

# COVID-19 u bolesnika s bubrežnim presatkom

---

**Bogdanović, Kristijan**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:152:667728>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-25**



*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**

**Kristijan Bogdanović**

**COVID-19 U BOLESNIKA S  
BUBREŽNIM PRESATKOM**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2022.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I  
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Kristijan Bogdanović**

**COVID-19 U BOLESNIKA S  
BUBREŽNIM PRESATKOM**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2022.**

Rad je ostvaren na Klinici za unutarnje bolesti na Zavodu za nefrologiju, Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Mentor rada: doc. dr. sc. Dubravka Mihaljević, dr. med.

Rad ima 23 lista, 6 tablica i 1 sliku.

## **Zahvale**

*Zahvaljujem svojoj mentorici, doc. dr. sc. Dubravki Mihaljević, dr. med., na predloženoj temi, stručnim savjetima i pomoći tijekom provođenja istraživanja i pisanja diplomskog rada.*

*Također, želim zahvaliti Marti Hajdini na nesebičnoj pomoći u analiziranju podataka.*

*I na kraju, najveću zaslugu pripisujem svojim najbližima; obitelji na podršci i razumijevanju i prijateljima (posebno mojoj prijateljici Steli) bez kojih ovo studiranje ne bi bilo tako lijepo iskustvo.*

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1. COVID-19</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1.1. Epidemiologija</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1.2. Način prijenosa i inkubacija</b> .....	<b>2</b>
<b>1.1.3. Patofiziologija</b> .....	<b>2</b>
<b>1.1.4. Klinička slika</b> .....	<b>2</b>
<b>1.1.5. Rizični čimbenici COVID-19</b> .....	<b>3</b>
<b>1.1.6. Dijagnoza</b> .....	<b>4</b>
<b>1.1.7. Liječenje</b> .....	<b>4</b>
<b>1.2. Transplantacija bubrega</b> .....	<b>4</b>
<b>1.2.1. Imunosupresija</b> .....	<b>4</b>
<b>1.2.2. COVID-19 u bolesnika s transplantiranim organima</b> .....	<b>5</b>
<b>2. HIPOTEZA</b> .....	<b>6</b>
<b>3. CILJEVI</b> .....	<b>7</b>
<b>4. ISPITANICI I METODE</b> .....	<b>8</b>
<b>4.1. Ustroj studije</b> .....	<b>8</b>
<b>4.2. Ispitanici</b> .....	<b>8</b>
<b>4.3. Metode</b> .....	<b>8</b>
<b>4.4. Statističke metode</b> .....	<b>9</b>
<b>5. REZULTATI</b> .....	<b>10</b>
<b>6. RASPRAVA</b> .....	<b>14</b>
<b>7. ZAKLJUČAK</b> .....	<b>17</b>
<b>8. LITERATURA</b> .....	<b>18</b>
<b>9. SAŽETAK</b> .....	<b>21</b>
<b>10. SUMMARY</b> .....	<b>22</b>
<b>11. ŽIVOTOPIS</b> .....	<b>23</b>

## **POPIS KRATICA**

ACE2 – angiotenzin-konvertirajući enzim 2

AIDS – sindrom stečene imunodeficijencije (engl. *Acquired Immunodeficiency Syndrome*)

BMI – indeks tjelesne mase (engl. *Body Mass Indeks*)

CCI – Charlsonov indeks komorbiditeta (engl. *Charlson Comorbidity Index*)

COVID-19 – koronavirusna bolest 2019 (engl. *Coronavirus Disease 2019*)

CRF – stopa smrtnosti slučajeva (engl. *Case Fatality Rate*)

HbA1c – glikozilirani hemoglobin (hemoglobin A1c)

IMV – invazivna mehanička ventilacija

KBB – kronična bubrežna bolest

RT-PCR – lančana reakcija reverzne transkripcije polimerazom (engl. *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*)

SARS-CoV-2 – teški akutni respiratorni sindrom koronavirus 2 (engl. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*)

