Povezanost nalaza preoperativnih nadzornih kultura s razvojem infekcija nakon transplantacije jetre

Belec, Đurđa

Master's thesis / Diplomski rad

2018

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:078932

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ SESTRINSTVA

Đurđa Belec

Povezanost nalaza preoperativnih nadzornih kultura s razvojem infekcija nakon transplantacije jetre

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2018.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ SESTRINSTVA

Đurđa Belec

Povezanost nalaza preoperativnih nadzornih kultura s razvojem infekcija nakon transplantacije jetre

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkoj bolnici Merkur, Zajčeva 19, Zagreb pod vodstvom prof.dr.sc. Tajane Filipec Kanižaj, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017/2018.

Mentor rada: prof.dr.sc. Tajana Filipec Kanižaj, dr.med.

POPIS KRATICA

AIH - autoimuni hepatitis

ALF - akutno zatajenje jetre

CCC - holangiocelularni karcinom

CMV - citomegalovirus

CR-BSI - catheter-related bloodstream infection

ENIS - eurosignal Network Information System

ESBL - extended-spectrum beta-lactamases

HCC - hepatocelularni karcinom

HCV - hepatitis C virus

MDR - multiple drug resistance

MELD - eng. Model of End-Stage Liver Disease

MRSA - meticilin rezistentni Staphilococcus aureus

NET - neuroendokrini tumor

PBC - primarna bilijarna ciroza

PSC - primarni sklerozirajući kolangitis

SSI - surgical site infection

TJ - transplantacija jetre

UTI - urinary tract infection

VRE -vankomicin rezistentni enterokoki

SADRŽAJ

1. SAŽETAK

2. SUMMARY

3. UVOD.....1

3.1. Probir pacijenata za transplantaciju jetre.....2

3.1.1. Indikacije za transplantaciju jetre.....2

3.1.2. Kontraindikacije transplantacije jetre.....4

3.2. Infektivne komplikacije prije transplantacije jetre.....5

3.3. Infektivne komplikacije nakon transplantacije jetre.....6

3.3.1. Probir primatelja i donora za infekciju.....8

3.3.2. Primjena profilakse.....9

3.3.3. Vakcinacija.....10

3.3.4. Mjere kontrole bolničkih infekcija.....10

4. HIPOTEZA.....13

5. CILJEVI RADA 13

6. ISPITANICI I METODE.....14

7. REZULTATI.....16

8. RASPRAVA.....55

9. ZAKLJUČCI.....61

10. ZAHVALE.....63

11. LITERATURA.....64

12. ŽIVOTOPIS.....67

1. SAŽETAK

Đurđa Belec

Povezanost nalaza preoperativnih nadzornih kultura s razvojem infekcija nakon transplantacije jetre

Transplantacija jetre u današnje vrijeme je rutinska metoda liječenja kod akutnog i kroničnog ireverzibilnog zatajenja jetre.

Iako se ovom metodom ostvaruju zavidni rezultati, ona nije prvi izbor liječenja već se primjenjuje ukoliko se razviju komplikacije jetrene bolesti i kada su sve druge opcije iscrpljene. Razlozi tome su višestruki, od nesrazmjera u potražnji i dostupnosti organa, složenosti ovog invazivnog postupka te daljnjoj primjeni imunosupresivnih lijekova što rezultira potencijalno velikim brojem komplikacija. Infekcije nakon transplantacije jetre smatraju se najčešćim komplikacijama i vodećim uzrokom smrti bolesnika podvrgnutih ovom zahvatu. Obzirom na vremenski odmak od transplantacije različito su uzrokovane, pa su tako one u ranom poslijeoperacijskom periodu uglavnom bakterijske prirode dok su kasnije zastupljeniji uzročnici virusi i mikobakterije. Neposredno iza zahvata infekcije su uglavnom slične drugim kirurškim infekcijama u bolničkom okruženju, a u današnje vrijeme sve veći problem predstavljaju infekcije uzrokovane multiplorezistentnim patogenima (MDR - Multiple drug resistance).

Uz primjerenu primjenu imunosupresije, potrebno je strategiju prevencije nastanka infekcija usmjeriti prema učinkovitoj profilaksi, promptnoj identifikaciji uzročnika, racionalnoj primjeni antimikrobnih lijekova kao i provedbi mjera kontrole bolničkih infekcija. Do danas je učinjen velik napredak u prevenciji i liječenju infektivnih komplikacija.

Ključne riječi: transplantacija jetre, imunosupresivni lijekovi, infekcije

2. SUMMARY

Đurđa Belec

Association of preoperative culture screening andpost liver transplant infection rate

Liver transplantation nowadays is a routine treatment method for acute and chronic irreversible liver failure.

Although significant results are achieved by this method, it is not the first choice of the treatment but is applied in cases when liver disease complications develop and other options have been exhausted. The reasons for this are multiple, from inbalance between the demands and the avalability of the organs, the complexity of this invasive procedure as well as the further use of immunosuppressive drugs resulting in a potentially large number of complications. Infections following the liver transplants are considered the most common complications and are the leading cause of death of the patients undergoing this procedure. Relating to the time lag between the transplation and the infection, the infections are caused by various factors, so in the early postoperative period they are mainly of bacterial nature, whereas viruses and mycobacteria are more present agents later. Immediately after the operation they are primarily similar to other surgical infections in the hospital environment and today the increasing problem are the infections caused by multidrag resistant pathogens (MDR- multiple drug resistance).

With the proper application of immunosuppression, the strategy of infection prevention should be directed towards the effective prophylaxis, prompt identification of pathogens, rational use of antimicrobial drugs and the implementation of the measures of hospital infections control. To date, a great progress has been made in the prevention and the treatment of infection complications.

Key words: liver transplantation, immunosuppresive drugs, infections

3. UVOD

Transplantacija jetre (TJ) rutinska je metoda liječenja akutnog i kroničnog ireverzibilnog zatajenja jetre bilo kojeg uzroka. Prva TJ učinjena je 1963.g. u Denveru (SAD), od strane kirurga Thomasa Starzla. (Hadžić N 197b) Od tada pa do danas ova metoda liječenja prošla je različite razvojne faze, a tijekom proteklog desetljeća stope preživljavanja iza ovog zahvata su u stalnom poboljšanju, s jednogodišnjim preživljavanjem primatelja i presadaka iznad 85%. To se može pripisati brojnim čimbenicima, ali prije svega boljoj kirurškoj tehnici, pojavi novih, boljih imunosupresivnih lijekova, ali i poboljšanju dijagnostičkih metoda za prepoznavanje i sprečavanje infekcija. (Clark NM, Cotler SJ 2018)

Iako u današnje vrijeme ova metoda liječenja ostvaruje zavidne rezultate, ona nije prvi izbor u liječenju bolesti jetre već se primjenjuje ukoliko se razviju komplikacije bolesti i kada su sve druge opcije liječenja iscrpljene. Transplantacija jetre, tako je važna opcija liječenja kod bolesnika s akutnim zatajenjem, završnim stadijem kronične jetrene bolesti ili primarnom malignom bolešću jetre ukoliko su zadovoljeni striktni kriteriji za transplantaciju. Transplantacija rijetko liječi osnovnu bolest, rekurentna bolest jetre nakon transplantacije događa se u 0 do 100%, ovisno o tipu bolesti radi koje je transplantacija provedena. Odluka o provedbi TJ kod pacijenta temelji se na analizi mogućih rizika od same operacije, rizika povrata bolesti i nuspojava dugotrajne imunosupresije u odnosu na moguće prednosti i koristi od TJ. Prednosti se razlikuju za svakog pojedinog pacijenta, a uključuju poboljšanja u smislu veće mogućnosti preživljavanja, sprečavanje kasnih komplikacija bolesti i bolje zdravstveno stanje, a u konačnici i bolju kvalitetu života. (Dove LM, Brown RS 2018)

Kao posljedica navedenih postignuća, proširuju se indikacije za TJ što rezultira rastom potražnje za transplantabilnim presadcima i njihovim nedostatkom. Stoga se radi na proširivanju donorskih baza i formiraju se transplantacijske liste. Liste čekanja za TJ formiraju se na temelju objektivnih mjera laboratorijskih parametara kreatinina, bilirubina i internacionalnog normaliziranog omjera za protrombinsko vrijeme (INR-PV). Jednadžba dobivena njihovom kombinacijom je prognostički model za težinu bolesti: engl. Model of End-Stage Liver Disease (MELD) kojim se procjenjuje mogućnost tromjesečnog preživljavanja pacijenta bez postupka TJ. Postoje iznimke poput primjerice izoliranih malignih bolesti jetre kada postoji mogućnost ostvarivanja dodatnih bodova budući MELD-om nije moguće adekvatno predvidjeti preživljavanje kod ovih bolesnika. Prilikom TJ uzima se u obzir podudarnost krvnih grupa donora i primatelja, iako je iznimno moguće provesti zahvat i kod inkopatibilnosti istih.

Kod pacijenta s TJ dugoročni rezultati ove metode liječenja su glavni predmet interesa kliničara koji se stoga moraju baviti izravnim i neizravnim nuspojavama imunosupresivne terapije. (EASL 2016)

3.1. Probir pacijenata za transplantaciju jetre

Procjena u odabiru primatelja za TJ zahtijeva suradnju više stručnjaka, koji procjenjuju osim tipa i težine osnovne bolesti, i sve komorbiditete, prije donošenja konačne odluke o zahvatu. (EASL 2016)

3.1.1. Indikacije za transplantaciju jetre

Bolesti jetre kod kojih je potrebna TJ mogu se podijeliti u četiri glavne kategorije:

a) Dekompenzirana ciroza jetre (bilo koje etiologije)

b) Akutno zatajenje jetre (npr. fulminantni virusni hepatitis, otrovanja lijekovima,...)

c) Maligne bolesti jetre

d) Bolesti metabolizma (EASL 2016)

Ciroza jetre je terminalni i ireverzibilni stadij kronične jetrene bolesti, a karakteriziran je difuznom destrukcijom i istodobnom degeneracijiom jetrenih stanica, što dovodi do pojačanog stvaranja vezivnog tkiva i ozbiljnog poremećaja arhitekture jetre. U patohistološkom nalazu dominiraju izražene fibrozne promjene i stvaranje regeneratornih nodula kao posljedice nekroze brojnih hepatocita (jetrenih stanica), kolapsa potporne retikulinske mreže i poremećaja jetrene vaskulature.

Do razvoja ciroze jetre mogu dovesti sijedeći uzroci:

a) Alkohol

b) Virusno uzrokovani hepatitisi

c) Imunološki uzrokovane bolesti jetre (npr. autoimuni hepatitis)

d) Kolestatske bolesti jetre (npr. primarna i sekundarna bilijarna ciroza)

e) Metabolički uzroci (npr. Wilsonova bolest, hemokromatoza)

f) Lijekovi i toksini koji oštećuju jetru, primjerice paracetamol, ali i neka oboljenja poput sarkoidoze

g) Nepoznati uzroci (tzv. kriptogena ciroza)

Kliničke manifestacije ciroze ovise o izraženosti nekih bitnih oštećenja funkcije jetre kao što su sintetska i ekskretorna funkcija jetre te komplikacija portalne hipertenzije. Pri tome razlikujemo kompenziranu i dekompenziranu (s izraženim komplikacijama) cirozu. Razvoj bolesti dovodi i do niza poremećaja u brojnim složenim sintetskim i ekskretornim funkcijama jetre što rezultira patološkim vrijednostima laboratorijskih testova. (Hadžić N 1997b)

Simptomi bolesti se mogu očitovati s nespecifičnim, kao npr. gubitak težine, anoreksija, slabost, umor, ili specifičnim znakovima jetrene bolesti (npr. žutica, svrbež kože, znakovi gastrointestinalnog krvarenja, abdominalna distenzija radi ascitesa, konfuzija radi encefalopatije,...). Kliničkim pregledom moguće je uočiti paukolike teleagiektazije kože i sluznica (engl. spider naevus), ginekomastiju, tremor i ostalo. Učestalost simptoma i znakova ove bolesti ovisi ponajprije o etiologiji i stadiju bolesti.

Pouzdana potvrda i procjena stadija bolesti vrši se na osnovu karakteristične kliničke slike, laboratorijskih nalaza, biopsije jetre (histološka analiza uzorka), a u današnje vrijeme dijagnostiku upotpunjavaju i druge metoda poput radioloških tehnika.

Opća načela liječenja bolesnika s terminalnom bolesti jetre - kandidata za TJ su:

- Specifično liječenje osnovne bolesti i sprječavanje daljnjih oštećenja jetre
- Sprječavanje, identifikacija i liječenje komplikacija bolesti jetre - tretman simptoma i laboratorijskih abnormalnosti
- Prilagođavanje doze lijekova kod kojih je to potrebno ili njihovo trajno izbjegavanje
- Utvrđivanje prikladnosti i optimalnog vremena za transplantaciju (Goldberg E, Chopra S 2018b)

Metode liječenja se tako prilagođavaju procijenjenom bolesnikovom stanju – utvrđenom stadiju bolesti i razvijenim komplikacijama, od kojih neke ugrožavaju život pacijenta. Među komplikacijama, od najveće važnosti su krvarenje iz varikoziteta jednjaka, spontani bakterijski peritonitis, hepatorenalni sindrom, hepatička encefalopatija odnosno koma i primarni tumori jetre (HCC). (Hadžić N 1997b) Pacijenti se trebaju uputiti u centre za transplantaciju pri pojavi komplikacija ciroze i s MELD-om višim od 15. (EASL 2016)

Akutno zatajenje jetre je stanje od najvećeg prioriteta za TJ, budući da se kod ovih bolesnika potencijalno u vrlo kratkom vremenu može razviti dekompenzacija jetrene bolesti s hepatalnom encefalopatijom i potencijalno smrtnim ishodom. (Dove LM, Brown RS 2018) Akutno zatajenje jetre praćeno je razvojem ozbiljne akutne ozljede jetre s mogućom nekrozom, encefalopatijom i smanjenom

sintetskom (mjerene međunarodnim normaliziranim omjerom [INR] od ≥1.5) i ekskretornom (mjerenom razinom bilirubina ≥ 300 mikromola/L) funkcijom jetre, kod pacijenta bez ciroze ili prethodne bolesti jetre. Iako postoje brojni uzroci akutnog zatajenja jetre, virusnima i lijekovima uzrokovani hepatitisi najčešći su uzroci akutnog zatajenja jetre kod odraslih. (Dove LM, Brown RS 2018) Rizik smrtnog ishoda povezan je s etiologijom zatajenja jetre, stadijem hepatalne encefalopatije i težinom laboratorijskih poremećaja (tzv. Kings Colledge kriteriji). Obzirom da je teško predvidjeti hoće li doći do oporavka, pacijenti s akutnim zatajenjem jetre kada god je to moguće, trebaju biti promptno upućeni na obradu i liječenje u jedan od transplantacijskih centara. (Goldberg E, Chopra S 2018b)

Neoplazme jetre - bolesnici s nekim primarnim neoplazmama jetre mogu biti kandidati za TJ, pod uvjetom da nalazi zadovoljavaju specifične kriterije (npr. za bolesnike s hepatocelularnim karcinomom [HCC], jedna lezija <5 cm ili do tri odvojene lezije sve <3 cm, nema dokaza vaskularne invazije, niti regionalnih ili udaljenih metastaza, tzv. Milanski kriteriji). Postojati mogućnost TJ kod bolesnika s neuroendokrinim tumorima koji su metastazirali na jetru i primarnim tumorima proksimalnih žučnih vodova, ali iskustvo u ovom području je ograničeno. (Dove LM, Brown RS 2018)

Metabolički poremećaji - neka metabolička stanja koja dovode do bolest jetre sa sustavnim manifestacijama mogu se liječiti transplantacijom. U nekim slučajevima (npr. nedostatak antitripsina alfa-1 i Wilsonova bolest) pacijenti su izliječeni u smislu jetrene bolesti, iako neke kliničke manifestacije nisu reverzibilne. (Dove LM, Brown RS 2018)

3.1.2. Kontraindikacije transplantacije jetre

Kontraindikacije za TJ su dinamične, s vremenom su se mijenjale i mogu varirati među centrima za TJ. (EASL, 2016)

