

# Infekcije mokraćnog sustava u bolesnika s bubrežnim presatkom u prvoj poslijetransplantacijskoj godini

---

**Smajić, Petra**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:454233>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-20**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I  
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Petra Smajić**

**INFEKCIJE MOKRAĆNOG SUSTAVA U  
BOLESNIKA S BUBREŽNIM  
PRESATKOM U PRVOJ  
POSLIJETRANSPLANTACIJSKOJ  
GODINI**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2020.**



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I  
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Petra Smajić**

**INFEKCIJE MOKRAĆNOG SUSTAVA U  
BOLESNIKA S BUBREŽNIM  
PRESATKOM U PRVOJ  
POSLIJETRANSPLANTACIJSKOJ  
GODINI**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2020.**

Rad je ostvaren pri Zavodu za nefrologiju Klinike za internu medicinu u Kliničkom bolničkom centru Osijek.

Mentor rada: prof. prim. dr. sc. Lada Zibar, dr. med.

Rad ima 38 stranica, 6 tablica i 1 sliku.

## **Predgovor radu**

Mojoj mentorici, prof. prim. dr. sc. Ladi Zibar, dr. med., zahvaljujem na strpljenju, savjetima i velikoj pomoći pri izradi ovog rada. Svojim nesebičnim dijeljenjem znanja uvelike je pridonijela ne samo pri pisanju ovog rada nego pri stjecanju mojih znanja i vještina u pisanju radova tijekom studiranja.

Zahvaljujem i cijelom Zavodu za Nefrologiju, osobito glavnoj medicinskoj sestri Ljiljani Ujević, bacc. med. techn., koji su bili iznimno susretljivi i uvijek spremni pomoći.

Hvala mojim prijateljima koji su uvijek bili uz mene i pružali mi podršku.

Najveće hvala mojim roditeljima, sestrama i cijeloj obitelji bez kojih ovo ne bi bilo moguće. Od početka ste vjerovali u mene, pružali mi podršku u svakom trenutku i bili najveća potpora do samoga kraja ovog studija.

## Sadržaj

1. UVOD .....	1
1.1. Bubrežna presadba.....	1
1.2. Kontraindikacije za bubrežnu presadbu .....	1
1.3. Imunosupresivna terapija nakon bubrežne presadbe .....	2
1.3.1. Indukcijska terapija .....	2
1.3.2. Terapija održavanja .....	3
1.4. Komplikacije nakon bubrežne presadbe.....	3
1.4.1. Srčanožilne bolesti .....	4
1.4.2. Šećerna bolest.....	4
1.4.3. Zloćudne bolesti .....	4
1.4.4. Infekcije.....	5
1.5. Infekcije mokraćnog sustava nakon bubrežne presadbe.....	6
1.5.1. Epidemiologija i rizični čimbenici .....	6
1.5.2. Klinička očitovanja .....	6
1.5.3. Etiologija .....	7
1.5.4. Liječenje .....	7
2. HIPOTEZA .....	9
3. CILJEVI.....	10
4. ISPITANICI I POSTUPCI.....	11
4.1. Ustroj istraživanja.....	11
4.2. Ispitanici .....	11
4.3. Postupci .....	11
4.4. Statistički postupci.....	11
5. REZULTATI.....	13
6. RASPRAVA .....	24
7. ZAKLJUČAK .....	28
8. SAŽETAK .....	29
9. SUMMARY .....	30
10. LITERATURA.....	31
11. ŽIVOTOPIS .....	37

## POPIS KRATICA

BP – bubrežna presadba

KBB – kronična bubrežna bolest

GN – kronični glomerulonefritis

AH – arterijska hipertenzija

ŠB – šećerna bolest

PN – pijelonefritis

IS – imunosupresija, imunosupresivan, imunosupresivna, imunosupresivno

ALG – antilimfocitni globulini

ATG – antitimocitni globulini

IL2 – RA – protutijelo na receptor interleukin 2, prema engl. *interleukin 2 receptor antibody*

CNI – kalcijneurinski inhibitor, prema engl. *calcineurin inhibitor*

RCT – randomizirano kontrolirano istraživanje, prema engl. *randomized controlled trial*

CMV – citomegalovirus

TAK – takrolimus

CSA – ciklosporin A

MF – mikofenolat

mTOR – prema engl. *mammalian target of rapamycin* (vrsta imunoproliferacijskih inhibitora)

SŽB – srčanožilne bolesti

NODAT – novonastala poslijetransplantacijska šećerna bolest, prema engl. *new onset diabetes after transplantation*

DNK – deoksiribonukleinska kiselina

VRE – enterokok otporan na vankomicin, prema engl. *vancomycin resistant enterococcus*

IMS – infekcije mokraćnog sustava

AB – asimptomatska bakterijuriya

CFU – jedinice koje tvore kolonije bakterija, prema engl. *colony forming unit*

ESBL – beta laktamaze proširenoga spektra, prema engl. *extended spectrum beta lactamase*



## 1. UVOD

### 1.1. Bubrežna presadba

Bubrežna presadba (BP) oblik je liječenja bolesnika sa završnim stupnjem kronične bubrežne bolesti (KBB). Kronični glomerulonefritis (GN) je u prošlosti bio najčešći uzrok završnog stupnja KBB-a. Međutim, danas se kao vodeći uzroci KBB-a opisuju arterijska hipertenzija (AH) i šećerna bolest (ŠB). Osim navedenih bolesti do završnog stupnja KBB-a dovode i pijelonefritisi (PN), policistična bubrežna bolest te anomalije mokraćnog sustava, opstruktivne i druge urološke bolesti (1). U usporedbi s bolesnicima na dijalizi BP uvelike poboljšava životnu kakvoću i smanjuje rizik od smrti u bolesnika sa završnim stupnjem KBB-a (2, 3). Postupak BP-a odvija se tako da se kirurškim putem vadi zdravi bubreg od darovatelja, koji može biti živa ili umrla osoba, te se prenosi u kontralateralnu ili ipsilateralnu ilijačnu jamu primatelja. Nakon smještanja bubrežnog presatka u trbuh primatelja potrebno je učiniti anastomozu krvnih žila darovatelja i primatelja te mokraćovod presađenog bubrega ugraditi u mokraćni mjehur primatelja (4, 5).

### 1.2. Kontraindikacije za bubrežnu presadbu

Svakog potencijalnog primatelja prije BP-a treba iscrpno obraditi i pripremiti te isključiti, odnosno utvrditi, ukoliko postoje apsolutne ili relativne kontraindikacije za BP. Poznavanje kontraindikacija važno je kako bi se izbjeglo dodjeljivanje organa, kojih nema uvijek dovoljno na raspolaganju, bolesnicima s očekivanim kratkim životnim vijekom ili onima u kojih postoji velika vjerojatnost od odbacivanja organa (6). Apsolutnim kontraindikacijama pripadaju proširena zloćudna bolest s predviđenim kratkim trajanjem života i aktivna zloćudna bolest kod koje bi imunosupresivna (IS) terapija mogla pogoršati zloćudnost te ograničiti uspjeh BP-a, zatim aktivna zarazna bolest, aktivna HIV (prema engl. *human immunodeficiency virus*, virus humane imunoneдостatnosti) - pozitivna bolest ili bilo koja druga bolest kod koje je očekivani životni vijek manji od dvije godine. Relativne kontraindikacije čine infekcije, koronarna srčana bolest, aktivni hepatitis, aktivna ulkusna bolest, periferna okluzivna arterijska bolest, moždanožilna bolest, aktivno korištenje opojnih tvari, slabo kontrolirana psihoza i dokazana nesuradnja bolesnika (5, 7-9). Postoje i neke relativne kontraindikacije, kao što su pretilost ili dob, kod kojih smjernice nisu dovoljno jasne. Iako ni pretilost ni starija životna dob nisu kontraindikacije za BP, važno je prije BP-a napraviti temeljitu obradu i procijeniti odnos rizika i koristi te je važno savjetovati takve bolesnike o povećanim rizicima povezanima s njihovim stanjem (7).

### 1.3. Imunosupresivna terapija nakon bubrežne presadbe

Kako ne bi došlo do odbacivanja bubrežnog presatka, nužno je nakon BP-a uvesti i doživotno provoditi IS terapiju. Uvođenje IS terapije započelo je sredinom prošloga stoljeća kada je R. Kuss prvi uspješno primijenio 6 – merkaptopurin nakon zračenja u bolesnice koja je primila bubrežni presadak od žive nesrodne osobe. Ubrzo nakon toga se poslije BP-a počela uvoditi IS terapija, i to peroralno, bez potrebe za zračenjem (10). IS terapija sastoji se od indukcijske, odnosno uvodne terapije, kojoj je cilj osigurati intenzivni IS u ranom poslijetransplantacijskom tijeku, te od terapije održavanja.

#### 1.3.1. Indukcijska terapija

Indukcijska terapija važna je u sprječavanju akutnog odbacivanja presađenog bubrega, a u tu svrhu koriste se antilimfocitni globulini (ALG) i poliklonski antitimocitni globulini (ATG) te protutijela za receptor IL-2 (IL2-RA, prema engl. *interleukin 2 receptor antibody*) (11). ALG je poliklonsko antilimfocitno protutijelo koje se koristi kao IS terapija kod presađivanja bubrega još od 1970. godine. Danas se uglavnom koristi ATG koji je osobito koristan u bolesnika s većim rizikom za odbacivanje ili povećanim rizikom za odgođenu funkciju bubrežnog presatka. Osim toga, uporaba ovih protutijela omogućuje primjenu manjih doza kortikosteroida ili terapiju bez kortikosteroida te izrazito smanjenje doza kalcijneurinskih inhibitora (CNI, prema engl. *calcineurin inhibitor*) (12). Prema Europskim smjernicama iz 2018. godine kao prva linija indukcijske terapije preporučuje se baziliksimumab, IL2-RA visokog afiniteta, koji prema randomiziranim kontroliranim istraživanjima (RCT, prema engl. *randomized controlled trial*) smanjuje rizik za akutno odbacivanje bubrega za 40 %, gubitak bubrežnog presatka, citomegalovirusnu (CMV) infekciju, ranu zloćudnu bolest, ali ne i smrtnost primatelja nakon BP-a (4, 13). Kao druga linija, koja je rezervirana za imunosno visoko rizične bolesnike, preporučuje se ATG. Belatacept, fuzijska bjelančevina koja blokira aktivaciju limfocita T ovisnu o CD28, u indukcijskoj terapiji pokazao se osobito koristan u bolesnika koji su serološki pozitivni na Epstein-Barrov virus (14). Monoklonsko protutijelo protiv limfocita B (anti-CD20), rituksimumab, može se koristiti za sprječavanje odbacivanja posredovanoga protutijelima ili kod presadbe od živog darovatelja u slučaju pozitivne križne reakcije ili AB0 nepodudaranosti (15).