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

## 1. UVOD

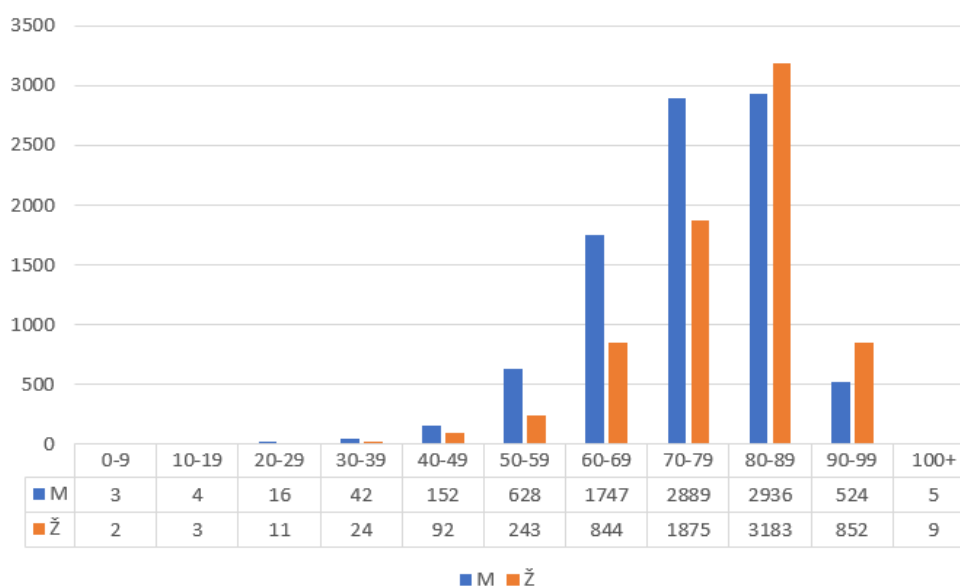
### 1.1. COVID-19

Početak 2020. godine novi koronavirus otkriven u Wuhanu u Kini izazvao je veliku globalnu zdravstvenu zabrinutost. Prvo izvješće o skupini bolesnika s upalom pluća nepoznatog uzroka, dostavljeno je Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) krajem 2019. godine. Nakon toga, višestruki slučajevi ove upale pluća brzo su rasli diljem Wuhana i prvenstveno su bili povezani s izloženošću na veleprodajnim tržištima morske hrane. Uzročnik je izoliran u siječnju, a ubrzo je analiziran cijeli njegov slijed genoma.

U veljači 2020. godine, SZO je imenovala novi koronavirus kao teški akutni respiratorni sindrom koronavirus 2 (SARS-CoV-2) i prateću bolest kao koronavirusnu bolest 2019 (COVID-19). Unatoč naporima da se obuzda, virus se ubrzo proširio na globalnoj razini, a SZO je u ožujku 2020. godine proglasila pandemiju (1).

#### 1.1.1. Epidemiologija

Od početka pandemije broj slučajeva eksponencijalno je rastao. Dvije godine nakon proglašenja epidemije SZO je objavila preko 450 milijuna potvrđenih slučajeva i preko 6 milijuna smrtnih slučajeva (2). U Hrvatskoj je do veljače 2022. godine potvrđeno preko milijuna slučajeva zaraze i preko 14 tisuća preminulih. Raspodjela svih preminulih osoba po dobi i spolu od početka epidemije u Hrvatskoj prikazana je na slici 1 (3).



Slika 1. Raspodjela preminulih osoba po dobi i spolu od početka epidemije u Hrvatskoj (3).



### **1.1.2. Način prijenosa i inkubacija**

Virus se može prenijeti direktnim i indirektnim prijenosom. U direktne načine prijenosa virusa ubraja se kapljični put na sluznicu usta, nosa ili očiju, širenje virusa aerosolom iz izvora, kao što su mehanička ventilacija ili pak prilikom nekih dijagnostičkih pretraga kao što je bronhoskopija te širenje virusa izravnim kontaktom, kao što je ljubljenje. Indirektni prijenos je rijedak i on podrazumijeva infekciju preko onečišćenih površina. Razdoblje inkubacije varira među pacijentima, ali doseže do 14 dana s medijanom od 4 – 5 dana (4).

### **1.1.3. Patofiziologija**

Nekoliko studija sugerira da sindrom otpuštanja citokina ili „citokinska oluja“, kao i drugi upalni medijatori igraju važnu ulogu u kliničkoj manifestaciji infekcije COVID-19. To rezultira daljnjom aktivacijom upalne kaskade. Kod pacijenata sa SARS-CoV-2 infekcijom, postmortalna patologija otkrila je nekrozu tkiva kao i infiltracije makrofaga i monocita u gastrointestinalnom tkivu, srcu, plućima i bubrezima. Teška limfopenija s hiperaktiviranim proupalnim T-stanicama često se viđa u kritično bolesnih pacijenata, što ukazuje na važnost korištenja imunosupresivne terapije za kontrolu sindroma prekomjerno aktiviranog otpuštanja citokina (5).

### **1.1.4. Klinička slika**

COVID-19 primarno je bolest dišnog sustava, a simptomi su vrlo varijabilni i pokazuju heterogenu distribuciju. Prema dvije studije s 100 596 ispitanika, 80 – 81 % simptomatskih bolesnika pokazuje blage simptome, a 13,8 % pokazuje tešku bolest. Prijavljeni simptomi uključuju suhi kašalj, groznicu, slabost, začepljenost nosa, umor, otežano disanje, stvaranje sputuma, glavobolju, grlobolju, mijalgiju ili artralgiiju, proljev, dispneju, hemoptizu, anosmiju, ageuziju, glavobolju i mučninu ili povraćanje. Anosmija i ageuzija se specifično javljaju u 47 – 88 % ispitanika (1).

Povišene vrijednosti jetrenih enzima i kreatinina također su česte. Većina hospitaliziranih bolesnika zahtijeva standardnu razinu skrbi, iako se u oko 20 % bolesnika stanje može brzo pogoršati nakon pojave dispneje i doći do teškog respiratornog zatajenja.

Sindrom akutnog respiratornog distresa jedna je od najtežih komplikacija oboljelih od COVID-19. Povezana je s produljenom hospitalizacijom i visokom smrtnošću, osobito ako bolesnici

razviju sindrom multiorganskog zatajenja. Respiratorna potpora je ključna i kreće se od visokog protoka kisika do pružanja neinvazivne kao i invazivne mehaničke ventilacije (6).

#### **1.1.5. Rizični čimbenici COVID-19**

Određeni demografski čimbenici povezani su s višom stopom ozbiljnog kliničkog tijeka bolesti COVID-19. Među njima, starija dob glavni je prediktor smrtnosti i stoga se smatra ključnim čimbenikom rizika za smrtni ishod. Podatci, također, sugeriraju da je muški spol varijabla koja je neovisno povezana s težinom bolesti COVID-19.

