplant recipients: an analysis of 259 episodes. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2010 Mar;16(3):393–401.
38. Kawecki D, Chmura A, Pacholczyk M, Łagiewska B, Adadynski L, Wasiak D, et al. Etiological agents of bacteremia in the early period after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2007 Nov;39(9):2816–21.
39. Al-Hasan MN, Razonable RR, Eckel-Passow JE, Baddour LM. Incidence rate and outcome of Gram-negative bloodstream infection in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2009 Apr;9(4):835–43.
40. Wagener MM, Yu VL. Bacteremia in transplant recipients: a prospective study of demographics, etiologic agents, risk factors, and outcomes. *Am J Infect Control*. 1992 Oct;20(5):239–47.
41. Kim S II, Kim YJ, Jun YH, Wie SH, Kim YR, Choi JY, et al. Epidemiology and risk factors for bacteremia in 144 consecutive living-donor liver transplant recipients. *Yonsei Med J*. 2009 Feb;50(1):112–21.
42. Kang C-I, Kim S-H, Park WB, Lee K-D, Kim H-B, Kim E-C, et al. Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 Feb;49(2):760–6.
43. George DL, Arnow PM, Fox AS, Baker AL, Thistlethwaite JR, Emond JC, et al. Bacterial infection as a complication of liver transplantation: epidemiology and risk factors. *Rev Infect Dis*. 1991;13(3):387–96.
44. Arnow PM, Zachary KC, Thistlethwaite JR, Thompson KD, Bova JL, Newell KA. Pathogenesis of early operative site infections after orthotopic liver transplantation. *Transplantation*. 1998 Jun;65(11):1500–3.
45. Fox AN, Brown RSJ. Is the patient a candidate for liver transplantation? *Clin Liver Dis*. 2012 May;16(2):435–48.
46. Reid GE, Grim SA, Sankary H, Benedetti E, Oberholzer J, Clark NM. Early intra-



- abdominal infections associated with orthotopic liver transplantation. *Transplantation*. 2009 Jun;87(11):1706–11.
47. Safdar N, Said A, Lucey MR, Knechtle SJ, D'Alessandro A, Musat A, et al. Infected bilomas in liver transplant recipients: clinical features, optimal management, and risk factors for mortality. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2004 Aug;39(4):517–25.
  48. Ginsburg PM, Thuluvath PJ. Diarrhea in liver transplant recipients: etiology and management. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2005 Aug;11(8):881–90.
  49. Wong NACS, Bathgate AJ, Bellamy COC. Colorectal disease in liver allograft recipients -- a clinicopathological study with follow-up. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002 Mar;14(3):231–6.
  50. Levesque E, Hoti E, Azoulay D, Honore I, Guignard B, Vibert E, et al. Pulmonary complications after elective liver transplantation-incidence, risk factors, and outcome. *Transplantation*. 2012 Sep;94(5):532–8.
  51. Feltracco P, Carollo C, Barbieri S, Pettenuzzo T, Ori C. Early respiratory complications after liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2013 Dec;19(48):9271–81.
  52. De Gasperi A, Feltracco P, Ceravola E, Mazza E. Pulmonary complications in patients receiving a solid-organ transplant. *Curr Opin Crit Care*. 2014;20(4):411–9.
  53. Golfieri R, Giampalma E, Morselli Labate AM, d'Arienzo P, Jovine E, Grazi GL, et al. Pulmonary complications of liver transplantation: radiological appearance and statistical evaluation of risk factors in 300 cases. *Eur Radiol*. 2000;10(7):1169–83.
  54. Singh N, Gayowski T, Wagener MM, Marino IR. Pulmonary infiltrates in liver transplant recipients in the intensive care unit. *Transplantation*. 1999 Apr;67(8):1138–44.
  55. Torres A, Ewig S, Insausti J, Guergué JM, Xaubet A, Mas A, et al. Etiology and microbial patterns of pulmonary infiltrates in patients with orthotopic liver transplantation. *Chest*. 2000 Feb;117(2):494–502.
  56. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, Lichtenstein DA, Mathis G, Kirkpatrick AW, et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med*. 2012 Apr;38(4):577–91.
  57. Küpeli E, Eyüboğlu FÖ, Haberal M. Pulmonary infections in transplant recipients. *Curr Opin Pulm Med*. 2012 May;18(3):202–12.