Opće kontraindikacije koje je usvojila većina centara su:

- Kardiopulmonalna bolest koja se ne može liječiti ili je previsoki rizik za operaciju
- Stečeni sindrom imunodeficijencije (AIDS)
- Maligno oboljenje izvan jetre koja ne ispunjava onkološki kriterij za liječenje
- Metastatski proširen hepatocelularni karcinom
- Intrahepatični kolangiokarcinom
- Hemangiosarkom

- Anatomske abnormalnosti koje sprečavaju transplantaciju jetre
- Nekontrolirana sepsa
- Akutno zatajenje jetre s održivim intrakranijskim tlakom >50 mmHg ili tlakom cerebralne perfuzije <40 mmHg
- Trajna nesposobnost liječenja
- Nedostatak odgovarajuće socijalne podrške (Martin P et al. 2014)

3.2. Infektivne komplikacije prije transplantacije jetre

Bakterijske infekcije kod bolesnika s uznapredovalom jetrenom bolešću, smatraju se glavnim uzrokom morbiditeta i vodeći su uzrok smrti. Ciroza je imunokompromitirano stanje koje predisponira razvoj spontanih bakterijskih infekcija, infekcija vezanih uz hospitalizaciju i općenito infekcija uzrokovanih raznim patogenima. Jednom kada se infekcija razvije, prekomjeran odgovor protupalnih citokina, uz već postojeći hemodinamski poremećaj koji prati cirozu, dodatno olakšava razvoj teških komplikacija. (Bunchorntavakul C et al. 2016) Bakterijske infekcije tako mogu biti pokretački faktor za pojavu gastrointestinalnog krvarenja, hepatičke encefalopatije, zatajenja bubrega i razvoja tzv. akutizacije kronične bolesti jetre (engl. acute on chronic liver disease). Štoviše, infekcije su vrlo čest uzrok ponovljenih hospitalizacija, pogoršanja zdravstvenog stanja i kvalitete života, ali i povećanja troškova zdravstvene zaštite. (Jalan R etal. 2014)

Najčešće vrste infekcija s obzirom na sijelo, kod bolesnika sa cirozom su spontani bakterijski peritonitis, odnosno infekcija ascitesne tekućine (SBP), infekcije mokraćnog sustava (UTI), upale pluća, bakteriemije i infekcije mekih tkiva. Njihovi vodeći uzročnici su gram negativne bakterije, npr. *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*. i *Enterobacter spp*., dok su od gram pozitivnih bakterija obično zastupljeni *Enterococci* i *Staphilococcus aureus*. Čimbenici rizika za razvoj infekcija, osobito uzrokovanih gram pozitivnim bakterijama su nedavna ili aktualna hospitalizacija, profilaktička primjena kinolona i invazivni postupci.

Kod bolesnika s cirozom jetre sve češće se nađu infekcije uzrokovane bakterijama višestruko rezistentnim na antibiotike koje se povezuju s lošim ishodima, npr. *Enterobacteriaceae* s β-laktamazama proširenog spektra (engl. *Extended Spectrum Beta Lactamase*, ESBL), *Pseudomonas aeruginosa*, meticilin rezistentni *Staphilococcus aureus* (MRSA) i *Enterococcus faecium*. Zbog sve većeg korištenja antibiotika širokog spektra, smatra se da će infekcije uzrokovane s višestruko otpornim gram negativnim mikroorganizma i enterokokima biti češće i problematičnije u bliskoj budućnosti. (Bunchorntavakul C et al. 2016)

Smanjenje negativnog kliničkog učinka infekcija kod bolesnika s cirozom mogu se postići kombinacijom profilaktičkih mjera, kao što je empirijsko davanje antibiotika u visokorizičnim skupinama zajedno s ranom identifikacijom i adekvatnim tretmanom već razvijene infekcije. (Jalan R et al. 2014) Tako primjerice, u bolesnika sa sumnjom ili rizikom za spontani bakterijski peritonitis (SBP) ili bolesnika s krvarenjem u probavnoj cijevi, empirijska antibiotska terapija treba biti uvedena što je prije moguće kako bi se povećala vjerojatnost preživljavanja. (Runyon BA 2018)

Empirijska antibiotska terapija idealno bi trebala obuhvatiti sve potencijalne mikroorganizme odgovorne za infekciju, sijelo i težinu infekcije, imajući u vidu i lokalnu prevalenciju pojedinih rezistentnih mikroorganizama. Pravovremeno postavljena dijagnoza temeljena na osnovu kliničke slike i laboratorijskih parametara bitna je za ishod. Na početku infekcije klinička slika može biti asimptomatska, pa je potrebno već na početku bolesti provesti mikrobiološku obradu (uz ostalu) kao i kod znakova kliničkog pogoršanja bolesti, kako bi se mogao primijeniti odgovarajući antimikrobni lijek. (Filipec Kanižaj T et al. 2015)

3.3. Infektivne komplikacije nakon transplantacije

Unatoč napretku ove metode, infekcije ostaju glavnim problemom morbiditeta i smrtnosti bolesnika podvrgnutih ovom zahvatu. U mnogim centrima, infektivne komplikacije bakterijske prirode smatraju se vodećim uzrokom smrti. (Clark NM, Cotler SJ 2018)

Sama izvedba ovog zahvata je jedan od najsloženijim kirurških zahvata u transplantacijskoj medicini. (Kamath PS et al. 2001) U ovoj kirurškoj grani jedino se multiorganske transplantacije smatraju složenijim zahvatima. (Schmid J et al. 2008) Posljedično tome je velika mogućnost nastanka raznih kirurških komplikacija (npr. krvarenja tijekom i poslije zahvata, vaskularne stenoze, tromboze, bilijarne komplikacije) koje doprinose produžetku hospitalizacije i razvoju infekcija. (Kocman B et al. 2011) Bilježe se i drugi čimbenici rizika za razvoj infekcija povezanih s kirurškim komplikacijama operativnog zahvata, poput dužine trajanja zahvata (produljeno operativno vrijeme > 12 sati) i reoperacije. Smatra se da veći rizik od razvoja bakterijskih infekcija imaju bolesnici kod kojih je izvedena bilio-digestivna anastomoza Roux-en-Y i onih koji su već podvrgavani abdominalnim operacijama. Također se poremećaji funkcije grafta povezuje s većim rizikom od infekcija.

Obavezna primjena imunosupresivne terapije kojoj je uloga da smanjuje imunološki odgovor primatelja na novi organ (prvenstveno djelujući na T limfocite kao vodeće nositelje imunološke reakcije odbacivanja) ujedno umanjuje sposobnost komponenata specifične imunosti za borbu protiv infekcija. Pacijenti koji razviju odbacivanje organa također su pod povećanim rizikom za razvoj infekcije radi primjene agresivne imunosupresivne terapije.

Rizik od infekcije određen je tako pacijentovim imunološkim statusom koji ovisi o dozi, vrsti i trajanju imunosupresivne terapije, kirurškim zahvatom, prisustvom različitih pomagala (primjerice intravenoznih ili drenažnih katetera), metaboličkim i nutritivnim statusom, funkcijom presađenog organa, težinom osnovne bolesti, ali i drugim čimbenicima poput prisustva određene imunomodulacijske virusne infekcije (npr. citomegalovirus - CMV) (Clark NM, Cotler SJ 2018) (Fishman JA 2018)

Prepoznavanje infekcija u primatelja solidnih organa izazovno je zbog specifičnosti transplantiranih pacijenata:

- Znakovi i simptomi infekcije često su oslabljeni radi primjene imunosupresije, a infekcija se teže dijagnosticira
- Povišena temperatura može biti uzrokovana neinfektivnim uzročnicima (npr. odbacivanje transplantata, zbivanja u centralnom neurološkom sistemu)
- Raznolika i široka mogućnost patogena koja je pod utjecajem vremena nastanka infekcije u odnosu na transplantaciju
- Lijekovi kojima se liječe infekcije mogu imati značajne interakcije s imunosupresivnim lijekovima
- Infekcija može biti teža i brže napredovati u odnosu na imunokompetentne domaćine (Clark NM, Cotler SJ 2018)

Infekcije unutar mjesec dana od zahvata su uglavnom bakterijske prirode, slične drugim kirurškim infekcijama poput infekcija kirurške rane, urinarne infekcije, infekcije vezane za centralne venske katetere (engl. catheter-related bloodstream infection, CR-BSI) i drugo. Mikrobiološko uzorkovanje iza zahvata provodi se prema simptomima ili kliničkim pokazateljima upale. Bolesnicima kojima je oporavak uredan nije potrebno uzimati uzorke, a ostalima prema indikaciji - urinokulturu, hemokulturu, sadržaj drena, punktate, aspirate i drugo. Infekcije su najčešće endogene prirode, odnosno vezane za samog pacijenta, ali mogu biti i egzogenog podrijetla, odnosno vezane za epidemiološku situaciju bolnice.

Razvoj infekcija nakon transplantacije pod utjecajem je i zdravstvenog stanja bolesnika prije transplantacije jetre, ali i osobina darivatelja. Predtransplantacijska identifikacija čimbenika rizika za razvoj infekcije nakon zahvata omogućuje razvoj optimalne strategije za sprečavanje njezinog nastanka. Iako je precizno predviđanje rizika ograničeno, postoje neki čimbenici koji mogu ukazati na povišeni rizik infekcija u peri-transplantacijskom periodu. Strategija prevencije infekcija nakon

transplantacije uključuje probir primatelja i donora za infekciju, primjenu profilakse i vakcinaciju, ali i mjere prevencije bolničkih infekcija.

3.3.1. Probir primatelja i donora za infekciju

Tijekom predtransplantacijske pripreme bolesnika (primatelja organa) za zahvat provodi se mikrobiološka obrada kako bi se potvrdilo ili isključilo postojanje infekcija, te otkrilo kliconoštvo epidemiološki značajnih bakterija. Neposredno prije i za vrijeme operacije uzimaju se nadzorne kulture (bris pazuha i prepona, nosa i ždrijela, urinokultura, bris bilijarnog stabla i po kliničkoj indikaciji drugi uzorci). Nadzorne kulture daju bitne informacije za pristup postoperativnom praćenju bolesnika, npr. kod potrebe promptne primjene antibiotske terapije u slučaju pogoršanja stanja pacijenta ili primjenu mjera kontaktne izolacije, te eventualnu provedbu dekolonizacije u slučaju izolacije rezistentnih patogena.

Kolonizacija primatelja organa rezistentnim gram pozitivnim mikroorganizmima kao što su *Staphylococcus aureus* (MRSA) rezistentan na meticilin ili vankomicin rezistentan *Enterococcus sp.* (VRE), te gram negativnim mikroorganizmima multiplorezistentnim na više lijekova (npr. *Enterobacteriace*, koje sadrže prošireni spektar beta-laktamaza, uključujući *Escherichia-u coli* i *Klebsiella-u pneumoniae)* mogu dovesti do razvoja infekcije nakon TJ. Primatelji organa često imaju više čimbenika rizika za kolonizaciju otpornim mikroorganizmima, kao što je prethodno liječenje antibioticima, prisutnost invazivnih pomagala, izloženost zdravstvenom okruženju i druge bolesti.

Infekcija davatelja organa bakterijske prirode također se može prenijeti na primatelja, pa je tako i unatoč primijenjenoj antimikrobnoj profilaksi primatelj pod povećanim rizikom za nastanak ovakve infekcije. (Clark NM, Cotler SJ 2018) (Fishman JA 2018) U kliničkoj praksi svim donorima organa registriraju se u medicinskoj dokumentaciji donora (tzv. donor info) klinički značajne infekcije, njihovi uzročnici i primijenjena antibiotska terapija. Saznanja o infekcijama donora u kliničara bitna su za odluku o prihvaćanju/odbijanju organa poglavito s infekcijama MDR bakterijama te virusnim infekcijama bez mogućnosti primjerene terapije. Primjena presatka jetre od donora s MDR baterijama smatra se TJ s povišenim rizikom komplikacija. Odluka o prihvaćanju organa bazira se na individualnoj procjeni rizika i dobrobiti za primatelja. Važan faktor je tip infekcije (sepsa ili lokalizirane infekcije), primarno sijelo (jetra, bilijarno stablo ili druga sijela) i vrijeme primjene antibiotske terapije kod donora. Ukoliko je ono duže od 48 sati, čak i uz bakterijemiju, rizik TJ od navedenog donora smatra se opravdanim uz potrebu nastavka antimikrobne terapije kod primatelja u trajanju do 14 dana. Infekcije drugih sijela (osim jetre i bilijarnog stabla) bez znakova sepse uglavnom ne zahtijeva primjenu specifične terapije u primatelja. Infekcije s bakterijama *Staphylococcus aureus* i *Pseudomonas aeruginosa* poglavito su rizične i povezuju se s povišenim rizikom sepse i mikotičnih aneurizmi. Infekcije donora s VRE, *Acinetobacter baumani* ili karabapenemaza-producirajućom

Klebisella-om *pneumoniae* rijetko se prihvaćaju za TJ jer je rizik komplikacija teško procijeniti, a prijenos infekcije povezan s visokim rizikom gubitka presatka i smrti primatelja. U slučaju razmatranja prihvaćanja organa donora s infekcijom MDR bakterijama, prije definitivne odluke potrebna je konzultacija s iskusnim mikrobiologom o optimalnoj antimikrobnoj terapiji.

Važan faktor rizika je prisutnost latentne ili neprepoznate virusne infekcije kod donora organa, ali i primatelja. Takve se infekcije mogu aktivirati po uvođenju imunosupresivne terapije. Također se smatra da CMV infekcija povećava rizik od drugih infekcija što se dovodi u vezu s imunomodulacijskim učinkom ovog virusa. Iz tog se razloga i donori i primatelji organa rutinski testiraju na prisustvo uzročnika infekcije kao što su primjerice CMV, hepatitis B i C i virus humane imunodeficijencije. (Clark NM, Cotler SJ 2018). Apsolutnu kontraindikaciju za postupak TJ čini infekcija donora virusom humane imunodeficijencije (HIV), virusom zapadnog Nila (WNV) i aktivna tuberkuloza.