### 1.3.2. Terapija održavanja

Za većinu bolesnika s bubrežnim presatkom u terapiji održavanja primjenjuje se konvencionalni IS protokol, što čini kombinacija CNI, antimetabolita i kortikosteroida. Iz skupine CNI dva se lijeka koriste kao IS terapija nakon BP-a: takrolimus (TAK) i ciklosporin A (CSA), a djeluju tako da koče kalcijneurinski put prijenosa signala u stanici, što rezultira smanjenom aktivacijom limfocita i smanjenom proizvodnjom citokina (12). Glavni nedostatak ovih lijekova su njihovi štetni učinci, od kojih su najznačajniji nefrotoksičnost te činjenica da je njihova dugotrajna uporaba važan uzrok kronične disfunkcije presatka, što na kraju može rezultirati gubitkom presatka. U nekim se analizama TAK pokazao bolji od CSA u profilaksi akutnog odbacivanja presatka i povezan je s boljim preživljavanjem presatka, zbog čega se on prema trenutačnim smjernicama preporučuje kao prvi izbor (4, 16). Mikofenolat (MF) je antimetabolit kojemu je djelatna tvar mikofenolična kiselina. Za razliku od CNI, MF nije nefrotoksičan, ali koči funkciju koštane srži te može imati neželjene učinke na probavni sustav (17). Drugi antimetabolit koji se može koristiti, osobito u bolesnika koji ne podnose MF, jest azatioprin (18). Kortikosteroidi uzrokuju velik broj štetnih učinaka, od kojih su najčešći jatrogeni Cushingov sindrom, razvoj ŠB-a i osteoporoza. Štetni učinci češći su kod dugotrajne primjene, zbog čega je preporučeno da se u bolesnika koji nemaju povećan imunosni rizik i koji su primili indukcijsku terapiju, prestane primjena kortikosteroida tijekom prvog poslijetransplantacijskog tjedna (tzv. brzo ukidanje steroida ili protokoli bez steroida, engl. *steroid free*) (16). Danas se u terapiji održavanja koriste i inhibitori proliferacijskih signala (mTOR inhibitori, prema engl. *mammalian target of rapamycin inhibitors*) - sirolimus i everolimus (4, 12). Neki od štetnih učinaka ovih lijekova su mijelosupresija, hiperlipidemija, edemi, usporeno cijeljenje rana, pojava limfocela i proteinurija (4, 19, 20). Nekoliko je istraživanja pokazalo da mTOR inhibitori ne mogu zamijeniti CNI u početnoj fazi nakon BP-a zbog manje učinkovitosti i nepovoljnog profila neželjenih učinaka. Međutim, zbog antiproliferacijskog učinka i manje incidencije zloćudnosti u bolesnika liječenih mTOR inhibitorima, oni mogu biti korisni u bolesnika koji nakon BP-a razviju zloćudnu bolest ili za nju imaju povećan rizik (21, 22).

### 1.4. Komplikacije nakon bubrežne presadbe

Iako je BP najbolji oblik nadomještanja bubrežne funkcije u liječenju bolesnika sa završnim stupnjem KBB-a, brojne komplikacije koje se mogu javiti nakon BP-a povećavaju

pobol tih bolesnika. Kao najčešći uzroci smrti primatelja bubrežnog presatka navode se srčanožilne bolesti (SŽB), zatim infekcije i zloćudne bolesti (23).

#### **1.4.1. Srčanožilne bolesti**

Rizik za SŽB u primatelja bubrežnog presatka iznosi 3,5 % do 5 %, što je 50 puta više nego u bolesnika iz opće populacije (24-26). Kao najčešći rizični čimbenik za SŽB u bolesnika s bubrežnim presatkom navodi se AH s prevalencijom od 50 % do 90 % (27). Postoje brojni patogenetski mehanizmi koji u takvih bolesnika dovode do visokog krvnog tlaka, kao što su prijetransplantacijski AH, visok indeks tjelesne mase, disfunkcija bubrežnog presatka, oštećenje krvnih žila presatka, liječenje s pomoću CNI ili kortikosteroidima te drugi čimbenici koji su vezani uz vlastite bubrege (28-30). Drugi je, također važan uzrok SŽB-a u bolesnika s bubrežnim presatkom, dislipidemija koja se može javiti kao novonastala ili može doći do pogoršanja već postojeće. Ovo se stanje najčešće povezuje s liječenjem koje uključuje mTOR inhibitore, CNI i to prvenstveno CSA ili kortikosteroide (31, 32).

#### **1.4.2. Šećerna bolest**

Novonastala poslijetransplantacijska ŠB (NODAT, prema engl. *new onset diabetes after transplantation*) komplikacija je BP-a koja povećava rizik od zatajenja bubrežnog presatka, SŽB-a i smrti (33). Incidencija NODAT-a u bolesnika s bubrežnim presatkom kreće se između 4 % i 25 %, a obilježena je inzulinskom rezistencijom i hiposekrecijom inzulina (33, 34). Neki od rizičnih čimbenika koji dovode do razvoja ove komplikacije uključuju IS terapiju, osobito terapiju mTOR inhibitorima, CNI ili kortikosteroidima, stariju dob primatelja, infekciju virusom hepatitisa C, epizode akutnog odbacivanja, pretilost i genske čimbenike. NODAT se najčešće javlja u prvih nekoliko mjeseci nakon BP-a i zbog toga je važan redovit nadzor koncentracije šećera u krvi. Važno je ovo stanje na vrijeme otkriti i pravodobno liječiti jer se na taj način može poboljšati preživljenje presatka i bolesnika (16).

#### **1.4.3. Zloćudne bolesti**

Zloćudne bolesti javljaju se češće u bolesnika s bubrežnim presatkom nego u općoj populaciji ili u bolesnika na dijalizi, a predstavljaju značajan uzrok pobola i smrtnosti (16, 35, 36). Rizični čimbenici koji pogoduju nastanku ovih komplikacija uključuju IS terapiju koja može oštetiti deoksiribonukleinsku kiselinu (DNK) i dovesti do zloćudne pretvorbe stanica, zatim je to starija životna dob, kronične virusne infekcije ili pušenje. Većina zloćudnih bolesti

nakon BP-a zahvaća kožu (40 %) ili limfni sustav (11 %) (7). Važno je redovito kontrolirati i pratiti ove bolesnike, jer je preživljenje primatelja bubrežnog presatka sa zloćudnom bolesti loše, a terapijske su mogućnosti ograničene zbog prisustva presatka ili komorbiditeta (23).

#### 1.4.4. Infekcije

Iako je u posljednjih nekoliko godina došlo do smanjenja učestalosti infekcija u bolesnika s bubrežnim presatkom, one i dalje predstavljaju značajan uzrok smrti nakon BP-a (35). Infekcije mogu biti posljedica prijenosa infekcije s darovatelja, egzacerbacije otprije neprepoznate ili poznate infekcije primatelja ili može doći do razvoja novonastale infekcije (37, 38). Neposredno nakon BP-a javljaju se infekcije koje su prisutne i nakon drugih kirurških zahvata, kao što su infekcije rane, infekcije mokraćnog sustava, respiratorne infekcije vezane uz respirator i aspiraciju ili infekcije s *Clostridium difficile*. U sljedećim mjesecima uglavnom se razvijaju oportunističke infekcije kao posljedica IS terapije. Oportunističke infekcije mogu perzistirati tijekom duljeg vremena ili se ponovno razviti nakon povećanja intenziteta IS-a, dok su u bolesnika sa stabilnom funkcijom bubrežnog presatka u kojih je znatno smanjena doza IS lijekova učestalost i vrsta infekcija slični onima u općoj populaciji (23, 39). Nakon BP-a najčešće su bakterijske infekcije, i to poglavito infekcije mokraćnog sustava, osobito u bolesnika s anatomskim ili funkcionalnim poremećajima mokraćnog mjehura ili u oboljelih od ŠB-a. Često se radi o infekcijama uzrokovanim gram negativnim ili multirezistentnim bakterijama, kao što je enterokok otporan na vankomicin (VRE, prema engl. *vancomycin resistant enterococcus*). Od gljivičnih infekcija najčešća je kandidijaza, dok su infekcije parazitima iznimno rijetke. Virusne infekcije nakon bubrežnog presađivanja mogu biti iznimno opasne, a najčešće se javljaju od drugog do sedmog mjeseca nakon BP-a. Najčešći uzročnici su CMV, herpes simpleks virus i BK poliomavirus (23). Prema istraživanju provedenom 2015. godine u Kliničkoj bolnici Merkur u Zagrebu najčešće izolirani uzročnici infekcija nakon BP-a bile su bakterije, i to u 83 % slučajeva, zatim gljivice u oko 12 %, dok su virusi činili 5 % svih izoliranih uzročnika. Od bakterija su prevladavale gram negativne bakterije i to najčešće *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) i *Escherichia coli* (*E. coli*), a od gram pozitivnih bakterija uglavnom su bili *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) ili koagulaza-negativan stafilocok (39). U bolesnika s bubrežnim presatkom važno je rano uočavanje simptoma i znakova infekcije, određivanje sjela infekcije, izolacija uzročnika i primjereno antimikrobno liječenje. Zbog imunokompromitiranosti ovih bolesnika potrebno je provoditi antimikrobno liječenje dulje nego što je to u imunokompetentnih bolesnika, a odgoda snažne antimikrobne terapije može pogoršati ishod bolesnika. Kako bi se smanjila učestalost infekcija, za vrijeme

samog kirurškog postupka rutinski se primjenjuje antibiotik, dok se peroralni antimikotik za zaštitu od kandidijaze primjenjuje do smanjenja intenziteta IS-a (23, 39).

## **1.5. Infekcije mokraćnog sustava nakon bubrežne presadbe**

### **1.5.1. Epidemiologija i rizični čimbenici**

Nakon presadbe svih solidnih organa postoji rizik za razvoj infekcija mokraćnog sustava (IMS), međutim taj je rizik najveći za primatelje bubrežnog presatka, s incidencijom od 7,3 % (40). Iako se IMS mogu javiti u bilo kojem razdoblju nakon BP-a, incidencija je najveća u prvih tri do šest mjeseci (41, 42). Postoje brojni rizični čimbenici za razvoj IMS-a i neki od njih su opći i ne ovise o BP-u. Kao i u općoj populaciji ženski spol ima veći rizik za razvoj IMS-a i češće ih doživljavaju opetovano, odnosno imaju češće epizode ponavljanih IMS-a. Osim ženskog spola, u opće rizične čimbenike spadaju i starija životna dob, ŠB, dugotrajna prisutnost katetera, neurogeni mjehur i bubrežni kamenci (43-45). Pored toga postoje i rizični čimbenici vezani uz BP, kao što su prisutnost proteze u mokraćovodu (JJ stent), vezikoureteralni refluks i druge urološke abnormalnosti, epizode akutnog odbacivanja, primanje presatka od umrlog darovatelja, duljina trajanja dijalize i epizode ponavljanih IMS-a prije BP-a (43, 45-50). IS terapija predstavlja rizični čimbenik za razvoj infekcija zbog toga što smanjuje imunski odgovor primatelja na presadak, istodobno kočeći sastavnice specifične imunosti za borbu protiv infekcija. Kod indukcijske terapije nakon BP-a zamijećena je veća učestalost IMS-a na terapiju s ATG-om negoli s baziliksimumabom (51). Za ostalu IS terapiju podaci su ograničeni na relativne rizike. Postoje i neki rizični čimbenici osobiti za razvoj kasnih IMS-a, odnosno infekcija koje se javljaju šest mjeseci nakon BP-a, a to su koncentracija serumskog kreatinina veća od 177  $\mu\text{mol/l}$  i doza prednisona veća od 20 mg/dan (41).

