

# Uzroci hospitalizacije tijekom prve godine nakon transplatacije bubrega

---

**Dorotić, Marija**

**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:105:048748>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2023-10-03**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET  
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ SESTRINSTVA**

**Marija Dorotić**

**Uzroci hospitalizacije u prvoj godini  
nakon transplantacije bubrega**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2021.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET  
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ SESTRINSTVA**

**Marija Dorotić**

**Uzroci hospitalizacije u prvoj godini  
nakon transplantacije bubrega**

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2021.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za nefrologiju KB Merkur pod vodstvom dr.sc. Bojane Maksimović i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020/2021.

## **POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU:**

**KBB-** kronična bubrežna bolest

**IVIG-** intravenski imunoglobulin

**BMI-** (engl. Body Mass Index), indeks tjelesne mase

**AIDS-** (engl. Acquired Immundeficiency Syndrome), sindrom stečene imunodeficijencije

**HIV-** (engl. Human Immunodeficiency Virus), virus humane imunodeficijencije

**CMV-** citomegalovirus

**UZV-** ultrazvuk

**CT-** kompjuterizirana tomografija

**HLA-** (engl. Human Leukocyte Antigen), sustav humanog leukocitnog antigena

**CDC-** (engl. Complement-Dependent Cytotoxicity), citotoksičnost ovisna o komplementu

**PRA-** (engl. Panel Reactive Antibody), panel reaktivna protutijela

**DSA-** (engl. Donor Specific Antibody), donor specifična protutijela

**ALG-** antilimfocitni globulin

**ATG-** antitimocitni globulin

**TG-** timocitni globulin

**LG-** limfoglobulin

**OKT3-** anti-CD3 monoklonsko protutijelo

**IL-2-** interleukin-2

**CNI-** inhibitori kalcineurina

**MMF-** mikofenolat-mofetil

**DNK-** deoksiribonukleinska kiselina

**mTOR-** od engl. mammalian Target of Rapamycin

**MPA-** (engl. Mycophenolic Acid), mikofenolna kiselina

**EBV-** Epstein- Barr virus

**BKV-** BK virus

**PTLD-**(engl. Post-transplant Lymphoproliferative Disorder), post-transplantacijski limfoproliferativni sindrom

**BKVAN-** (engl. BK virus- associated nephropaty), nefropatija povezana s BK virusom

**HBV-** hepatitis B virus

**HCV-** hepatitis C virus

**MRSA-** meticilin-rezistentan stafilokok

**VRE-** vankomicin-rezistentan enterokok

**PTH-** paratiroidni hormon

# SAŽETAK

## Uzroci hospitalizacije u prvoj godini nakon transplantacije bubrega

Marija Dorotić

Transplantacija bubrega je metoda izbora nadomještanja bubrežne funkcije za većinu bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću. Omogućuje bolju kvalitetu života i nisku smrtnost u odnosu na bolesnike na dijalizi. Jednogodišnje preživljenje bolesnika nakon transplantacije bubrega iznosi preko 90%. Komplikacije kao što su infekcije, odbacivanje presatka bubrega i kronična disfunkcija presatka dovode do lošijih ishoda i hospitalizacija bolesnika. Osim što negativno utječe na bolesnikovo fizičko i psihičko blagostanje, dokazana ja veća smrtnost u odnosu na bolesnike bez hospitalizacije. Rano razdoblje nakon transplantacije bubrega povezano je s rizikom od brojnih komplikacija koje zahtijevaju hospitalizaciju bolesnika nakon transplantacije bubrega. Hipoteza istraživanja je da su u prvoj godini nakon transplantacije bubrega najčešći uzrok hospitalizacije infekcije. Ciljevi istraživanja su utvrditi koje vrsta infekcije je najčešću uzrok hospitalizacije, te utvrditi postojanje rizičnih čimbenika koji utječu na učestalost infekcija u prvoj godini nakon transplantacije bubrega. Istraživanje je provedeno u Zavodu za nefrologiju Kliničke bolnice Merkur na uzorku od 107 ispitanika. Provedena je retrospektivna analiza dokumentacije i podataka Bolničkog informacijskog sustava. Dobivenim rezultatima utvrđeno je da su najčešći uzrok hospitalizacija infekcije u 63,6% ispitanika, a najčešći razlog za hospitalizaciju u prvoj godini nakon transplantacije bubrega su infekcije mokraćnog sustava u 31,8% ispitanika. Statističkom obradom potencijalnih rizičnih čimbenika utvrđeno je da su epizode odbacivanja presatka bubrega povezane s rizikom od nastanka infekcija kao i infekcija mokraćnog sustava, te ženski spol za infekcije mokraćnog sustava. Rezultati ovog istraživanja mogu se upotrijebiti u pre-transplantacijskom probiru bolesnika s visokim rizikom za nastanak infekcija, kao i u edukaciji i praćenju bolesnika nakon transplantacije bubrega s ciljem prevencije, ranog dijagnosticiranja i liječenja infekcija što može doprinijeti smanjenju broja hospitalizacija u prvoj godini nakon transplantacije bubrega.

**KLJUČNE RIJEČI:** transplantacija bubrega, hospitalizacija, infekcija

## **SUMMARY**

### **Causes of hospitalization in the first year after kidney transplantation**

**Marija Dorotić**

Kidney transplantation is the best method of treatment for most patients with chronic kidney disease. It provides a better quality of life and low mortality compared to dialysis patients. The one-year survival of patients after kidney transplantation is over 90%. Complications such as infections, kidney transplant rejection, and chronic renal failure lead to poor outcomes and hospitalizations of patients. Hospitalizations are negatively affecting the patient's physical and mental well-being and higher mortality has been proven compared to patients without hospitalization. Early period after kidney transplantation is associated with risk of a number of complications that require hospitalization of patients after kidney transplantation. The research hypothesis is that in the first year after kidney transplantation, the most common cause of hospitalization are infections. The objectives of the study are to determine which type of infection is the most common cause of hospitalization, and to determine the existence of risk factors that affect the frequency of infections in the first year after kidney transplantation. The research was conducted in the Department of Nephrology of the Clinical Hospital Merkur on a sample of 107 subjects. A retrospective analysis of the documentation and data of the Hospital Information System was performed. The obtained results showed that the most common cause of hospitalization are infections in 63.6% of subjects, and the most common cause that require hospitalization in the first year after kidney transplantation are urinary tract infections in 31.8% of subjects. Statistical analysis of potential risk factors found that episodes of kidney transplant rejection were associated with the risk of infections as well as urinary tract infections, and female gender for urinary tract infections. The results of this study can be used in pre-transplant screening of patients at high risk for infections, as well as in education and monitoring of patients after kidney transplantation with the aim of prevention, early diagnosis and treatment of infections, which can reduce hospitalizations in the first year after kidney transplantation.

**KEY WORDS:** kidney transplantation, hospitalization, infection



# Sadržaj:

## SAŽETAK

## SUMMARY

### 1. UVOD

|   |           |
|---|-----------|
| 1.1. Transplantacija bubrega .....                                | 1         |
| 1.2. Živi darivatelj .....  | 1         |
| 1.3. Umrli darivatelj .....                                       | 3         |
| 1.4. Primatelj bubrega .....                                      | 4         |
| 1.5. HLA sustav u transplantaciji bubrega .....                   | 5         |
| 1.6. Imunosupresivna terapija .....                               | 6         |
| 1.6.1. Indukcijska terapija .....                                 | 6         |
| 1.6.2. Terapija održavanja .....                                  | 7         |
| 1.7. Komplikacije nakon transplantacije bubrega .....             | 8         |
| 1.7.1. Kirurške komplikacije .....                                | 9         |
| 1.7.2. Infekcije .....  | 10        |
| 1.7.3. Metabolički poremećaji nakon transplantacije bubrega ..... | 11        |
| 1.7.4. Zloćudne bolesti nakon transplantacije bubrega .....       | 12        |
| 1.7.5. Odbacivanje presatka bubrega .....                         | 13        |
| <b>2. HIPOTEZA .....</b>  | <b>14</b> |
| <b>3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA .....</b>                              | <b>14</b> |
| <b>4. ISPITANICI I METODE .....</b>                               | <b>14</b> |
| 4.1. ISPITANICI .....   | 14        |
| 4.2. METODE .....   | 15        |
| <b>5. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA .....</b>                       | <b>15</b> |
| <b>6. REZULTATI .....</b>   | <b>16</b> |
| <b>7. RASPRAVA .....</b>  | <b>22</b> |
| <b>8. ZAKLJUČAK .....</b>   | <b>25</b> |
| <b>9. LITERATURA .....</b>  | <b>26</b> |
| <b>10. ZAHVALE .....</b>  | <b>31</b> |
| <b>11. ŽIVOTOPIS .....</b>  | <b>32</b> |

|   |    |
|---|----|
| Tablica 1. Osnovna obilježja ispitanika-----  | 15 |
| Tablica 2. Uzroci hospitalizacije u prvoj godini nakon transplantacije bubrega-----     | 16 |
| Tablica 3. Broj hospitalizacija u prvoj godini nakon transplantacije bubrega-----       | 17 |
| Tablica 4. Logistička regresijska analiza rizičnih čimbenika za nastanak infekcije----- | 18 |
| Tablica 5. Analiza rizičnih čimbenika za nastanak infekcija mokraćnog sustava-----      | 19 |

# 1. UVOD

## 1.1. Transplantacija bubrega

Transplantacija bubrega je metoda nadomještanja bubrežne funkcije. Za većinu bolesnika predstavlja metodu izbora u odnosu na hemodijalizu i peritonejsku dijalizu, kako s aspekta kvalitete života tako i s obzirom na preživljenje bolesnika (1). Svim bolesnicima s kroničnom bubrežnom bolešću stadija G5-G4 (glomerularna filtracija  $<30\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ ) trebala bi biti ponuđena transplantacija bubrega kao metoda liječenja KBB, osim ako za to ne postoje kontraindikacije (2). Pre-emptivna transplantacija može biti ponuđena bolesnicima koji ulaze u završni stadij kronične bubrežne bolesti. Pre-emptivna transplantacija je ona transplantacija koja se izvodi prije nego što nastupi potreba za nadomještanjem bubrežne funkcije dijalizom, i kao takva pozitivno utječe na dugoročno preživljenje bolesnika i presatka bubrega, smanjuje srčano-žilne komplikacije povezane s dijalizom, smanjuje troškove liječenja i poboljšava kvalitetu života bolesnika nakon transplantacije bubrega. Većina pre-emptivnih transplantacija su transplantacije sa živih darivatelja. Ukoliko bolesnik nema pogodnog živog darivatelja, tada se može uvrstiti na listu čekanja bubrega od umrlog darivatelja (3).