3.3.2. Primjena profilakse

Perioperativna profilaksa znači primjenu antibiotika u bolesnika koji prethodno nema znakova infekcije u cilju sprječavanja nastanka infekcije na mjestu kirurškog zahvata (infekcije kirurškog mjesta), a glavni joj je cilj smanjiti mikrobnu kontaminaciju u tom području. Antibiotik izabran za profilaksu trebao bi djelovati na najčešće uzročnike infekcija kirurškog mjesta, ali ne mora nužno djelovati na sve moguće uzročnike. Preporuča se intravenska primjena antibiotika jer ovaj način davanja antibiotika može pouzdano osigurati odgovarajuću koncentraciju lijeka u krvi i tkivima tijekom kirurškog zahvata. Antibiotik se optimalno daje 30 minuta prije incizije, osim u iznimnim slučajevima poput vankomicina koji treba dati u sporoj infuziji koju treba završiti jedan sat prije incizije, te ciprofloksacina koji treba dati u sporoj infuziji koju treba završiti 2 sata prije incizije. (Francetić I et al. 2010)

Antibiotici se primjenjuju pri transplantaciji u pokušaju sprečavanja SSI (engl. Surgical site infection), uključujući ranu i intraabdominalnu infekciju, iako ne pružaju potpunu zaštitu. Koža i crijevna flora su česti uzročnici SSI, a važno je prilikom odabira antibiotika za profilaksu prepoznati lokalne epidemiološke mikroorganizme i nedavne kolonizacijske ili infektivne uzročnike u primatelja i donora transplantanta. (Clark NM, Cotler SJ 2018)

Uvođenjem imonusupresivne terapije bolesnicima se uvodi i profilaksa CMV infekcije vanganciklovirom tijekom 3 mjeseca. Primjenom trimetoprim-sulfometaksazola (TMX) u trajanju 3-12 mjeseci (3xtjedno) poslije transplantacije se provodi profilaksa infekcija izazvanih sljedećim mikroorganizmima: s *Pneumocystis jirovecii*, *Listeria monocitogenes*, *Nocardia asteroides* i *Toxoplasma gondii* ali i drugih infekcija poput urinarnih i respiratornih**.** (Alexander BD 2018) (Filipec

Kanižaj T et al. 2015)

3.3.3. Vakcinacija

U svrhu profilakse univerzalno se provodi vakcinacija primatelja jetre za HBV (virus hepatitisa B), pneumokoknu i infekciju uzrokovanom virusom gripe. Bolesnici nakon transplantacije jetre ne smiju post-transplantacijski primati žive vakcine. (Filipec Kanižaj T et al. 2015) Kod bolesnika s kroničnom bolešću jetre ili kod transplantiranih bolesnika superinfekcija hepatitisom ili pneumokokom mogu rezultirati većim morbiditetom i mortalitetom nego kod osoba bez prethodne bolesti jetre. (Koff RS 2018)

3.3.4. Mjere prevencije bolničkih infekcija

Bolnička infekcija je svaka infekcija pacijenta koja se javlja nezavisno o primarnom oboljenju i za koju se utvrdi da je do nje došlo kao posljedica dijagnostike, liječenja ili skrbi, a razvije se tijekom liječenja i skrbi, nakon dijagnostičkog ili terapijskog postupka i otpusta iz bolnice u određenom vremenskom periodu. (NN 85/2012)

Bolničke infekcije povezane sa zdravstvenom skrbi u današnje su vrijeme velik problem. Moderna medicina koja omogućuje liječenje složenim zahvatima poput transplantacije organa uključuje primjenu invazivnih pomagala (kateteri, mehanička ventilacija) i imunosupresije, dovodi do čestog liječenja antimikrobnim lijekom. (Murty R 2001) Rezultat nekritičke primjene antibiotika je razvoj otpornosti mikroorganizama na iste. (Perić T et al. 2013) Rješavanje ovog problema zahtijeva kontrolu infekcija i racionalnu uporabu antibiotika pri čemu je iznimno važan multidisciplinarni pristup svih uključenih u liječenje. Kontinuirana suradnja osoblja zaduženog za liječenje i njegu, mikrobiološke, epidemiološke i ostalih službi uz potporu vodstva bolnice u osiguranju infrastrukture za primjenu potrebnih mjera i postupaka, može rezultirati učinkovitim programom rješavanja ovog problema. (Murty R 2001)

Standardnim mjerama predostrožnost u zdravstvenim ustanovama sprečava se širenje svih uzročnika zaraznih bolesti uključujući i multiplorezistantne mikroorganizme, te ih trebaju primjenjivati svi zaposlenici u radu s bolesnicima. Cilj primjene ovih mjera je smanjenje rizika od prijenosa mikroorganizama s poznatih i nepoznatih izvora infekcije. Njihova dosljedna provedba bitna je jer inficirani bolesnici ne moraju pokazivati jasne simptome infekcije ili oni mogu potpuno izostati (npr. kolonizirani bolesnici), a i laboratorijska potvrda je vremenski uvjetovana.

Higijena ruku je osnovna komponenta standardnih mjera predostrožnost i smatra se najvažnijom mjerom u sprečavanju širenja patogenih mikroorganizama. U radu s bolesnicima higijenu

ruku treba provoditi u skladu sa preporukama Svjetske zdravstveno organizacije kroz pet momenta: prije kontakta s bolesnikom, prije aseptičnih postupaka, nakon rizika izloženosti tjelesnim tekućinama i izlučevinama, nakon kontakta s bolesnikom i nakon kontakta s bolesnikovom okolinom. (preuzeto iz Guidelines for hand hygiene in health care: First Global Patient Safety Challenge Clean Care is Safer Care. WHO 2009) Važeće smjernice za higijenu ruku preporučuju pranje tekućom vodom uz primjenu antiseptičnog sapuna ili utrljavanjem u ruke antiseptika na bazi 70% alkohola. U oba se slučaja mora poštivati preporučena količina sredstva i kontaktno vrijeme, ali i dosljednost u tretiranu svih dijelova. Alkoholni dezinficijens je po mnogo čemu praktičniji za upotrebu (npr. kraće kontaktno vrijeme), no ne smije biti jedina opcija za higijenu ruku. Ruke je tako, uvijek potrebno prati kada su vidno prljave ali i u nekim drugim okolnostima kao primjerice prije rukovanja s hranom, nakon upotrebe toaleta, kod kontakta s bolesnikom kod kojega je izoliran *Clostridium difficile.*

Daljnje važne mjere predostrožnosti su pravilna upotreba osobnih zaštitnih sredstava (rukavice, mantili/pregače, zaštite za usta, nos i oči i ostalo), rukovanje otpadom, higijena okoline i drugo.

Dodatne mjere zaštite rabe se u radu s bolesnicima u kojih postoji suspektna ili dokazana kolonizacija ili infekcija multiplorezistentnim mikroorganizmom. Temelje se na načinu prijenosu uzročnika pa razlikujemo kontaktnu, kapljičnu i aerosolnu izolaciju (obzirom na kategoriju izvora). Ponekad nije moguća ovakva podjela budući da neki mikroorganizmi imaju više puteva prijenosa.

Kontakt je najvažniji i najčešći način širenja bolničkih infekcija. Razlikujemo direktni (npr. doticaj kože na kožu) ili indirektni (npr. putem predmeta) put prijenosa. Kod kontaktnih mjera predostrožnosti najbolje je bolesnike smjestiti same u sobu sa sanitarnim čvorom. Kod nedostatka jednokrevetnih soba bolesnici s istim izoliranim sojem rezistentnog uzročnika, mogu se kohortirati u istoj sobi. Ako niti ovo nije moguće, bolesnika se smještava s bolesnicima koji imaju najmanju mogućnost razvoja infekcije multiplorezistentnim mikroorganizmom i također se provode mjere izolacije. Važno je vrata držati zatvorenima i na njima istaknuti adekvatan znak upozorenja (ne smije se narušiti povjerljivost podataka). Potrebno je osigurati sredstva za higijenu ruku i dovoljno osobnih zaštitnih sredstava (obavezno nošenje rukavica) koja se uklanjaju u samoj sobi nakon čega se provodi higijena ruku. U sobi je potrebno osigurati nužnu oprema za njegu bolesnik, a predmete koji se koriste upotrebljavati samo za tog bolesnika i po mogućnosti za jednokratnu uporabu. Broj osoblja koje skrbi o bolesniku treba svesti na minimalan, a preporuča se i izdvajanje od ostalog. O premještaju/otpustu bolesnika iz izolacije obavještava se drugi odjel ili zdravstvena ustanova a posebnu pažnju treba posvetiti završnom generalnom čišćenju prostora izolacije.

Zaštitna izolacija se primjenjuje kod pacijenata koji su imunokompromitirani, te time podložniji infekcijama. Primjenjujući ovu mjeru vršimo prevenciju prijenosa patogena od osoblja i

nežive okoline (egzogeni izvor) na bolesnika, no imunokompromitirani su bolesnici u povećanom riziku od endogenih infekcija kod kojih je izvor obično vlastita flora npr. crijevna ili flora usne šupljine. (Damani NN 2015)

4. HIPOTEZA

Pozitivni mikrobiološki izolati u periodu od mjesec dana pred transplantaciju jetre i pozitivne nadzorne kulture uzorkovane perioperativno povezani su s nepovoljnim ishodom primatelja i presadaka u prvih mjesec dana nakon transplantacije jetre.

5. CILJEVI RADA

- Utvrditi povezanost nalaza nadzornih kultura (Viaspana, urinokulture, hemokultura, nazogastrične sonde, ascitesa, bilijarnog stabla primatelja i darivatelja organa, aspirata traheje, bronhoalveolarnog lavata, brisa nosa, pazuha i prepona, ždrijela, rektuma i dekubitusa) uzorkovanih perioperativno i za vrijeme zahvata, te pozitivnih mikrobioloških izolata (hemokultura, urinokultura, ostali) u periodu od mjesec dana pred transplantaciju jetre s:

1. rizikom gubitka presadaka u ranom periodu nakon TJ
2. smrtnim ishodom primatelja u ranom periodu nakon TJ
3. pojavom klinički značajnih komplikacija (infektivnih, kardiovaskularnih, bilijarnih, odbacivanje presatka) u ranom periodu nakon TJ
4. pozitivnim nalazom mikrobioloških izolata (infekcija/kolonizacija) u ranom periodu nakon TJ
5. rizikom potrebne promjene profilaktičke ili ciljane antimikrobne terapije u ranom periodu nakon TJ.

- Utvrditi povezanost osnovnih obilježja bolesnika: dob, spol, indikacija za TJ, re-transplantacija, hospitalizacija u trenutku TJ, tip antibiotske profilaktičke terapije i promjene antimikrobne terapije s:

1. rizikom gubitka presadaka u ranom periodu nakon TJ
2. rizikom smrtnog ishoda primatelja u ranom periodu nakon TJ
3. pojavom klinički značajnih komplikacija (infektivnih, kardiovaskularnih, bilijarnih, odbacivanje presatka) u ranom periodu nakon TJ
4. izolacijom mikroorganizama (infekcija/kolonizacija) u ranom periodu nakon TJ
5. potrebom promjene profilaktičke ili ciljane antimikrobne terapije u ranom periodu nakon TJ.

6. ISPITANICI I METODE

U ovom retrospektivnom istraživanju uključeno je 221 uzastopno provedenih TJ od 01.01.2016. g. do 31.12.2017. g. u KB Merkur. Kod pojave višestruke transplantacije istog pacijenta, svaka je TJ razmatrana i prikazana kao poseban slučaj. Prijedlog i provedbu studije odobrilo je Etičko povjerenstvo KB Merkur.

Podaci sakupljeni iz medicinske dokumentacije uključivali su demografske podatke (dob i spol), podatke o indikaciji za TJ, retransplantaciji, hospitalizaciji u trenutku TJ, o primjenjivanoj antimikrobnoj terapiji neposredno prije zahvata i tijekom prvog mjeseca po zahvatu. Prisutnost infektivnih, bilijarnih i kardiovaskularnih komplikacija kao i epizoda odbacivanja analizirana je temeljem uvida u nalaze kliničkih podataka prisutnih u medicinskoj dokumentaciji bolesnika, otpusnih dijagnoza i dekurzusa nadležnih liječnika u Centru za transplantaciju solidnih organa, KB Merkur. Prikupljeni su svi rezultati mikrobioloških analiza (suradni mikrobiološki laboratorij) nadzornih kultura (Viaspana, urinokulture, hemokultura, rektuma, dekubitusa, nazogastrične sonde, ascitesa, bilijarnog stabla primatelja i darivatelja organa, aspirata traheje, bronhoalveolarnog lavata, bris nosa, bris pazuha i prepona, bris ždrijela) uzorkovanih perioperativno, te mikrobioloških izolata (hemokultura, urinokultura, bris kirurške rane, ascites, bilijarno stablo, respiratorni trakt, trbušna šupljina i ostali) u periodu od mjesec dana pred i nakon TJ.

U analizi podataka utvrđivana je povezanost osnovnih obilježja bolesnika: dob, spol, indikacija za TJ, re-transplantacija, hospitalizacija u trenutku TJ, tip antibiotske profilaktičke terapije i promjene antimikrobne terapije kao i nalaza nadzornih kultura (Viaspana, urinokulture, hemokultura, rektuma, dekubitusa, nazogastrične sonde, ascitesa, bilijarnog stabla primatelja i darivatelja organa, aspirata traheje, bronhoalveolarnog lavata, bris nosa, bris pazuha i prepona, bris ždrijela) uzorkovanih perioperativno, te pozitivnih mikrobioloških izolata (hemokultura, urinokultura, ostali) u periodu od mjesec dana pred transplantaciju sa rizikom: gubitka presadaka, smrtnog ishoda primatelja, nastanka klinički značajnih komplikacija (infektivnih, kardiovaskularnih, bilijarnih, odbacivanje presatka), pozitivnog nalaza mikrobioloških izolata (infekcija/kolonizacija) te potrebe za promjenom profilaktičke ili ciljane antibiotske terapije u ranom periodu nakon TJ.

Osim kliničkih kriterija za infektivne komplikacije, s ciljem preciznije identifikacije tipa infekcije i uzročnika, analizirani su nalazi mikrobioloških uzorkovanja sadržaja raznih sijela ili prisutnost pozitivnog nalaza laboratorijskih ili morfoloških metoda (npr. porast CRP-a ili radiološki nalaz pneumonije koji je rezultirao primjenom antimikrobnog lijeka), evidentiranih u liječenju bolesnika u ranom post-TJ periodu. Radi analize bolesnici su razvrstani prema kliničkom značenju mikrobioloških izolata (infekcija/kolonizacija) i laboratorijskog porasta CRP-a u: **tip I** – klinički

najznačajniji nalaz (prioritet sepsa, infekcije trbušnih organa ili kolekcija, respiratorni trakt, urinarni trakt). **Tip II** i **III** su klinički manje značajni nalazi (uglavnom drugi ili treći mikrobiološki izolat u bolesnika sa sepsom i/ili infekcijom trbuha, urinarnog ili respiratornog trakta u tipu I nalaza), kod bolesnika s 2 i 3 sijela pozitivnih mikrobioloških izolata.

Od korištenih statističkih metoda kategorijski podatci su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike kategorijskih varijabli testirane su Hi-kvadrat testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro - Wilkovim testom. Numerički podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina testirane su Mann-Whitney U testom, a između tri i više skupina Kruskal Wallisovim testom. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na Alpha = 0,05. Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc Statistical Software version 18.2.1 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; http://www.medcalc.org; 2018) i IBM SPSS Statistics 23 (IBM Corp.Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.)

7. REZULTATI

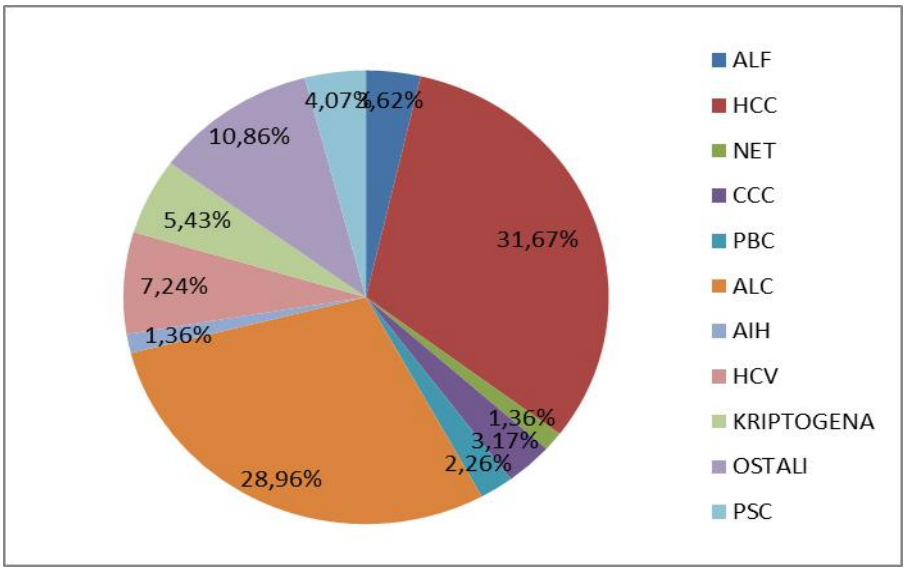
Osnovna obilježja ispitanika

U retrospektivnu studiju uključeni su podaci o 221 uzastopnih kadaveričnih transplantacija kod odraslih primatelja jetre, izvedenih u KB Merkur u razdoblju 1.1.2016 - 31.12.2017. godine.

Prema bazičnim obilježjima u studiju je uključeno 166 muškaraca (75,1%) i 55 (24,9%) žena. Medijan dobi bolesnika iznosio je 60 godina, a srednja vrijednost 59 godina (raspon 23 - 76 godina).

U 26 (11,8%) bolesnika učinjena je retransplantacija, a 53 (24%) bolesnika je transplantirano tijekom hospitalizacije.