### **1.5.2. Klinička očitovanja**

Asimptomatska bakterijuriya (AB) označava prisutnost više od  $10^5$  jedinica koje tvore kolonije bakterija po mililitru (CFU/ml, prema engl. *colony forming units*) u mokraći, bez mokraćnih ili sustavnih simptoma. Kod ovakvog nalaza najčešće se radi o zagađenju uzorka perinealnom florom ili o kolonizaciji mokraćnog sustava. Jednostavni cistitis ili upala donjeg mokraćnog sustava obilježena je simptomima kao što su disurija, polakisurija, suprapubična bol, ali bez sustavnih simptoma i bez ureteralnog stenta, nefrostome ili trajnog urinarnog katetera. Patološki nalaz čine piurija, odnosno nalaz leukocita u mokraći ( $>10 \text{ L/mm}^3$ ) i znatan rast uropatogena u kulturi ( $>10^3 \text{ CFU/ml}$ ). Infekcije gornjeg mokraćnog sustava, odnosno kompliciran IMS ili PN označava prisustvo barem jednoga od sljedećih simptoma: vrućica,

zimica, malaksalost, hemodinamička nestabilnost, leukocitoza i bakterijemija s istim uzročnikom kao i u mokraći ili bol u području presatka. Disurija i polakisurija mogu, ali i ne moraju, biti prisutne. Nalaz u mokraći obilježen je piurijom ( $>10^4$  L/mm<sup>3</sup>) i značajnim rastom uropatogena u kulturi ( $>10^4$  CFU/ml). Ponavljajući ili rekurentni IMS uključuje ponovnu infekciju i relapse, a definirani su s više od dvije epizode IMS-a u prethodnih šest mjeseci ili više od tri epizode IMS-a u 12 mjeseci (52). Ukoliko je ponovna IMS uzrokovana istim mikroorganizmom koji je dokazan prije početka liječenja prethodne upale i ako se javi unutar dva tjedna od započete terapije antibioticima, govorimo o relapsu. Međutim, ako se radi o novom uzročniku ili istom uzročniku, ali se upala javi nakon dva tjedna od provedene terapije, tada je riječ o reinfekciji, odnosno ponovnoj infekciji (53).

### 1.5.3. Etiologija

U bolesnika s bubrežnim presatkom više od 70 % IMS-a uzrokovano je gram negativnim bakterijama, a najčešći uzročnik infekcija je *E. coli* (54). Kao ostali česti uzročnici IMS-a navode se enterobakterije, enterokoki, *Pseudomonas species* i *Staphylococcus saprophyticus* (*S. saprophyticus*). Velik problem stvaraju bakterije rezistentne na antibiotike, čija je učestalost porasla zbog široke uporabe antibiotika u profilaksi i liječenju bolesnika nakon presadbe. Zbog sve veće otpornosti na više lijekova, uključujući organizme koji proizvode beta laktamaze proširenoga spektra (ESBL, prema engl. *extended spectrum beta lactamase*) i karbapenemaze, povećan je rizik od ponavljanih IMS-a te mogu biti povezani s lošijom prognozom (55).

### 1.5.4. Liječenje

Prema hrvatskim smjernicama ISKRA sve AB nakon BP-a je potrebno liječiti prema antibiogramu tijekom tri do sedam dana, iako nema čvrstih dokaza da takvi bolesnici imaju koristi od terapije (52, 56). Nekomplikirani, odnosno jednostavni cistitis, treba započeti liječiti empirijskom terapijom flurokinolonima ili amoksicilinom s klavulanskom kiselinom ili cefalosporinima 3. generacije, a poslije prema potrebi prilagoditi prema antibiogramu. Preporučeno je trajanje liječenja pet do sedam dana, osim u prvih šest mjeseci kada su preporuke od sedam do deset dana. Sve bolesnike s teškim oblikom PN-a, koji je praćen lošim općim stanjem, treba započeti liječiti kombinacijom piperacilina s tazobaktamom ili cefepimom ili karbapenemima. U hemodinamički stabilnih bolesnika s blagim oblikom PN-a terapija se može započeti antibioticima užeg spektra, poput ceftriaksona ili ciprofloksacina. Poslije se na temelju podataka o osjetljivosti uzročnika treba prilagoditi terapiju i provesti liječenje u trajanju od 14 do 21 dan (52). Epizode ponavljanih IMS-a trebalo bi liječiti jednako kao sporadične

epizode cistitisa i PN-a. Međutim, ovdje je potrebno uzeti u obzir rezultate mikrobioloških pretraga prethodnih epizoda, a urinokulture uzeti prije započetog liječenja (56).



## 2. HIPOTEZA

Infekcije mokraćnog sustava su česte u prvoj poslijetransplantacijskoj godini u bolesnika s bubrežnim presatkom, osobito u vrijeme prisutnosti stranih tijela u mokraćnom sustavu. Bolesnici sa češćim infekcijama mokraćnog sustava imaju lošiju funkciju bubrežnog presatka godinu dana nakon bubrežne presadbe. Infekcije mokraćnog sustava su češće uz veću imunosupresivnu terapiju.

### 3. CILJEVI

Ciljevi ovog rada jesu:

- Ispitati učestalost infekcija mokraćnog sustava u bolesnika s bubrežnim presatkom u prvoj poslijetransplantacijskoj godini.
- Ispitati vrste kliničkih očitovanja i uzročnike infekcija mokraćnog sustava u bolesnika nakon bubrežne presadbe.
- Ispitati javljaju li se infekcije mokraćnog sustava češće u ranom poslijetransplantacijskom razdoblju (odnosno uz strana tijela u mokraćnom sustavu tijekom prvih mjeseci nakon bubrežne presadbe, kada su dio vremena prisutni Foleyev kateter u mokraćnom mjehuru i JJ stent, odnosno proteza u presađenom mokraćovodu).
- Ispitati povezanost spola, dobi, osnovne bubrežne bolesti i vremena proteklog od prve dijalize do posljednje bubrežne presadbe s učestalosti infekcija mokraćnog sustava.
- Istražiti imaju li bolesnici s češćim infekcijama mokraćnog sustava lošiju funkciju bubrežnog presatka (mjerenu kreatininemijom) godinu dana nakon bubrežne presadbe.
- Ispitati odnos imunosupresivne terapije i učestalosti infekcija mokraćnog sustava.

## 4. ISPITANICI I POSTUPCI

### 4.1. Ustroj istraživanja

Istraživanje je ustrojeno kao povijesno kohortno istraživanje (57).

### 4.2. Ispitanici

Istraživanje je provedeno na Zavodu za nefrologiju, Zavodu za urologiju, Kliničkom zavodu za kliničku citologiju, Odjelu za kliničku mikrobiologiju Kliničkog bolničkog centra (KBC) Osijek te Službi za mikrobiologiju Zavoda za javno zdravstvo (ZZJZ) Osijek, od prosinca 2019. godine do lipnja 2020. godine, uz suglasnost svih predstojnika odjela, Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Osijek, Etičkog povjerenstva ZZJZ-a Osijek i Etičkog povjerenstva Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku, Medicinskog fakulteta Osijek.

U istraživanje je bilo planirano uključiti svih 137 bolesnika kojima je obavljen BP u KBC-u Osijek do 31. 12. 2018. godine (od početka BP-a u KBC-u Osijek 20. 10. 2007.). Zbog nemogućnosti dobivanja informiranog pristanka iz istraživanja su izuzeta 23 preminula bolesnika, zbog čega je istraživanje provedeno na 114 bolesnika.

### 4.3. Postupci

Podaci su prikupljeni iz medicinskih zapisa na Zavodu za nefrologiju, Zavodu za urologiju, Kliničkom zavodu za kliničku citologiju, Odjelu za kliničku mikrobiologiju KBC-a Osijek te Službi za mikrobiologiju ZZJZ Osijek. Bilježeni su incidencija i uzročnici IMS-a tijekom prve poslijetransplantacijske godine, demografski podaci (spol, dob), osnovna bubrežna bolest, vrijeme proteklo od prve dijalize do posljednjeg BP-a, serumska koncentracija kreatinina na kraju prve godine kao mjera funkcije presatka te vrsta IS lijekova. Svi su prikupljeni podaci šifrirani te nitko osim glavnog istraživača nije upućen u način šifriranja kako bi se zadržala tajnost svih podataka.

### 4.4. Statistički postupci

Nominalni podaci prikazani su apsolutnim i relativnim učestalostima. Numerički podaci prikazani su medijanom i interkvartilnim rasponom (IQR, od engl. *interquartile range*). Razlike u nominalnim varijablama ispitane su Fisherovim egzaktnim testom. Razlike u numeričkim varijablama između dviju nezavisnih skupina ispitane su Mann-Whitneyevim U-testom.

Razlike u numeričkim varijablama između više od dvije nezavisne skupine ispitane su Kruskal-Wallisovim testom. Povezanost numeričkih varijabli procijenjena je Spearmanovim koeficijentom korelacije  $\rho$  (rho). Sve su vrijednosti  $P$  dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na  $P < 0,05$ . Statistička analiza izvršena je pomoću statističkog programa IBM SPSS Statistic, 25.0.

## 5. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 114 bolesnika kojima je obavljen BP, od kojih je 69 (60,5 %) bilo muškoga a 45 (39,5 %) ženskog spola. Medijan dobi bolesnika u trenutku BP-a bio je 52 godine, IQR 45 do 58, u rasponu od najmanje 27 do najviše 71 godinu.

Najčešći uzroci KBB-a bili su GN (n = 31, 27,2 %) i autosomnodominantna policistična bubrežna bolest (ADPBB) (n = 22, 19,3 %). Ostali uzroci KBB-a poredani po učestalosti bili su ŠB, IgA nefropatija, PN, fokalna segmentalna glomeruloskleroza s nefrotičkim sindromom u odraslih, AH, intersticijski nefritisi te ostalo. Većina je ispitanika primila bubrežni presadak jedanput (90,4 %), osam (7 %) ispitanika primilo je dva puta i tri (2,6 %) su ispitanika primila tri puta. Svi ispitanici primili su bubrežni presadak od umrlog darovatelja.