## 1.2. Živi darivatelj

Živi darivatelj je osoba koja daruje organ za transplantaciju (bubreg, dio jetre, dio pluća). Darivatelj i primatelj mogu biti u krvnom srodstvu (najčešće uža obitelj: majka, otac, brat, sestra) ili nesrodni (supružnik, prijatelj) (4). Prednost transplantacije bubrega od živog darivatelja očituje se boljim preživljenjem presatka i primatelja organa jer je vrijeme trajanja hladne ishemije kraće, te je moguća bolja imunološka procjena rizika (5). Darovati bubreg može osoba koja je punoljetna i radno sposobna, te je dozvoljeno samo ako je darivatelj za taj zahvat dao informirani pristanak (6). Darivatelj mora biti dobrog zdravstvenog stanja i obaviješten o prirodi, tijeku i mogućim komplikacijama zahvata, te njegova obrada mora biti u skladu s Pravilnikom o načinu i uvjetima odabira, procjene i praćenja zdravstvenog stanja živog darivatelja (NN 54/13). Procjena potencijalnog darivatelja bubrega započinje isključivanjem ABO i tkivne nepodudarnosti (testom križne reakcije) između darivatelja i primatelja, budući da takva nepodudarnost uzrokuje reakciju odbacivanja presatka bubrega posredovanu protutijelima, što dovodi do hiperakutnog i akutnog odbacivanja presatka nakon transplantacije.

Ukoliko postoji ABO i tkivna nepodudarnost, postoji mogućnost postupka desenzibilizacije kojim se smanjuje titar protutijela primjenom visokih doza intravenskih imunoglobulina (IVIG) ili plazmaferezom kombiniranom s nižim dozama IVIG-a (7). Kako bi se izbjegla pristranost, darivatelja organa procjenjuje „neovisni“ liječnik koji ne skrbi za primatelja (8). Kod pregleda mogućeg darivatelja bubrega pozornost treba obratiti na postojanje nasljednih bolesti koje mogu dovesti do oštećenja funkcije bubrega. Ukoliko je darivatelj u krvnom srodstvu s primateljem bubrega potrebno je uvijek, ukoliko je to moguće, utvrditi i saznati primarnu bolest bubrega primatelja koja je dovela do bubrežnog zatajenja. To je važno zbog mogućeg povrata bolesti u presadak bubrega . Svim darivateljima bubrega treba provjeriti količinu albumina u mokraći. Albuminurija <30 mg/24 h smatra se prihvatljivom za darivanje bubrega. Ovisno o zdravstvenom stanju darivatelja i procjeni rizika transplantacijskog centra albuminurija od 30-100 mg/24h može biti prihvatljiva za darivanje bubrega. Kontraindikacija za darivanje bubrega je albuminurija >100 mg/24h (9) . U kontraindikacije spadaju još i šećerna bolest, hematurija glomerularnog podrijetla, pretilost (BMI >35 kg/m<sup>2</sup> ), povišeni krvni tlak s oštećenjem ciljnih organa (hipertrofija lijeve klijetke, hipertenzivna retinopatija , patološka albuminurija) te zloćudne bolesti potencijalnog darivatelja. Povišeni krvni tlak dobro održavan uz uzimanje najviše dva antihipertenzivna lijeka ne predstavlja apsolutnu kontraindikaciju (8). Psihološka procjena o podobnosti za darivanje bubrega potrebna je za sve žive darivatelje bubrega, a konačnu odluku o podobnosti darivatelja donosi multidisciplinarni tim koji se sastoji od transplantacijskog nefrologa, transplantacijskog urologa i anesteziologa (9). Bez obzira na suglasnost multidisciplinarnog tima o podobnosti darivatelja, operativni zahvat uzimanja i presađivanja bubrega ne može se izvršiti bez dozvole etičkog povjerenstva zdravstvene ustanove u kojoj će se izvršiti transplantacija bubrega (10).

### 1.3. Umrli darivatelj

U Republici Hrvatskoj se mogućim darivateljem organa smatra svaka preminula osoba koja se za života tome nije izričito protivila. Naš zakon ne propisuje obvezu traženja dozvole za eksplantaciju organa od obitelji umrle osobe, no u praksi se poštuje stav obitelji. Osobe koje se protive darivanju dijelova tijela poslije smrti, kod liječnika obiteljske medicine potpisuju Izjavu o nedarivanju organa koja se upisuje u registar nedarivatelja pri Ministarstvu zdravstva. Dijelovi tijela umrle osobe mogu se uzimati radi presađivanja drugoj osobi nakon što je prema medicinskim kriterijima i na propisan način utvrđen prestanak moždane cirkulacije (moždane smrt). Smrt mozga utvrđuje povjerenstvo uz dva uzastopna klinička pregleda i potvrđivanjem jednom od zakonom predviđenih instrumentalnih pretraga (10). Klinički pregled za utvrđivanje moždane smrti obavlja povjerenstvo sastavljeno od dva liječnika. Za osobe do 12 godina starosti, anesteziolog i pedijatar koji radi na području intenzivne medicine, a za osobe iznad 12 godina, anesteziolog i neurolog ili neurokirurg (11). Obrada umrlog darivatelja uključuje utvrđivanje ABO krvne grupe, tipizacija tkiva, određivanje serologije virusa (IgG, IgM) AIDS/HIV, hepatitis A,B,C, sifilis, toksoplazmoza, Epstein-Barr Virus, CMV. Određuje se indeks mase, postojanje zloupotrebe opojnih tvari, kroničnih bolesti (šećerna bolest, povišeni krvni tlak, srčano-žilne bolesti). Isključuje se postojanje zloćudnih bolesti što može predstavljati kontraindikaciju za darivanje organa. Dijagnostički postupci uključuju UZV abdomena ili CT abdomena kojima se procjenjuje veličina bubrega i postojanje patologije bubrega. Funkcija bubrega procjenjuje se nalazom kreatinina, ureje i klirensa kreatinina te satnog volumena mokraće. U Republici Hrvatskoj presađuju se organi umrlog darivatelja nakon moždane smrti, dok je zakonom propisana zabrana presađivanja organa umrlog darivatelja nakon cirkulacijske smrti (4). Zbog povećanja broja bolesnika na listi čekanja bubrega umrlog darivatelja, moguće je presađivanje bubrega od darivatelja koji ne spadaju u skupinu optimalnih darivatelja. Darivatelji bubrega prema proširenim kriterijima su oni stariji od 60 godina, te imaju dva od tri sljedeća stanja: povišeni krvni tlak, kreatinin u krvi  $>133$  mmol/L i moždani udar kao uzrok smrti (12). Kod presađivanja bubrega prema proširenim kriterijima 70% je veći rizik za neuspjeh presatka u usporedbi s transplantacijom bubrega od optimalnih darivatelja. 75% primatelja bubrega prema proširenim kriterijima starija je od 55 godina. Iako većina istraživanja potvrđuju niže stope preživljenja, primatelji bubrega prema proširenim kriterijima imaju bolje preživljenje u usporedbi s bolesnicima na dijalizi (13).

## 1.4. Primatelj bubrega

Svaki bolesnik s a završnim stadijem KBB mogući je kandidat za transplantaciju bubrega. Bolesnik treba biti upućen na prije-transplantacijsku obradu radi obrade njegove prihvatljivosti za transplantaciju bubrega umrlog ili živog darivatelja, osim ako za to ne postoji kontraindikacija (8). Apsolutne kontraindikacije za transplantaciju bubrega su: aktivna i uznapredovala zloćudna bolest, teška nepopravljiva srčana bolest ili bilo koje drugo stanje s očekivanim trajanjem života manjim od dvije godine, sistemske infekcije, teška ireverzibilna opstruktivna ili restriktivna plućna bolest, progresivne neurodegenerativne bolesti, dekompenzirana ciroza jetre. U relativne kontraindikacije koje predstavljaju privremenu prepreku za transplantaciju bubrega spadaju: aktivno konzumiranje opojnih tvari, infekcija, aktivni hepatitis, HIV pozitivnost, aktivna ulkusna bolest, slabo kontrolirana psihoza, periferna okluzivna arterijska bolest te dokazana nesuradljivost bolesnika (2). Prije- transplantacijska obrada bolesnika za transplantaciju bubrega provodi se prema Nacionalnim smjernicama za obradu i odabir primatelja. Bolesnik se ne može obraditi niti transplantirati bez informiranog pristanka na obradu i transplantaciju. Između ostalog, u obradi za transplantaciju bubrega provodi se imunološka obrada koja obuhvaća: HLA tipizaciju, probir protutijela HLA, test križne reakcije te redoviti tromjesečni probir protutijela HLA dok je bolesnik na listi čekanja. Završnu procjenu prihvatljivosti primatelja bubrega donosi povjerenstvo nadležnog transplantacijskog centra kojeg čine transplantacijski nefrolog i transplantacijski urolog. Transplantacijski nefrolog obvezan je po odluci povjerenstva o prihvatljivosti primatelja za transplantaciju bubrega umrle osobe upisati bolesnika na listu čekanja Eurotransplanta. Prijava bolesnika na listu čekanja Eurotransplanta zahtjeva transparentnost i usklađenost s nacionalnim i Eurotransplantovim smjernicama, propisima i protokolima te etičkim načelima. Dužnost bolesnika na listi čekanja je redovito (jednom godišnje) obnavljanje pretraga i pregleda kako bi transplantacijski tim imao uvid u zdravstveno stanje bolesnika prije transplantacije bubrega (8).