Osnovna indikacija za TJ u 8 (3,62%) bolesnika je ALF, 70 (31,67%) HCC, 3 (1,36%) NET, 7 (3,17%) CCC, 5 (2,26%) PBC, 3 (1,36%) AIH, 16 (7,24%) HCV, 12 (5,43%) kriptogena, 64 (28,96%) alkoholna bolest jetre (ALC), 9 (4,07%) PSC i 24 (10,86%) ostalo. (Slika 1)



Slika 1. Osnovna indikacija za TJ

Svim bolesnicima prije TJ učinjena je nadzorna mikrobiološka obrada Viaspan tekućine, urinokulture, hemokulture, briseva pazuha i prepona, ždrijela, nosa, rektuma, dekubitusa (ukoliko je prisutan), uzoraka nazogastrične sonde, bilijarnog stabla (primatelja/darivatelja organa), ascitesa, aspirata traheje, bronhoalveolarnog lavata te ostalo. U 221 postupaka TJ ukupno je uzorkovano i analizirano 1904 uzorka, 1510 (79,31%) je sterilno/negativno (za patogene mikroorganizme), 394 (20,69%) pozitivno pri čemu su 74 (3,89%, 18,78% svih pozitivnih izolata) multiplorezistentni mikroorganizmi. Tablici 1. prikazuje raspodjelu rezistentnih mikroorganizama iz nadzornih uzoraka.

Tablica 1. Raspodjela rezistentnih mikroorganizma nadzornih uzoraka

Rezistentni mikroorganizmi izolirani iz nadzornih uzoraka	
Acinetobacter baumannii R (karbapenem rezistentan)	16 (21,62%)
Acinetobacter baumannii R + VRE	1 (1, 35%)
Aeromonas sp. R	1 (1,35%)
Escherichia coli ESBL	8 (10,81%)
Enterobacter cloace ESBL	4 (5,41%)
Enterobacter cloace OXA 48	1 (1,35%)
Klebsiella pneumoniae ESBL	7 (9,46%)
Klebsiella pneumoniae OXA 48	3 (4,05%)
Klebsiella pneumoniae ESBL + *Stenotrophomonas maltophilia*	1 (1,35%)
MRSA	10 (13, 51%)
Citrobacter freundii ESBL	1 (1,35%)
Stenotrophomonas maltophilia	10 (13, 51%)
VRE	10 (13, 51%)
Pseudomonas aeruginosa R	1 (1,35 %)

Prema mikrobiološkoj analizi Viaspan tekućine u 179 (81%) bolesnika uzorak je sterilan, a 4 (1.8%) nije analiziran. Od 38 (17,19%) bolesnika s pozitivnim rezultatom najzastupljeniji su *Candida albicans* (8/38; 21% svih pozitivnih izolata) i sojevi bakterija *Enterobacter* (5/38; 13,16% svih pozitivnih izolata). (Tablica 2)

Tablica 2. Rezultati mikrobiološke analize Viaspan tekućine

Nadzor - Viaspan tekućina	
Nema	4 (1,81%)
Acinetobacter baumannii R	2 (0,9%)
Candida albicans	8 (3,62%)
Candida non-albicans	2 (0,9%)
Enterobacter cloacae / ESBL, *aerogenes*	5 (2,26%)
Enterococcus faecalis /faecium	2 (0,9%)
Escherichia coli	1 (0,45%)
Klebsiella pneumoniae	1 (0,45%)
Morganella morgani	2 (0,9%)
Pseudomonas aeruginosa	2 (0,9%)
Staphylococcus aureus/MSSA	1 (0,45%)
Stenotrophomonas maltophilia	1 (0,45%)
Sterilno	179 (81%)
Polimikrobno: *Acinetobacter baumannii* R + *Enterobacter cloacae, Aeromonas sp.* R + *Citrobacter sp., Streptococcus viridans* + *Candida non-albicans, Candida albicans* + *Enterococcus faecium, Morganella morganii* + *Enterobacter aerogenes, Pseudomonas aeruginosa* + *Enterobacter cloacae, Enterobacter cloacae* + *Proteus mirabilis*+*Enterococcus faecalis, Candida parapsilosis* + *Stenotrophomonas maltophilia*	11 (4,98%)

Prema mikrobiološkoj analizi urinokulture u 206 (93,21%) bolesnika uzorak je sterilan, a 4 (1.8%) nije analiziran. U tablici 3 prikazani su rezultati mikrobiološke analize urinokulture u 11 (4,98%) bolesnika s pozitivnim rezultatom. Najzastupljeniji su sojevi bakterija *Enterococcus* (3/11; 27,27% svih pozitivnih izolata) i *Candida albicans* (2/11; 18,18%).

Tablica 3. Rezultati mikrobiološke analize urinokulture

Nadzor – urinokultura	
Nema	4 (1,81%)
Candida albicans	2 (0,9%)
Candida non-albicans	1 (0,45%)
Enterococcus faecalis /faecium	3 (1,36%)
Sterilno	206 (93,21%)
Polimikrobno	2 (0,9%)
Streptotococcus viridans / Beta-hemolitički streptokok	1 (0,45%)
VRE	1 (0,45%)
Ostalo: *Candida glabrata*	1 (0,45%)

Prema mikrobiološkoj analizi hemokulture u 13 (5,88%) bolesnika uzorak je sterilan, a 204 (92,31%) nije analiziran. U tablici 4 prikazani su rezultati mikrobiološke analize hemokultura 4 (1,81%) bolesnika s pozitivnim rezultatom. Izolirani uzročnici su *Acinetobacter baumannii* R, *Enterobacter cloacae* i *Enterococcus faecium*, a u 1 bolesnika *Acinetobacter baumannii R* i *Enterococcus faecium.*

Tablica 4. Rezultati mikrobiološke analize hemokultura

Nadzor – hemokultura	
Nema	204 (92,31%)
Acinetobacter baumannii R	1 (0,45%)
Enterobacter cloacae	1 (0,45%)
Enterococcus faecium	1 (0,45%)
Sterilno	13 (5,88%)
Polimikrobno: *Acinetobacter baumannii R + Enterocccus faecium*	1 (0,45%)

Prema mikrobiološkoj analizi brisa pazuha i prepona u 206 (93,21%) bolesnika uzorak je negativan za patogene bakterije, a 6 (2,71%) nije analiziran. U tablici 5 prikazani su rezultati mikrobiološke analize brisa pazuha i prepona u 9 (4,07%) bolesnika s pozitivnim nalazom. Najzastupljeniji uzročnici su sojevi bakterija *Staphylococcus aureus* (3/9; 33,33%, pri čemu je 1 izolat MRSA, a 2 MSSA).

Tablica 5. Rezultati mikrobiološke analize brisa pazuha i prepona

Nadzor - bris pazuha i prepona	
Nema	6 (2,71%)
Klebsiella pneumoniae / ESBL/ OXA 48	1 (0,45%)
Staphylococcus aureus /MSSA/MRSA	3 (1,36%)
Stenotrophomonas maltophilia	1 (0,45%)
Sterilno/negativno	206 (93,21%)
VRE	4 (1,81%)

Prema mikrobiološkoj analizi brisa ždrijela u 190 (85,97%) bolesnika uzorak je sterilan/negativan, a 7 (3,17%) nije analiziran. U tablici 6 prikazani su rezultati mikrobiološke analize brisa ždrijela u 24 (10,86%) bolesnika s pozitivnim nalazom. Najzastupljeniji uzročnici su sojevi bakterija *Staphylococcus aureus* (14/24, 58,33%), pri čemu su u 2/14 bolesnika prisutni MRSA sojevi, a ostalih 12/14 MSSA.

Tablica 6. Rezultati mikrobiološke analize brisa ždrijela

Nadzor – bris ždrijela	
Nema	7 (3,17%)
Acinetobacter baumannii R	2 (0,9%)
Enterobacter cloacae	1 (0,45%)
Klebsiella pneumoniae OXA 48	1 (0,45%)
Staphylococcus aureus/MSSA/MRSA	14 (6,33%)
Stenotrophomonas maltophilia	3 (1,36%)
Sterilno/negativno	190 (85,97%)
Polimikrobno: *Klebsiella pneumoniae* ESBL + *Stenotrophomonas maltophilia*	1 (0,45%)
VRE	1 (0,45%)
Ostalo: *Citrobacter freundii* ESBL	1 (0,45%)

Prema mikrobiološkoj analizi brisa nosa u 180 (81,45%) bolesnika uzorak je sterilan/negativan, a 6 (2,71%) nije analiziran. U tablici 7 prikazani su rezultati mikrobiološke analize brisa nosa u 35 (15,84%) bolesnika s pozitivnim nalazom. Najzastupljeniji uzročnici su sojevi bakterija *Staphylococcus aureus* (34/35, 97,14 %), pri čemu su u 4/35 bolesnika prisutni MRSA sojevi, a ostalih 31/35 MSSA.

Tablica 7. Rezultati mikrobiološke analize brisa nosa

Nadzor - bris nosa	
Nema	6 (2,71%)
Acinetobacter baumannii R	1 (0,45%)
Staphylococcus aureus /MSSA/MRSA	34 (15,38%)
Sterilno/negativno	180 (81,45%)

Prema mikrobiološkoj analizi brisa rektuma u 10(4,52%) bolesnika nalaz je sterilan/negativan, a 205 (92,76%) nije analiziran. Tablici 8 prikazuje rezultate mikrobiološke analize brisa rektuma u 6 (2,71%) bolesnika s pozitivnim nalazom, najzastupljeniji je VRE prisutan u 3 (50%) bolesnika.

Tablica 8. Rezultati mikrobiološke analize brisa rektuma

Nadzor - bris rektuma	
Nema	205 (92,76%)
Escherichia coli ESBL	1 (0,45%)
Klebsiella pneumoniae ESBL	1 (0,45%)
Staphylococcus aureus MSSA	1 (0,45%)
Sterilno/negativno	10 (4,52%)
Polimikrobno: *Acinetobacter baumannii* R + VRE	1 (0,45%)
VRE	2 (0,9%)

Dekubitus je utvrđen u 3 (1,36%) kandidata za TJ. Prema mikrobiološkoj analizi brisa dekubitusa u 1 (0,45%) bolesnika uzorak je sterilan/negativan. (Tablica 9)

Tablica 9. Rezultati mikrobiološke analize brisa dekubitusa

Nadzor - bris dekubitusa	
Nema	218 (98,64%)
Enterococcus spp.	1 (0,45%)
Sterilno/negativno	1 (0,45%)
Polimikrobno : *Escherichia coli + Klebsiella pneumoniae*	1 (0,45%)

Prema mikološkoj analizi briseva nosa i ždrijela u 145 (65,61%) bolesnika uzorak je negativan, a 5 (2,26%) nije analiziran. U tablici 10 prikazani su rezultati navedene analize u 71 (32,13%) bolesnika s pozitivnim nalazom, najzastupljenija je *Candia albicans* (46/71, 64,7 %) izolata.

Tablica 10. Rezultati mikološke analiza briseva nosa i ždrijela

Nadzor - mikološka analiza briseva nosa i ždrijela	
Nema	5 (2,26%)
Candida albicans	46 (20,81%)
Candida non-albicans	14 (6,33%)
Sterilno/negativno	145 (65,61%)
Polimikrobno: *Candida albicans + Candida non-albicans*	10 (4,52%)
Ostalo: plijesan	1 (0,45%)

Prema mikrobiološkoj analizi uzorka nazogastrične sonde u 51 (23,1%) bolesnika uzorak je negativan za patogene mikroorganizme, a 66 (29,9%) nije analiziran. U tablici 11 prikazani su rezultati ove analiza za 104 (47,06%) bolesnika s pozitivnim nalazom. Najzastupljeniji izolati su *Candida albicans* (33/104; 31,73 %) i sojevi bakterija *Enterococcus* (12/104; 11,54 %).

Tablica 11. Rezultati mikrobiološke analiza uzoraka nazogastrične sonde

Nadzor - uzorak nazogastrične sonde	
Nema	66 (29,9%)
Acinetobacter baumannii / R	5 (2,3%)
Candida albicans	33 (14,9%)
Candida non-albicans	6 (2,7%)
Enterobacter cloacae / OXA-48 / *aerogenes*	6 (2,7%)
Enterococcus faecalis /faecium	12 (5,4%)
Escherichia coli / ESBL	6 (2,7%)
Klebsiella pneumoniae / ESBL/ OXA 48	7 (3,2%)
Pseudomonas aeruginosa / R	3 (1,4%)
Staphylococcus aureus/MSSA/MRSA	7 (3,2%)
Sterilno	51 (23,1%)
Polimikrobno: *Enterobacter aerogenes + Candida albicans, Citrobacter freundii + Serratia marcescens, Enterobacter cloacae + Streptococcus viridans + Candida albicans, Enterobacter cloacae* ESBL *+ Enterococcus faecium, Enterobacter cloacae* ESBL *+ Candida albicans, Enterococcus faecalis + Escherichia coli, Enterococcus faecium + Candida albicans/ non-albicans, Morganella morganii + Acinetobacter spp., Stenotrophomonas maltophia + Klebsiella pneumoniae + Escherichia coli + Enterococcus sp.*	9 (4,1%)
Streptococcus viridans / Beta-hemolitički streptokok	6 (2,7%)
VRE	2 (0,9%)
Ostalo: *Citrobacter koseri, Proteus mirabilis*	2 (0,9%)

Prema mikrobiološkoj analizi uzoraka/briseva bilijarnog stabla primatelja i darivatelja u 101 (45,7%) bolesnika uzorak/bris je sterilan, a 77 (33%) nije analiziran. U tablici 12 prikazani su rezultati analize uzoraka/briseva bilijarnog stabla u 43 (19,46%) bolesnika s pozitivnim nalazom. Najzastupljeniji su sojevi bakterija *Enterococcus* (10/43; 23,26%) i *Enterobacter* (4/43; 9,3%).

Tablica 12. Rezultati mikrobiološke analiza uzoraka/briseva bilijarnog stabla primatelja i darivatelja

Nadzor - bilijarno stablo	
Nema	73 (33%)
Candida albicans	3 (1,4%)
Candida non-albicans	2 (0,9%)
Enterobacter cloacae / ESBL	4 (1,8%)
Enterococcus faecalis /faecium	10 (4,5%)
Escherichia coli / ESBL	2 (0,9%)
Klebsiella pneumoniae / ESBL/ OXA 48	1 (0,5%)
Stenotrophomonas maltophila	1 (0,5%)
Sterilno	101 (45,7%)
Polimikrobno	15 (6,8%)
Streptococcus viridans	4 (1,8%)
VRE	1 (0,5%)
Ostalo: *Klebsiella oxytoca, Candida keyfir / parapsilosis, Propionibacterium acnes*	4 (1,8%)

Prema mikrobiološkoj analizi uzorka ascitesa u 103 (46,6%) bolesnika uzorak je sterilan, a 109 (49,3%) nije analiziran. U tablici 13 prikazani su rezultati mikrobiološke analiza uzoraka ascitesa u 9 (4,07%) bolesnika s pozitivnim nalazom. Najzastupljeniji nalaz je polimikrobni (4/9; 44,44%), pri čemu su najčešće izolirani sojevi bakterija *Enterococcus* s drugim uzročnicima: *Enterococcus faecalis + Actinomyces odontolyticus*, *Enterococcus faecium + Enterobacter cloace*, *Enterococcus faecium + Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecium + Candida non-albicans*.

Tablica 13. Rezultati mikrobiološke analiza uzoraka ascitesa

Nadzor – ascites	
Nema	109 (49,3%)
Enterobacter cloacae / OXA-48 / ESBL, aerogenes	1 (0,5%)
Enterococcus faecium	1 (0,5%)
Escherichia coli ESBL	1 (0, %)
Sterilno	103 (46,6%)
Polimikrobno	4 (1,8%)
Strepotococcus viridans	2 (0,9%)

Prema mikrobiološkoj analizi aspirata traheje u 10 (4,5%) bolesnika uzorak je sterilan, a 203 (91,9%) bolesnika nije analiziran. U tablici 14 prikazani su rezultati mikrobiološke analiza aspirata traheje u 7 (3,17%) bolesnika s pozitivnim nalazom. Najzastupljeniji uzročnici su sojevi bakterije *Escherichia coli* (3/7, 42,86%) izolata (od čega su 2 ESBL soja).