Medijan vremena protekloga od prve dijalize do posljednjeg BP-a bio je 2 godine (IQR 1 do 5), s najmanje 0 do najviše 27 godina.

Medijan koncentracije serumskog kreatinina godinu dana nakon BP-a bio je 122  $\mu\text{mol/l}$  (IQR 99 do 161), s rasponom od 55 do 332  $\mu\text{mol/l}$ . U 4 ispitanika presađeni bubreg nije bio u funkciji nakon godinu dana, zbog čega nije zabilježena vrijednost serumskog kreatinina (Tablica 1).

<b>Tablica 1. Demografska i klinička obilježja ispitanika (n = 114)</b>	
<b>Obilježje</b>	<b>Vrijednost</b>
<b>Spol (n, %)</b>	
Muški	69 (60,5)
Ženski	45 (39,5)
<b>Dob u vrijeme BP-a* (godine)</b>	
Medijan	52 (min. 27, maks. 71)
IQR <sup>§</sup>	45 – 58
<b>Osnovna bubrežna bolest (n, %)</b>	
Glomerulonefritis	31 (27,2)
ADPBB <sup>†</sup>	22 (19,3)
Šećerna bolest	11 (9,6)
IgA nefropatija	11 (9,6)
Pijelonefritis	10 (8,8)
FSGS <sup>‡</sup> s nefrotičkim sindromom u odraslih	7 (6,1)
Arterijska hipertenzija	6 (5,3)
Intersticijski nefritis	4 (3,5)
Ostalo	12 (10,5)
<b>Trajanje dijalize prije BP-a<sup>l</sup> (godine)</b>	
Medijan	2 (min. 0, maks. 27)
IQR <sup>§</sup>	1 – 5
<b>Kreatinin u krvi godinu dana nakon BP-a (μmol/l)</b>	
Medijan	122 (min. 55, maks. 332)
IQR <sup>§</sup>	99 – 161

\*Bubrežna presađba, <sup>†</sup>Autosomnodominantna policistična bubrežna bolest, <sup>‡</sup>Fokalna segmentalna glomeruloskleroza, <sup>§</sup>Interkvartilni raspon (prema engl. *interquartile range*), <sup>l</sup>Vrijeme proteklo od prve dijalize do posljednjeg BP-a

Od pojedinačne IS terapije, iz skupine CNI više je ispitanika koristilo TAK (n = 88, 77,2 %) nego CSA (n = 28, 24,6 %). Iz skupine antimetabolita, MF je koristilo 104 (91,2 %) ispitanika, od toga mikofenolat mofetil (MMF), prema engl. *mycophenolate mofetil*, koristilo je 59 (51, 8 %) ispitanika, a mikofenoličnu kiselinu (MPA, prema engl. *mycophenolic acid*) 48 (42,1 %) ispitanika, dok je azatioprin koristilo 2 (1,8 %) ispitanika. Od mTOR inhibitora (n = 15, 13,2 %), 10 (8,8 %) ispitanika je koristilo everolimus, a 5 (4,4 %) ispitanika je koristilo sirolimus. U IS terapijski protokol 80 (70,2 %) je ispitanika imalo uključene kortikosteroide, a boluse kortikosteroida tijekom prve poslijetransplantacijske godine (kao terapija odbacivanja presatka) primilo je 32 (28,1 %) ispitanika. U indukcijskoj terapiji svi su ispitanici primili IL2 - RA (baziliksimumab).

Na kraju prve godine nakon BP-a najzastupljeniji protokol IS terapije činila je kombinacija TAK-a, MF-a i kortikosteroida (n = 44, 38,6 %). Na drugom mjestu nalazila se kombinacija TAK-a i MF-a (n = 25, 21,9 %), a na trećemu CSA, MF-a i kortikosteroida (n = 24, 21,1 %) (Tablica 2.).

**Tablica 2. Imunosupresivna (IS) terapija ispitanika unutar godinu dana od bubrežne presadbe (n = 114)**

<b>IS protokol</b>	<b>Vrijednost (n, %)</b>
<b>IS terapija</b>	
<b>Takrolimus</b>	88 (77,2)
<b>Ciklosporin A</b>	28 (24,6)
<b>MF*</b>	104 (91,2)
<b>Azatioprin</b>	2 (1,8)
<b>Everolimus</b>	10 (8,8)
<b>Sirolimus</b>	5 (4,4)
<b>Kortikosteroidi</b>	80 (70,2)
<b>IS protokol na kraju 1. godine</b>	
<b>Takrolimus + MF* + Kortikosteroidi</b>	44 (38,6)
<b>Takrolimus + MF*</b>	25 (21,9)
<b>Ciklosporin A + MF* + Kortikosteroidi</b>	24 (21,1)
<b>Takrolimus + Everolimus</b>	4 (3,5)
<b>Everolimus + MF* + Kortikosteroidi</b>	4 (3,5)
<b>Sirolimus + MF* + Kortikosteroidi</b>	4 (3,5)
<b>Ostalo</b>	9 (7,9)

\*Mikofenolat



Unutar godine dana od BP-a zabilježeno je 170 epizoda IMS-a uzrokovano s dvadeset jednim različitim uzročnikom u 67 (58,8 %) ispitanika. Kao najčešće kliničko očitovanje javljao se AB (n = 75, 44,1 %), zatim rekurentni IMS (n = 61, 35,9 %), jednostavni cistitis (n = 23, 13,5 %) i najmanje PN (n = 11, 6,5 %).

Ukupni broj epizoda IMS-a unutar godinu dana od BP-a u muških ispitanika je bio 33 (47,8 %). Od toga je 21 (30,4 %) ispitanik imalo jednu epizodu, 5 (7,2 %) ih je imalo dvije epizode, 4 (5,8 %) tri epizode, i po 1 (1,4 %) je imao četiri, šest ili osam epizoda IMS-a. U ispitanica ih je 34 (75,6 %) imalo neki oblik IMS-a unutar godinu dana od BP-a, od čega ih je najviše imalo po jednu epizodu (n = 11, 24,4 %) ili tri epizode (n = 8, 17,8 %) IMS-a (Tablica 3.) Medijan epizoda IMS-a u muških ispitanika bio je 0 (IQR 0 do 1), a u ženskih 2 (IQR 0,5 do 3,5) u prvj poslijetransplantacijskoj godini. Između muških i ženskih nađena je statistički značajna razlika u broju epizoda IMS-a ( $P < 0,001$ , Mann-Whitneyev U-test).

**Tablica 3. Ukupan broj epizoda infekcija mokraćnog sustava (IMS) unutar godinu dana od bubrežne presadbe u muških i ženskih ispitanika (n = 114)**

	Broj ukupnih epizoda IMS-a (n, %)	
	Muški (n = 69)	Ženski (n = 45)
<b>Bez epizoda IMS-a</b>	36 (52,2)	11 (24,4)
<b>Jedna epizoda IMS-a</b>	21 (30,4)	11 (24,4)
<b>Dvije epizode IMS-a</b>	5 (7,2)	4 (8,9)
<b>Tri epizode IMS-a</b>	4 (5,8)	8 (17,8)
<b>Četiri epizode IMS-a</b>	1 (1,4)	2 (4,4)
<b>Pet epizoda IMS-a</b>	0	3 (6,7)
<b>Šest epizoda IMS-a</b>	1 (1,4)	2 (4,4)
<b>Sedam epizoda IMS-a</b>	0	1 (2,2)
<b>Osam epizoda IMS-a</b>	1 (1,4)	3 (6,7)

U Tablici 4. možemo vidjeti najčešće uzročnike IMS-a u bolesnika nakon BP-a, raspoređene prema kliničkim očitovanjima. Ukupni broj epizoda IMS-a je 170, a izoliranih uzročnika 180 zbog toga što je bilo izolirano više uzročnika u jednoj epizodi IMS-a. Najčešće izolirani uzročnik IMS-a u svim kliničkim očitovanjima bila je *E. coli* (n = 70, 38,9 %). Nakon *E. coli* drugi po učestalosti izolirani uzročnik bila je *P. aeruginosa* (n = 28, 15,6 %) i na trećem mjestu je *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) (n = 26, 14,4 %). U 30 (16,6 %) epizoda IMS-a izolirani su visokorezistentni patogeni soja ESBL, a najčešće *E. coli* ESBL (n = 13, 7,2 %) i *K. pneumoniae* ESBL (n = 13, 7,2 %). Gljivične infekcije uzrokovale su 10 (5,6 %) epizoda IMS-a.

Najveći broj IMS-a javljao se u prva tri mjeseca od BP-a (n = 99, 58,2 %), a između 3. i 6. mjeseca od BP-a zabilježena je 31 (18,2 %) epizoda IMS-a. Četrdeset (23,5 %) epizoda IMS-a javilo se u drugoj polovini prve godine od BP-a u ukupno 23 (20,2 %) ispitanika. Medijan dana proteklih od BP-a do prvog IMS-a bio je 19 dana (IQR 10 do 63), s najmanje 0 do najviše 308 dana. Prvih mjesec dana u kojem je najviše ispitanika imalo neki oblik IMS-a razdoblje je u kojemu su ispitanici tijekom tjedan ili više dana imali Foleyev kateter i tijekom otprilike cijelog prvog mjeseca protezu u mokraćovodu (JJ stent).