## 1.5. HLA sustav u transplantaciji bubrega

Podudaranje za gene HLA (eng. Human Leukocyte Antigen) smatra se jednim od glavnih imunoloških preduvjeta boljeg preživljenja presatka i omogućuje optimalan izbor primatelja organa. HLA sustav mapiran je na kraku p21.3 kraćega kraka kromosoma 6, gdje zauzima područje od četiri milijuna parova baza što čini 1% ljudskoga genoma. Geni sustava HLA organizirani su u tri osnovne genske regije. Regija razreda I sadržava klasična transplantacijske antigene (HLA-A, HLA-B, HLA-C). Regija razreda II sadržava gene koji kodiraju HLA-D molekule (HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP). Regija gena razreda III sadržava veliki broj gena različitih uloga, kao što su geni koji kodiraju C2 i C4 proteine komplementa, čimbenik B, citokine te gene za steroid 21- hidroksilazu. Sa stajališta imunološke reakcije u transplantaciji najvažniji u sustavu podudarnosti tkiva su antigeni razreda I, i razreda II. U transplantacijskoj imunološkoj reakciji dolazi do prepoznavanja antigena HLA-darivatelja nakon njihove migracije iz transplantiranog organa u regionalne limfne čvorove ili posredno nakon njihove „prerade“ antigen predočim stanicama primatelja. U oba slučaja nastaju aktivirani limfociti T koji sele u transplantirani bubreg i uzrokuju njegovo oštećenje. Imunogenetički testovi koji se izvode prije transplantacije koji omogućuju optimalan izbor primatelja su: tipizacija alela HLA primatelja, tipizacija alela HLA darivatelja, određivanje broja i vrste antigena HLA u serumu primatelja te test križne reakcije između primatelja i darivatelja. Standardna metoda za određivanje protutijela HLA je test mikrolimfotoksičnosti ovisan o komplementu (CDC). Kako se u testu koriste limfociti HLA tipiziranih dobrovoljnih darivatelja krvi, protutijela određena ovim načinom nazivaju se „panel-reaktivnim protutijelima“ (eng. panel reactive antibodies-PRA), a sam test probir seruma. Preciznije određivanje specifičnosti protutijela HLA moguće je metodom mikrokuglica obloženih antigenima HLA (Luminex metoda) (14). Bolesnici kojima postotak imuniziranosti (vPRA) iznosi 0 smatraju se neimuniziranima, dok su bolesnici s postotkom većim od 0 (0-100%) imunizirani (15). Visoki postotak imuniziranosti dovodi do duljeg vremena čekanja na listi, komplikacija nakon transfuzija krvnih pripravaka, neželjenih učinaka imunosupresivne terapije i odbacivanja presatka. Najčešći uzroci imuniziranosti bolesnika su prijašnje transplantacije, trudnoća, transfuzije krvnih pripravaka prije transplantacije bubrega. Istraživanja pokazuju da 25% primatelja bubrega razvija donor specifična protutijela (DSA) u razdoblju od 10 nakon transplantacije bubrega (16). Pred samu transplantaciju izvodi se test križne reakcije (eng. crossmatch). Dokazuje se postojanje

citotoksičnih IgG protutijela u serumu primatelja stvorena protiv antigena HLA darivatelja. Pozitivan test križne reakcije je apsolutna kontraindikacija za transplantaciju bubrega (17).

## **1.6. Imunosupresivna terapija**

### **1.6.1. Indukcijska terapija**

Indukcijska terapija primjenjuje se prije, za vrijeme ili nakon transplantacije bubrega (18). Uloga indukcijske imunosupresivne terapije je smanjivanje rizika od akutnog odbacivanja presatka, manja doza terapije održavanja i poboljšanje ishoda transplantacije visokorizičnih primatelja bubrega (19). Anti-limfocitni globulin (ALG), anti T-limfocitni globulin (ATG), timoglobulin (TG), anti-timocitni globulin dobiven imunizacijom zečeva i limfoglobulin (LG) dobiven imunizacijom konja su poliklonska anti-limfocitna protutijela. Mehanizam djelovanja je citotoksičnost protiv velikog broja površinskih antigena limfocita T, limfocita B, adhezijskih molekula i kemokinskih receptora, te dolazi do pražnjenja limfocita iz periferne krvi. Poliklonska protutijela mogu izazvati smanjeni broj leukocita i trombocita u krvi, primarnu infekciju ili reaktivaciju CMV infekcije (20). OKT3 ili muronomab-CD3 je monoklonsko anti-limfocitno protutijelo. To je deplecijsko i modulirajuće protutijelo na CD3 kompleks limfocita T. Štetni učinci kod primjene OKT3 posljedica su oslobađanja citokina i aktivacije komplementa. Uključuju nekardiogeni plućni edem, prolazno pogoršanje funkcije presatka, poremećaj koagulacije s trombozom presatka i trombotička mikroangiopatija te pojava limfona. Humanizirana anti-CD25 monoklonska protutijela (baziliksimumab) kimeričko je protutijelo sastavljeno od 75% ljudskog i 25% mišjeg podrijetla. Veže se za  $\alpha$  lanac interleukina-2 (CD25). Vezivanje baziliksimumaba zaustavlja odgovor posredovan interleukinom-2 (IL-2) što pojačava učinak inhibitora kalcineurina koji smanjuju proizvodnju IL-2. U kombinaciji s inhibitorima kalcineurina i kortikosteroidima smanjuju učestalost akutnih epizoda odbacivanja presatka (21). Rituksimumab je anti-CD20 monoklonsko protutijelo. Veže se na CD20 antigen te utječe na limfocite B aktivacijom komplementa, prepoznavanje makrofaga, interakcijom prirodnih stanica ubojica. Rituksimumab se najčešće primjenjuje kod transplantacije ABO nepodudarnih krvnih grupa, deenzibilizacije visoko imuniziranih primatelja, te uklanjanja protutijela nakon transplantacije (22). Intravenski imunoglobulini (IVIG) su protutijela dobivena skupljanjem plazme dobrovoljnih darivatelja krvi. Imaju imunomodulacijsko djelovanje inhibirajući anti-HLA protutijela te uzrokuju dugotrajno potiskivanje i odstranjenje anti-HLA reaktivnih



limfocita T i B. Najčešće se primjenjuju u kombinaciji s plazmaferezom kod visoko imuniziranih bolesnika koji čekaju transplantaciju bubrega umrlog darivatelja, a također se primjenjuje kod transplantacije bubrega živog darivatelja kada postoji ABO nepodudarnost. IVIG se koriste u kombinaciji s drugim immunosupresivnim lijekovima za liječenje odbacivanja posredovanog protutijelima, a koristi se i za liječenje određenih virusnih bolesti nakon transplantacije (21).

## 1.6.2. Terapija održavanja

Terapija održavanja koristi se za sprečavanje akutnog odbacivanja te omogućuje preživljenje presatka bubrega i bolesnika. Uobičajeno se koriste kombinacije dva ili tri immunosupresivna lijeka s različitim mehanizmima djelovanja usmjerenih na različite imunološke odgovore. Protokol terapije održavanja razlikuje se ovisno o transplantacijskom centru, imunološkim riziku bolesnika i osjetljivosti bolesnika na štetne učinke lijekova. Inhibitori kalcineurina (CNI) lijekovi su koji se koriste za održavanje supresije imunološkog sustava bolesnika nakon transplantacije solidnih organa (23). Ciklosporin je ciklički polipeptid gljivičnog podrijetla koji se sastoji od jedanaest aminokiselina, a takrolimus je makrolidna antibiotska tvar izolirana iz *Streptomyces tsukubaensis*. Ovi lijekovi inhibiraju kalcineurinski put prijenosa signala u stanici, što smanjuje aktivnost limfocita i proizvodnju citokina. Radi adekvatnog doziranja potrebno je određivanje koncentracije razine inhibitora kalcineurina u punoj krvi. Određuje se najniža koncentracija 12 sati nakon uzimanja zadnje doze lijeka ili 24h nakon uzimanja lijeka formulacije s produženim djelovanjem. Štetni učinci inhibitora kalcineurina su: oštećenje bubrega, trombotička mikroangiopatija, povišena razina kalija u krvi, povišena razina masnoća u krvi, poremećena tolerancija glukoze, šećerna bolest, oštećenje živčanog sustava, bolesti i poremećaji probavnog sustava (proljevi, povraćanje, žučni kamenci), kozmetičke promjene (pojačana dlakavost ili gubitak kose, hiperplazija gingiva, ginekomastija), infekcije i nastanak zloćudnih bolesti (21). Antiproliferativni lijek mikofenolat-mofetil (MMF) je reverzibilni inhibitor enzima inozin monofosfat dehidrogenaze i selektivnog antimetabolita. Blokira umnožavanje T i B stanica, potiskuje stvaranje protutijela i stvaranje citotoksičnih T stanica (20). Štetni učinci primjene mikofenolata uključuje najčešće poremećaje probavnog sustava (proljevi, povraćanje, mučnina, bolovi u trbuhu), smanjivanje roja leukocita u krvi, nastanak zloćudnih bolesti, infekcije. Istraživanja pokazuju veću incidenciju citomegalovirusne (CMV) infekcije u bolesnika koji su primili doze MMF-a 3g/dan (24). Azatioprin inhibira sintezu

purina koji oslobađa 6-markaptopurin koji je ugrađen u sintezu DNK, zaustavlja replikaciju i rezultira smanjenim umnožavanjem T stanica. Glavni štetni učinci su smanjenje broja leukocita i trombocita u krvi, poremećaji probavnog sustava (mučnina, proljev, povraćanje), oštećenje jetre i povećana učestalost zloćudnih bolesti. Sirolimus inhibira cilj rapamicina (mTOR) u sisavaca, što dovodi do smanjenja umnožavanja T stanica, smanjenog stvaranja imunoglobulina u B stanicama, stanične citotoksičnosti ovisne o protutijelima. Everolimus iz skupine mTOR inhibitora poboljšane je bioraspoloživosti. mTOR inhibitori imaju protu- tumorska svojstva pa je lijek izbora u liječenju transplantiranih bolesnika kod nastanka zloćudnih tumora. Štetni učinci mTOR inhibitora su: usporeno cijeljenje rana, povišena razina masnoća u krvi, smanjena razina leukocita i trombocita u krvi, povišeni rizik od infekcija, reakcija preosjetljivosti te po život opasan pneumonitis. Kortikosteroidi imaju protu-upalno i imunosupresivno djelovanje. Blokiraju genski izražaj za citokine i citokinske receptore. Dugotrajna primjena kortikosteroida povezana je s štetnim učincima koji uključuju oportunističke infekcije, promjene raspoloženja, Cushingov sindrom, povišeni krvni tlak, osteoporoza, povišena razina šećera u krvi, oštećenja srčano-žilnog sustava (25). Kao terapija održavanja nakon transplantacije bubrega najčešće se koristi trojna imunosupresivna terapija koja uključuje inhibitore kalcineurina (takrolimus ili ciklosporin), antiproliferativne lijekove (MMF ili MPA) i kortikosteride (26).