Tablica 14. Rezultati mikrobiološke analiza aspirata traheje

Nadzor - aspirat traheje	
Nema	204 (92,3%)
Acinetobacter baumannii R	1 (0,5%)
Candida albicans	1 (0,5%)
Escherichia coli / ESBL	3 (1,4%)
Staphylococcus aureus MRSA	1 (0,5%)
Sterilno	10 (4,5%)
Polimikrobno: *Acinetobacter baumannii R + Candida albicans*	1 (0,5%)

Prema mikrobiološkoj analizi bronhoalveolarnog lavata u 1 (0,45%) bolesnika izoliran je *Acinetobacter baumannii* R, a 220 (99,55%) uzorak nije analiziran.

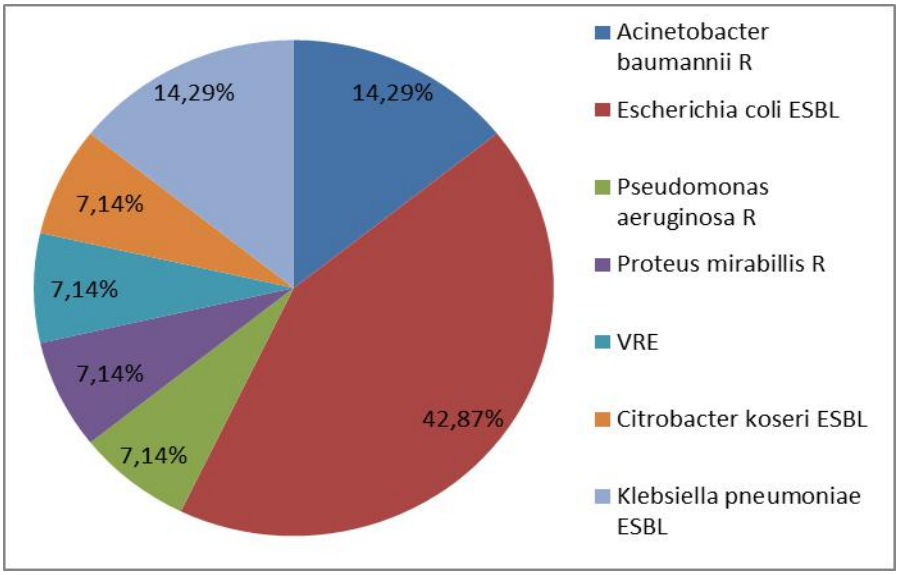
Prema mikrobiološkoj analizi ostalih nadzornih uzoraka u 8 (3,6%) bolesnika uzorak je sterilan/negativan, a 203 (91,9%) nije analiziran. U tablici 15 prikazani su rezultati mikrobiološke analiza ostalih nadzornih uzoraka u 10 (4,52%) bolesnika s pozitivnim nalazom.

Tablica 15. Rezultati mikrobiološke analiza ostalih nadzornih uzoraka

Nadzor - ostali uzorci	
Nema	203 (91,9%)
Candida albicans	1 (0,5%)
Enterococcus faecium (bris rane)	1 (0,5%)
Escherichia coli / ESBL (bris abdomena)	2 (0,9%)
Staphylococcus aureus/MSSA (bris rane)	1 (0,45%)
Stenotrophomonas maltophilia (bris abdomena)	1 (0,45%)
Sterilno/negativno	8 (3,6%)
Polimikrobno: *Escherichia coli* + *Enterococcus faecium* (apsces trbušne šupljine), *Staphylococcus aureus* + *Pseudomonas aeruginosa* (bilijarni stent), *Escherichia coli* + *Enterococcus faecalis* (vrh pleuralnog drena)	3 (1,35%)

Za dio (94/221, 42,53%) bolesnika, u kojih je postojao podatak o mikrobiološkom uzorkovanju bilo kada u periodu od 30 dana prije TJ, prikupljeni su podaci o mikrobiološkoj analizi provedenog uzorkovanja za hemokulture, urinokulture, ascites, briseve kože i ostalih sijela. Ukupno je analizirano 201 uzoraka, od kojih je u 60/221 (27,15%) uzoraka utvrđen pozitivan nalaz. Od 60 bolesnika s pozitivnim nalazom u 14/221 (6,33%, 14/60; 23,33% svih izolata) utvrđeni su multiplorezistentni sojevi.

Od izoliranih multiplorezistentnih mikroorganizama u pre-TJ uzorcima u 6 (42,86%) uzoraka izolirana je *Escherichia coli* ESBL, 2 (14,29%) *Acinetobacter baumannii R*, 2 (14,29%) *Klebsiella pneumoniae* ESBL i po 1 (7,14%) *Pseudomonas aeruginosa* R, VRE, *Citrobacter koseri* ESBL i *Proteus mirabilis* R (Slika 2).



Slika 2 . Raspodjela (zastupljenost) rezistentnih mikroorganizma izoliranih iz pre-TJ uzoraka

Prema mikrobiološkim rezultatima analize iz pre-TJ uzoraka, hemokulture su u 16 (7,2%) bolesnika sterilne, 199 (90%) nije učinjena analiza. Za urinokulture, u 70 (31,7%) bolesnika uzorak je sterilan, a u 138 (62,4%) nije analiziran. U tablici 16 prikazani su rezultati mikrobiološke analiza pre-TJ uzoraka hemokultura u 6 (2,71%) i urinokultura u 13 (5,88%) bolesnika s pozitivnim nalazom. Najčešći uzročnici izolirani u hemokulturi i urinokulturi su sojevi bakterije *Escherichia coli*, izolirano ili u kombinaciji s drugim uzročnicima (4/6; 66,67% odnosno 5/13; 38,46%). U ascitesu je utvrđen *Enterobacter cloacae* u 2 (0,9%) bolesnika (u 1-og u kombinaciji s *Enterococcus faecium*). Ostale pozitivne rezultate čine ostali uzorci raznih sijela u niskoj pojedinačnoj zastupljenosti.

Tablica 16. Rezultati mikrobiološke analiza pre-TJ uzoraka

Pre TJ – hemokultura	
Nema	199 (90%)
Enterobacter cloacae	1 (0,5%)
Enterococcus faecium	1 (0,5%)
Escherichia coli / ESBL	2 (0,9%)
Sterilno	16 (7,2%)
Polimikrobno: Acinetobacter baumannii R + *Escherichia coli* + *Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium* + *Escherichia coli*	2 (0,9%)
Pre TJ – urinokultura	
Nema	138 (62,4%)
Candida albicans	1 (0,5%)
Enterobacter cloacae	1 (0,5%)
Enterococcus faecium	1 (0,5%)
Escherichia coli / ESBL	3 (1,4%)
Sterilno	70 (31,7%)
Polimikrobno: Enterococcus fecalis + *Escherichia coli* ESBL, *Proteus vulgaris* + *Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli* + VRE, *Enterococcus faecium* + *Klebsiella pneumoniae ESBL, Acinetobacter baumannii* R + *Klebisella pneumoniae* ESBL+ *Candida albicans*	5 (2,3%)
Strepotococcus viridans / Beta-hemolitički streptokok	1 (0,5%)
Ostalo: *Citrobacter koseri* ESBL	1 (0,5%)

Analizom primijenjenih antibiotika u trenutku TJ, u najvećeg dijela bolesnika 126 (57%) primijenjen je piperacilin+tazobaktam, u 48 (21,7%) bolesnika ampicilin+ klavulanska kiselina dok su u ostalih bolesnika primijenjeni drugi antibiotici ili kombinacije antibiotika. U tablici 17 prikazana je raspodjela bolesnika prema primijenjenom antibiotiku u trenutku TJ.

Tablica 17. Raspodjela bolesnika prema primijenjenom antibiotiku u trenutku TJ

Antibiotik u trenutku TJ	
Piperacilin + tazobaktam	126 (57%)
Ampicillin + klavulanska kiselina	48 (21,7%)
Linezolid / + ciprofloksacin, kolistin, meropenem+ ciprofloksacin, kolistin+meronem + flukonazol	7 (3,2%)
Ostali: cefazolim, ceftriakson, ceftriakson+metronidazol	5 (2,3%)
Meropenem /+ vankomicin	16 (7,2%)
Ciprofloksacin/ + vankomicin	6 (2,7%)
Piperacilin + tazobaktam + ostali: anidulafungin, ceftriakson, flukonazol, linezolid, meropenem, meropenem+vankomicin, metronidazol, vankomicin, ciprofloksacin, norfloksacin	13 (5,9%)

U prvom mjesecu nakon transplantacije preminuo je 21 bolesnik (9,5%) i 24 presadaka (10,85 %). Median preživljenja presadaka i primatelja je 30 dana, a raspon za preživljenje presadaka 0-30 dana, a primatelja 1-30 dana.

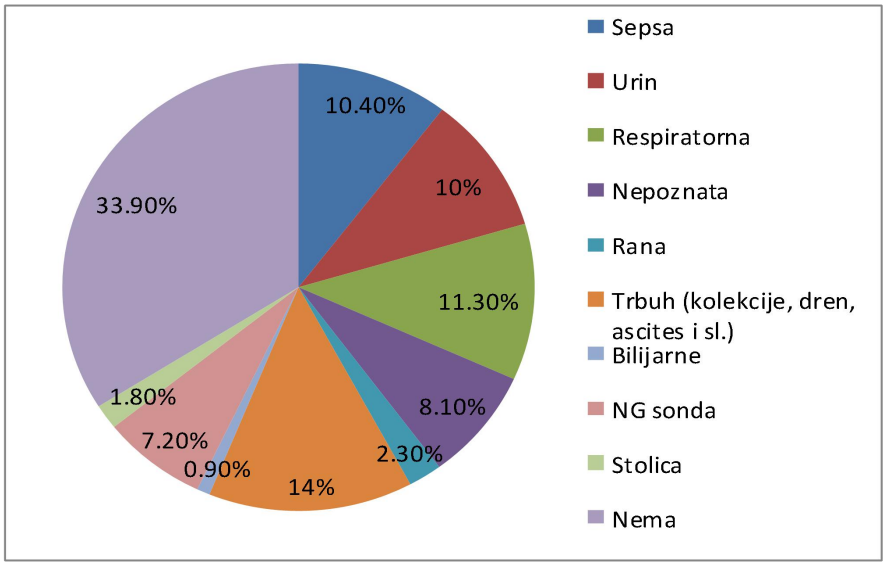
Svima bolesnicima analizirana je prisutnost infektivnih, bilijarnih, kardiovaskularnih komplikacija i postojanje epizoda odbacivanja. U 84 (38%) bolesnika nisu zabilježene komplikacije, dok je u ostalih 137 (62%) zabilježena barem jedna ili kombinacije više njih. U tablici 18. je prikazana raspodjela bolesnika prema prisutnosti komplikacija prvih mjesec dana nakon transplantacije.

Tablica 18. Raspodjela bolesnika prema prisutnosti komplikacija prvih mjesec dana nakon TJ

Komplikacije nakon TJ	
Infektivne sveukupno:	108 (48,9%)
Infektivne (I)	69 (31,22%)
Infektivne+Bilijarne (I+B)	5 (2,26%)
Infektivne +Kardiovaskularne (I+KV)	19 (8,6%)
Infektivne+Odbacivanje (I+O)	7 (3,17%)
Infektivne+Kardiovaskularne+Bilijarne (I+KV+B)	2 (0,9%)
Infektivne+Kardiovaskularne+Odbacivanje (I+KV+O)	4 (1,8%)
Infektivne+ Kardiovaskularne+Odbacivanje+Bilijarne (I+KV+O+B)	2 (0,9%)
Kardiovaskularne (KV)	16 (7,24%)
Kardiovaskularne+ Odbacivanje (KV+O)	2 (0,9%)
Odbacivanje (O)	8 (3,6%)
Bilijarne (B)	3 (1,4%)
Nema	84 (38%)

Nakon TJ u 128 (57,92%) bolesnika utvrđen je pozitivan nalaz mikrobiološke analize (infekcija/kolonizacija), a 18 (8,1%) porast upalnih parametara koji je rezultirao primjenom antimikrobnih lijekova. U 34/221 (15,3%) bolesnika prisutna je klinički okarakterizirana infektivna komplikacija bez pozitivnog mikrobiološkog izolata, a 69/221 (31,2%) bolesnika pozitivan mikrobiološki izolat koji nije u medicinskoj dokumentaciji okarakteriziran klinički kao infekcija. U bolesnika s pozitivnim nalazom mikrobiološke analize, u 59/221 (26,69%) bolesnika prisutan pozitivan mikrobiološki izolat na jednom sijelu, 54/221 (24,43%) na dva sijela, a 15/221 (6,79%) na 3 i više sijela. Posljedično je udio izolata na jednom sijelu iznosio 59/128 (46,1%), na dva sijela 42,19% a na tri i više 11,72% svih pozitivnih izolata. Bolesnici su razvrstani prema kliničkom značenju mikrobioloških izolata (infekcija/kolonizacija) u tip I – klinički najznačajnija, a tip II i III su klinički manje značajne infekcije/kolonizacije u bolesnika 2 odnosno 3 i više sijela.

Na Slici 3. Prikazana je raspodjela bolesnika prema tipu I nalaza: u 31 (14%) bolesnika prisutan je pozitivan nalaz mikrobiološke analize uzoraka iz trbuha (kolekcije, dren, ascites,…), 25 (11,31%) u respiratornom traktu, 23 (10,4%) u hemokulturi (sepsa), 22 (10%) u urinarnom traktu, 18 (8,1%) nepoznata (povišena razina CRP-a), 16 (7,2%) nazogastričnoj (NG) sondi, 5 (2,3%) kirurškoj rani, 4 (1,8%) stolici i 2 (0,9%) u bilijarnom traktu.



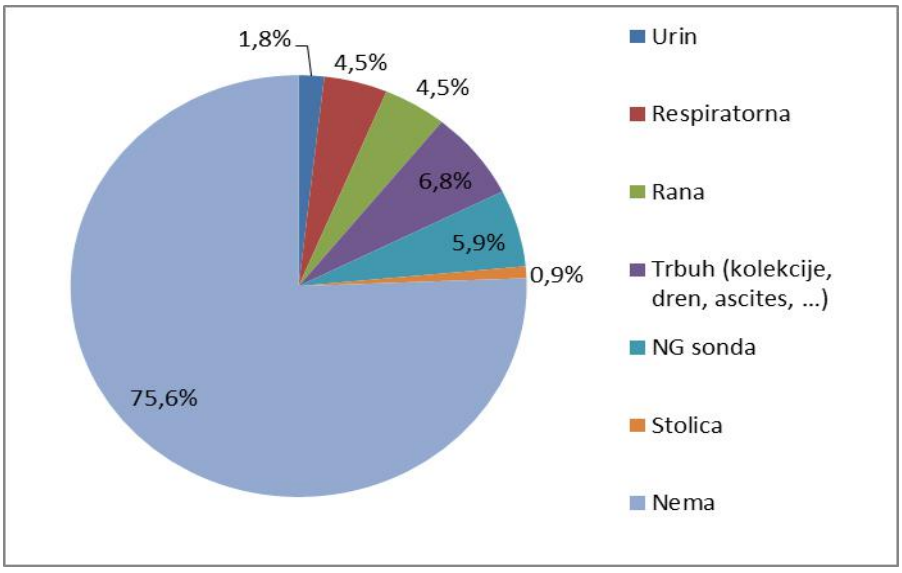
Slika 3. Raspodjela bolesnika prema tipu I nalaza

U tablici 19 prikazana je raspodjela prema uzročnicima tipa I nalaza. Najzastupljeniji nalaz je polimikrobna flora (26/128; 20,3% svih izolata) i sojevi *Enterobacter* spp. i *Enterococcus* spp.

Tablica 19. Raspodjela prema uzročnicima tipa I nalaza.