Prethodno postojeća stanja, kao što su kardiovaskularne bolesti, kronične bolesti bubrega, kronične plućne bolesti (osobito kronična opstruktivna plućna bolest), dijabetes melitus, hipertenzija, imunosupresija, pretilost i bolest srpastih stanica, predisponiraju bolesnike nepovoljnom kliničkom tijeku i povećanom riziku od intubacije i smrti.

Kontinuirano se opisuju novi komorbiditeti povezani s lošim ishodima COVID-19. Među onima koji su rano otkriveni, hipertenzija se najčešće javlja s infekcijom i potvrđena je u više studija kao rizični faktor za smrtnost.

Indeks tjelesne mase (BMI) veći od 30 smatra se jakim prediktorom. Također, povišene razine glikoziliranog hemoglobina (HbA1c), koji se koristi kao marker za dugoročnu kontrolu glukoze u krvi kod dijabetesa melitusa, povezuje se s upalom, hiperkoagulacijom i visokom smrtnošću.

Opisani su poremećaji koagulacije i cerebrovaskularni inzulti u bolesnika sa SARS-CoV-2, što ukazuje na to da biljezi tromboze mogu biti od velike prognostičke važnosti, čak i kod mlađih pacijenata. Povišene razine D-dimera ukazuju na opsežno stvaranje trombina i fibrinolizu, i povezane su s lošom prognozom kod bolesti COVID-19.

Smatra se da su maligniteti (osobito hematološke i plućne zloćudne bolesti) glavni komorbiditet koji je povezan s lošim ishodima bolesti COVID-19. Takvi bolesnici imaju veću vjerojatnost razvoja teških komplikacija bolesti COVID-19 u usporedbi s pacijentima koji nemaju zloćudne bolesti. Primatelji solidnih presađenih organa također su pod većim rizikom od komplikacija bolesti COVID-19.

Zabilježena je disfunkcija i zatajenje bubrega u bolesnika s teškim oblikom bolesti. Patohistološke analize ukazale su na mogućnost da SARS-CoV-2 ima sposobnost izravno zaraziti epitel bubrežnih tubula, što sugerira da biomarkeri povezani s strukturom i funkcijom bubrega mogu ponuditi prognostičke informacije (7).

### **1.1.6. Dijagnoza**

Sumnja na COVID-19 postavlja se na temelju kliničke slike. Međutim, konačna dijagnoza postavlja se mikrobiološkim testiranjem, odnosno potvrdom prisutnosti SARS-CoV-2 RNA u kliničkim uzorcima molekularnim testovima. Lančana reakcija reverzne transkripcije polimerazom (RT-PCR) test je koji je zbog svoje visoke specifičnosti, osjetljivosti i pouzdanosti najčešće korišten za dijagnozu SARS-CoV-2 infekcije. Ostale dijagnostičke pretrage, ovisno o simptomatologiji, mogu uključivati laboratorijske pretrage krvi i urina, radiografske snimke srca i pluća, ultrazvuk itd. (6).

### **1.1.7. Liječenje**

Primarna strategija zaštite od bolesti COVID-19 je cijepljenje. Liječenje se sastoji od primjene antivirusnih lijekova (remdesivir, ritonavir, lopinavir), antiinflamatornih lijekova (npr. nesteroidni antiinflamatorni lijekovi), kortikosteroida i imunosupresiva kao što je inhibitor interleukina tocilizumab (5).

## **1.2. Transplantacija bubrega**

Transplantacija bubrega najbolja je metoda liječenja terminalnog stadija kronične bubrežne bolesti (KBB) jer je njome moguće uspostaviti urednu endokrinu i egzokrinu funkciju bubrega. U prosjeku, samo 30% bolesnika na dijalizi dobri su kandidati za transplantaciju, a kriteriji su progresivno pogoršavanje bubrežne funkcije i klirens kreatinina manji od 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (8, 9, 10).

Komplikacije transplantacije su brojne, a uključuju odbacivanje presatka, infekcije, malignome, ponovno zatajenje bubrežne funkcije i hipertenziju (9).

### **1.2.1. Imunosupresija**

U bolesnika s bubrežnim presatkom nužno je provođenje doživotne imunosupresivne terapije zbog stalnog imunosnog odgovora na alotransplantat. Osnova su imunosupresije kalcineurinski inhibitori kao što su takrolimus i ciklosporin, u kombinaciji s kortikosteroidima. Ciklosporin i takrolimus imaju brojne neželjene štetne i toksične učinke kao što su hipertenzija, nefrotoksičnost, neurotoksičnost, hiperkalijemija, hiperglikemija itd. Prethodno navedena nefrotoksičnost zajedno s drugim čimbenicima u konačnici dovodi do slabljenja i gubitka funkcije presađenog bubrega (11).