## **1.7. Komplikacije nakon transplantacije bubrega**

Iako jednogodišnje preživljenje bolesnika nakon transplantacije bubrega iznosi preko 90%, komplikacije kao što su infekcije, akutna odbacivanja i kronično bubrežno zatajenje često dovode do loših ishoda i hospitalizacije bolesnika. Bolesnici koji su nakon transplantacije bubrega neplanirano hospitalizirani imaju 50% veću smrtnost nego bolesnici bez neplaniranih hospitalizacije. Hospitalizacija nakon transplantacije bubrega ima negativni utjecaj na bolesnikovo fizičko i psihičko blagostanje, a negativni utjecaj je i na zdravstveni sustav jer se povisuju troškovi liječenja (27). U ranom razdoblju nakon transplantacije bubrega bolesnici su pod povećanim rizikom od potencijalno ozbiljnih zdravstvenih i kirurških komplikacija koje nerijetko zahtijevaju hospitalizaciju bolesnika (28).

### 1.7.1. Kirurške komplikacije

Unatoč značajnom napretku transplantacijske kirurgije kirurške komplikacije nakon transplantacije predstavljaju značajan uzrok pobola i smrtnosti transplantiranih bolesnika. Najčešće kirurške komplikacije nakon transplantacije bubrega su tromboza i stenoza bubrežne arterije te tromboza bubrežne vene presatka bubrega. Tromboza bubrežne arterije javlja se nedugo nakon transplantacije i ozbiljna je komplikacija koja najčešće završava gubitkom presatka bubrega. Stenoza bubrežne arterije je najčešća vaskularna komplikacija s incidencijom između 19% i 23% svih transplantiranih bolesnika. Pojavljuje se između tri mjeseca i tri godine nakon transplantacije bubrega. Povezana je s mehaničkim oštećenjem renalne arterije primatelja ili darivatelja bubrega. Tromboza bubrežne vene javlja se obično prvih sedam dana nakon transplantacije a rizični čimbenici za nastanak tromboze bubrežne arterije su: kirurške pogreške za vrijeme transplantacije, duboka femoralna tromboza, pritiskanje hematoma na krvnu žilu te limokela (29). Od uroloških komplikacija nakon transplantacije bubrega javlja se stenoza mokraćovoda, koja se očituje hidronefrozom. Ishemija je možda najpoznatiji uzrok stenozе mokraćovoda. Stenoza mokraćovoda koja se javlja u kasnijem razdoblju nakon transplantacije najčešće je posljedica ponavljanih infekcija mokraćnog sustava, epizoda odbacivanja presatka ili BK virusa. Jedina je urološka komplikacija koja ima snažnu negativnu povezanost s dugotrajnim preživljenjem presatka bubrega. Urinarne fistule javljaju se u prvom mjesecu nakon transplantacije i često zahtijevaju ponovni operativni zahvat. Većinom su posljedica ishemijske nekroze mokraćovoda koja uzrokuje loše anastomotsko zacjeljivanje. Vezikouretralni refluks je uobičajen nalaz nakon transplantacije bubrega, a simptomatski refluks javlja se u manje od 1% do 3% transplantiranih bolesnika. Bubrežni kamenci rijetka su komplikacija s incidencijom manjom od 1%. Limfokela može biti značajna komplikacija koja može ugroziti i smanjiti funkciju presatka bubrega, te može izazvati duboku vensku trombozu. Očituje se curenjem rane ili produljenim curenjem drenažnog sadržaja. Simptomatske limfokele najčešće se liječe perkutanom ubrizgavanjem sklerozirajućih sredstava ili fibrinskog ljepila koje ima visoku stopu uspjeha (30).

## 1.7.2. Infekcije

Oportunističke infekcije obično se javljaju tijekom prvih šest mjeseci nakon transplantacije bubrega. Citomegalovirus (CMV) infekcija je jedna od najčešćih virusnih infekcija koje se javljaju nakon transplantacije bubrega. Povezuje se s akutnim i kroničnim odbacivanjem i kraćim vremenom preživljenja bolesnika i presatka. Rizikni čimbenik za CMV infekciju je serološka nepodudarnost između primatelja i darivatelja bubrega (primatelj je CMV IgG negativan, a darivatelj je CMV IgG pozitivan). CMV infekcija se očituje povišenom tjelesnom temperaturom  $\geq 38$  °C, općim lošim stanjem, smanjenim brojem leukocita i trombocita u perifernoj krvi. Kod prodora CMV virusa u organ, javljaju se simptomi vezani uz zahvaćeni organ (hepatitis, kolitis, pankreatitis, pneumonitis). Zbog mogućeg aktiviranja CMV virusa nakon transplantacije bubrega provodi se profilaksa antivirusnim lijekovima (vanganciklovir) odmah nakon transplantacije, te u trajanju od tri do šest mjeseci (30). Epstein-Barr virus (EBV) je herpes virus sa seroprevalencijom većom od 90% u odraslih. Klinička slika EBV infekcije u transplantiranih bolesnika kreće se od asimptomatske do komplicirane mononukleoze, hepatitisa, pneumonitisa, pankreatitisa, postransplantacijskog limoproliferativnog sindroma (PTLD). BK virus (BKV) je član porodice *Polyomaviridae*. BKV infekcija nakon transplantacije bubrega može izazvati tubulointersticijski nefritis, strikturu mokraćovoda, BKV povezanu nefropatiju (BKVAN) i prijevremeno propadanje presatka bubrega. Nakon primarne infekcije BKV ostaje latentan u epitelnim stanicama tubula. Po provedenim istraživanjima incidencija BK virurije je 27%-73%, BK viremije 8%-15%, a BKVAN 1%-7%. Učestalost BKVAN najviša je nakon tri do šest mjeseci nakon transplantacije bubrega. Osim utvrđivanja prisutnosti BKV DNA u krvi i mokraći bolesnika, zlatni standard za postavljanje dijagnoze BKVAN je patohistološka analiza tkiva bubrega (32). Hepatitis B virus (HBV) može se reaktivirati u 2%-10% bolesnika nakon transplantacije. U meta analizi koju su proveli Fabrizi i suradnici, HBsAg pozitivna serologija bila je nezavisni faktor rizikni faktor za gubitak presatka i smrt bolesnika nakon transplantacije bubrega (33). Hepatitis C virus (HCV) u bolesnika s transplantiranim bubregom nepovoljno utječe na preživljenje bolesnika i povećava rizik od komplikacija bez obzira na vrijeme infekcije virusom (prije ili poslije transplantacije) (34). Transplantacija bubrega u bolesnika zaraženih virusom humane imunodeficijencije (HIV) omogućuje bolju kvalitetu života u odnosu na dijalizu. Bolesnici s HIV-om koji imaju potisnuto virusno opterećenje i visoki broj CD4 stanica mogući su primatelji bubrega jer nemaju oportunističke infekcije i zloćudne bolesti. Istraživanje provedeno u Sjedinjenim Američkim

Državama pokazalo je slične stope preživljenja primatelja i presatka bubrega sa ili bez HIV infekcije (32).

Bakterijske infekcije nakon transplantacije bubrega mogu biti posljedica kirurških komplikacija, nozokomijalnih infekcija, imunosupresivne terapije ili infekcija darivatelja bubrega. Oko 47% bolesnika s transplantiranim bubregom razvije bakterijsku infekciju. Većina tih infekcija su infekcije mokraćnog sustava. *Enterococci*, *staphylococci*, gram-negativni mikroorganizmi i *Pseudomonas aeruginosa* su najčešće izolirane bakterije. Čimbenici rizika koji utječu na nastanak infekcija mokraćnog sustava su: ženski spol, transplantacija bubrega umrlog darivatelja, produljeno vrijeme kateterizacije nakon transplantacije, dugo vrijeme provedeno na dijalizi, dvostruka J proteza mokraćovoda. Uzročnici bakterijske upale pluća, infekcija kirurških rana, bakterijemije i seapse su gram-negativni i gram-pozitivni mikroorganizmi, uključujući meticilin-rezistentan *Staphylococcus aureus* (MRSA) i vankomicin-rezistentan *enterococci* (VRE). Infekcija kirurške rane javlja se uglavnom unutar prva četiri tjedna nakon transplantacije. Izvor bakterijemije i seapse najčešće je mokraćni sustav, zatim pluća i kirurška rana (33). *Pneumocystis jiroveci* (ranije poznata kao *P. carinii*) bila je uzrok teške infekcije dišnog sustava u prvih tri do šest mjeseci nakon transplantacije bubrega. Danas, zbog profilakse koja se primjenjuje do dvanaest mjeseci nakon transplantacije, infekcija je rijetka. Uzroci gljivičnih infekcija nakon transplantacije bubrega su uglavnom *Candida*, *Aspergillus* i *Cryptococcus*, a mjesta infekcije kod transplantiranih bolesnika su usna šupljina i ždrijelo, pluća i mokraćni sustav. Češće se javljaju kod bolesnika s šećernom bolešću, starije životne dobi, bolesnika s epizodama odbacivanja i koji su na visokim dozama kortikosteroida (34).

### **1.7.3. Metabolički poremećaji nakon transplantacije bubrega**

Metabolički poremećaji su česti nakon transplantacije bubrega i mogu utjecati na ishod transplantacije. Oko 60% bolesnika bez šećerne bolesti prije transplantacije imaju poremećenu toleranciju glukoze neposredno nakon transplantacije bubrega. Procjenjuje se da će 7%-30% bolesnika razviti post-transplantacijsku šećernu bolest nakon transplantacije bubrega. Povišena razina šećera u krvi u ranom post-transplantacijskom razdoblju povećava rizik od odbacivanja i infekcija. Imunosupresivni lijekovi kao što su inhibitori kalcineurina (takrolimus) i kortikosteroidi povećavaju rizik od nastanka post-transplantacijske šećerne bolesti (35).

Povišeni krvni tlak javlja se u oko 60%-80% transplantiranih bolesnika i povezan je s primjenom kortikosteroida, inhibitora kalcineurina, poremećenom funkcijom presatka bubrega, povećanom tjelesnom težinom te rjeđe stenozom renalne arterije presatka bubrega. Povišeni krvni tlak nakon transplantacije povećava rizik od srčanožilnih bolesti te smanjuje preživljenje presatka. Poremećaj metabolizma masti javlja se u 60% bolesnika nakon transplantacije, uglavnom zbog primjene kortikosterida i inhibitora kalcineurina (ciklosporin) te sirolimusa i predstavlja rizik za srčanožilne bolesti (36). Sekundarni hiperparatireoidizam javlja se u većine bolesnika s KBB, a u 66% bolesnika i nakon transplantacije bubrega unatoč smanjenju razine paratiroidnog hormona (PTH). Održavanje PTH vrijednosti u granicama referentnih vrijednosti važno je zbog rizika nastanka osteoporoze (35).