Uzročnici iz tipa I nalaza	
Acinetobacter baumannii / R	5 (2,3%)
Candida albicans	11 (5%)
Candida non-albicans	6 (2,7%)
Enterobacter cloacae / ESBL, *aerogenes*	5 (2,3%)
Enterococcus faecalis /faecium	17 (7,7%)
Escherichia coli / ESBL	16 (7,2%)
Klebsiella pneumoniae / ESBL/ OXA 48	3 (1,4%)
Morganella morganii	2 (0,9%)
Pseudomonas aeruginosa / R	3 (1,4%)
Staphylococcus aureus/MSSA/MRSA	2 (0,9%)
Stenotrophomonas maltophila	1 (0,5%)
Polimikrobno	26 (11,8%)
Streptococcus viridans	3 (1,4%)
VRE	3 (1,4%)
Ostalo: *Citrobacter koseri* /+ ESBL/ *freudii / freundii* ESBL, *Proteus mirabilis / vulgaris, Serratia marescens, Klebsiella oxytoca, Candida glabrata / keyfir / crusei / parapsilosis, Propionibacterium acnes,* galaktomanan test i CD toksin +	3 (1,4%)
Nepoznat	27 (12,2%)
Ukupno	133(60,2%)

Slika 4 prikazuje raspodjelu bolesnika prema tipu II nalaza mikrobiološke analize nakon TJ. U 15 (6,8%) bolesnika prisutan je pozitivan nalaz mikrobiološke analize uzoraka iz trbuha (kolekcije, dren, ascites, …), 13 (5,9%) NG sonde, 10 (4,5%) kirurške rane, 10 (4,5%) respiratornog trakta, 4 (1,8%) urinarnog trakta, a 2 (0,9%) bolesnika u stolici.



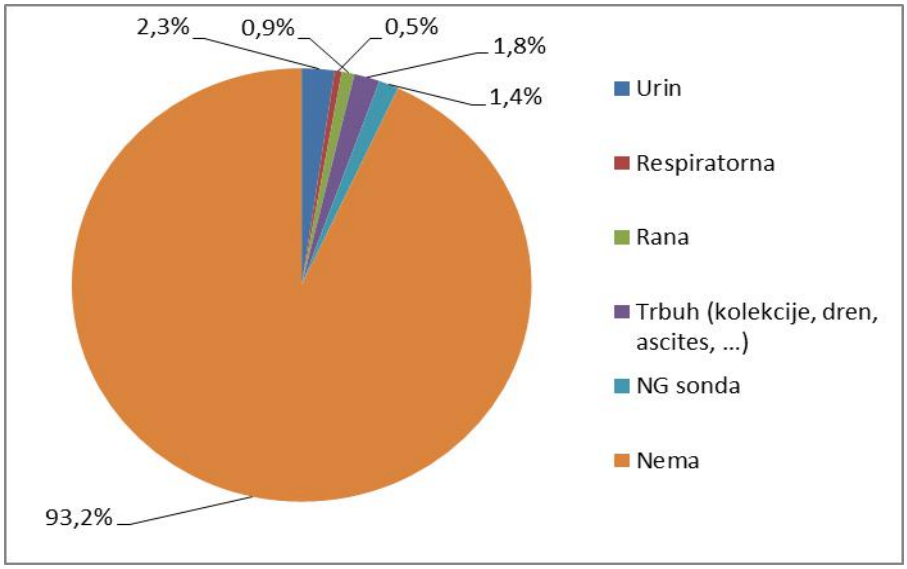
Slika 4. Raspodjela bolesnika prema tipu II nalaza

Raspodjela prema uzročnicima tipa II nalaza prikazana je u tablici 20. Najzastupljeniji je nalaz polimikrobne flore 18 (8,1%) bolesnika i sojevi *Escherichiae coli* u 7 (3,2%) bolesnika.

Tablica 20. Raspodjela prema uzročnicima tipa II nalaza

Uzročnici iz tipa II nalaza	
Acinetobacter baumannii / R	3 (1,4%)
Candida albicans	3 (1,4%)
Candida non-albicans	4 (1,8%)
Enterobacter cloacae / OXA-48 / ESBL, *aerogenes*	4 (1,8%)
Enterococcus faecalis /faecium	5 (2,3%)
Escherichia coli / ESBL	7 (3,2%)
Klebsiella pneumoniae / ESBL/ OXA 48	1 (0,5%)
Morganella morgani	1 (0,5%)
Pseudomonas aeruginosa / R	1 (0,5%)
Stenotrophomonas maltophila	2 (0,9%)
Polimikrobno	18 (8,1%)
VRE	2 (0,9%)
Ostalo: *Citrobacter koseri* /+ ESBL/ *freudii / freundii* ESBL, *Proteus mirabilis / vulgaris, Serratia marescens, Klebsiella oxytoca, Candida glabrata / keyfir / crusei / parapsilosis, Propionibacterium acnes,* galaktomanan test i CD toksin +	3 (1,4%)
Ukupno	5 (24,4%)

Slika 5 prikazuje raspodjelu bolesnika prema tipu III nalaza mikrobiološke analize nakon TJ. U 5 (2,3%) bolesnika prisutan je pozitivan nalaz mikrobiološke analize urinarnog trakta, u 4 (1,8%) bolesnika uzoraka iz trbuha (kolekcije, dren, ascites, …), 3 (1,4%) bolesnika u sadržaju NG sonde, 2 (0,9%) bolesnika kirurške rane, a 1 (0,5%) bolesnika respiratornog trakta.



Slika 5. Raspodjela bolesnika prema tipu III nalaza

Raspodjela bolesnika prema uzročnicima tipa III nalaza prikazana je u tablici 21. Najčešći nalaz, u 8 (3,6%) bolesnika, je polimikrobna flora.

Tablica 21. Raspodjela prema uzročnicima tipa III nalaza

Uzročnici iz tipa III nalaza	
Candida albicans	2 (0,9%)
Candida non-albicans	1 (0,5%)
Escherichia coli / ESBL	2 (0,9%)
Pseudomonas aeruginosa / R	1 (0,5%)
Polimikrobno	8 (3,6%)
Nepoznat	1 (0,5%)
Ukupno	15 (6,8%)

Infektivne komplikacije i nalazi mikrobioloških analiza nakon TJ u 80 (36.2%) bolesnika zahtijevale su promjenu antibiotika.

I. USPOREDBA VARIJABLI S PREŽIVLJENJEM PRESADAKA

U studiji je analizirana povezanost sljedećih varijabli s **preživljenjem presatka** u prvih 30 dana nakon TJ: spol i dob primatelja, osnovna indikacija za TJ, hospitalizacija u trenutku TJ, retransplantacija, preživljenje primatelja, analiza uzoraka nadzornih kultura: Viaspan tekućine, urinokulture, hemokulture, briseva pazuha i prepona, ždrijela, nosa, rektuma, dekubitusa, uzoraka nazogastrične sonde, sadržaja bilijarnog stabla (primatelja/darivatelja organa), ascitesa, aspirata traheje, bronhoalveolarnog lavata te nalaza ostalih uzorkovanja kao i rezultata mikrobioloških analiza kod bolesnika koji su imali uzorkovanje (hemokultura, urinokutura, brisa kože, uzorka ascitesa i ostalog) tijekom prethodnih 30 dana prije TJ. Nadalje uspoređivane su i varijable: komplikacije nakon TJ, promjena antimikrobne terapije, primijenjen antibiotik u trenutku TJ, te tip I, II i III infekcije/kolonizacije nakon TJ.

Učinjenom statističkom analizom utvrđeno je da je varijabla preživljenje presatka statistički značajno povezana s varijablama: **komplikacije nakon TJ i preživljenje primatelja**. Za sve ostale analizirane varijable nije utvrđena statistički značajna povezanost s ishodom preživljenja presatka.

U tablici 23 prikazani su rezultati preživljenja presatka prema preživjenju primatelja nakon TJ iz koje je vidljivo značajno dulje preživljenje primatelja kod bolesnika s vitalnim presatkom (Mann Whitney U test, $P < 0,001$) u odnosu na bolesnike kojima presadak nije preživio. Od ukupno 197

bolesnika s vitalnim presatkom značajno je više onih kojima je preživio primatelj (95%), u odnosu na one kojima presadak nije vitalan (33,33%), (Fischerov egzaktni test, P < 0,001).

Tablica 23. Medijan dana preživljenja primatelja u odnosu na preživjenje presatka i broj ispitanika prema preživljenju presatka

	Medijan (interkvartilni raspon) prema preživljenju presatka		**P***
	Ne	**Da**	
Dani preživljenja primatelja	20 (7,25 – 30)	30 (30 – 30)	**<0,01**
	Broj (%) ispitanika prema preživljenju presatka		
Preživljenje primatelja	**Ne**	**Da**	
Ne	14 (58)	7 (4)	**<0,01**†
Da	10 (42)	190 (96)	

*Mann Whitney U test; †Fischerov egzaktni test

U tablici 24 prikazani su rezultati preživljenja presatka prema prisutnim komplikacijama nakon TJ. Infektivne i kardiovaskularne komplikacije značajnije su prisutne kod ispitanika s izgubljenim presatkom (Fisherov egzaktni test, P = 0,003).

Tablica 24. Raspodjela ispitanika prema komplikacijama nakon TJ i preživljenju presatka

	Broj (%) ispitanika prema preživljenju presatka			P*
	Ne	Da	Ukupno	
Komplikacije†				
B	0	3 (2)	3 (1)	**0,003**
I, I+B, I+KV, I+O, I+KV+B, I+KV+O I, +KV+B+O	17 (71)	91 (46)	108 (49)	
KV, KV+O	5 (21)	13 (7)	18 (8,1)	
O	0	8 (4)	8 (3,6)	
Nema	2 (8)	82 (42)	84 (38)	

*Fisherov egzaktni test; †B - bilijarne, I - infektivne, KV - kardiovaskularne, O - odbacivanje presatka;

II. USPOREDBA VARIJABLI S PREŽIVLJENJEM PRIMATELJA

U studiji je analizirana povezanost sljedećih varijabli s **preživljenjem primatelja** u prvih 30 dana nakon TJ: spol i dob primatelja, osnovna indikacija za TJ, hospitalizacija u trenutku TJ, retransplantacija, preživljenje presatka, analiza uzoraka nadzornih kultura: Viaspan tekućine, urinokulture, hemokulture, briseva pazuha i prepona, ždrijela, nosa, rektuma, dekubitusa, uzoraka

nazogastrične sonde, sadržaja bilijarnog stabla (primatelja/darivatelja organa), ascitesa, aspirata traheje, bronhoalveolarnog lavata te nalaza ostalih uzorkovanja kao i rezultata mikrobioloških analiza kod bolesnika koji su imali uzorkovanje (hemokultura, urinokultura, brisa kože, uzorka ascitesa i ostalog) tijekom prethodnih 30 dana prije TJ. Nadalje uspoređivane su i varijable: promjena antimikrobne terapije, prisutnost komplikacija nakon TJ, primijenjen antibiotik u trenutku TJ, te tip I, II i III nalaza infekcije/kolonizacije nakon TJ.

Učinjenom statističkom analizom utvrđeno je da su sljedeće varijable statistički značajno povezano se preživljenjem primatelja: **retransplantacija, vrijeme preživljenja presatka, komplikacije nakon TJ i tip I nalaza za infekcije/kolonizacije nakon TJ**. Za sve ostale analizirane varijable nije utvrđena statistički značajna povezanost s ishodom preživljenja primatelja.

U tablici 25 prikazani su rezultati preživljenja primatelja prema provedenoj retransplantaciji koja je učinjena kod 26 (12%) ispitanika. U preživjelih primatelja jetre značajno je veći udio bolesnika s prvom TJ (90%) nego preminulih (29%), dok je jednomjesečno preživljenje primatelja s retransplantacijom (76,9%), a prvom TJ (92,3%), Fisherov egzaktni test, P = 0,02.

Tablica 25. Preživljenje primatelja prema provedenoj retransplantaciji

	Broj (%) ispitanika prema preživljenju primatelja			P*
	Ne	**Da**	Ukupno	
Retransplantacija				
Ne	15 (71)	180 (90)	195 (88)	**0,02**
Da	6 (29)	20 (10)	26 (12)	
Ukupno	21(100)	200 (100)	221 (100)	

*Fisherov egzaktni test

Tablica 26. Medijan dana preživljenja presadaka u odnosu na preživjenje primatelja

	Medijan (interkvartilni raspon) prema preživljenju primatelja		**P***
	Ne	**Da**	
Dani presatka	18 (6,5 – 30)	30 (30 – 30)	**<0,001**

*Mann Whitney U test

U tablici 27 prikazani su rezultati preživljenja primatelja prema prisutnim komplikacijama nakon TJ. Ispitanici s negativnim ishodom, imaju značajno češće prisutne infektivne i kardiovaskularne komplikacije.

Tablica 27. Preživljenje primatelja prema prisutnim komplikacijama nakon TJ

	Broj (%) ispitanika prema preživljenju primatelja			P*
	Ne	Da	Ukupno	
Komplikacije†				
B	0	3 (2)	3 (1)	**<0,001**
I, I+B, I+KV, I+O, I+KV+B, I+KV+O I, +KV+B+O	14 (67)	94 (47)	108 (49)	
KV, KV+O	6 (29)	12 (6)	18 (8,1)	
O	0	8 (4)	8 (3,6)	
Nema	1 (5)	83 (42)	84 (38)	

*Fisherov egzaktni test; †B - bilijarne, I - infektivne, KV - kardiovaskularne, O - odbacivanje presatka

U tablici 28 prikazani su rezultati preživljenja primatelja prema prisutnom tipu I nalaza mikrobioloških izolata nakon TJ. Ispitanici s nepovoljnim ishodom preživljenja primatelja češće imaju sepsu, nepoznatu infekciju, infekciju rane ili pozitivan izolat iz stolice (Fisherov egzaktni test, P = 0,03).

Tablica 28. Preživljenje primatelja prema prisutnom tipu I nalaza

	Broj (%) ispitanika prema preživljenju primatelja			P*
	Ne	Da	Ukupno	
Tip I nalaza				
Sepsa	3 (14)	20 (10)	23 (10)	**0,03**
Urin	1 (5)	21 (11)	22 (10)	
Respiratorna	0	25 (13)	25 (11,3)	
Nepoznata (povišeni upalni parametri)	5 (24)	13 (7)	18 (8,1)	
Rana	2 (10)	3 (2)	5 (2,3)	
Trbuh (kolekcije, dren, ascites, …)	2 (9,5)	29 (14,5)	31 (14)	
Bilijarne	0	2 (1)	2 (0,9)	
NG sonda	1 (4,8)	15 (7,5)	16 (7,2)	
Stolica	1 (4,8)	3 (1,5)	4 (1,8)	
Nema	6 (28,6)	69 (34,5)	75 (33,9)	

*Fisherov egzaktni test

III. USPOREDBA VARIJABLI S PRISUTNIM KOMPLIKACIJAMA NAKON TJ

U studiji je analizirana povezanost sljedećih varijabli s **prisustvom komplikacija** u prvih 30 dana nakon TJ: spol i dob primatelja, osnovna indikacija za TJ, hospitalizacija u trenutku TJ, retransplantacija, preživljenje presatka i primatelja, analiza uzoraka nadzornih kultura: Viaspan tekućine, urinokulture, hemokulture, briseva pazuha i prepona, ždrijela, nosa, rektuma, dekubitusa,

uzoraka nazogastrične sonde, sadržaja bilijarnog stabla (primatelja/darivatelja organa), ascitesa, aspirata traheje, bronhoalveolarnog lavata te nalaza ostalih uzorkovanja kao i rezultata mikrobioloških analiza kod bolesnika koji su imali uzorkovanje (hemokultura, urinokultura, brisa kože, uzorka ascitesa i ostalog) tijekom prethodnih 30 dana prije TJ. Nadalje uspoređivane su i varijable: promjena antimikrobne terapije, primijenjen antibiotik u trenutku TJ, te tip I, II i III nalaza infekcije/kolonizacije nakon TJ.

Učinjenom statističkom analizom utvrđeno je da su varijable statistički značajno povezane s prisutnošću klinički značajnih komplikacija nakon TJ: **dani preživljenja presatka, preživljavanje primatelja i rezultat mikrobiološke analize aspirata traheje (AT)**. Za sve ostale analizirane varijable nije utvrđena statistički značajna povezanost s prisutnošću klinički značajnih komplikacija u primatelja jetre.

U tablicama 29 i 30 prikazani su rezultati razvoja komplikacija nakon TJ prema danima preživljenja presatka, preživljavanja primatelja i mikrobiološke analize aspirata traheje (AT). Median preživljenja presatka i primatelja značajno je kraći (28 odnosno 29 dana) u bolesnika s kardiovaskularnim komplikacijama u odnosu na bolesnike bez tih komplikacija (30 dana). Analizom nadzornih kultura AT prije TJ, u bolesnika bez komplikacija samo 2,4% ima pozitivan izolat, dok je isti pozitivan u 12,5% bolesnika s odbacivanjem presatka, 6% bolesnika s kardiovaskularnim komplikacijama i 3% bolesnika s infektivnim komplikacijama.