### 1.2.2. COVID-19 u bolesnika s transplantiranim organima

Dostupni znanstveni podaci sugeriraju da je oštećenje tkiva domaćina uzrokovano bolešću COVID-19 posredovano patogenim učincima povezanim s virusom i imunološki posredovanim odgovorom domaćina na virus. Kod pacijenata koji su imunokompromitirani, kao što su pacijenti sa solidnim organskim transplantatima, postoji zabrinutost zbog lošijih ishoda i visoke smrtnosti. Budući da hiperreaktivni prirodni imunološki odgovor može biti povezan s nepovoljnim ishodima bolesti COVID-19, može se pretpostaviti da imunosupresija (kao što je ona koju primaju pacijenti s transplantiranim organima) smanjuje rizik od ozbiljne bolesti. Nasuprot tome, transplantirani bolesnici većinom su starije dobi i pate od velikog tereta komorbiditeta kao što su srčane bolesti i dijabetes, za koje se ranije pokazalo da predstavljaju rizik od lošijih ishoda. (12)

Trenutno dostupni podaci u znanstvenoj literaturi o infekciji bolesti COVID-19 u primatelja solidnih organskih transplantata upućuju na razvoj teže kliničke slike i visok mortalitet. Za razliku od stope smrtnosti 1 – 5 % zabilježene za opću populaciju, početne studije izvijestile su o stopi smrtnosti 21 – 28 % kod primatelja alotransplantata (5).

U pacijenata s bubrežnim transplantatom stopa smrtnosti bila je između 13 i 30 %, što je više nego u općoj populaciji (5 %). To se može pripisati povećanoj prevalenciji dijabetesa, hipertenzije i kardiovaskularnih bolesti uz stanje imunosupresije, a sve se to povezuje s teškim oblikom bolesti COVID-19 (13).

Iako je terapija bolesti COVID-19 među primateljima transplantata varijabilna, smanjena imunosupresija glavno je uporište liječenja. Većina bolesnika u raznim studijama primala je terapiju antimetabolitom, uz zadržanu ili smanjenu terapiju kalcineurinskim inhibitorom. Ostale farmakoterapijske mjere uključivale su hidroksiklorokin, tocilizumab, pojačane inhibitore proteaze i intravenski imunoglobulin (14).

**2. HIPOTEZA**

Značaj pojedinačnih čimbenika rizika za ishod bolesti COVID-19 u općoj populaciji razlikuje se u primatelja bubrežnog presatka.

### 3. CILJEVI

Ciljevi istraživanja su:

- odrediti prevalenciju COVID-19 pozitivnih bolesnika s bubrežnim presatkom
- ispitati koliki je udio hospitaliziranih COVID-19 pozitivnih bolesnika s bubrežnim presatkom
- ispitati kakav je ishod bolesti
- ispitati postoje li razlike u dobi, spolu bolesnika, indeksu tjelesne mase, pridruženim bolestima i vremenu od transplantacije s obzirom na ishod bolesti

### 4. ISPITANICI I METODE

#### 4.1. Ustroj studije

Istraživanje je ustrojeno kao presječna studija s podacima iz medicinske dokumentacije.

#### 4.2. Ispitanici

Ispitanici su bolesnici s bubrežnim presatkom koji se kontroliraju u Ambulanti za transplantaciju Zavoda za nefrologiju. U Zavodu za nefrologiju kontrolira se 168 bolesnika nakon transplantacije bubrega, od kojih je 54 bolesnika bilo pozitivno na SARS-CoV-2 do 1.3.2022. godine. Bolesnici, koji nemaju dostupne sve potrebne parametre za istraživanje, su isključeni iz istraživanja. Pregledom medicinske dokumentacije Zavoda za nefrologiju Kliničkog bolničkog centra u Osijeku, identificirano je 39 bolesnika koji ispunjavaju kriterije za uključivanje u studiju.

#### 4.3. Metode

Demografski i klinički podatci prikupljeni su iz povijesti bolesti - dob, spol, visina, tjelesna masa, osnovna bubrežna bolest, pridružene bolesti (šećerna bolest, arterijska hipertenzija), ishod i vrijeme od transplantacije (u godinama).

Za mjerenje procjene komorbiditeta koristi se Charlsonov indeks komorbiditeta (CCI). Kod CCI dodjeljuje se jedan bod za: povijest akutnog infarkta miokarda, perifernu vaskularnu bolest, kongestivno zatajenja srca, cerebrovaskularne bolesti (tranzitorna ishemijska ataka ili cerebrovaskularni incident s manjim ili nikakvim posljedicama), demenciju, kroničnu plućnu bolest, bolesti vezivnog tkiva, peptični ulkus, blagu bolest jetre i dijabetes melitus bez oštećenja perifernih organa. Dva se boda dodjeljuje za hemiplegiju, umjerenu do tešku bubrežnu bolest, dijabetes melitus s oštećenjem perifernih organa, tumore koji nisu metastazirali, leukemije, limfome i mijelome. Tri boda dodjeljuje se za umjerenu do tešku bolest jetre dok se šest bodova dodjeljuje za metastaze solitarnih tumora te sindrom stečenog gubitka imuniteta (AIDS). Po jedan bod se dodjeljuje za svako desetljeće kod bolesnika starijih od 40 godina.

Za mjerenje pretilosti koristiti se indeks tjelesne mase (BMI) koji se računa po formuli:  $BMI = \frac{[masa (kg)]}{[visina(m)]^2}$ .

#### 4.4. Statističke metode

Kategorijski podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike kategorijskih varijabli testirane su  $\chi^2$  testom. Zbog malog uzorka numerički podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli testirane su Mann-Whitneyevim U testom. Regresijskom analizom ispitat će se koji prediktori (rizični čimbenici) su značajni u predikciji lošeg ishoda bolesti COVID-19 pozitivnih bolesnika s bubrežnim presatkom. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na  $\alpha = 0,05$ . Za analizu se korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 20.026 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2022).