#### **1.7.4. Zloćudne bolesti nakon transplantacije bubrega**

Nakon srčanožilnih bolesti, zloćudne bolesti drugi su vodeći uzrok smrti među transplantiranim bolesnicima. Kumulativna učestalost zloćudnih tumora solidnih organa kreće se između 10%-15%, oko 15 godina nakon transplantacije bubrega. Za tumore kože incidencija doseže > 60%. Ukupni rizik od nastanka zloćudnih tumora transplantiranih bolesnika premašuje rizik opće populacije za otprilike dva do tri puta. Kada se tumor jednom razvije, rizik od smrti je velik. Podaci dobiveni promatranjem u većini zapadnih zemalja pokazali su da su standardni omjeri smrtnosti za sve vrste zloćudnih tumora najmanje 1,8-1,9 puta veći u usporedbi s općom populacijom. Tumori kože su najčešća vrsta tumora kod transplantiranih bolesnika. Uključuju tumor pločastih stanica kože, bazalnih stanica, Kaposijev sarkom i melanom te tumori keratinocita koji čine 90%-95% tumora kože. Zloćudni tumori bubrežnih stanica također su česti nakon transplantacije bubrega. Transplantirani bolesnici imaju do sedam puta veći rizik od tumora bubrežnih stanica od opće populacije. 90% tumora bubrežnih stanica javlja se u nativnim bubrežima. Poslijetransplantacijska limfoproliferativna bolest (PTLD) je B- stanični limfom i povezuje se s EBV infekcijom, a javlja se češće nakon primjene anti-limfocitnih protutijela, ALG, OKT3 i alemtuzumaba. Obično zahvaća limfne čvorove, a može imati i akutnu reakciju odbacivanja presatka (37). Rizični čimbenici za razvoj zloćudnih bolesti nakon transplantacije bubrega su: starija životna dob, muški spol, dugotrajno izlaganje suncu, vrijeme provedeno na dijalizi prije transplantacije, primjena imunosupresivne terapije, virusne infekcije (EBV, HBV, HCV) (38).

### **1.7.5. Odbacivanje presatka bubrega**

Odbacivanje presatka bubrega je upala sa specifičnim patološkim promjenama u presatku bubrega zbog imunološkog sustava primatelja, čije T stanice prepoznaju antigen u presatku. Ovisno o histopatologiji i imunološkim karakteristikama postoji nekoliko vrsta odbacivanja presatka. Hiperakutno odbacivanje koje se događa nekoliko minuta nakon transplantacije, a povezano je s prethodno stvorenim protutijelima i ABO nepodudarnošću, te je u današnje vrijeme rijetko. Akutno odbacivanje obično se javlja u roku od nekoliko dana od nekoliko tjedana nakon transplantacije i dijeli se na akutno odbacivanje posredovano protutijelima i akutno odbacivanje posredovano T stanicama. Moguća je i kombinacija akutnog odbacivanja koje se nadovezuje na kronično odbacivanje. Na povećani rizik od odbacivanja mogu utjecati prethodna senzibilizacija, transplantacija bubrega preminulog darivatelja, produljeno vrijeme hladne ishemije, HLA neusklađenost, ABO nepodudarnost, dob primatelja (mlađi primatelji imaju više epizoda odbacivanja od starijih), nepridržavanje propisane terapije, neadekvatna imunosupresija. Odbacivanja posredovana T-stanicama imaju bolje preživljenje presatka bubrega, a akutna odbacivanja koja su se dogodila nakon tri mjeseca od transplantacije bubrega, odbacivanja koja ne reagiraju na terapiju povezana su s lošim preživljenjem presatka bubrega. Pojava donor specifičnih protutijela (DSA) u bilo kojem trenutku nakon transplantacije povezana je s 5% lošim ishodom transplantacije u usporedbi s primateljima bez DSA. Za dijagnozu odbacivanja bubrega ključna je patohistološka analiza tkiva bubrega (39).

## **2. HIPOTEZA**

U prvoj godini nakon transplantacije bubrega hospitalizacije su česte, a najčešći uzrok hospitalizacija su infekcije.

## **3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

Ciljevi ovog istraživanja su utvrditi koja vrsta infekcije je najčešći uzrok hospitalizacije u prvoj godini nakon transplantacije bubrega te utvrditi postojanje rizičnih čimbenika koji utječu na učestalost infekcija i hospitalizacija u prvoj godini nakon transplantacije bubrega.

## **4. ISPITANICI I METODE**

### **4.1. ISPITANICI**

Istraživanje je provedeno u Zavodu za nefrologiju Kliničke bolnice Merkur na uzorku od 107 ispitanika. U istraživanje su uključeni pacijenti Centra za transplantaciju Merkur koji su podvrgnuti transplantaciji bubrega u periodu od 01.01.2015. do 31.12. 2019. godine. Uključni kriteriji za istraživanje bili su: dob  $\geq 18$  godina, transplantacija bubrega, jedna ili više hospitalizacija unutar godine dana od transplantacije bubrega, bez hospitalizacije u drugim zdravstvenim ustanovama unutar godinu dana od transplantacije bubrega. U istraživanje nisu uključeni bolesnici s multi-organskim transplantacijama te bolesnici koji su umrli u periodu do godine dana nakon transplantacije bubrega.



## **4.2. METODE**

Provedena je retrospektivna analiza medicinske dokumentacije i podataka Bolničkog informacijskog sustava za 107 ispitanika s transplantiranim bubregom. Podaci Bolničkog informacijskog sustava koji su korišteni kao varijable u istraživanju bili su: dob, spol, vrsta operativnog zahvata (umrli darivatelj, živi darivatelj), vrsta dijalize prije transplantacije (hemodijaliza, peritonejska dijaliza), vrijeme provedeno na dijalizi prije transplantacije, primarna bolest bubrega, diureza prije transplantacije (mokri, ne mokri), vrsta indukcijske terapije, kortikosteroidi u terapiji održavanja, odgođena funkcija presatka, broj hospitalizacija unutar godine dana od transplantacije bubrega, epizode odbacivanja nakon transplantacije. Uzroci hospitalizacije utvrđeni su na temelju medicinskih dijagnoza u otpusnim pismima ispitanika.

## **5. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA**

Statistička obrada podataka provedena je korištenjem statističkog programa SPSS V28. Deskriptivna statistika provedena je na svim ispitivanim varijablama i podaci su prikazani kao frekvencije, postoci i srednje vrijednosti. Za procjenu razlike pojedinih ispitivanih varijabli korišten je Hi kvadrat test. Kako bi se pronašli potencijalni rizični faktori korištena je binarna logistička regresijska analiza. Razina značajnosti postavljena je na  $p < 0,05$ .

## 6. REZULTATI

Od ukupno 270 bolesnika transplantiranih u razdoblju od 01.01.2015. do 31.12.2019. godine u Centru za transplantaciju Merkur, 107 bolesnika zadovoljilo je kriterije za istraživanje. Od 107 ispitanika, 69 (64,5%) je bilo muških ispitanika, a 38 (35,5%) ženskih ispitanika. Prosječna vrijednost za dob ispitanika bila je 53 godine. Hemodijalizu kao vrstu nadomjesnog bubrežnog liječenja prije transplantacije bubrega koristilo je 83 (77,6%) ispitanika, peritonejsku dijalizu 21 (19,6%) ispitanika, a bez nadomjesnog bubrežnog liječenja (pre-emptivno) bilo je 3 (2,8%) ispitanika. Prosječna vrijednost vremena provedenog na dijalizi prije transplantacije bubrega bila je 3 godine. Primarna bolest bubrega u 24 (22,4%) ispitanika bila je arterijska hipertenzija, 20 (18,7%) ispitanika šećerna bolest, 27 (25,2%) ispitanika glomerulonefritis, 14 (13,1%) ispitanika plicistična bolest bubrega, a ostalo (nepoznata bubrežna bolest, trauma, opstrukcije itd.) 22 (20,6%) ispitanika. U 103 (96,3%) ispitanika provedena je transplantacija bubrega umrlog darivatelja, a u 4 (3,7%) ispitanika transplantacija sa živog darivatelja. Standardnu indukcijsku terapiju anti-CD25 monoklonsko protutijelo (baziliksimumab) primilo je 98 (91,6%) ispitanika, a anti-CD20 monoklonsko protutijelo (rituksimumab) primilo je 9 (8,4%) ispitanika. Kortikosteroide kao dio trojne imunosupresivne terapije održavanja koristilo je 87 (81,3%) ispitanika, a bez kortikosteroida u terapiji održavanja bilo je 20 (18,7%) ispitanika. Odgođena funkcija presatka zabilježena je u 50 (46,2%) ispitanika, a 57 (53,3%) ispitanika imalo je uspostavljenu zadovoljavajuću funkciju presatka nakon transplantacije. 85 (79,4%) ispitanika imalo je očuvani diurezu prije transplantacije bubrega, a 22 (20,6%) ispitanika bilo je anurično (Tablica 1).

Tablica 1. Osnovna obilježja ispitanika

| <b>Ispitivane varijable</b>  | <b>Broj ispitanika<br/>N= 107</b> | <b>%</b> | <b>95% CI</b> |
|--|-----------------------------------|----------|---------------|
| <b>Spol</b>  |                                   |          |               |
| M  | 69                                | (64,5%)  |               |
| Ž  | 38                                | (35,5%)  |               |
| Dob(srednja vrijednost)  | 107                               | 53       | 50,77-55,68   |
| <b>Primarna bolest bubrega</b>                                     | 24                                | (22,4%)  |               |
| Arterijska hipertenzija  | 20                                | (18,7%)  |               |
| Šećerna bolest   | 27                                | (25,2%)  |               |
| Glomerulonefritisi   | 14                                | (13,1%)  |               |
| Policistična bolest bubrega  | 22                                | (20,6%)  |               |
| Ostalo   |                                   |          |               |
| <b>Vrsta nadomjesnog bubrežnog liječenja prije transplantacije</b> |                                   |          |               |
| Hemodijaliza   | 83                                | (77,6%)  |               |
| Peritonejska dijaliza  | 21                                | (19,6%)  |               |
| Pre-emptivno   | 3                                 | (2,8%)   |               |
| Vrijeme provedeno na dijalizi (godine, srednja vrijednost)         | 104                               | 3        | 2,58-3,98     |
| <b>Indukcija</b>   |                                   |          |               |
| anti-CD25 monoklonsko protutijelo (baziliksimumab)                 | 98                                | (91,6%)  |               |
| anti-CD20 monoklonsko protutijelo (rituksimumab)                   | 9                                 | (8,4%)   |               |
| <b>Kortikosteroidi u terapiji održavanja</b>                       |                                   |          |               |
| Da   | 87                                | (81,3%)  |               |
| Ne   | 20                                | (18,7%)  |               |
| <b>Odgodena funkcija presatka bubrega</b>                          |                                   |          |               |
| Da   | 50                                | (46,7%)  |               |
| Ne   | 57                                | (53,3%)  |               |
| <b>Vrsta transplantacije</b>                                       |                                   |          |               |
| Umrli darivatelj   | 103                               | (96,3%)  |               |
| Živi darivatelj  | 4                                 | (3,7%)   |               |
| <b>Ostatna diureza prije transplantacije</b>                       |                                   |          |               |
| Mokri  | 85                                | (79,4%)  |               |
| Ne mokri   | 22                                | (20,6%)  |               |