Tablica 29. Medijan preživljenja presatka i primatelja (dani) u odnosu na vrstu komplikacija nakon TJ

	Medijan (interkvartilni raspon) prema komplikacijama†					**P***
	B	I, I+B, I+KV, I+O, I+KV+B, I+KV+O I, +KV+B+O	KV, KV+O	O	Nema	
Dani preživljenja presatka	30 (30 – 30)	30 (30 – 30)	28 (16 – 30)	30 (30 – 30)	30 (30 – 30)	**0,007**
Dani preživljenja primatelja	30 (30 – 30)	30 (30 – 30)	29 (9 – 30)	30 (30 – 30)	30 (30 – 30)	**<0,001**

*Kruskal Wallis test; †B - bilijarne, I - infektivne, KV - kardiovaskularne, O - odbacivanje presatka

Tablica 30. Raspodjela ispitanika prema rezultatu mikrobiološke analize nadzornog aspirata traheje (N – AT) i vrsti komplikacija nakon TJ

	Broj (%) ispitanika prema komplikacijama†					P*
	Bilijarne	Infektivne	Kardiovaskularne	Odbacivanje presatka	Nema	
N- AT						
Nema	3 (100)	100 (93)	15 (83)	7 (88)	79 (94)	**<0,001**
Acinetobacter baumannii / R	0	0	1 (6)	0	0	
Candida albicans	0	0	0	0	1 (1,2)	
E. coli / ESBL	0	3 (3)	0	0	0	
Staphylococcus aureus/MSSA/MRSA	0	0	0	1 (12,5)	0	
Sterilno	0	5 (4,6)	2 (11,1)	0	3 (3,6)	
Polimikrobno	0	0	0	0	1 (1,2)	

*Fisherov egzaktni test; †B - bilijarne, I - infektivne, KV - kardiovaskularne, O - odbacivanje presatka

IV. USPOREDBA VARIJABLI S ISHODOM PRISUSTVA TIP I NALAZA MIKROBIOLOŠKE ANALIZE NAKON TJ

U studiji je analizirana povezanost sljedećih varijabli s **prisustvom tipa I nalaza mikrobiološke analize (infekcija/kolonizacija)** u prvih 30 dana nakon TJ: spol i dob primatelja, osnovna indikacija za TJ, hospitalizacija u trenutku TJ, retransplantacija, preživljenje presatka i primatelja, analiza uzoraka nadzornih kultura: Viaspan tekućine, urinokulture, hemokulture, briseva pazuha i prepona, ždrijela, nosa, rektuma, dekubitusa, uzoraka nazogastrične sonde, sadržaja bilijarnog stabla (primatelja/darivatelja organa), ascitesa, aspirata traheje, bronhoalveolarnog lavata te nalaza ostalih uzorkovanja kao i rezultata mikrobioloških analiza kod bolesnika koji su imali uzorkovanje (hemokultura, urinokultura, brisa kože, uzorka ascitesa i ostalog) tijekom prethodnih 30 dana prije TJ. Nadalje uspoređivane su i varijable: prisutne komplikacije nakon TJ, promjena antimikrobne terapije, primijenjen antibiotik u trenutku TJ, te tip II i III nalaza infekcije/kolonizacije nakon TJ.

Učinjenom statističkom analizom utvrđeno je da su varijable statistički značajno povezane s prisutnošću tipa I nalaza mikrobioloških izolata (infekcija/kolonizacija): **spol, vrijeme preživljenja primatelja, potreba promjene antimikrobne terapije nakon TJ i tip antibiotika u trenutku TJ**. U tablicama 31, 32 i 33 prikazani su rezultati tipa I nalaza mikrobiološke analize (infekcija/kolonizacija) prema spolu, vremenu preživljenja primatelja (dani), potrebi promjene antimikrobne terapije nakon TJ i primjenjivanom antibiotiku u trenutku TJ.

U 37,95% primatelja muškog spola prisutan je negativan nalaz mikrobiološke analize nakon TJ, dok je u ženskog spola isti negativan u tek 21,81% primateljica (χ^2 test). U primatelja muškog spola (u odnosu na ženski) značajno su češće sepse te pozitivni mikrobiološki nalazi u respiratornom traktu, kirurškoj rani i trbušnim organima/sadržajima, dok su u žena češće urinarne infekcije.

Tablica 31. Raspodjela ispitanika prema spolu u odnosu na Tip nalaza mikrobiološke analize

	Broj (%) ispitanika prema Tipu I nalaza†										P*
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Spol											
Muškarci	21 (91)	8 (36)	18 (72)	13 (72)	4 (80)	24 (77)	2 (100)	13 (81)	0	63 (84)	**<0,001**
Žene	2 (9)	14 (64)	7 (28)	5 (28)	1 (20)	7 (23)	0	3 (19)	4 (100)	12 (16)	

*χ^2 test; †0 - sepsa, 1 - urinarni trakt, 2 - respiratorni trakt, 3 - nepoznat uzročnik, 4 - kirurška rana, 5 - trbušni organi i sadržaj, 6 - bilijarni trakt, 7 - NG sonda, 8 - stolica, 9 - nema

Median preživljenja primatelja značajno je kraći u bolesnika s pozitivnim izolatom u kirurškoj rani i s nepoznatim uzročnikom infekcije (28 odnosno 29 dana) u odnosu na bolesnike s pozitivnim nalazom mikrobiološke analize na drugim sijelima ili s negativnim nalazom mikrobiološke analize (30 dana) (Kruskal Wallis test).

Tablica 32. Medijan vrijednosti preživljenja primatelja (dani) u odnosu na Tip I nalaza mikrobiološke analize

	Medijan (interkvartilni raspon) prema tipu I nalaza†										**P***
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Dani preživljenja primatelja	30 (30 - 30)	30 (30 - 30)	30 (30 - 30)	28 (16,75 -30)	29 (18,5 - 30)	30 (30 - 30)	30 (22,5 - 30)	30 (30 - 30)	30 (24 - 30)	30 (30 - 30)	**0,04**

* Kruskal Wallis test; †0 - sepsa, 1 - urinarni trakt, 2 - respiratorni trakt, 3 - nepoznat uzročnik, 4 - kirurška rana, 5 - trbušni organi i sadržaj, 6 - bilijarni trakt, 7 - nazogastrične (NG) sonda, 8 - stolica, 9 - nema

Negativan nalaz mikrobiološke analize zastupljeniji je u bolesnika bez (50%), nego onih s (7,2%) potrebom za promjenom antimikrobne terapije u prvih mjesec dana nakon TJ (χ^2 test). Promjena antimikrobne terapije potrebna je u većine bolesnika sa sepsom (77%), urinarnom infekcijom (78%) i pozitivnim mikrobiološkim izolatom iz stolice (75%).

U bolesnika kod kojih je primijenjen piperacilin+tazobaktam pri TJ, 33,33% nije imalo pozitivan mikrobiološki izolat nakon TJ, dok je isti nalaz negativan za 43,75% primatelja s terapijom ampicilin+klavulanska kiselina, 18,75 % s meropenemom+ vankomicin (χ^2 test)

Tablica 33. Raspodjela ispitanika prema vrsti antibiotika u trenutku TJ ili potrebi promjene antimikrobne terapije nakon TJ kod Tip-a I nalaza mikrobiološke analize nakon TJ

	Broj (%) ispitanika prema Tip-u I nalaza †										P*
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Promjena antibiotika											
Ne	5 (22)	5 (23)	12 (48)	9 (50)	3 (60)	20 (65)	1 (50)	13 (81)	1 (25)	69 (92)	**<0, 001**
Da	18 (78)	17 (77)	13 (52)	9 (50)	2 (40)	11 (35)	1 (50)	3 (19)	3 (75)	6 (8)	
Antibiotik u trenutku TJ											
piperacilin+tazobactam	13 (57)	12 (55)	15 (60)	11 (61)	3 (60)	14 (45)	2 (100)	13 (81)	1 (25)	42 (56)	**0,001**
ampicillin + klavulanska kiselina	3 (13)	3 (14)	4 (16)	4 (22)	2 (40)	8 (26)	0	3 (19)	0	21 (28)	
linezolid / + ciprofloksacin, kolistin, meropenem+ ciprofloksacin, kolistin+meronem + fluconax,	1 (4)	3 (14)	1 (4)	0	0	2 (6)	0	0	0	0	
Ostali (cefazolim, ceftriakson, ceftriakson+metronidazol,	0	2 (9)	0	0	0	1 (3)	0	0	2 (50)	0	
meropenem /+ vankomicin,	4 (17)	1 (5)	2 (8)	3 (17)	0	3 (10)	0	0	0	3 (4)	
ciprofloksacin/ + vankomicin	1 (4,3)	0	0	0	0	1 (3,2)	0	0	0	4 (5,3)	
piperacilin+tazobactam + ostali (anidulafungin, ceftriakson, flukonazol, linezolid, meropenem, meropenem+vankomicin, metronidazol, vankomicin, ciprofloksacin, norfloksacin)	1 (4,3)	1 (4,5)	3 (12)	0	0	2 (6,5)	0	0	1 (25)	5 (6,7)	

*χ^2 test; †0 - sepsa, 1 - urinarni trakt, 2 - respiratorni trakt, 3 - nepoznat uzročnik, 4 - kirurška rana, 5 - trbušni organi i sadržaj, 6 - bilijarni trakt, 7 - NG sonda, 8 - stolica, 9 - nema

V. USPOREDBA VARIJABLI S ISHODOM PRISUSTVA TIP II NALAZA MIKROBIOLOŠKE ANALIZE NAKON TJ

U studiji je analizirana povezanost sljedećih varijabli s **prisustvom Tipa II nalaza mikrobiološke analize (infekcija/kolonizacija)** u prvih 30 dana nakon TJ: spol i dob primatelja, osnovna indikacija za TJ, hospitalizacija u trenutku TJ, retransplantacija, preživljenje presatka i primatelja, analiza uzoraka nadzornih kultura: Viaspan tekućine, urinokulture, hemokulture, briseva pazuha i prepona, ždrijela, nosa, rektuma, dekubitusa, uzoraka nazogastrične sonde, sadržaja bilijarnog stabla (primatelja/darivatelja organa), ascitesa, aspirata traheje, bronhoalveolarnog lavata te nalaza ostalih uzorkovanja kao i rezultata mikrobioloških analiza kod bolesnika koji su imali uzorkovanje (hemokultura, urinokultura, brisa kože, uzorka ascitesa i ostalog) tijekom prethodnih 30 dana prije TJ. Nadalje uspoređivane su i varijable: prisutne komplikacije nakon TJ, promjena antimikrobne terapije nakon TJ, primijenjen antibiotik u trenutku TJ, te tip I i III nalaza infekcije/kolonizacije nakon TJ.

Učinjenom statističkom analizom utvrđeno je da su sljedeće varijable statistički značajno povezane s prisustvom tipa II nalaza mikrobioloških izolata (infekcija/kolonizacija) u prvih 30 dana nakon TJ: **osnovna indikacija za TJ, rezultati mikrobiološke analize nadzornih uzoraka urinokulture, hemokulture, brisa pazuha i prepona, brisa ždrijela, ascitesa, aspirata traheje, potreba promjene antimikrobne terapije nakon TJ i tip primijenjenog antibiotika u trenutku TJ.**

U tablicama 34, 35 i 36 prikazani su rezultati tipa II nalaza mikrobioloških izolata (infekcija/kolonizacija) prema: osnovnim indikacijama za TJ, rezultatima mikrobiološke analize nadzornih uzoraka urinokulture, hemokulture, brisa pazuha/prepona, brisa ždrijela, ascitesa, aspirata traheje, te promjeni antimikrobne terapije nakon TJ i primjenjivanom antibiotiku u trenutku TJ.

Bolesnici s HCV+ (43,75%), kriptogenom (42%) i alkoholnom cirozom (23,44%) jetre imaju češće pozitivan nalaz mikrobiološke analize od ostalih indikacija (HCC 15,71%, holangiocelularni karcinom 20%, primarni sklerozirajući holangitis (PSC) 22,2%, akutno zatajenje jetre 0%).

Tablica 34. Raspodjela ispitanika prema osnovnoj indikaciji za TJ i tipu II nalaza mikrobiološke analize

	Broj (%) ispitanika prema tipu II nalaza†								P*
	1	**2**	**4**	**5**	**7**	**8**	**9**	Ukupno	
Osnovna indikacija za OLT									
ALF	0	0	0	0	0	0	8 (5)	8 (4)	**0,008**
HCC	1 (25)	3 (30)	1 (10)	0	5 (38)	1 (50)	59 (35)	70 (32)	
NET	0	0	0	0	0	0	3 (2)	3 (1)	
CCC	0	0	1 (10)	2 (13)	0	0	4 (2)	7 (3)	
PBC	0	0	2 (20)	0	0	0	3 (2)	5 (2)	
ALC	0	4 (40)	1 (10)	6 (40)	3 (21)	1 (50)	49 (29,3)	64 (29)	
AIH	1 (25)	0	0	0	0	0	2 (1,2)	3 (1,4)	
HCV	2 (50)	1 (10)	1 (10)	2 (13,3)	1 (7,7)	0	9 (5,4)	16 (7,2)	
KRIPTOGENA	0	0	1 (10)	1 (6,7)	3 (23,1)	0	7 (4,2)	12 (5,4)	
OSTALI	0	2 (20)	1 (10)	4 (26,7)	1 (7,7)	0	16 (9,6)	24 (10,9)	
PSC	0	0	2 (20)	0	0	0	7 (4,2)	9 (4,1)	

*χ^2 test; †1 - urinarni trakt, 2 - respiratorni trakt, 4 - kirurška rana, 5 - trbušni organi i sadržaj, 7 - NG sonda, 8 - stolica, 9 - nema

Tablica 35. Raspodjela ispitanika prema rezultatu analize nadzornih kultura i tipu II nalaza mikrobiološke analize

	Broj (%) ispitanika prema tipu II nalaza†								**P***
	1	**2**	**4**	**5**	**7**	**8**	**9**	Ukupno	
N- UK									
Nema	0	1 (10)	1 (10)	0	0	0	2 (1)	4 (2)	**0,01**
Candida albicans	0	1 (10)	0	0	0	0	1 (1)	2 (1)	
Candida non-albicans	0	0	0	1 (7)	0	0	0	1 (0)	
Enterococcus faecalis /faecium	1 (25)	0	0	0	0	0	2 (1)	3 (1)	
Sterilno	3 (75)	8 (80)	9 (90)	13 (87)	12 (92)	2 (100)	159 (95)	206 (93)	
Polimikrobno	0	0	0	1 (6,7)	0	0	1 (0,6)	2 (0,9)	
Strepotococcus viridans / Beta-hem.strept.	0	0	0	0	0	0	1 (0,6)	1 (0,5)	
VRE	0	0	0	0	0	0	1 (0,6)	1 (0,5)	
Ostalo: *Citrobacter koseri* /+ ESBL/ *freudii / freundii*	0	0	0	0	1 (7,7)	0	0	1 (0,5)	
N- HK									
Nema	3 (75)	7 (70)	9 (90)	11 (73)	13 (100)	1 (50)	160 (96)	204 (92)	**0,005**
Acinetobacter baumannii / R	0	0	0	0	0	0	1 (1)	1 (0)	
Enterobacter cloacae / OXA-48/ESBL, *aerogenes*	0	0	0	0	0	0	1 (1)	1 (0)	
Enterococcus faecalis /faecium	0	0	0	1 (7)	0	0	0	1 (0)	
Sterilno	1 (25)	3 (30)	1 (10)	2 (13)	0	1 (50)	5 (3)	13 (6)	
Polimikrobno	0	0	0	1 (6,7)	0	0	0	1 (0,5)	

* χ^2 test; †1 - urinarni trakt, 2 - respiratorni trakt, 4 - kirurška rana, 5 - trbušni organi i sadržaj, 7 - NG sonda, 8 - stolica; 9 - nema