**Tablica 4. Etiologija različitih kliničkih očitovanja infekcija mokraćnog sustava (IMS) u 170 epizoda IMS-a u 68 bolesnika s bubrežnim presatkom**

Uzročnik	Broj epizoda infekcija (n, %)				Ukupno
	Kliničko očitovanje				
	AB* (n = 75)	JC† (n = 23)	PN‡ (n = 11)	PIMS§ (n = 61)	
<b>Bakterije</b>					
<i>E. coli</i>	23 (29,1)	4 (16,7)	5 (45,5)	25 (37,9)	57 (31,7)
<i>P. aeruginosa</i>	16 (20,3)	4 (16,7)	1 (9,1)	7 (10,6)	28 (15,6)
<i>K. pneumoniae</i>	3 (3,8)	1 (4,2)	3 (27,3)	6 (9,1)	13 (7,2)
<i>E. faecalis</i>	13 (16,5)	3 (12,5)	0	6 (9,1)	22 (12,2)
<i>E. faecium</i>	2 (2,5)	0	0	1 (1,5)	3 (1,7)
<i>P. vulgaris</i>	2 (2,5)	0	0	0	2 (1,1)
<i>A. baumannii</i>	1 (1,3)	2 (8,3)	0	0	3 (1,7)
<b>Ostalo</b>	3 (3,8)	3 (12,5)	0	6 (9,1)	12 (6,7)
<b>Sojevi ESBL</b>					
<i>E. coli</i>	4 (5,1)	2 (8,3)	1 (9,1)	6 (9,1)	13 (7,2)
<i>K. pneumoniae</i>	5 (6,3)	3 (12,5)	1 (9,1)	4 (6,1)	13 (7,2)
<i>P. mirabilis</i>	0	0	0	1 (1,5)	1 (0,6)
<i>M. morgani</i>	1 (1,3)	0	0	0	1 (0,6)
<b>Ostalo</b>	1 (1,3)	0	0	1 (1,5)	2 (1,1)
<b>Gljive</b>					
<i>Candida albicans</i>	0	2 (8,3)	0	2 (3)	4 (2,2)
<i>Candida kefyr</i>	2 (2,5)	0	0	0	2 (1,1)
<b>Ostalo</b>	3 (3,8)	0	0	1 (1,5)	4 (2,2)
<b>Ukupno</b>	79 (43,9)	24 (13,3)	11 (6,1)	66 (36,7)	180 (100)

\*Asimptomatska bakteriurija, †Jednostavni cistitis, ‡Pijelonefritis, §Ponavljajući IMS

Spearmanovim koeficijentom korelacije ocijenili smo pozitivnu povezanost broja epizoda IMS-a i dobi ispitanika u vrijeme BP-a (Spearmanov koeficijent korelacije  $\rho = 0,224$ ,  $P = 0,02$ ), te broja epizoda IMS-a i vremena proteklog od prve dijalize do posljednjeg BP-a ( $\rho = 0,199$ ,  $P = 0,03$ ). Između broja epizoda IMS-a i serumske koncentracije kreatinina na kraju prve godine ustanovili smo značajnu negativnu vezu ( $\rho = -0,214$ ,  $P = 0,03$ ). Učestalost IMS-a nije se razlikovala s obzirom na osnovnu bubrežnu bolest (Kruskal-Wallisov test,  $P = 0,27$ ) (Tablica 5.).

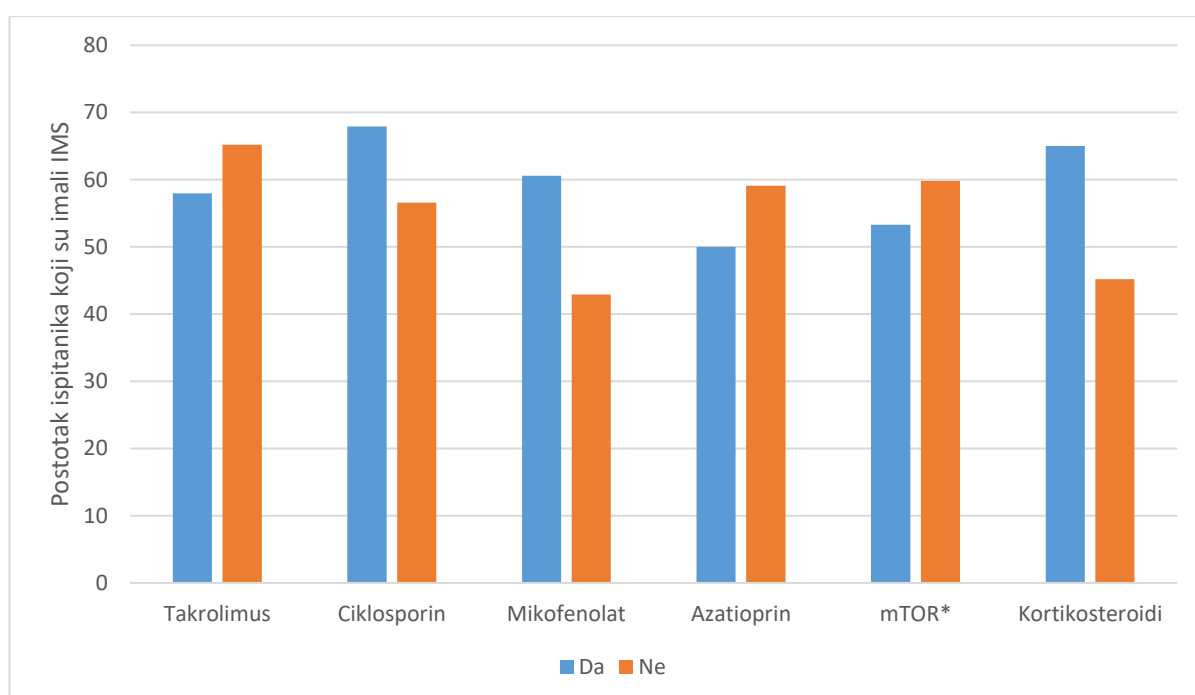
**Tablica 5. Povezanost broja epizoda infekcija mokraćnog sustava (IMS) s dobi ispitanika u vrijeme bubrežne presadbe (BP), s vremenom proteklog od prve dijalize od posljednjeg BP-a i serumskom koncentracijom kreatinina**

	Broj epizoda IMS-a	
	$\rho^*$	$P$
<b>Dob u vrijeme BP-a</b>	0,224	0,02
<b>Duljina trajanja dijalize prije BP-a</b>	0,199	0,03
<b>Koncentracija kreatinina (<math>\mu\text{mol/l}</math>)</b>	-0,214	0,03
<b>Godina BP-a</b>	-0,203	0,03

\*Spearmanov koeficijent korelacije

U Tablici 5. prikazan je i odnos godine u kojoj je obavljen BP i ukupnog broja epizoda IMS-a u ispitanika. Između te dvije varijable zamijećena je značajna negativna veza ( $\rho = -0,203$ ,  $P = 0,03$ ).

Odnos pojedinačne IS terapije i prisutnosti IMS-a u prvoj poslijetransplantacijskoj godini prikazan je na Slici 1. Ispitanici koji su u protokolu imali uključen CSA, MF ili kortikosteroide češće su bili među onima koji su imali neki oblik IMS-a tijekom prve poslijetransplantacijske godine (bez statističke značajnosti) od onih koji nisu imali uključene te lijekove. U vezi s terapijom TAK-om, azatioprinom ili mTOR inhibitorima, ispitanici koji nisu imali navedene lijekove u IS protokolu bili su češće među onima koji su imali neki oblik IMS-a (bez statističke značajnosti) tijekom prve poslijetransplantacijske godine.



Slika 1. Odnos imunosupresivne (IS) terapije i prisutnosti infekcija mokraćnog sustava (IMS) u bolesnika s bubrežnim presatkom (N = 114). Fisherovim egzaktnim testom nije pronađena statistički značajna razlika niti za jedan navedeni pojedinačni IS lijek (oni koji su lijek uzimali u odnosu na one koji taj lijek nisu uzimali). \*Prema engl. *mammalian target of rapamycine* (vrsta imunoproliferacijskih inhibitora)

Ispitanici koji su u IS protokol imali uključene kortikosteroide na kraju prve poslijetransplantacijske godine imali su značajno veći broj epizoda IMS-a od onih koji nisu koristili kortikosteroide ( $P = 0,02$ , Mann-Whitneyev U-test). Povezanost između te dvije varijable ocijenjena je Mann-Whitneyevim U-testom. Pedeset dva (65 %) ispitanika s kortikosteroidima u terapiji je imalo neki oblik IMS-a, od čega ih je najviše imalo po jednu epizodu ( $n = 24$ , 30 %) ili tri epizode ( $n = 10$ , 12,5 %) IMS-a. Ukupni broj epizoda IMS-a u ispitanika koji su imali kortikosteroide u terapiji je bio 144 (84,7 %). U ispitanika koji nisu imali kortikosteroide u terapiji, njih 14 (45,2 %) je imalo barem jednu epizodu IMS-a. Za ostale lijekove - TAK, CSA, MF i mTOR inhibitore nisu pronađene statistički značajne razlike u broju epizoda IMS-a između onih koji su takav lijek imali u terapiji i onih koji ga nisu imali (Tablica 6.).

Između ispitanika koji su primili i ispitanika koji nisu primili boluse kortikosteroida zbog odbacivanja presatka nije bilo značajne razlike u broju IMS-a ( $P = 0,19$ , Mann-Whitneyev U-test).

**Tablica 6. Odnos imunosupresivne (IS) terapije i učestalosti infekcija mokraćnog sustava (IMS) u bolesnika s bubrežnim presatkom (n = 114)**

IS lijek	Učestalost IMS-a (medijan, IQR <sup>§</sup> )	P*
<b>Takrolimus</b>		
Da (n = 88)	1 (0 – 3)	0,42
Ne (n = 23)	1 (0 – 2)	
<b>Ciklosporin</b>		
Da (n = 28)	1 (0 – 2)	0,25
Ne (n = 83)	1 (0 – 3)	
<b>Mikofenolat</b>		
Da (n = 104)	1 (0 – 2)	0,28
Ne (n = 7)	0 (0 – 1)	
<b>Azatioprin</b>		
Da <sup>†</sup> (n = 2)	-	0,77
Ne (n = 110)	1 (0 – 2)	
<b>mTOR<sup>‡</sup></b>		
Da (n = 15)	1 (0 – 2)	0,61
Ne (n = 97)	1 (0 – 2)	
<b>Kortikosteroidi</b>		
Da (n = 80)	1 (0 – 3)	<b>0,02</b>
Ne (n = 31)	0 (0 – 1)	

\*Mann-Whitneyev U Test, <sup>†</sup>Od dva ispitanika jedan je imao 5 epizoda IMS-a, drugi nije imao niti jednu, <sup>‡</sup>Prema engl. *mammalian target of rapamycine* (vrsta imunoproliferacijskih inhibitora), <sup>§</sup>Interkvartilni raspon (prema engl. *interquartile range*)

## 6. RASPRAVA

U ovom istraživanju, provedenome na 114 ispitanika kojima je obavljen BP, tijekom prve poslijetransplantacijske godine je u njih 67 (58,8 %) zabilježena barem jedna epizoda IMS-a. Ukupni broj epizoda IMS-a u prvoj godini nakon BP-a bio je 170, s najviše 8 epizoda u jednog ispitanika. Istraživanje na Mashhad University Montaserie Hospital (MUMH) provedeno u razdoblju između 2012. i 2014. godine na 247 ispitanika zabilježilo je 75 epizoda IMS-a u 56 ispitanika (22,7 %) unutar godinu dana od BP-a, s najviše četiri epizode u jednog ispitanika (58). Učestalost IMS-a u bolesnika s bubrežnim presatkom zabilježena je prema literaturnim podacima u rasponu od 7 % do 80 %, što može ovisiti o različitim definicijama i dijagnostičkim kriterijima IMS-a u različitim istraživanjima i o duljini vremenskog razdoblja tijekom kojega se prate bolesnici nakon BP-a (59). Naši su rezultati bili unutar spomenutog širokog raspona u području veće učestalosti pa možemo reći da je udio naših bolesnika s IMS-om bio prilično velik.