Uzroci hospitalizacije u prvoj godini nakon transplantacije bubrega u 68 (63,6%) ispitanika bile su infekcije, od kojih su u 34 (31,8%) ispitanika bile infekcije mokraćnog sustava, u 14 (13,1 %) ispitanika infekcije dišnog sustava, u 7 (6,5%) ispitanika infekcije probavnog sustava, a u 5 (4,7%) ispitanika virusne infekcije. Febrilna neutropenija kao uzrok hospitalizacije bila je u 21 (19,6%) ispitanika. 23 (21,5%) ispitanika bilo je hospitalizirano zbog odbacivanja presatka bubrega. Kirurške komplikacije kao uzrok hospitalizacije zabilježene su kod 21 (19,6%) ispitanika. Kardiološke komplikacije bile su uzrok hospitalizacije u 7 (6,5%) ispitanika, a vaskularne komplikacije u 8 (7,4%) ispitanika. Ostali uzroci hospitalizacije u koje smo ubrojili metaboličke poremećaje, dijagnostiku, pogoršanje funkcije presatka, zabilježeni su kod 21 (19,6%) ispitanika (Tablica 2).

Tablica 2. Uzroci hospitalizacije u prvoj godini nakon transplantacije bubrega

| <b>Uzroci hospitalizacije</b> | <b>N=107</b> | <b>(%)</b> |
|-------------------------------|--------------|------------|
| Infekcije                     | 68           | (63,6%)    |
| Infekcije mokraćnog sustava   | 34           | (31,8%)    |
| Infekcije dišnog sustava      | 14           | (13,1%)    |
| Infekcije probavnog sustava   | 7            | (6,5%)     |
| Virusne infekcije             | 5            | (4,7%)     |
| Febrilna neutropenija         | 21           | (19,6%)    |
| Odbacivanje presatka          | 23           | (21,5%)    |
| Kirurške komplikacije         | 21           | (19,6%)    |
| Kardiološke komplikacije      | 7            | (6,5%)     |
| Vaskularne komplikacije       | 8            | (7,4%)     |
| Ostalo                        | 21           | (19,6%)    |

U prvoj godini nakon transplantacije bubrega jednu hospitalizaciju imalo je 52 (48,5%) ispitanika, dvije 27 (25,2%) ispitanika, tri 16 (14,9%), a četiri i više hospitalizacija zabilježeno je u 12 (11,1%) ispitanika. Zbog infekcije jedna hospitalizacija zabilježena je kod 40 (37,4%) ispitanika, dvije hospitalizacije imalo je 19 (17,7%) ispitanika. Tri hospitalizacije godini dana nakon transplantacije imalo je 5 (4,7%) ispitanika , a 6 (5,6%) ispitanika bilo je hospitalizirano četiri i više puta u prvoj godini nakon transplantacije bubrega. Infekcije mokraćnog sustava bile su uzrok jedne hospitalizacije u 19 (17,8%) ispitanika, dvije hospitalizacije u 13 (12,2%)

ispitanika. Četiri i više hospitalizacija zbog infekcija mokraćnog sustava zabilježeno je u 2 (1,8%) ispitanika. Ostali uzroci u koje smo uključili kardiološke, vaskularne, kirurške komplikacije te metaboličke poremećaje, dijagnostičke postupke i pogoršanje funkcije presatka bili su uzrokom jedne hospitalizacije kod 4 (0,2%) ispitanika, dvije hospitalizacije kod 13 (12,2%) ispitanika. Tri hospitalizacije u godini dana zbog ostalih uzroka imalo je 6 (5,6%) ispitanika, a četiri i više 1 (0,9%) ispitanik (Tablica 3).

Tablica 3. Broj hospitalizacija u prvoj godini nakon transplantacije bubrega

| <b>Broj hospitalizacija</b> | <b>Ukupno<br/>N=107</b> | <b>Infekcija<br/>N=107</b> | <b>Infekcija<br/>mokraćnog<br/>sustava<br/>N=107</b> | <b>Ostalo<br/>N=107</b> |
|-----------------------------|-------------------------|----------------------------|--|-------------------------|
| <b>0</b>                    | -                       | 37 (34,6%)                 | 73 (68,2%)   | 44 (41,1%)              |
| <b>1</b>                    | 52 (48,5%)              | 40 (37,4%)                 | 19 (17,8%)   | 43 (40,2%)              |
| <b>2</b>                    | 27 (25,2%)              | 19 (17,7%)                 | 13 (12,2%)   | 13 (12,2%)              |
| <b>3</b>                    | 16 (14,9%)              | 5 (4,7%)                   | -  | 6 (5,6%)                |
| <b>4 i više</b>             | 12 (11,1%)              | 6 (5,6%)                   | 2 (1,8%)   | 1 (0,9%)                |

Logistička regresijska analiza (Tablica 4), potencijalnih rizičnih faktora za nastanak infekcije pokazala je da su epizode odbacivanja presatka bubrega (OR 10,806,  $P < 0,000$ ) povezane s rizikom od razvoja infekcija nakon transplantacije bubrega. Hemodijaliza prije transplantacije bubrega (OR 0,912,  $P > 0,941$ ) te peritonejska dijaliza (OR 1,000,  $P > 1,00$ ) nisu pokazale povezanost s nastankom infekcija nakon transplantacije bubrega.. Dob (OR 1,016,  $P < 0,384$ ), spol (OR 2,810,  $P < 0,060$ ), vrijeme provedeno na dijalizi (OR 0,969,  $P < 0,670$ ), primarna bolest bubrega (OR 1,300,  $P < 0,079$ ), vrsta indukcijske terapije (anti-CD25 monoklonsko protutijelo,

baziliksimumab i anti -CD20 monoklonsko protutijelo, rituksimumab) (OR 1,161, P< 0,839), kortikosteroidi (OR 0,542, P>0,303), odgođena funkcija presatka (OR 0,684, P> 0,712), vrsta transplantacije (OR 2,047, P>0,544) te diureza prije transplantacije bubrega (OR 0,621, P< 0,327) nisu povezani s nastankom infekcija u prvoj godini nakon transplantacije bubrega.

Tablica 4. Logistička regresijska analiza rizičnih čimbenika za nastanak infekcije

| Varijabla                  | B     | S.E.  | Wald      | Sig. | Exp(B) |
|----------------------------|-------|-------|-----------|------|--------|
| dob                        | ,016  | ,018  | ,759      | ,384 | 1,016  |
| spol                       | 1,033 | ,549  | 3,537     | ,060 | 2,810  |
| hemodijaliza               | -,092 | 1,247 | ,005      | ,941 | ,912   |
| peritonejska dijaliza      | ,000  | 1,309 | 1,438e-28 | 1,00 | 1,000  |
| vrijeme dijalize           | -,032 | ,075  | ,181      | ,670 | ,969   |
| kortikosteroidi            | -,613 | ,595  | 1,062     | ,303 | ,542   |
| odgođena funkcija presatka | -,159 | ,430  | ,136      | ,712 | ,684   |
| odbacivanje                | 2,380 | ,622  | 14,659    | ,000 | 10,806 |
| primarna bolest bubrega    | ,262  | ,149  | 3,085     | ,079 | 1,300  |
| vrsta transplantacije      | ,717  | 1,180 | ,369      | ,544 | 2,047  |
| indukcija                  | ,150  | ,738  | ,041      | ,839 | 1,161  |
| diureza                    | -,476 | ,485  | ,960      | ,327 | ,621   |

Analizom potencijalnih rizičnih faktora za nastanak infekcije mokraćnog sustava dokazano je da ženski spol (OR 3,600 95% CI 1,531 – 8,468, P< 0,003) te epizode odbacivanja presatka bubrega (OR 0,256 95% CI 0,070 – 0,933, P< 0,029) predstavljaju rizične faktore za nastanak infekcije mokraćnog sustava u prvoj godini nakon transplantacije bubrega. Analizom varijabli koje uključuju dob (OR 1,012, 95% CI -2,027-0,051, P< 0,537), vrijeme provedeno na dijalizi prije transplantacije bubrega (OR 0,925, 95% CI -0,307- 0,157, P<0,525), vrsta bubrežnog

nadomjesnog liječenja: hemodijaliza (OR 0,511, 95% CI -3,521- 2,178, P< 0,644), peritonejska dijaliza (OR 0,728, 95% CI -3,266 – 2,592, P< 0,831) nisu dokazane kao rizični čimbenici za nastanak infekcije mokraćnog sustava u prvoj godini nakon transplantacije bubrega. Također primarna bolest bubrega (OR 1,300, 95% CI -0,030-0,555, P< 0,079), vrsta indukcijske terapije (OR 0,589, 95% CI 0,116 – 2,999, P<0,520) kortikosteroidi (OR 0,813, CI -1,309-0,896, P> 0,713), odgođena funkcija presatka (OR 1,095, CI -0,788- 0,970, P> 0,839), vrsta transplantacije (OR 0,717, CI -2,650- 1,985, P> 0,779) te ostatna diureza (OR 1,633, 95% CI -0,691- 1,672, P< 0,416) ne predstavljaju rizične čimbenike za nastanak infekcije mokraćnog sustava u prvoj godini nakon transplantacije bubrega (Tablica 5).