## 5. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 39 bolesnika primatelja bubrežnog presatka, pozitivnih na COVID-19. Prevalencija bolesti COVID-19 u bolesnika s bubrežnim presatkom je 32 : 100. Medijan dobi bolesnika je 59 godina (interkvartilnog raspona od 51,5 do 64,5 godine) u rasponu od najmanje 36, do najviše 77 godina. Udio hospitaliziranih bolesnika je 16 / 39 (41 %) od kojih je 12 preminulo. U tablici 1 navedene su osnovne bolesti koje su dovele do kronične bubrežne bolesti u pacijenata.

Tablica 1. Osnovna obilježja ispitanika (n = 39)

	Broj (%) ispitanika
Spol	
Muškarci	25 (64)
Žene	14 (36)
Osnovne bubrežne bolesti	
Hipertenzivna bolest bubrega	4 (10)
Fokalna segmentalna glomeruloskleroza	2 (5)
Policistična bolest bubrega	13 (33)
Kronični intersticijski nefritis	2 (5)
Glomerulonefritis	15 (38)
Dijabetes	3 (8)
Ishod	
Preživjeli	27 (70)
Preminuli	12 (30)

Od 25 muških ispitanika, preminulo je 8 (32 %), dok je od 14 žena preminulo 4 (28 %).

Statistički nema značajne razlike u ishodu s obzirom na spol (Tablica 2).

Tablica 2. Udio ispitanika s obzirom na spol i ishod.

	Broj ispitanika (%)			<i>P</i> *
	Muškarci	Žene	Ukupno	
Preminuli	8 (32)	4 / 14	12 (31)	0,83
Preživjeli	17 (68)	10 / 14	27 (69)	
Ukupno	25 (100)	14 (100)	39 (100)	

\* $\chi^2$  test

Među ispitanicima nema značajne razlike u dobi između preživjelih i preminulih. Medijan dobi preminulih bolesnika iznosi 58,5 (interkvartilnog raspona 53,0 – 64,5), dok medijan dobi preživjelih bolesnika iznosi 59 (interkvartilnog raspona 50,5 – 64,6) (Tablica 3).

Tablica 3. Utjecaj dobi bolesnika na ishod.

Ishod	Broj ispitanika	Dob			<i>P</i> *
		Medijan (interkvartilni raspon)	95% raspon pouzdanosti		
			od	do	
Preminuli	12	58,5 (53,0 – 64,5)	51,7	65,5	0,81
Preživjeli	27	59,0 (50,5 – 64,6)	54,9	63,0	

\* Mann Whitney U test

Značajnih razlika u vrijednosti BMI s obzirom na ishod bolesti (Tablica 4) nema.

Tablica 4. Utjecaj BMI na ishod.

Ishod	Broj ispitanika	BMI			<i>P</i> *
		Medijan (interkvartilni raspon)	95% raspon pouzdanosti		
			od	do	
Preminuli	12	28,1 (24,6 – 33,1)	24,2	34,3	0,93
Preživjeli	27	27,3 (25,1 – 30,7)	26,0	29,9	

\* Mann Whitney U test

Preminuli bolesnici imali su značajno veću razliku u vremenu proteklom od transplantacije od preživjelih. Medijan vremena proteklog od transplantacije preminulih bolesnika iznosi 10,5 godina (interkvartilnog raspona 9,5 – 15,0), dok kod preživjelih bolesnika medijan iznosi 7 godina (interkvartilnog raspona 4,3 – 12,3) (Tablica 5).

Tablica 5. Utjecaj vremena proteklog od transplantacije na ishod.

Ishod	Broj ispitanika	Vrijeme proteklo od transplantacije (godine)			<i>P</i> *
		Medijan (interkvartilni raspon)	95% raspon pouzdanosti		
			od	do	
Preminuli	12	10,5 (9,5 – 15,0)	9,2	15,7	0,03
Preživjeli	27	7 (4,3 – 12,3)	5,0	10,0	

\* Mann Whitney U test

Također, preminuli bolesnici imali su značajno veću vrijednost CCI u odnosu na preživjele pacijente (Tablica 6).

Tablica 6. Povezanost CCI i ishoda.

Ishod	Broj ispitanika	CCI			<i>P</i> *
		Medijan (interkvartilni raspon)	95% raspon pouzdanosti		
			od	do	
Preminuli	12	6,0 (5,0 – 6,5)	5,0	6,8	0,006
Preživjeli	27	4,0 (3,3 – 5,0)	4,0	5,0	

\* Mann Whitney U test

## 6. RASPRAVA

COVID-19 bolest je koja je uzrokovala globalnu epidemiju zahvaljujući brzom širenju. S obzirom na varijabilnu simptomatologiju i kliničku sliku, od simptoma nalik gripi pa sve do akutnog respiratornog distres simptoma i sindroma multiorganskog zatajenja, potrebno je razjasniti koji su to rizični čimbenici koji će dovesti do teže kliničke slike i mogućeg smrtnog ishoda (15). Povećan rizik smrtnosti imaju pacijenti starije životne dobi, osobe muškog spola i pacijenti s različitim komorbiditetima, kao što su kronična opstruktivna plućna bolest, kardiovaskularne bolesti, dijabetes, hipertenzija, pretilost, karcinomi, akutno oštećenje bubrega i bolesnici s transplantiranim organima (7, 15). Pacijenti sa solidnim organskim transplantatima predstavljaju posebno vulnerabilnu skupinu kako zbog brojnih komorbiditeta, tako i zbog imunosupresivne terapije koju primaju doživotno.