Kao najčešće kliničko očitovanje javljao se AB (44,1 %) koji se pojavio u 54 ispitanika (47,4 %), a od toga se u pedeset i jednog ispitanika javio kao prva epizoda. Postojanost AB-a zabilježena je nakon izolacije uzročnika mikrobiološkim testiranjem mokraće, koji je rađen uglavnom nakon dobivenog patološkog nalaza mokraće koji bi upućivao na IMS (bakterijurija i leukociturija), dok je u drugih mikrobiološka analiza rađena kao dio rutinskog pregleda nakon BP-a. Jedanaest ispitanika pokazalo je postojanost AB-a istim uzročnikom, u osam ispitanika došlo je do pojave AB-a novim uzročnikom, dok 24 ispitanika nisu imala više od jedne epizode IMS-a. U osam ispitanika je nakon AB-a zabilježen jednostavni cistitis ili PN, ali samo u tri od toga radilo se o napredovanju iz AB-a, uzrokovano istim uzročnikom. Slične rezultate pokazao je i jedan RCT proveden u Madridu u Španjolskoj u razdoblju između 2011. i 2013. godine, koji je ispitivao korisnost liječenja AB-a nakon BP-a. U tom istraživanju postojanost AB-a istim uzročnikom bila je znatno niža u onih koji su primali antibiotsku terapiju od onih koji nisu primali terapiju za AB, međutim, broj ponovnih epizoda AB-a uzrokovanih različitim uzročnikom bila je češća u onih koji su primali antibiotsku terapiju (60). U svih je ispitanika u ovom istraživanju AB liječen odgovarajućom antibiotskom terapijom, no zbog povećanja rezistencije i pojave novih IMS-a različitim uzročnicima prema najnovijim preporukama AB nakon BP-a nije potrebno liječiti. Drugo po učestalosti kliničko očitovanje, nakon AB-a, bio je rekurentni IMS (35,9 %), zatim jednostavni cistitis (13,5 %) i najrjeđe PN (6,5 %).



Ukupno je izoliran 21 uzročnik koji je uzrokovao neko od kliničkih očitovanja IMS-a. Najčešće izolirani uzročnik bila je *E. coli* (38,9 %), zatim *P. aeruginosa* (15,6 %) i *K. pneumoniae* (14,4 %). Istraživanje na MUMH-u u razdoblju između 2012. i 2014. godine dobilo je slične rezultate. I u njihovih je ispitanika najčešći izoliran uzročnik unutar godinu dana nakon BP-a bila također *E. coli* (55,3 %), zatim koagulaza-negativan stafilokok (13,2 %) i *K. pneumoniae* (12,5 %) (58). U Yemenu su 2011. godine zabilježeni slični rezultati. *E. coli* se ponovno nalazila na prvom mjestu (44 %), *S. saprophyticus* (34 %) na drugom, a *K. pneumoniae* i *P. aeruginosa* na četvrtom i petom mjestu (61). Ono što je različito u odnosu na druga istraživanja, jest to da se stafilokok u nas ne nalazi među najčešćim uzročnicima. U ovom je istraživanju koagulaza-negativan stafilokok, odnosno *Staphylococcus haemolyticus* izoliran samo u jednoj epizodi jednostavnog cistitisa. Mogući uzrok tome je provođenje profilakse u bolesnika s bubrežnim prestakom protiv *Pneumocystis jirovecii* primjenom trimetoprim - sulfometoksazola koji je djelotvoran protiv širokog spektra gram-pozitivnih bakterija, a koja je provedena u svih ispitanika u KBC-u Osijek. Međutim, istraživanje provedeno s istom pretpostavkom nije pokazalo kako trimetoprim - sulfometoksazol u profilaksi pruža zaštitu od IMS-a u bolesnika nakon BP-a (62).

Široka uporaba antibiotika u liječenju različitih infekcija nakon BP-a dovela je do sve veće učestalosti infekcija uzrokovanih visoko rezistentim uzročnicima. U 30 (16,6 %) epizoda IMS-a naših ispitanika izolirani su sojevi ESBL i to najčešće *E. coli* ESBL (7,2 %) i *K. pneumoniae* ESBL (7,2 %). Sojevi ESBL najčešće su izolirani u epizodama rekurentnog IMS-a (7,1 %), što je u skladu s metaanalizom provedenom 2016. godine (pretraživanjem baza PubMed i EMBASE), koja navodi da osobe s uzročnicima – sojevima ESBL u mokraći imaju 2,75 puta više izgleda za obolijevanje od rekurentnih IMS-a (63). U 10 (5,6 %) epizoda IMS-a izolirani uzročnici bile su gljive, i to različite vrste kandidate, najčešće *Candida albicans*. Slične rezultate možemo vidjeti i u drugim istraživanjima, pa su tako u istraživanju provedenome 2015. godine u Kliničkoj bolnici Merkur u Zagrebu gljivične infekcije bile prisutne u 12 % epizoda IMS-a, dok su u istraživanju na MUMH-u kandidate izolirane u 8,5 % slučajeva (39, 58).

Medijan vremena protekloga nakon BP-a do prve epizode IMS-a bio je 19 dana, a najveći broj IMS-a zabilježen je u prva tri mjeseca nakon BP-a (58,8 %). Ovakvi rezultati su očekivani zbog dodatnih rizičnih čimbenika prisutnih u prvih mjesec dana nakon BP-a. Naime, u prvih mjesec dana gotovo su svi ispitanici tijekom tjedan ili više dana (a svi barem nekoliko prvih poslijetransplantacijskih dana) imali Foleyev kateter i tijekom cijelog mjeseca protezu u

mokraćovodu (JJ stent). Također su doze IS terapije veće tijekom prvih nekoliko mjeseci, što dodatno pridonosi nastanku IMS-a. Brojna istraživanja su pokazala slične rezultate. Više od polovice epizoda (61,5 %) IMS-a u studiji na MUMH-u zabilježeno je u prva tri mjeseca, dok je u jednom istraživanju u Španjolskoj više od pola epizoda IMS-a zabilježeno u prvih 44 dana nakon BP-a (58, 64).

Ženski spol smatra se jednim od rizičnih čimbenika za nastanak IMS-a zato što žene imaju kraću mokraćnu cijev i nedostaje im baktericidni učinak prostatičnog sekreta. Zbog toga se očekuje veća učestalost IMS-a u ženskih nego u muških ispitanika. Od ukupno 69 muških ispitanika uključenih u istraživanje, njih 33 (47,8 %) je imalo neki oblik IMS-a, dok je u 34 (75,6 %) od ukupno 45 ispitanica zabilježena barem jedna epizoda IMS-a, što je bilo značajno više nego u muškaraca. Osim spola, na pojavu IMS-a utjecala je i dob ispitanika. Medijan dobi ispitanika u trenutku BP-a iznosio je 52 godine. Između broja epizoda IMS-a i dobi ispitanika u vrijeme BP-a postojala je pozitivna povezanost, što znači da su bolesnici koji su bili stariji u trenutku BP-a imali veći broj epizoda IMS-a. Jednake rezultate dobilo je i istraživanje u Yemenu, gdje su žene (40,3 %) imale značajno više epizoda IMS-a od muškaraca (29 %) i stariji značajnije više epizoda IMS-a od mlađih (61). Također, prema retrospektivnom istraživanju provedenome u Australiji starija dob i ženski spol predstavljali su značajan rizik za razvoj IMS-a u bolesnika nakon BP-a (62).

Kao najčešća osnovna bubrežna bolest koja je dovela do završnog stupnja KBB-a među ovim ispitanicima bio je GN (27,2 %) koji se u prošlosti navodio kao jedan od najčešćih uzroka KBB-a. Prema literaturi, kao današnji najčešći uzroci KBB-a navode se ŠB i AH koji se među našim ispitanicima s bubrežnim presatkom nalaze među rjeđima (1). To je stoga što su bolesnici sa ŠB-om ili AH-om kao uzročnicima KBB-a rjeđe kandidati za BP, najčešće zbog promjena na krvožilju. Ispitivanjem povezanosti nismo uočili utjecaj osnovne bubrežne bolesti na učestalost IMS-a, ali je pronađena povezanost između duljine trajanja dijalize i koncentracije serumskog kreatinina s brojem epizoda IMS-a. Medijan vremena protekloga od prve dijalize do posljednjeg BP-a bio je 2 godine, s najviše 27 godina i najmanje manje od godinu dana. Između vremena proteklog od prve dijalize do posljednjeg BP-a i broja epizoda IMS-a u ispitanika ustanovljena je pozitivna veza, što znači da su ispitanici koji su bili dulje na dijalizi prije BP-a imali veći broj epizoda IMS-a. Ovaj podatak je u skladu s rizičnim čimbenicima navedenima u literaturi, a moguće je objašnjenje da bolesnici koji su dulje na dijalizi postaju podložniji razvoju IMS-a i primaju presadak u starijoj dobi (52). Medijan koncentracije serumskog

kreatinina godinu dana nakon BP-a bio je 122  $\mu\text{mol/l}$ , s rasponom od 55 do 332  $\mu\text{mol/l}$ . Između broja epizoda IMS-a i serumske koncentracije kreatinina na kraju prve godine utvrdili smo značajnu negativnu vezu, što znači da su ispitanici s nižom kreatininemijom, pa boljom bubrežnom funkcijom, imali veću učestalost IMS-a, odnosno da veća učestalost IMS-a nije rezultirala lošijom funkcijom bubrežnog presatka na koncu prve poslijetransplantacijske godine. Ovakav rezultat je iznenađujući i razlikuje se od početne pretpostavke kako bolesnici s većom učestalošću IMS-a imaju lošiju funkciju bubrežnog presatka. Razumnog objašnjenja za ovakav ishod trenutačno nema.

Na kraju prve godine nakon BP-a najzastupljeniji protokol IS terapije činila je kombinacija TAK-a, MF-a i kortikosteroida (38,6 %). Na drugom mjestu nalazila se kombinacija TAK-a i MF-a (21,9 %), a na trećem CSA, MF-a i kortikosteroida (21,1 %). U indukcijskoj terapiji svi su ispitanici imali IL2 – RA (baziliksimumab), a boluse kortikosteroida tijekom prve poslijetransplantacijske godine, kao terapiju odbacivanja presatka, primilo je 28,1 % ispitanika. Ispitanici koji su u IS protokol na koncu prve poslijetransplantacijske godine imali uključene kortikosteroide imali su značajno veći broj epizoda IMS-a od onih koji ih nisu imali, ali se te skupine nisu značajno razlikovale u udjelu onih s IMS-om (kao binarnom varijablom, s mogućom vrijednosti DA ili NE, u značenju da je ispitanik imao ili nije imao IMS, neovisno o broju epizoda). Za ostale lijekove - TAK, CSA, MF i mTOR inhibitore nisu pronađene statistički značajne razlike ni u prisutnosti (DA ili NE) ni i u broju epizoda IMS-a između onih koji su takav lijek imali u terapiji i onih koji ga nisu imali. Također, između ispitanika koji su primili i ispitanika koji nisu primili boluse kortikosteroida u terapiji akutnog odbacivanja presatka nije bilo značajne razlike u broju IMS-a. Iako je dobro poznato da IS terapija znatno povećava rizik za nastanak infekcija, još uvijek je nedovoljno istražena povezanost infekcija s lijekovima iz pojedinačnih skupina.