Tablica 5. Analiza rizičnih čimbenika za nastanak infekcije mokraćnog sustava

| <b>Varijabla, N= 107</b>          | <b><math>\chi^2</math></b> | <b>sig.</b> | <b>OR</b> | <b>95% CI</b> |
|-----------------------------------|----------------------------|-------------|-----------|---------------|
| <b>spol</b>                       | 9,028                      | 0,003       | 3,600     | 1,531- 8,468  |
| <b>dob</b>                        | 0,012                      | 0,537       | 1,012     | -0,027- 0,051 |
| <b>vrijeme dijalize</b>           | -0,075                     | 0,525       | 0,925     | -0,307- 0,157 |
| <b>hemodijaliza</b>               | -0,672                     | 0,644       | 0,511     | -3,521- 2,178 |
| <b>peritonejska dijaliza</b>      | -0,317                     | 0,831       | 0,728     | -3,226- 2,592 |
| <b>primarna bolest bubrega</b>    | 0,262                      | 0,079       | 1,300     | -0,030- 0,555 |
| <b>indukcija</b>                  | 0,414                      | 0,520       | 0,589     | 0,116- 2,999  |
| <b>kortikosteroidi</b>            | -0,206                     | 0,713       | 0,813     | -1,309- 0,896 |
| <b>odgođena funkcija presatka</b> | 0,091                      | 0,839       | 1,095     | -0,788- 0,970 |
| <b>odbacivanje</b>                | 4,742                      | 0,029       | 0,256     | 0,070- 0,933  |
| <b>vrsta transplantacije</b>      | -0,303                     | 0,779       | 0,717     | -2,650-1,985  |
| <b>ostatna diureza</b>            | 0,491                      | 0,416       | 1,633     | -0,691- 1,672 |

## 7. RASPRAVA

U istraživanje je uvršteno 107 ispitanika s transplantiranim bubregom, od čega 69 ispitanika muškog spola i 38 ženskog spola. Prosječna dob ispitanika bila je 53 godine, a prosječno vrijeme provedeno na dijalizi prije transplantacije 3 godine. Transplantaciju bubrega od umrlog darivatelja imalo je 103 ispitanika, a 4 ispitanika transplantaciju od živog darivatelja. Moramo napomenuti da je razlog većeg udjela muških ispitanika u našem istraživanju zbog toga što je u razdoblju od 01.01.2015. do 31.12.2019. u transplantacijskom centru Merkur ukupno transplantirano 270 bolesnika od čega je 181 bolesnik bio muškog spola. Rezultati istraživanja su potvrdili našu hipotezu da su najčešći razlozi hospitalizacije u prvoj godini nakon transplantacije bubrega infekcije koje su utvrđene u 63,6% ispitanika iz naše skupine. Ti podaci su u skladu s rezultatima objavljenih istraživanja drugih autora gdje se incidencija infekcija kretala između 40% - 80% (40,41). U našoj skupini ispitanika od infekcija su najčešće bile infekcije mokraćnog sustava u 31,8% ispitanika, zatim infekcije dišnog sustava u 13,1% ispitanika, infekcije probavnog sustava u 6,5% ispitanika te virusne infekcije u 4,7% ispitanika. Infekcije mokraćnog sustava bile su najčešći razlog hospitalizacija i u drugim transplantacijskim centrima u svijetu s učestalošću u rasponu od 30% - 60%, dok su infekcije dišnog sustava bile na drugom mjestu, a infekcije probavnog sustava na trećem mjestu uzroka hospitalizacije, što se slaže s dobivenim rezultatima našeg istraživanja (42). Prema našim rezultatima 21,5% ispitanika zahtijevalo je hospitalizaciju zbog odbacivanja presatka bubrega. Nakon infekcija to je bio drugi najčešći uzrok hospitalizacije. Ovisno o vrsti odbacivanja određeni protokoli liječenja odbacivanja zahtijevaju liječenje bolesnika u bolničkim uvjetima što objašnjava dobivene rezultate. Kirurške komplikacije kao uzrok hospitalizacije bile su u 19,6% ispitanika. Prema podacima drugih objavljenih istraživanja, učestalost kirurških komplikacija kreće se od 1% do 25% (43). Naši rezultati pokazuju da je najmanje jednu hospitalizaciju bilo kojeg uzroka u prvoj godini nakon transplantacije bubrega imalo 48,5% ispitanika. Zbog infekcija jednom je hospitalizirano 37,4% ispitanika, od čega je 17,8% zbog infekcija mokraćnog sustava. Ostali razlozi hospitalizacije koji uključuju kirurške, vaskularne i kardiološke komplikacije, odbacivanja presatka, metaboličke poremećaje bili su uzrok hospitalizacija u 40,2% ispitanika.

Analiza potencijalnih rizičnih čimbenika za nastanak infekcija pokazala je da su epizode odbacivanja presatka bubrega povezane s rizikom od nastanka infekcija, kao i infekcija mokraćnog sustava, što je očekivano obzirom na visoke doze imunosupresivnih lijekova u liječenju odbacivanja. Dob ispitanika nije se pokazala kao rizičan čimbenik za razvoj infekcija,



kao ni infekcija mokraćnog sustava. Drugi autori spominju stariju životnu dob kao rizičan faktor za nastanak infekcija i hospitalizacija u prvoj godini nakon transplantacije bubrega (40,44). Prosječna dob naših ispitanika bila je 53 godine. Budući da se radi o malom uzorku ispitanika, potrebna je dodatna statistička obrada na većem uzorku da bi mogli procijeniti utjecaj dobi na rizik od nastanka infekcija. Ipak ne treba zanemariti dobivene rezultate našeg istraživanja obzirom na prosjek godina naših ispitanika. Ženski spol pokazao se statistički značajno povezan s rizikom od nastanka infekcija mokraćnog sustava, ali ne i infekcija općenito, što je za očekivati obzirom da je i u općoj populaciji ženski spol podložan infekcijama mokraćnog sustava. U usporedbi s drugim istraživanjima vrsta dijalize prije transplantacije bubrega, vrijeme provedeno na dijalizi prije transplantacije, odgođena funkcija presatka bubrega, primjena kortikosteroida, primarna bolest bubrega, vrsta transplantacije, vrsta indukcijske terapije te diureza prije transplantacije bubrega statistički nisu pokazali značajnu povezanost s rizikom od nastanka infekcija kao ni infekcija mokraćnog sustava. Uspoređujući rezultate našeg istraživanja i rezultate drugih autora dostupne literature uglavnom istraživanja zapadnih zemalja, važno je napomenuti razlike u transplantacijskim programima. Većina zapadnih zemalja ima bolje razvijen program transplantacije sa živog darivatelja te „altruističko donorstvo“ za razliku od transplantacijskog programa u Hrvatskoj gdje je više zastupljena transplantacija s umrlog darivatelja, a živi darivatelji su uglavnom srodni što umanjuje imunološki rizik (40,42,44). Vrsta transplantacije i vrsta indukcijske terapije u našem istraživanju nije se povezana s rizikom od nastanka infekcija, budući da je samo 3,7% ispitanika imalo transplantaciju sa živog darivatelja, a u indukcijskoj imunosupresivnoj terapiji u 91,6% ispitanika primijenjeno je anti- CD25 monoklonsko protutijelo (baziliksimumab) koji se koristi kao indukcijska terapija kod primatelja niskog imunološkog rizika. No ne smijemo zanemariti da je naše istraživanje provedeno na relativno malom uzorku ispitanika. Odgođena funkcija presatka bubrega i kortikosteroidi kao dio trojne imunosupresivne terapije održavanja nisu pokazali povezanost s rizikom od nastanka infekcija. Bolesnici s odgođenom funkcijom presatka u terapiji održavanja imaju uključene kortikosteroide, naši ispitanici koriste minimalne doze od 5 mg na dan, a provedena istraživanja ukazuju da minimalne doze kortikosteroida kod bolesnika s transplantiranim bubregom nisu pokazale razlike u učestalosti nuspojava kortikosteroida kod bolesnika sa i bez kortikosteroida (45).

Istraživanje ima nekoliko nedostataka. Prvo, prikazani rezultati dobiveni su iz podataka jednog transplantacijskog centra što ograničava generalizaciju dobivenih rezultata i veličinu uzorka

ispitanika. Drugo, podaci su dobiveni retrospektivnom analizom podataka i dokumentacije Bolničkog informacijskog sustava, što ne isključuje mogućnost propusta i pogrešaka u unosu podataka koji se odnose na specifične karakteristike ispitanika. Treće, u ovo istraživanje nisu uključeni svi značajni čimbenici koji su uključeni u drugim objavljenim publikacijama.

## 8. ZAKLJUČAK

Iako transplantacija bubrega osigurava bolju kvalitetu života za bolesnike s kroničnom bubrežnom bolesti, prva godina nakon transplantacije povezana je s brojnim komplikacijama koje zahtijevaju hospitalizaciju bolesnika. Rezultati našeg istraživanja pokazali su da su najčešći uzrok hospitalizacije u prvoj godini nakon transplantacije bubrega infekcije. Infekcije mokraćnog sustava su najčešća vrsta infekcija transplantiranih bolesnika koje zahtijevaju hospitalizaciju. Dobiveni rezultati ne razlikuju se od istraživanja provedenih u drugim transplantacijskim centrima u svijetu. Kao rizični čimbenici za nastanak infekcija značajnim su se pokazale epizode odbacivanja presatka bubrega i ženski spol. Za bolju procjenu rizičnih čimbenika koji utječu na nastanak infekcija i hospitalizaciju bolesnika potrebno je provesti istraživanje na većem uzorku ispitanika s uključenim dodatnim varijablama koje se odnose na karakteristike transplantiranih bolesnika kao i karakteristike darivatelja bubrega. Rezultati ovog istraživanja mogu poslužiti u pre-transplantacijskom probiru primatelja s visokim rizikom za nastanak infekcija, te u praćenju bolesnika nakon transplantacije bubrega s ciljem prevencije, ranog otkrivanja i liječenja infekcija u ambulantnim uvjetima. Edukacijom bolesnika prije transplantacije bubrega o mogućim komplikacijama i rizičnim čimbenicima koji prate prvu godinu nakon transplantacije bubrega, te edukacija bolesnika nakon transplantacije o važnosti pridržavanja uputa o načinu života nakon transplantacije, simptomima i znakovima koje mogu upućivati na razvoj infekcije, te važnosti redovitih kontrolnih pregleda mogu pridonijeti smanjenju broja hospitalizacija u prvoj godini nakon transplantacije bubrega.