Ovim se istraživanjem htio utvrditi ishod COVID-19 u primatelja bubrežnog presatka, s obzirom na razlike u dobi, spolu, indeksu tjelesne mase, vremenu proteklom od transplantacije i pridruženim bolestima. Pridružene bolesti predočene su Charlsonovim indeksom komorbiditeta.

Istraživanje je provedeno na 39 bolesnika primatelja bubrežnog presatka, pozitivnih na COVID-19. Medijan dobi bolesnika je 59 godina, u rasponu od najmanje 36 do najviše 77 godina. Od ukupnog broja ispitanika njih 12 je preminulo.

Istraživanjem se potvrdila hipoteza da se značaj pojedinih čimbenika rizika za ishod COVID-19 u općoj populaciji razlikuje u primatelja bubrežnog presatka.

Iako se dob u brojnim istraživanjima pokazuje kao jedan od najznačajnijih rizičnih čimbenika (7, 16, 17), u ovom istraživanju nije pokazana značajna razlika u dobi između preživjelih i preminulih. Medijan dobi preminulih bolesnika iznosi 58,5 (interkvartilnog raspona 53,0 – 64,5), dok medijan dobi preživjelih bolesnika iznosi 59 (interkvartilnog raspona 50,5 – 64,6). Podaci studije iz Kine pokazuju da se stopa smrtnosti (CFR) bolesti COVID-19 povećava s godinama, od 0,4 % ili niže kod bolesnika u dobi od 40 godina ili mlađih, 1,3 % među onima u 50-ima, 3,6 % u 60-ima, 8 % u 70-im, do 14,8 % u 80-im godinama ili starijim. Učinak starenja na ishod također pokazuju podatci o CFR bolesti COVID-19 iz Italije, prve zemlje pogođene pandemijom nakon Kine. I u ovoj studiji, CFR iznosi 0,4 % ili niže kod pacijenata u dobi od 40-ih ili mlađih, 1 % među onima u 50-ima, 3,5 % u 60-ima, 12,8 % u 70-ima, do 20,2 % u 80-ima i više. Ukupni CFR u Italiji je iznosio 7,2 % u odnosu na Kinu gdje je iznosio 3,2 % (18).

Može se pretpostaviti da značajne razlike u našoj studiji nema s obzirom na manji uzorak bolesnika koji su ispunjavali uvjete za istraživanje i činjenicu da je većina pacijenata s bubrežnim presatkom starije životne dobi.

U ovoj studiji od ukupno 25 muških ispitanika, preminulo je 8 (32 %), dok je od 14 žena preminulo 4 (28 %) te statistički nema značajne razlike u ishodu s obzirom na spol. Brojnim studijama dokazan je veći rizik od smrtnosti među muškarcima u usporedbi sa ženama (1, 4, 19). Smatra se da razlike u ekspresiji angiotenzin-konvertirajućeg enzima 2 (ACE 2) između spolova doprinose višoj stopi smrtnosti muškaraca jer ACE 2 služi kao primarni receptor za invaziju stanica sa SARS-CoV-2 (20).

CCI izvorno je razvijen za predviđanje rizika od smrtnosti unutar jedne godine od hospitalizacije. Ovim istraživanjem utvrđena je značajna razlika ( $P = 0,006$ ) u vrijednosti CCI s obzirom na ishod. Medijan vrijednosti indeksa u preminulih iznosi 6,0 (interkvartilnog raspona 5,0 – 6,5), dok u preživjelih iznosi 4,0 (interkvartilnog raspona 4,0 – 5,0). U literaturi se navodi da je viša srednja vrijednost CCI značajno povezana s većom smrtnosti i težom kliničkom slikom. Štoviše, navodi se da povećanje CCI vrijednosti po bodu povećava rizik smrtnosti za 16%. Ukupno tri studije pokazale su da je  $CCI \geq 3$  značajno povezan s povišenim mortalitetom. Preporučeno je da bi CCI mogao biti koristan u prognoziranju hospitaliziranih pacijenata s bolesti COVID-19 (20). Shanbhag i suradnici proveli su istraživanje gdje su koristili dobno prilagođen CCI kao prediktor za invazivnu mehaničku ventilaciju (IMV). U ispitanika s dobno prilagođenim  $CCI \leq 4$  smrtnost je bila 18,6 %, dok je bila u bolesnika s dobno prilagođenim  $CCI > 4$  iznosila 41,7 %. U pacijenata s bolesti COVID-19, dokazano je da je dobno prilagođen  $CCI > 4$  neovisni prediktor potrebe za IMV (21).

Istraživanjem se pokazalo da među ispitanicima nema značajne razlike u indeksu tjelesne mase, s obzirom na ishod bolesti. Medijan vrijednosti BMI za preminule bolesnika iznosio je 28,1 (interkvartilnog raspona 24,6 – 33,7) dok je za preživjele iznosio 27,3 (interkvartilnog raspona 25,1 – 30,7). U francuskoj studiji, rizik od IMV kod pacijenata s infekcijom COVID-19 primljenih na jedinicu intenzivnog liječenja bio je više od 7 puta veći za one s indeksom tjelesne mase  $BMI > 35$  u usporedbi s bolesnicima koji su imali  $BMI < 25$  (22). Brojne studije istraživale su BMI i rizik od smrtnosti, uključujući 145 605 smrtnih slučajeva među 858 374 pacijenata s bolesti COVID-19. Otkriveno je da pretilost ( $BMI > 30$ ) povećava apsolutni rizik od smrti za 12 % (23).