58. Zeyneloğlu P. Respiratory complications after solid-organ transplantation. *Exp Clin Transplant Off J Middle East Soc Organ Transplant*. 2015 Apr;13(2):115–25.
59. Saner FH, Olde Damink SWM, Pavlakovic G, van den Broek MAJ, Rath P-M, Sotiropoulos GC, et al. Pulmonary and blood stream infections in adult living donor and cadaveric liver transplant patients. *Transplantation*. 2008 Jun;85(11):1564–8.
60. Aduen JF, Hellinger WC, Kramer DJ, Stapelfeldt WH, Bonatti H, Crook JE, et al. Spectrum of pneumonia in the current era of liver transplantation and its effect on survival. *Mayo Clin Proc*. 2005 Oct;80(10):1303–6.
61. Weiss E, Dahmani S, Bert F, Janny S, Sommacale D, Dondero F, et al. Early-onset pneumonia after liver transplantation: microbiological findings and therapeutic consequences. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2010 Oct;16(10):1178–85.
62. San Juan R, Aguado JM, Lumbreras C, Díaz-Pedroche C, López-Medrano F, Lizasoain M, et al. Incidence, clinical characteristics and risk factors of late infection in solid organ transplant recipients: data from the RESITRA study group. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2007 Apr;7(4):964–71.
63. Vidal E, Torre-Cisneros J, Blanes M, Montejo M, Cervera C, Aguado JM, et al. Bacterial urinary tract infection after solid organ transplantation in the RESITRA cohort. *Transpl Infect Dis*. 2012 Dec;14(6):595–603.
64. Tandon P, Delisle A, Topal JE, Garcia-Tsao G. High prevalence of antibiotic-resistant bacterial infections among patients with cirrhosis at a US liver center. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2012 Nov;10(11):1291–8.
65. Pouladfar G, Jafarpour Z, Firoozifar M, Malek Hosseini SA, Rasekh R, Khosravifard L, et al. Urinary Tract Infections Among Hospitalized Adults in the Early Post-Liver Transplant Period: Prevalence, Risk Factors, Causative Agents, and Microbial Susceptibility. *Exp Clin Transplant Off J Middle East Soc Organ Transplant*. 2017 Feb;15(Suppl 1):190–3.
66. Mohanraj BS, Rangnekar AS, Timpone JG. Infections in Liver Transplantation. In: Safdar A, editor. *Principles and Practice of Transplant Infectious Diseases* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2019. p. 41–72. Available from: [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9034-4\\_3](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9034-4_3)
67. Rice JC, Safdar N. Urinary tract infections in solid organ transplant recipients. *Am J*

- Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg. 2009 Dec;9 Suppl 4:S267-72.
68. Bodro M, Sabé N, Santín M, Cruzado JM, Lladó L, González-Costello J, et al. Clinical features and outcomes of tuberculosis in solid organ transplant recipients. *Transplant Proc.* 2012 Nov;44(9):2686–9.
  69. Holty J-EC, Gould MK, Meinke L, Keeffe EB, Ruoss SJ. Tuberculosis in liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* 2009 Aug;15(8):894–906.
  70. Aguado JM, Torre-Cisneros J, Fortún J, Benito N, Meije Y, Doblaz A, 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 an Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2009 May;48(9):1276–84.
  71. Doucette K, Fishman JA. Nontuberculous mycobacterial infection in hematopoietic stem cell and solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2004 May;38(10):1428–39.
  72. Jothimani D, Venugopal R, Vij M, Rela M. Post liver transplant recurrent and de novo viral infections. *Best Pract Res Clin Gastroenterol [Internet].* 2020;46–47:101689. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S152169182030024X>
  73. Ison MG, Michaels MG. RNA respiratory viral infections in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2009 Dec;9 Suppl 4(Suppl 4):S166-72.
  74. Singh N, Wannstedt C, Keyes L, Wagener MM, Cacciarelli T V. Who among cytomegalovirus-seropositive liver transplant recipients is at risk for cytomegalovirus infection? *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* 2005 Jun;11(6):700–4.
  75. Vrtlar I. Epidemiološke značajke infekcije uzrokovane citomegalovirusom na području Hrvatske [Diplomski rad]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet [Internet]. Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2015. Available from: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:808761>
  76. Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2002