## 9. LITERATURA

1. Sawinski D, Poggio ED. Introduction to Kidney Transplantation: Long-Term Management Challenges. Clin J Am Soc Nephrol. 2021;CJN.13440820.
2. Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, Craig JC i sur. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. (Internet). 2009. (pristupljeno 20.07.2021). Dostupno na <https://www.kidney-international.org>
3. Thiruchelvam PTR, Willicombe M, Hakim N, Taube D, Papalois V. Renal transplantation. BMJ. 2011;343(7832):1055–9.
4. Eurotransplant. The Donor (Internet). 2017 Jan- (pristupljeno 20.07.2021.). Dostupno na: <https://www.eurotransplant.org/wp-content/uploads/2021/07/H9-The-Donor-July-2021.pdf>
5. Öllinger R, Ritschl PV, Dziódzio T, Pratschke J. Living donor kidney transplantation. Chirurg. 2020;91(11):918–25.
6. Odredbe IO. Zakon o presađivanju ljudskih organa u svrhu liječenja. NN 144/12. (Internet). 2012. (pristupljeno 21.07.2021.). Dostupno na: <https://www.zakon.hr/z/556/Zakon-o-presađivanju-ljudskih-organa-u-svrhu-liječenja>
7. Lipšinić J. Transplantacija bubrega [Diplomski rad]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2020 [pristupljeno 21.07.2021.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:632755>
8. Nacionalne smjernice za obradu i odabir primatelja i darivatelja bubrega-2. izdanje (Internet). 2016. Ministarstvo zdravlja Republike Hrvatske. (pristupljeno 20.07.2021). Dostupno na: <https://zdravlje.gov.hr/UserDocsImages//dokumenti/Tekstovi/razni//Nacionalne-smjernice-za-obradu-i-odabir-primatelja-i-darivatelja-bubrega.pdf>
9. Chapman JR, Baan CC, Bromberg JS, Geissler EK, Pomfret EA, Tullius SG, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors. Transplantation [Internet]. 2017;101(8):8–9. (pristupljeno 22.07.2021). Dostupno na: <https://www.transplantjournal.com>

10. Središnji državni portal. Darivanje organa. [Internet].(pristupljeno 23.07.2021.).  
Dostupno na: <https://gov.hr/moja-uprava/obitelj-i-zivot/smrt-i-nasljedjivanje/darivanje-organa/508>
11. Pravilnik o načinu,postupku i medicinskim kriterijima za utvrđivanje smrti osobe čiji se dijelovi tijela mogu uzimati radi presađivanja.NN 3/06. (Internet).2006.(pristupljeno 23.07. 2021.). Dostupno na: <https://www.propisi.hr/print.php?id=3558>
12. Dare AJ, Pettigrew GJ, Saeb-Parsy K. Preoperative assessment of the deceased-donor kidney: From macroscopic appearance to molecular biomarkers. *Transplantation*. 2014;97(8):797–807.
13. Filiopoulos V, Boletis JN. Renal transplantation with expanded criteria donors: Which is the optimal immunosuppression? *World J Transplant*. 2016;6(1):103.
14. Žunec R, Grubić Z, Balen S. Važnost imunogenetike u transplantaciji organa. *Medix* [Internet]. 2011 [pristupljeno 22.07.2021.];17(92/93):208-213. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/85880>.
15. Eurotransplant Manual Professionals. Chapter 4: Kidney (ETKAS and ESP). (Internet).2021. (pristupljeno 22.07.2021).Dostupno na: <https://www.eurotransplant.org/wp-content/uploads/2020/01/Hu-kidney-2021.2.April.2021>
16. Alealign T, Ahmed MM, Bobosha K, Tadesse Y, Howe R, Petros B. Kidney transplantation: The challenge of human leukocyte antigen and its therapeutic strategies. *J Immunol Res*. 2018;2018.
17. Mulley WR, Kanellis J. Understanding crossmatch testing in organ transplantation: A case-based guide for the general nephrologist. *Nephrology*. 2011;16(2):125–33.
18. Neuwirt H, Rudnicki M, Schratzberger P, Pirklbauer M, Kronbichler A, Mayer G. Immunosuppression after renal transplantation. *Memo - Mag Eur Med Oncol*. 2019;12(3):216–21.
19. Bakr MA, Nagib AM, Donia AF. Induction immunosuppressive therapy in kidney transplantation. *Exp Clin Transplant*. 2014;12(SUPPL. 1):60–9.
20. Grandaliano G, Losappio V, Maiorano A. Immunosuppression in kidney transplantation. *Kidney Transplant Challenging Futur*. 2012;86(3):186–207.

21. Živčić-Ćosić S, Trobonjača Z, Rački S. Imunosupresivno liječenje kod presađivanja bubrega. *Medicina Fluminensis* [Internet]. 2010 [pristupljeno 22.07.2021.];46(4):413-423. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/63064>
22. Barnett ANR, Hadjianastassiou VG, Mamode N. Rituximab in renal transplantation. *Transpl Int*. 2013;26(6):563–75.
23. Ghanta M, Dreier J, Jacob R, Lee I. Overview of Immunosuppression in Renal Transplantation. 2009.
24. Dalal P, Grafals M, Chhabra D, Gallon L. Mycophenolate mofetil: Safety and efficacy in the prophylaxis of acute kidney transplantation rejection. *Ther Clin Risk Manag*. 2009;5(1):139–49.
25. Claeys E, Vermeire K. Immunosuppressive drugs in organ transplantation to prevent allograft rejection: Mode of action and side effects. *J Immunol Sci*. 2019;3(4):14–21.
26. Arnol M, Naumovic R, Dimitrov EP, Racki S, Bucsa CA, Covic A, et al. Immunosuppressive regimens following kidney transplantation in five European countries: The observational RECORD study. *Transplant Reports* [Internet]. 2020;5(3):100061. (pristupljeno: 22.07.2021.). Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.tpr.2020.100061>
27. Chu A, Zhang T, Fang Y, Yuan L, Guan X, Zhang H. Unplanned hospital readmissions after kidney transplantation among patients in Hefei, China: Incidence, causes and risk factors. *Int J Nurs Sci* [Internet]. 2020;7(3):291–6. (pristupljeno 25.07.2021.). Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.ijnss.2020.05.002>
28. Famure O, Kim ED, Au M, Zyla RE, Huang JW, Chen PX, et al. What Are the Burden, Causes, and Costs of Early Hospital Readmissions After Kidney Transplantation? *Prog Transplant*. 2021;31(2):160–7.
29. Haberal M, Boyvat F, Akdur A, Kırnay M, Özçelik Ü, Karakayalı FY. Surgical complications after kidney transplantation. *Exp Clin Transplant*. 2016;14(6):587–95.
30. Choate HR, Mihalko LA, Choate BT. Urologic complications in renal transplants. *Transl Androl Urol*. 2019;8(2):141–7.

31. Večerić-Haler, Željka, Kojc N. Viral Infections after Kidney Transplantation \_ CMV and BK \_ IntechOpen.(Internet). 2019. (pristupljeno 25.07.2021.). Dostupno na:<https://www.intechopen.com/chapters/66962>
32. Vanichanan J, Udomkarnjananun S, Avihingsanon Y, Jutivorakool K. Common viral infections in kidney transplant recipients. *Kidney Res Clin Pract.* 2018;37(4):323–37.
33. Lewis T, Kirby E, Kyle JA. Infection in kidney transplantation. *US Pharm.* 2014;39(8).
34. Karuthu S, Blumberg EA. Common infections in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(12):2058–70.
35. Cohen E, Korah M, Callender G, Aguiar RB de, Haakinson D. Metabolic disorders With kidney transplant. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15(5):732–42.
36. Magee C, Pascual E. Update in Renal Transplantation. *Arch Intern Med.* 2004;164(13):1373-1388
37. Živčić-Ćosić S, Trobonjača Z, Sladoje-Martinović B, Orlić L. Komplikacije nakon presađivanja bubrega. *Medicina Fluminensis [Internet].* 2010 [pristupljeno 05.08.2021.];46(4):434-447. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/63066>
38. Manickavasagar R, Thuraisingham R. Post renal-transplant malignancy surveillance. *Clin Med J R Coll Physicians London.* 2020;20(2):142–5.
39. Chronic Transplantation Rejection - StatPearls - NCBI Bookshelf.
40. Saad EJ, Fernández P, Cardozo Azua AE, Ellena V, Diz C, Giordano G, et al. Infections in the first year after renal transplant. *Medicina (B Aires).* 2020;80(6):611–21.
41. Kim JS, Jeong KH, Lee DW, Lee SY, Lee SH, Yang J, et al. Epidemiology, risk factors, and clinical impact of early post-transplant infection in older kidney transplant recipients: the Korean organ transplantation registry study. *BMC Geriatr.* 2020;20(1):1–12.
42. Valdez-Ortiz R, Sifuentes-Osornio J, Morales-Buenrostro LE, Ayala-Palma H, Dehesa-López E, Alberú J, et al. Risk factors for infections requiring hospitalization in renal transplant recipients: A cohort study. *Int J Infect Dis.* 2011;15(3):188–96.

43. Barba Abad J, Rincón Mayans A, Tolosa Eizaguirre E, Romero Vargas L, Rosell Costa D, Robles García JE, et al. Surgical complications in kidney transplantation and their influence on graft survival. *Actas Urológicas Españolas (English Ed.* 2010;34(3):266–73.
44. Li AH, Lam NN, Naylor KL, Garg AX, Knoll GA, Kim SJ. Early Hospital Readmissions After Transplantation: Burden, Causes, and Consequences. *Transplantation [Internet].* 2016 Apr;100(4):713–8.(pristupljeno 30.07.2021). Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26469984>
45. Steiner RW, Awdishu L. Steroids in kidney transplant patients. *Semin Immunopathol.* 2011;33(2):157–67.



## **10. ZAHVALE**

Zahvaljujem svojoj mentorici dr.sc. Bojani Maksimović i dr Bojani Šimunov na pomoći i savjetima prilikom pisanja ovog rada. Kolicama iz Nefrološke transplantacijske ambulante i Nefrološke dnevne bolnice sestrama Ivani, Nadi i Ružici veliko hvala na podršci , te na kraju i možda najvažnije, hvala mojemo suprugu i djeci na strpljenju i pruženoj podršci kroz protekle dvije godine školovanja.

## 11. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 03.08.1981. godine u Zagrebu.

Srednju školu za medicinske sestre završila sam 2000. godine u “Školi za medicinske sestre Mlinarska” u Zagrebu.

Na Visokom zdravstvenom veleučilištu u Zagrebu završila sam studij sestrinstva 2003. godine i stekla naziv stručne prvostupnice sestrinstva.

Diplomski studij sestrinstva Medicinskog fakulteta u Zagrebu upisala sam 2019. godine

Od 2003. do 2005. godine radim kao medicinska sestra na hemodijalizi u Zavodu za akutnu dijalizu i ostale oblike nadomjesnog bubrežnog liječenja KBC-a Zagreb.

Od 2005. do 2015. godine radim kao medicinska sestra u Zavodu za nefrologiju Sveučilišne klinike Vuk Vrhovac.

Od 2015. godine radim u Nefrološkoj transplantacijskoj ambulanti Zavoda za nefrologiju KB Merkura kao klinički koordinator za transplantaciju gušterače.

**Marija Dorotić DIPLOMSKI RAD - SESTRINSTVO 2021.**