Vrijeme proteklo od transplantacije jedan je od važnih prognostičkih čimbenika, s obzirom da se funkcija bubrežnog presatka s vremenom gubi. U ovoj studiji preminuli pacijenti imali su značajno veću razliku u vremenu proteklom od transplantacije od preživjelih pacijenata. Medijan vremena proteklog od transplantacije preminulih pacijenata iznosi 10,5 godina, dok u preživjelih pacijenata medijan iznosi 7 godina. U literaturi se navodi prva godina nakon transplantacije kao najrizičnija jer pacijenti tada primaju jaku imunosupresivnu terapiju i to se povezuje s visokim mortalitetom (16, 17).

Važno je napomenuti ograničenje ove studije, a to je retrospektivno uzimanje podataka iz bolničkoga sustava koje je dovelo do drugog ograničenja - manjeg broja pacijenata koji ispunjavaju kriterije za uključivanje u studiju.

## 7. ZAKLJUČAK

Na temelju rezultata provedene studije mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- spol bolesnika nije imao statistički značajnu povezanost s ishodom
- dob bolesnika nije imala statistički značajnu povezanost s ishodom
- BMI bolesnika nije imao statistički značajnu povezanost s ishodom
- preminuli bolesnici imali su značajno veću vrijednost Charlsonovog indeksa komorbiditeta u odnosu na preživjele bolesnike
- preminuli bolesnici imali su značajno veću razliku u vremenu proteklom od transplantacije od preživjelih bolesnika



**8. LITERATURA**

1. Li H, Burm SW, Hong SH, Ghayda RA, Kronbichler A, Smith L, i sur. A Comprehensive Review of Coronavirus Disease 2019: Epidemiology, Transmission, Risk Factors, and International Responses. *Yonsei Med J.* 2021 Jan;62(1):1-11.
2. World Health Organization. COVID-19 weekly epidemiological update, edition 84, 22nd March 2022. Dostupno na adresi: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/352608>. Datum pristupa: 1.7.2022.
3. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. COVID-19 – izvješće HZJZ-a. Dostupno na adresi: <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/covid-19-izvjesce-hzjz-a/>. Datum pristupa: 25.6.2022.
4. Aimrane A, Laaradia MA, Sereno D, Perrin P, Draoui A, Bougadir B, i sur. Insight into COVID-19's epidemiology, pathology, and treatment. *Heliyon.* 2022 Jan;8(1):e08799.
5. Rodriguez-Guerra M, Jadhav P, Vittorio TJ. Current treatment in COVID-19 disease: a rapid review. *Drugs Context.* 2021 Jan 29;10:2020-10-3.
6. Salian VS, Wright JA, Vedell PT, Nair S, Li C, Kandimalla M, i sur. COVID-19 Transmission, Current Treatment, and Future Therapeutic Strategies. *Mol Pharm.* 2021 Mar 1;18(3):754-771.
7. Gallo Marin B, Aghagoli G, Lavine K, Yang L, Siff EJ, Chiang SS, i sur. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev Med Virol.* 2021 Jan;31(1):1-10.
8. Garcia GG, Harden P, Chapman J. The global role of kidney transplantation. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2012 Mar;23(2):215-22. PMID: 22382211.
9. Mihić D, Mirat J, Včev A. *Interna medicina.* Naklada Medicinski fakultet u Osijeku, Osijek 2021.
10. Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju Hrvatskog liječnikog zbora. Nacionalne smjernice za obradu i procjenu primatelja i darivatelja bubrega. Dostupno na adresi: <https://www.hdndt.org/smjernice>. Datum pristupa: 25.6.2022.

11. Katzung B, Masters S, Trevor A. *Temeljna i klinička farmakologija*. 11. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
12. Hadi YB, Naqvi SFZ, Kupec JT, Sofka S, Sarwari A. Outcomes of COVID-19 in Solid Organ Transplant Recipients: A Propensity-matched Analysis of a Large Research Network. *Transplantation*. 2021 Jun 1;105(6):1365-1371.
13. Abu Jawdeh BG. COVID-19 in Kidney Transplantation: Outcomes, Immunosuppression Management, and Operational Challenges. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2020 Sep;27(5):383-389.
14. Fung M, Babik JM. COVID-19 in Immunocompromised Hosts: What We Know So Far. *Clin Infect Dis*. 2021 Jan 27;72(2):340-350.
15. Sattar N, McInnes IB, McMurray JJV. Obesity Is a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection: Multiple Potential Mechanisms. *Circulation*. 2020 Jul 7;142(1):4-6.
16. Mohan S, King KL, Husain SA, Schold JD. COVID-19-Associated Mortality among Kidney Transplant Recipients and Candidates in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021 Nov;16(11):1695-1703.
17. Udomkarnjananun S, Kerr SJ, Townamchai N, Susantitaphong P, Tulvatana W, Praditpornsilpa K, i sur. Mortality risk factors of COVID-19 infection in kidney transplantation recipients: a systematic review and meta-analysis of cohorts and clinical registries. *Sci Rep*. 2021 Oct 8;11(1):20073
18. Chen Y, Klein SL, Garibaldi BT, Li H, Wu C, Osevala NM, i sur. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. *Ageing Res Rev*. 2021 Jan;65:101205.
19. Tuty Kuswardhani RA, Henrina J, Pranata R, Anthonius Lim M, Lawrensia S, Suastika K. Charlson comorbidity index and a composite of poor outcomes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2020 Nov-Dec;14(6):2103-2109.
20. Kelada M, Anto A, Dave K, Saleh SN. The Role of Sex in the Risk of Mortality From COVID-19 Amongst Adult Patients: A Systematic Review. *Cureus*. 2020 Aug 29;12(8):e10114.