- Apr;34(8):1094–7.
77. Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients- Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019 Sep;33(9):e13512.
  78. Kanižaj TF, Čolić-cvrlje V, Mrzljak A. TERAPIJA HCV INFEKCIJE NAKON TRANSPLANTACIJE JETRE. 2013;67:373–81.
  79. Shergill AK, Khalili M, Straley S, Bollinger K, Roberts JP, Ascher NA, et al. Applicability, tolerability and efficacy of preemptive antiviral therapy in hepatitis C-infected patients undergoing liver transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2005 Jan;5(1):118–24.
  80. Maiwall R, Sarin SK, Moreau R. Acute kidney injury in acute on chronic liver failure. *Hepatol Int*. 2016 Mar;10(2):245–57.
  81. Nemeth-blažić T, Pem-novosel IVA, Vučina VV, Šimunović A, Zajec M, Radić I, et al. EPIDEMIOLOGIJA VIRUSNIH HEPATITISA. 2013;67:273–9.
  82. Mrzljak A, Dinjar-Kujundzic P, Vilibic-Cavlek T, Jemersic L, Prpic J, Dakovic-Rode O, et al. Hepatitis E seroprevalence and associated risk factors in Croatian liver transplant recipients. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2019;52:e20190302.
  83. Dowd JB, Palermo T, Brite J, McDade TW, Aiello A. Seroprevalence of Epstein-Barr virus infection in U.S. children ages 6-19, 2003-2010. *PLoS One*. 2013;8(5):e64921.
  84. Kusne S, Schwartz M, Breinig MK, Dummer JS, Lee RE, Selby R, et al. Herpes simplex virus hepatitis after solid organ transplantation in adults. *J Infect Dis*. 1991;163(5):1001–7.
  85. Đaković-Rode O. Učestalost protutijela za humane herpesviruse i parazita *Toxoplasma gondii* u bolesnika zaraženih virusom humane imunodeficijencije, liječenih u Klinici za infektivne bolesti “Dr. Fran Mihaljević” u Zagrebu. Medicinski fakultet Zagreb; 2004.
  86. Levitsky J, Kalil AC, Meza JL, Hurst GE, Freifeld A. Chicken pox after pediatric liver transplantation. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2005 Dec;11(12):1563–6.
  87. Pergam SA, Limaye AP. Varicella zoster virus in solid organ transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2013 Mar;13 Suppl 4(Suppl 4):138–46.

88. McCullers JA, Lakeman FD, Whitley RJ. Human herpesvirus 6 is associated with focal encephalitis. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1995 Sep;21(3):571–6.
89. Abdel Massih RC, Razonable RR. Human herpesvirus 6 infections after liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2009 Jun;15(21):2561–9.
90. Lautenschlager I, Höckerstedt K, Linnavuori K, Taskinen E. Human herpesvirus-6 infection after liver transplantation. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1998 Mar;26(3):702–7.
91. Florescu DF, Hoffman JA. Adenovirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2013 Mar;13 Suppl 4:206–11.
92. McGrath D, Falagas ME, Freeman R, Rohrer R, Fairchild R, Colbach C, et al. Adenovirus infection in adult orthotopic liver transplant recipients: incidence and clinical significance. *J Infect Dis*. 1998 Feb;177(2):459–62.
93. Anderson LJ, Tsou C, Parker RA, Chorba TL, Wulff H, Tattersall P, et al. Detection of antibodies and antigens of human parvovirus B19 by enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol*. 1986 Oct;24(4):522–6.
94. D'Antiga L. Coronaviruses and Immunosuppressed Patients: The Facts During the Third Epidemic. Vol. 26, Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. United States; 2020. p. 832–4.
95. Bhoori S, Rossi RE, Citterio D, Mazzaferro V. COVID-19 in long-term liver transplant patients: preliminary experience from an Italian transplant centre in Lombardy. Vol. 5, The lancet. Gastroenterology & hepatology. 2020. p. 532–3.
96. Liu H, He X, Wang Y, Zhou S, Zhang D, Zhu J, et al. Management of COVID-19 in patients after liver transplantation: Beijing working party for liver transplantation. *Hepatol Int*. 2020 Jul;14(4):432–6.
97. Turaga KK, Girotra S. Are We Harming Cancer Patients by Delaying Their Cancer Surgery During the COVID-19 Pandemic? *Ann Surg*. 2020 Jun;
98. Polak WG, Fondevila C, Karam V, Adam R, Baumann U, Germani G, et al. Impact of COVID-19 on liver transplantation in Europe: alert from an early survey of European Liver and Intestine Transplantation Association and European Liver Transplant Registry. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. 2020 Oct;33(10):1244–52.
99. Domínguez-Gil B, Fernández-Ruiz M, Hernández D, Crespo M, Colmenero J, Coll E,