Ovim istraživanjem dobivamo epidemiološku sliku IMS-a nakon BP-a u prvoj poslijetransplantacijskoj godini u jednom transplantacijskom središtu u Hrvatskoj, a o tome trenutačno ima tek malo sličnih izvješća. Upoznaje nas s najčešćim uzročnicima IMS-a, s rizičnim čimbenicima i povezanosti IS terapije s učestalošću epizoda IMS-a. Ono što bi u budućnosti trebalo ispitati koja je antibiotska terapija najbolja za ove bolesnike, imaju li utjecaja drugi komorbiditeti na učestalost IMS-a i može li se uvesti dodatna profilaksa za sprječavanje IMS-a u bolesnika s bubrežnim presatkom. Također, trebalo bi istražiti ima li IMS utjecaj na funkciju bubrežnog presatka u drugim različitim ustrojima istraživanja.

## 7. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Više od polovice bolesnika je u prvoj godini nakon BP-a imalo barem jednu epizodu IMS-a (58,8 %).
- IMS je najčešće bio asimptomatski (44,1 %), a najrjeđe kliničko očitovanje bio je PN (6,5 %).
- Najčešće izolirani uzročnik bila je *E. coli* (38,9 %), zatim *P. aeruginosa* (15,6 %) i *K. pneumoniae* (14,4 %).
- U 16,6 % epizoda IMS-a izolirani su ESBL sojevi.
- Najveći broj IMS-a javljao se u prva tri mjeseca od BP-a (58,2 %), kada su bolesnici dijelom vremena imali Foleyev kateter i/ili JJ stent.
- Žene su imale značajno veći broj infekcija od muškaraca ( $P < 0,001$ ).
- Broj epizoda IMS-a bio je to veći što je bolesnik bio stariji i što je dulje bilo vrijeme prethodnog liječenja dijalizom.
- Bubrežna funkcija koncem prve poslijetransplantacijske godine iskazana kreatininemijom nije bila lošija u onih s većim brojem epizoda IMS-a, što nije u skladu s prethodno hipotetički pretpostavljenime.
- Bolesnici su s vremenom (godinom u kojoj je izvršen BP) imali sve rjeđe IMS.
- Ispitanici koji su u IS protokolu koncem prve poslijetransplantacijske godine imali kortikosteroide imali su značajno veći broj epizoda IMS-a ( $P = 0,02$ ), dok za ostale lijekove - TAK, CSA, MF i mTOR inhibitore nisu pronađene statistički značajne razlike u broju epizoda IMS-a između onih koji te lijekove jesu ili nisu imali u terapiji. Budući da su kortikosteroidi uvijek bili dio trojne IS terapije, može se posredno zaključiti i da je IMS bio češći uz veći IS.
- Dobiveni rezultati za najčešća klinička očitovanja i najčešće uzročnike IMS-a, kao i za utjecaj spola i dobi na učestalost IMS-a u KBC-u Osijek slični su s dobivenim rezultatima u brojnim istraživanjima u cijelom svijetu.

## 8. SAŽETAK

**Cilj:** Istražiti učestalost infekcija mokraćnog sustava (IMS) u bolesnika s bubrežnim presatkom u prvoj poslijetransplantacijskoj godini te odnos učestalosti IMS-a prema terapiji imunosupresivima (IS) i funkciji bubrežnog presatka.

**Nacrt istraživanja:** Povijesno kohortno istraživanje.

**Ispitanici i postupci:** Uključeno je 114 bolesnika (60,5 % muškaraca, medijan dobi 52 godine, interkvartilni raspon 45 do 58). Podaci su preuzeti iz medicinskih zapisa i statistički obrađeni pomoću IBM SPSS Statistic, 25.0, uz razinu statističke značajnosti  $P < 0,05$ .

**Rezultati:** Unutar godine dana od BP-a zabilježeno je 170 epizoda IMS-a uzrokovano s dvadeset jednim različitim uzročnikom u 67 (58,8 %) ispitanika. Kao najčešće kliničko očitovanje javljala se asimptomatska bakterijurijska (44,1 %), a najčešće izolirani uzročnik IMS-a u svim kliničkim očitovanjima bila je *E. coli* (38,9 %). Najčešće se IMS javljao u prva tri mjeseca od BP-a (58,2 %), kada su bolesnici dio vremena imali Foleyev kateter i/ili JJ stent. IMS je bio značajno češći u žena i starijih, sve rjeđi s vremenom (godinom u kojoj je izvršen BP), a veća učestalost nije bila povezana s lošijom funkcijom presatka koncem prve poslijetransplantacijske godine. Ispitanici koji su u IS terapiji imali kortikosteroide koncem prve poslijetransplantacijske godine imali su značajno veći broj epizoda IMS-a ( $P = 0,02$ ).

**Zaključak:** Više od polovice ispitanika imalo je neki oblik IMS-a s najčešće izoliranim uzročnikom *E. coli*. Veća učestalost IMS-a zabilježena je u ženskom spolu, u starijih, uz veći IS (uz kortikosteroide) te u prva tri mjeseca od BP-a. Ispitanici s češćim IMS-om nisu imali lošiju funkciju bubrežnog presatka godinu dana nakon BP-a.

**Ključne riječi:** bubrežna presađba; infekcije mokraćnog sustava; imunosupresivna terapija

## 9. SUMMARY

### URINARY TRACT INFECTIONS IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS OCCURRING IN THE FIRST POST-TRANSPLANT YEAR

**Aims:** To investigate the frequency of urinary tract infections (UTI) in kidney transplant (KT) recipients occurring in the first post-transplant year, and the relationship between the frequency of UTI, immunosuppressive therapy (IT) and kidney graft function.

**Design:** Historic (retrospective) cohort research.

**Patients and methods:** 114 patients were enrolled into the study (60.5 % men, median age 52 years; interquartile range 45 - 58). Data were taken from medical records and statistically processed by the IBM® SPSS® Statistics 25.0 software, at statistical significance level of  $P < 0.05$ .

**Results:** Within one year following the KT, a total of 170 UTI episodes was reported in 67 (58.8 %) patients, caused by 21 different agents. Asymptomatic bacteriuria (44.1 %) was noted as the most common clinical presentation, while the most frequently isolated cause of UTI in all clinical presentations was *E. coli* (38.9 %). In most cases, UTI occurred within the first 3 months after the KT (58.2 %), during the period in which the patients had a Foley catheter and/or JJ stent. UTI was significantly more common in women and in elderly persons, but it became less frequent over time (lower UTI frequency observed in more recent KT recipients), and the higher frequency of UTI was not associated with worse graft function observed at the end of the first post-transplant year. Patients on corticosteroids as part of their IT, had a significantly higher number of UTI episodes ( $P = 0.02$ ) at the end of the first post-transplant year.

**Conclusion:** More than half of the participants had some form of UTI with the most frequently isolated cause being *E. coli*. A higher UTI frequency was observed in women and the elderly who took more powerful IT (corticosteroids), and within the first 3 months following the KT. One year after the KT, worse graft function was not noted in participants with more frequent UTIs.

**Keywords:** kidney transplant; urinary tract infections; immunosuppressant therapy

**10. LITERATURA**

1. Ivaničević Ž RZ, Bergovec M, Silobrčić V, Bruketa D. Harrison: Principi interne medicine. 1st Croatian ed. Split: Placebo. 1997.: 1116 - 7. str.
2. Port FK, Wolfe RA, Mauger EA, Berling DP, Jiang K. Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients. *Jama*. 1993;270(11):1339-43.
3. Schnuelle P, Lorenz D, Trede M, Van Der Woude FJ. Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9(11):2135-41.
4. Rodriguez Faba O, Boissier R, Budde K, Figueiredo A, Taylor CF, Hevia V, et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Transplantation: Update 2018. *Eur Urol Focus*. 2018;4(2):208-15.
5. Rački S B-JN, Kes P, Sabljarić Matovinović M, Ratković-Gusić I, Bušić M, Živčić Ćosić S, Ćurković V, Knotek M, Žunec R, Balen S, Katalinić N, Orlić L, Mikolašević I, Markić D, Bekavac Mišak V, Hudolin T, Kaštelan Ž. Nacionalne smjernice za obradu i procjenu primatelja i darivatelja bubrega. 2016.
6. Glijn NH, Roodnat JI, Dor FJ, Betjes MG, Zuidema WC, Weimar W, et al. Kidney transplantation in patients declined by other centres. *Neth J Med*. 2017;75(2):74-80.
7. G. Karam TK, A. Alcaraz, F.T. Aki, K. Budde, U. Humke, F. Kleinclauss, G. Nicita, J.O. Olsburgh, C. Süsal. Guidelines on Renal Transplantation. European Association of Urology 2014.
8. Ebpg, European Renal A, European Society for Organ T. European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation (part 1). *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15 Suppl 7:1-85.
9. Danovitch GM, Hariharan S, Pirsch JD, Rush D, Roth D, Ramos E, et al. Management of the waiting list for cadaveric kidney transplants: report of a survey and recommendations by the Clinical Practice Guidelines Committee of the American Society of Transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(2):528-35.
10. Orlić P. Povijest transplantacije bubrega u svijetu i u Hrvatskoj. *Medicinski Vjesnik*. 2005;37(1-4): -41.

11. Hellemans R, Bosmans JL, Abramowicz D. Induction Therapy for Kidney Transplant Recipients: Do We Still Need Anti-IL2 Receptor Monoclonal Antibodies? *Am J Transplant.* 2017;17(1):22-7.
12. Živčić-Ćosić S TZ, Rački S. Imunosupresivno liječenje kod presađivanja bubrega. *Medicina Fluminensis.* 2010;46(4):413-23.
13. Webster AC, Ruster LP, McGee R, Matheson SL, Higgins GY, Willis NS, et al. Interleukin 2 receptor antagonists for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(1):CD003897.
14. Wojciechowski D, Vincenti F. Current status of costimulatory blockade in renal transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2016;25(6):583-90.
15. Vo AA, Lukovsky M, Toyoda M, Wang J, Reinsmoen NL, Lai CH, et al. Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation. *N Engl J Med.* 2008;359(3):242-51.
16. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Transplant Work G. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9 Suppl 3:S1-155.
17. Wagner M, Earley AK, Webster AC, Schmid CH, Balk EM, Uhlig K. Mycophenolic acid versus azathioprine as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(12):CD007746.
18. Remuzzi G, Cravedi P, Costantini M, Lesti M, Ganeva M, Gherardi G, et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine for prevention of chronic allograft dysfunction in renal transplantation: the MYSS follow-up randomized, controlled clinical trial. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(6):1973-85.
19. Kuypers DR. Benefit-risk assessment of sirolimus in renal transplantation. *Drug Saf.* 2005;28(2):153-81.
20. Augustine JJ, Bodziak KA, Hricik DE. Use of sirolimus in solid organ transplantation. *Drugs.* 2007;67(3):369-91.
21. Witzke O, Sommerer C, Arns W. Everolimus immunosuppression in kidney transplantation: What is the optimal strategy? *Transplant Rev (Orlando).* 2016;30(1):3-12.
22. Ponticelli C, Cucchiari D, Bencini P. Skin cancer in kidney transplant recipients. *J Nephrol.* 2014;27(4):385-94.
23. S. Živčić-Ćosić ZT, B. Sladoje-Martinović i L. Orlić. Komplikacije nakon presađivanja bubrega. *Medicina Fluminensis.* 2010:vol.46, br. 4, str. 434-47.



24. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9(12 Suppl):S16-23.
25. Aakhus S, Dahl K, Wideroe TE. Cardiovascular disease in stable renal transplant patients in Norway: morbidity and mortality during a 5-yr follow-up. *Clin Transplant*. 2004;18(5):596-604.
26. Ducloux D, Bourrinet E, Motte G, Chalopin JM. Antiphospholipid antibodies as a risk factor for atherosclerotic events in renal transplant recipients. *Kidney Int*. 2003;64(3):1065-70.
27. Ojo AO. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation*. 2006;82(5):603-11.
28. Kasiske BL, Anjum S, Shah R, Skogen J, Kandaswamy C, Danielson B, et al. Hypertension after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(6):1071-81.
29. Midtvedt K, Hartmann A. Hypertension after kidney transplantation: are treatment guidelines emerging? *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17(7):1166-9.
30. Cosio FG, Dillon JJ, Falkenhain ME, Tesi RJ, Henry ML, Elkhammas EA, et al. Racial differences in renal allograft survival: the role of systemic hypertension. *Kidney Int*. 1995;47(4):1136-41.
31. Gotti E, Perico N, Perna A, Gaspari F, Cattaneo D, Caruso R, et al. Renal transplantation: can we reduce calcineurin inhibitor/stop steroids? Evidence based on protocol biopsy findings. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(3):755-66.
32. Wissing KM, Abramowicz D, Broeders N, Vereerstraeten P. Hypercholesterolemia is associated with increased kidney graft loss caused by chronic rejection in male patients with previous acute rejection. *Transplantation*. 2000;70(3):464-72.
33. Bzoma B, Konopa J, Chamienia A, Lukianski M, Kobiela J, Sledzinski Z, et al. New-onset Diabetes Mellitus After Kidney Transplantation-A Paired Kidney Analysis. *Transplant Proc*. 2018;50(6):1781-5.
34. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant*. 2003;3(2):178-85.
35. Briggs JD. Causes of death after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16(8):1545-9.
36. Feng S, Buell JF, Chari RS, DiMaio JM, Hanto DW. Tumors and transplantation: The 2003 Third Annual ASTS State-of-the-Art Winter Symposium. *Am J Transplant*. 2003;3(12):1481-7.

37. Seem DL, Lee I, Umscheid CA, Kuehnert MJ. Excerpt from PHS guideline for reducing HIV, HBV and HCV transmission through organ transplantation. *Am J Transplant.* 2013;13(8):1953-62.
38. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med.* 1998;338(24):1741-51.
39. Stanić M MK, Knotek M. Infekcije u dijalizi i transplantaciji bubrega. *Acta Med Croatica.* 2015:str. 145-52.
40. 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;14(6):595-603.
41. Munoz P. Management of urinary tract infections and lymphocele in renal transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2001;33 Suppl 1:S53-7.
42. Alangaden GJ. Urinary tract infections in renal transplant recipients. *Current Infectious Disease Reports.* 2007;9(6):475-9.
43. Lim JH, Cho JH, Lee JH, Park YJ, Jin S, Park GY, et al. Risk factors for recurrent urinary tract infection in kidney transplant recipients. *Transplant Proc.* 2013;45(4):1584-9.
44. Chuang P, Parikh CR, Langone A. Urinary tract infections after renal transplantation: a retrospective review at two US transplant centers. *Clin Transplant.* 2005;19(2):230-5.
45. Ariza-Heredia EJ, Beam EN, Lesnick TG, Kremers WK, Cosio FG, Razonable RR. Urinary tract infections in kidney transplant recipients: role of gender, urologic abnormalities, and antimicrobial prophylaxis. *Ann Transplant.* 2013;18:195-204.
46. Alangaden GJ, Thyagarajan R, Gruber SA, Morawski K, Garnick J, El-Amm JM, et al. Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. *Clin Transplant.* 2006;20(4):401-9.
47. Gozdowska J, Czerwinska M, Chabros L, Mlynarczyk G, Kwiatkowski A, Chmura A, et al. Urinary Tract Infections in Kidney Transplant Recipients Hospitalized at a Transplantation and Nephrology Ward: 1-Year Follow-up. *Transplant Proc.* 2016;48(5):1580-9.
48. Kamath NS, John GT, Neelakantan N, Kirubakaran MG, Jacob CK. Acute graft pyelonephritis following renal transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2006;8(3):140-7.
49. Dantas SR, Kuboyama RH, Mazzali M, Moretti ML. Nosocomial infections in renal transplant patients: risk factors and treatment implications associated with urinary tract and surgical site infections. *J Hosp Infect.* 2006;63(2):117-23.

50. Brennan DC, Daller JA, Lake KD, Cibrik D, Del Castillo D, Thymoglobulin Induction Study G. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med.* 2006;355(19):1967-77.
51. Webster A, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(4):CD003961.
52. Goldman JD, Julian K. Urinary tract infections in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019;33(9):e13507.
53. Hooton TM. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents.* 2001;17(4):259-68.
54. Safdar N, Slattery WR, Knasinski V, Gangnon RE, Li Z, Pirsch JD, et al. Predictors and outcomes of candiduria in renal transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2005;40(10):1413-21.
55. Pinheiro HS, Mituiassu AM, Carminatti M, Braga AM, Bastos MG. Urinary tract infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in kidney transplant patients. *Transplant Proc.* 2010;42(2):486-7.
56. Škerk V, Tambić Andrašević A, Sušić E. Dopune i promjene ISKRA hrvatskih nacionalnih smjernica za liječenje i profilaksu infekcija mokraćnog sustava odraslih. *Infektološki glasnik.* 2014;34(4):177-181.
57. Marušić M, urednik. Uvod u znanstveni rad u medicini. Zagreb: Medicinska naklada; 2008. str. 37-40.
58. Shams SF, Eidgahi ES, Lotfi Z, Khaledi A, Shakeri S, Sheikhi M, et al. Urinary tract infections in kidney transplant recipients 1(st) year after transplantation. *J Res Med Sci.* 2017;22:20.
59. Hollyer I, Ison MG. The challenge of urinary tract infections in renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2018;20(2):e12828.
60. Origuen J, Lopez-Medrano F, Fernandez-Ruiz M, Polanco N, Gutierrez E, Gonzalez E, et al. Should Asymptomatic Bacteriuria Be Systematically Treated in Kidney Transplant Recipients? Results From a Randomized Controlled Trial. *Am J Transplant.* 2016;16(10):2943-53.
61. Gondos AS, Al-Moyed KA, Al-Robasi AB, Al-Shamahy HA, Alyousefi NA. Urinary Tract Infection among Renal Transplant Recipients in Yemen. *PLoS One.* 2015;10(12):e0144266.

62. Olenski S, Scuderi C, Choo A, Bhagat Singh AK, Way M, Jeyaseelan L, et al. Urinary tract infections in renal transplant recipients at a quaternary care centre in Australia. *BMC Nephrology*. 2019;20(1):479.
63. Alevizakos M, Nasioudis D, Mylonakis E. Urinary tract infections caused by ESBL-producing Enterobacteriaceae in renal transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Transpl Infect Dis*. 2017;19(6).
64. Valera B, Gentil MA, Cabello V, Fijo J, Cordero E, Cisneros JM. Epidemiology of urinary infections in renal transplant recipients. *Transplant Proc*. 2006;38(8):2414-5.

**11. ŽIVOTOPIS****OSOBNI PODACI:**

Ime i prezime: Petra Smajić

Datum rođenja: 27. veljače 1995.

Mjesto rođenja: Osijek, Hrvatska

Mobitel: 095/8599304

E-mail: smajicpetra@gmail.com

**OBRAZOVANJE:**

2014. – : Sveučilište J.J.Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet

2013. – 2014.: Sveučilište J.J.Strossmayera u Osijeku, Odjel za matematiku

2009. – 2013.: III. gimnazija Osijek

2001. – 2009. Osnovna škola „Tin Ujević“, Osijek

**IZVANNASTAVNE AKTIVNOSTI**

2015./2016., 2016./2017. – demonstrator na Katedri za anatomiju

2017./2018., 2018./2019., 2019./2020. – demonstrator na Katedri za farmakologiju

14 – 20. ožujka 2016. – 15. Tjedan mozga, radionica „*Naučimo učiti*“, nagrada za najbolju radionicu

10. – 13. travnja 2018. - 14th Croatian Student Summit, CROSS14, „*Kidney failure in multiple myeloma patients*“, poster prezentacija

26. – 29. travnja 2018., 7th Croatian Congress on Obesity, „*Prehrambene navike i tjelesna aktivnost kod studenata medicine (Food Habits and Physical Activity among Medical Students)*“, oralna prezentacija

7. – 8. veljače 2019. - Internacionalni kongres translacijske medicine na Medicinskom fakultetu Osijek – OSCON, „*Ischemic cerebral infarction in the newborn – intrauterine thrombosis of the middle cerebral artery*“, aktivni sudionik, Član organizacijskog odbora
5. – 30. kolovoza 2019. - Međunarodna razmjena studenata CroMSIC – Lisabon, Portugal, Odjel za anesteziju u Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central
19. prosinca 2019. – Dekanova nagrada za izvannastavnu aktivnost (Organizacija Kongresa studenata medicine u Osijeku – OSCON2019)
13. – 14. veljače 2020. - Internacionalni kongres translacijske medicine na Medicinskom fakultetu Osijek – OSCON, „*Saglikler syndrome – case report*“, aktivni sudionik, Član organizacijskog obora

**OBJAVLJENI RADOVI:**

Smajić P, Schönberger E, Periša V, Sinčić Petričević J, Zibar L, Kralik K. Survival in Dialysis or Plasma Exchange Treated Patients for Multiple Myeloma – A Single Centre 25 Year Experience. Southeastern European Medical Journal [Internet]. 2020; 4(1):25-31.  
<https://doi.org/10.26332/seemedj.v4i1.126>