21. Shanbhag V, Arjun NR, Chaudhuri S, Pandey AK. Utility of Age-adjusted Charlson Comorbidity Index as a Predictor of Need for Invasive Mechanical Ventilation, Length of Hospital Stay, and Survival in COVID-19 Patients. *Indian J Crit Care Med.* 2021 Sep;25(9):987-991.
22. Sattar N, McInnes IB, McMurray JJV. Obesity Is a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection: Multiple Potential Mechanisms. *Circulation.* 2020 Jul 7;142(1):4-6.
23. Mahamat-Saleh Y, Fiolet T, Rebeaud ME, Mulot M, Guihur A, El Fatouhi D, i sur. Diabetes, hypertension, body mass index, smoking and COVID-19-related mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ Open.* 2021 Oct 25;11(10):e052777.

## 9. SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Ciljevi ovog istraživanja su: odrediti prevalenciju bolesti COVID-19 pozitivnih bolesnika s bubrežnim presatkom, ispitati koliki je udio hospitaliziranih COVID-19 pozitivnih bolesnika s bubrežnim presatkom, ispitati kakav je ishod bolesti, ispitati postoje li razlike u dobi, spolu bolesnika, indeksu tjelesne mase, pridruženim bolestima, i vremenu od transplantacije s obzirom na ishod bolesti.

**Nacrt studije:** Istraživanje je ustrojeno kao presječna studija s podacima iz medicinske dokumentacije.

**Ispitanici i metode:** U istraživanje je uključeno 39 bolesnika s bubrežnim presatkom koji se kontroliraju u Ambulanti za transplantaciju Zavoda za nefrologiju, pozitivnih na COVID-19 do 1.3.2022. Demografski i klinički podatci prikupljeni su iz povijesti bolesti - dob, spol, visina, tjelesna masa, osnovna bubrežna bolest, pridružene bolesti (šećerna bolest, arterijska hipertenzija itd.), ishod i vrijeme od transplantacije (u godinama). Za mjerenje procjene komorbiditeta korišten je Charlsonov indeks komorbiditeta (CCI).

**Rezultati:** Istraživanjem je utvrđeno da dob, spol i BMI bolesnika nisu imali statistički značajnu povezanost s ishodom. Preminuli bolesnici imali su značajno veću vrijednost CCI u odnosu na preživjele bolesnike i značajno veću razliku u vremenu proteklom od transplantacije od preživjelih bolesnika.

**Zaključak:** Značaj pojedinih čimbenika rizika za ishod COVID-19 u općoj populaciji razlikuje se u primatelja bubrežnog presatka.

**Ključne riječi:** bubrežni presadak, COVID-19, Charlsonov indeks komorbiditeta, rizični čimbenici

## 10. SUMMARY

**Title:** COVID-19 in kidney transplant recipients.

**Objectives:** The aim of this research was to determine the prevalence of COVID-19 positive patients with a kidney transplant, to examine the proportion of hospitalized COVID-19 positive patients with a kidney transplant, to examine the outcome of the disease, to examine whether there are differences in the age, sex of the patient, body mass index, associated diseases, and the time since transplantation with regard to the outcome of the disease.

**Study Design:** The study is designed as a cross-sectional study with historical data.

**Patients and Methods:** The study involved 39 patients with a kidney transplant, at the Department of Nephrology of the Osijek University Hospital who were COVID-19 positive until March 1, 2022. Demographic and clinical data were collected from the medical history - age, gender, height, body mass, underlying kidney disease, associated diseases (diabetes, arterial hypertension, etc.), outcome and time since transplantation (in years). The Charlson Comorbidity Index (CCI) was used to measure comorbidity assessment.

**Results:** The research determined that the age, gender and BMI of the patients had no statistically significant connection with the outcome. Deceased patients had a significantly higher value of the Charlson comorbidity index compared to surviving patients and a significantly greater difference in time since transplantation than surviving patients.

**Conclusion:** The significance of individual risk factors for the outcome of COVID-19 in the general population differs in kidney transplant recipients.

**Keywords:** Charlson comorbidity index, COVID-19, kidney transplant recipients, risk factors

## 11. ŽIVOTOPIS

### Osobni podatci:

Kristijan Bogdanović

Medicinski fakultet Osijek

J. Huttlera 4, 31000 Osijek

email: christianbogdanovic@gmail.com

Mjesto i datum rođenja:

Osijek, 5. rujna 1997.

Kućna adresa: Vjetrovita 26, 31208

Petrijevci

Tel: 095/8453757

### Obrazovanje:

Od 2016.      Studij medicine, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište J. J.

                  Strossmayera u Osijeku

2012. – 2016. I. gimnazija Osijek

2009. – 2012. Osnovna škola Petrijevci