- et al. Organ Donation and Transplantation During the COVID-19 Pandemic: A Summary of the Spanish Experience. *Transplantation*. 2021 Jan;105(1):29–36.
100. de Carlis R, Vella I, Incarbone N, Centonze L, Buscemi V, Lauterio A, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on liver donation and transplantation: A review of the literature. *World J Gastroenterol*. 2021;27(10):928–38.
  101. Ostojić R. Kliničke upute o liječenju bolesnika s kroničnim bolestima jetre i bolesnika nakon transplantacije jetre tijekom razdoblja epidemije covid-19. 2019;1–10.
  102. Zhang C, Shi L, Wang F-S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 May;5(5):428–30.
  103. Zhou C. Evaluating new evidence in the early dynamics of the novel coronavirus COVID-19 outbreak in Wuhan, China with real time domestic traffic and potential asymptomatic transmissions. *medRxiv*. 2020;
  104. Chai X, Hu L, Zhang Y, Han W, Lu Z, Ke A, et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *bioRxiv*. 2020;
  105. Sonzogni A, Previtali G, Seghezzi M, Grazia Alessio M, Gianatti A, Licini L, et al. Liver histopathology in severe COVID 19 respiratory failure is suggestive of vascular alterations. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2020 Sep;40(9):2110–6.
  106. Marjot T, Webb GJ, Iv ASB, Moon AM, Stamataki Z, Wong VW, et al. COVID-19 and liver disease : mechanistic and clinical perspectives. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021;18(May). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41575-021-00426-4>
  107. Fix OK, Blumberg EA, Chang K-M, Chu J, Chung RT, Goacher EK, et al. AASLD Expert Panel Consensus Statement: Vaccines to Prevent COVID-19 Infection in Patients with Liver Disease. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2021.
  108. Shi S, Lu A, Shen Y, Jia C, Wang W, Xie H, et al. Spectrum and risk factors for invasive candidiasis and non-Candida fungal infections after liver transplantation. *Chin Med J (Engl)*. 2008 Apr;121(7):625–30.
  109. Husain S, Tollemar J, Dominguez EA, Baumgarten K, Humar A, Paterson DL, et al. Changes in the spectrum and risk factors for invasive candidiasis in liver transplant recipients: prospective, multicenter, case-controlled study. *Transplantation*. 2003 Jun;75(12):2023–9.
  110. Liu X, Ling Z, Li L, Ruan B. Invasive fungal infections in liver transplantation. *Int J*

- Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis. 2011 May;15(5):e298-304.
111. Singh N, Arnow PM, Bonham A, Dominguez E, Paterson DL, Pankey GA, et al. Invasive aspergillosis in liver transplant recipients in the 1990s. *Transplantation*. 1997 Sep;64(5):716–20.
  112. Osawa M, Ito Y, Hirai T, Isozumi R, Takakura S, Fujimoto Y, et al. Risk factors for invasive aspergillosis in living donor liver transplant recipients. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2007 Apr;13(4):566–70.
  113. Marinelli T, Anagnostou N, Daniel S, Wigg AJ, Teh J. Very early-onset of *Cryptococcus neoformans* disease following liver transplantation: Report of two cases and a review of the literature. *Transpl Infect Dis*. 2020 Feb;22(1):e13227.
  114. Fishman JA, Gans H. *Pneumocystis jiroveci* in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019 Sep;33(9):e13587.
  115. Gavaldà J, Vidal E, Lumbreras C. Infection prevention in solid organ transplantation. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012 Mar;30 Suppl 2:27–33.

## 12. ŽIVOTOPIS

### Osobni podaci:

Ime i prezime: Vana Stojić

Datum i mjesto rođenja: 17.3.1997., Zagreb, RH

Adresa: Pantovčak 196 b, 10000 Zagreb, RH

Telefon: 098/ 671 601

e-mail: vana.stojic@hotmail.com

### Obrazovanje:

Medicinski fakultet, Zagreb (2015.-2021.)

VII.gimnazija, Zagreb (2011.-2015.)

Osnovna škola Pantovčak, Zagreb (2003.-2011.)

### Osobne vještine i aktivnosti:

Poznavanje jezika: engleski, francuski

Poznavanje rada na računalu

Završena Škola suvremenog plesa Ane Maletić i glazbena škola za klavir

### Aktivnosti:

aktivni sudionik ZIMS 2020

aktivni sudionik OSCON 2021

pasivni sudionik CROSS više godina

pasivni sudionik EXPAND 2019