Tablica 35. *Nastavak*

	Broj (%) ispitanika prema tipu II nalaza†								P*
	1	2	4	5	7	8	9	Ukupno	
N- bris pazuha									
Nema	0	0	0	1 (7)	0	0	5 (3)	6 (3)	**<0,001**
Klebsiella pneumoniae / ESBL/ OXA 48	1 (25)	0	0	0	0	0	0	1 (0)	
Staphylococcus aureus/MSSA/MRSA	0	0	0	0	0	0	3 (2)	3 (1)	
Stenotrophomonas maltophila	0	0	0	0	0	0	1 (1)	1 (0)	
Sterilno	3 (75)	10 (100)	10 (100)	12 (80)	13 (100)	1 (50)	157 (94)	206 (93)	
VRE	0	0	0	2 (13,3)	0	1 (50)	1 (0,6)	4 (1,8)	
N- bris ždrijela									
Nema	0	0	0	1 (7)	0	0	6 (4)	7 (3)	**<0,001**
Acinetobacter baumannii/ R	0	1 (10)	0	0	0	0	1 (1)	2 (1)	
Enterobacter cloacae / OXA-48 / ESBL, *aerog*	0	0	1 (10)	0	0	0	0	1 (0)	
Klebsiella pneumoniae / ESBL/ OXA 48	0	0	0	0	0	0	1 (1)	1 (0)	
Staphylococcus aureus/MSSA/MRSA	0	0	0	0	1 (8)	0	13 (8)	14 (6)	
Stenotrophomonas maltophila	0	0	1 (10)	1 (6,7)	0	0	1 (0,6)	3 (1,4)	
Sterilno	4 (100)	8 (80)	8 (80)	12 (80)	11 (84,6)	2 (100)	145 (86,8)	190 (86)	
Polimikrobno	0	1(10)	0	0	0	0	0	1(0,5)	
VRE	0	0	0	1(6,7)	0	0	0	1(0,5)	
Ostalo: *Citrobacter koseri* /+ ESBL/ *freudii*	0	0	0	0	1 (7,7)	0	0	1 (0,5)	

* χ^2 test; †1 - urinarni trakt, 2 - respiratorni trakt, 4 - kirurška rana, 5 - trbušni organi i sadržaj, 7 - NG sonda, 8 - stolica; 9 - nema

Tablica 35. *Nastavak*

	Broj (%) ispitanika prema tipu II nalaza†								P*
	1	2	4	5	7	8	9	Ukupno	
N- Ascites									
Nema	1 (25)	4 (40)	6 (60)	6 (40)	5 (38)	1 (50)	86 (51)	109 (49)	**<0,001**
Enterobacter cloacae / OXA-48 / ESBL, *aerogenes*	1 (25)	0	0	0	0	0	0	1 (0)	
Enterococcus faecalis /faecium	0	1 (10)	0	0	0	0	0	1 (0)	
Escherichia coli / ESBL	0	0	0	0	0	0	1 (1)	1 (0)	
Sterilno	2 (50)	5 (50)	3 (30)	9 (60)	7 (54)	1 (50)	76 (46)	103 (47)	
Polimikrobno	0	0	1 (10)	0	0	0	3 (1,8)	4 (1,8)	
Streptococcus viridans / *Beta-hemolitički streptokok*	0	0	0	0	1 (7,7)	0	1 (0,6)	2 (0,9)	
N- AT									
Nema	3 (75)	9 (90)	8 (80)	11 (73)	13 (100)	2 (100)	158 (95)	204 (92)	**<0,001**
Acinetobacter baumannii / R	1 (25)	0	0	0	0	0	0	1 (0)	
Candida albicans	0	0	0	1 (7)	0	0	0	1 (0)	
Escherichia coli/ ESBL	0	1 (10)	1 (10)	0	0	0	1 (1)	3 (1)	
Staphylococcus aureus/MSSA/MRSA	0	0	0	0	0	0	1 (1)	1 (0)	
Sterilno	0	0	1 (10)	3 (20)	0	0	6 (3,6)	10 (4,5)	
Polimikrobno	0	0	0	0	0	0	1 (0,6)	1 (0,5)	

* χ^2 test; †1 - urinarni trakt, 2 - respiratorni trakt, 4 - kirurška rana, 5 - trbušni organi i sadržaj, 7 - NG sonda, 8 - stolica; 9 - nema

Negativan nalaz mikrobiološke analize zastupljeniji je u bolesnika bez (90,58%), nego onih s (50,6%) potrebom za promjenom antimikrobne terapije u prvih mjesec dana nakon TJ. U bolesnika kod kojih je primijenjen piperacilin+tazobaktam pri TJ, 80,16% bolesnika je imalo negativan mikrobiološki nalaz nakon TJ, dok je isti nalaz negativan za 77,08% primatelja s terapijom ampicilin+klavulanska kiselina, 56,25% s meropenem±vankomicin terapijom i 64,52% ostalim kombinacijama antimikrobne terapije.

Tablica 36. Raspodjela ispitanika prema antimikrobnoj terapiji i tipu II nalaza mikrobiološke analize

	Broj (%) ispitanika prema tipu II nalaza†							**P***
	1	2	4	5	7	8	9	
Promjena antimikrobne terapije nakon TJ								
Ne	1 (25)	1 (10)	3 (30)	0	8 (62)	0	125 (75)	**<0,001**
Da	3 (75)	9 (90)	7 (70)	15 (100)	5 (38)	2 (100)	42 (25)	
Antibiotik u trenutku TJ								
piperacilin + tazobaktam	1 (25)	7 (70)	5 (50)	6 (40)	5 (38)	1 (50)	101 (60)	**<0,001**
ampicillin + klavulanska kiselina	1 (25)	1 (10)	4 (40)	2 (13)	3 (23)	0	37 (22)	
linezolid / + ciprofloksacin, kolistin, meropenem+ ciprofloksacin, kolistin+meropenem + flukonazol	0	1 (10)	1 (10)	2 (13)	0	0	3 (2)	
ostali (cefazolim, ceftriakson, ceftriakson+metronidazol)	0	1 (10)	0	0	1 (8)	1 (50)	2 (1)	
meropenem /+ vankomicin	0	0	0	3 (20)	4(31)	0	9 (5)	
ciprofloksacin/ + vankomicin	1(25)	0	0	0	0	0	5 (3)	
piperacilin + tazobactam + ostali (anidulafungin, ceftriakson, flukonazol, linezolid, meropenem, meropenem+vankomicin, metronidazol, vankomicin, ciprofloksacin, norfloksacin)	1 (25)	0	0	2 (13,3)	0	0	10 (6)	

* χ^2 test; †1 - urinarni trakt, 2 - respiratorni trakt, 4 - kirurška rana, 5 - trbušni organi i sadržaj, 7 - NG sonda, 8 - stolica; 9 - nema

VI. USPOREDBA VARIJABLI S ISHODOM PRISUSTVA TIP III NALAZA MIKROBIOLOŠKE ANALIZE NAKON TJ

U studiji je analizirana povezanost sljedećih varijabli s **prisustvom tipa III nalaza mikrobiološke analize (infekcija/kolonizacija)** u prvih 30 dana nakon TJ: spol i dob primatelja, osnovna indikacija za TJ, hospitalizacija u trenutku TJ, retransplantacija, preživljenje presatka i primatelja, analiza uzoraka nadzornih kultura: Viaspan tekućine, urinokulture, hemokulture, briseva pazuha i prepona, ždrijela, nosa, rektuma, dekubitusa, uzoraka nazogastrične sonde, sadržaja bilijarnog stabla (primatelja/darivatelja organa), ascitesa, aspirata traheje, bronhoalveolarnog lavata te nalaza ostalih uzorkovanja kao i rezultata mikrobioloških analiza kod bolesnika koji su imali uzorkovanje (hemokultura, urinokutura, brisa kože, uzorka ascitesa i ostalog) tijekom prethodnih 30 dana prije TJ. Nadalje uspoređivane su i varijable: prisutne komplikacije nakon TJ, promjena antimikrobne terapije, primijenjen antibiotik u trenutku TJ, te tip I i II infekcije/kolonizacije nakon TJ.

Učinjenom statističkom analizom utvrđeno je da su slijedeće varijable statistički značajno povezane s prisustvom tipa III nalaza mikrobioloških izolata (infekcija/kolonizacija) u prvih 30 dana nakon TJ: **rezultati mikrobiološke analize nadzornih uzoraka urinokulture, brisa ždrijela i nosa (mikološki), brisa rektuma, uzoraka NG sonde, bilijarnog stabla, ascitesa, aspirata traheje, ostalih nadzornih uzoraka te promjeni antimikrobne terapije nakon TJ i primjenjivanom antibiotiku u trenutku TJ**.

U tablicama 37 i 38 prikazani su rezultati tipa III nalaza mikrobioloških izolata (infekcija/kolonizacija) rezultatima mikrobiološke analize nadzornih uzoraka urinokulture, brisa ždrijela i nosa (mikološki), brisa rektuma, uzoraka NG sonde, bilijarnog stabla, ascitesa, aspirata traheje ostalih nadzornih uzoraka te promjeni antimikrobne terapije nakon TJ i primjenjivanom antibiotiku u trenutku TJ.

Negativan nalaz mikrobiološke analize zastupljeniji je u bolesnika bez (66%), nego onih s (34%) potrebom za promjenom antimikrobne terapije u prvih mjesec dana nakon TJ. U bolesnika kod kojih je primijenjen piperacilin+tazobaktam pri TJ, 98,55% nije imalo pozitivan mikrobiološki izolat nakon TJ, dok je isti nalaz negativan za 93,75% primatelja s terapijom ampicilin+klavulanska kiselina i 87,5% s meropenem±vankomicin terapijom.

Tablica 37. Raspodjela ispitanika prema rezultatu analize nadzornih kultura i tipu III nalaza mikrobiološke analize

	Broj (%) ispitanika prema tipu III nalaza†							
N- UK	1	2	4	5	7	9	Ukupno	P*
Nema	0	0	0	0	1 (33)	3 (1)	4 (2)	**<0,001**
Candida albicans	1 (20)	0	0	0	0	1 (0)	2 (1)	
Candida non-albicans	0	1 (100)	0	0	0	0	1 (0)	
Enterococcus faecalis /faecium	0	0	0	1 (25)	0	2 (1)	3 (1)	
Sterilno	4 (80)	0	2 (100)	3 (75)	2 (67)	195 (95)	206 (93)	
Polimikrobno	0	0	0	0	0	2 (1)	2 (0,9)	
Streptococcus viridans / Beta-hem.strept.	0	0	0	0	0	1 (0,5)	1 (0,5)	
VRE	0	0	0	0	0	1 (0,5)	1 (0,5)	
Ostalo: *Citrobacter koseri* /+ ESBL/ *freudii / freundii*	0	0	0	0	0	1 (0,5)	1 (0,5)	

* χ^2 test; †1 - urinarni trakt, 2 - respiratorni trakt, 4 - kirurška rana, 5 - trbušni organi i sadržaj, 7 - NG sonda, 9 - nema

Tablica 37. *Nastavak*

	Broj (%) ispitanika prema tipu III nalaza†							
	1	2	4	5	7	9	Ukupno	P*
N- bris ždrijela								
Nema	0	0	0	0	0	7 (3)	7 (3)	**<0,001**
Acinetobacter baumannii / R	0	0	0	1 (25)	0	1 (0)	2 (1)	
Enterobacter cloacae / OXA-48 / ESBL, *aerog*	0	0	0	0	0	1 (0)	1 (0)	
Klebsiella pneumoniae / ESBL/ OXA 48	0	0	0	0	0	1 (0)	1 (0)	
Staphylococcus aureus/MSSA/MRSA	0	0	0	0	0	14 (7)	14 (6)	
Stenotrophomonas maltophila	0	0	0	0	0	3 (1,5)	3 (1,4)	
Sterilno	5 (100)	1 (100)	1 (50)	2 (50)	3 (100)	178 (86,4)	190 (86)	
Polimikrobno	0	0	0	1 (25)	0	0	1 (0,5)	
VRE	0	0	1(50)	0	0	0	1(0,5)	
Ostalo: *Citrobacter koseri* /+ ESBL/ *freudii* / *freundii*	0	0	0	0	0	1 (0,5)	1 (0,5)	
N- bris rektuma								
Nema	5 (100)	1 (100)	2 (100)	3 (75)	2 (67)	192 (93)	205 (93)	**0,001**
Escherichia coli / ESBL	0	0	0	0	0	1 (0)	1 (0)	
Klebsiella pneumoniae / ESBL/ OXA 48	0	0	0	1 (25)	0	0	1 (0)	
Staphylococcus aureus/MSSA/MRSA	0	0	0	0	0	1 (0)	1 (0)	
Sterilno	0	0	0	0	1 (33)	9 (4)	10 (5)	
Polimikrobno	0	0	0	0	0	1 (0,5)	1 (0,5)	
VRE	0	0	0	0	0	2 (1)	2 (0,9)	

* χ^2 test; †1 - urinarni trakt, 2 - respiratorni trakt, 4 - kirurška rana, 5 - trbušni organi i sadržaj, 7 - NG sonda, 9 - nema

Tablica 37. *Nastavak*

	Broj (%) ispitanika prema tipu III nalaza†							P*
	1	2	4	5	7	9	Ukupno	
N- NG sonda								
Nema	2 (40)	1 (100)	1 (50)	1 (25)	1 (33)	60 (29)	66 (30)	**<0,001**
Acinetobacter baumannii / R	0	0	0	2(50)	0	3 (1)	5 (2)	
Candida albicans	0	0	0	0	0	33 (16)	33 (15)	
Candida non-albicans	0	0	0	0	0	6 (3)	6 (3)	
Enterobacter cloacae / OXA-48 / ESBL, *aerogenes*	1 (20)	0	0	0	0	5 (2)	6 (3)	
Enterococcus faecalis /faecium	0	0	0	0	0	12 (5,8)	12 (5,4)	
Escherichia coli / ESBL	0	0	0	0	1 (33,3)	5 (2,4)	6 (2,7)	
Klebsiella pneumoniae / ESBL/ OXA 48	0	0	0	0	0	7 (3,4)	7 (3,2)	
Pseudomonas aeruginosa / R	0	0	0	0	0	3 (1,5)	3 (1,4)	
Staphylococcus aureus/MSSA/MRSA	0	0	0	0	0	7 (3,4)	7 (3,2)	
Sterilno	1 (20)	0	0	1 (25)	0	49 (23,8)	51 (23,1)	
Polimikrobno	0	0	0	0	1 (33,3)	8 (3,9)	9 (4,1)	
Streptococcus viridans / Beta-hemolitički streptokok	1 (20)	0	0	0	0	5 (2,4)	6 (2,7)	
VRE	0	0	1 (50)	0	0	1 (0,5)	2 (0,9)	
Ostalo: *Citrobacter koseri* /+ ESBL/ *freudii / freundii* ESBL, *Proteus mirabilis / vulgaris, Serratia marcescens, Klebsiella oxytoca, Candida glabrata / keyfir / crusei / parapsilosis, Propionibacterium acnes*,galaktomanan test,CD toksin+	0	0	0	0	0	2 (1)	2 (0,9)	

* χ^2 test; †1 - urinarni trakt, 2 - respiratorni trakt, 4 - kirurška rana, 5 - trbušni organi i sadržaj, 7 - NG sonda, 9 - nema

Tablica 37. *Nastavak*

	Broj (%) ispitanika prema tipu III nalaza†							P*
	1	2	4	5	7	9	Ukupno	
N- Ascites								
Nema	0	0	1 (50)	1 (25)	1 (33)	106 (51)	109 (49)	**<0,001**
Enterobacter cloacae / OXA-48 / ESBL, *aerogenes*	0	0	0	1 (25)	0	0	1 (0)	
Enterococcus faecalis /faecium	0	0	0	1 (25)	0	0	1 (0)	
Escherichia coli / ESBL	0	0	0	0	0	1 (0)	1 (0)	
Sterilno	4 (80)	1 (100)	1 (50)	1 (25)	2 (67)	94 (46)	103 (47)	
Polimikrobno	0	0	0	0	0	4 (1,9)	4 (1,8)	
Streptococcus viridans / *Beta-hemolitički streptokok*	1 (20)	0	0	0	0	1 (0,5)	2 (0,9)	
N- AT								
Nema	5 (100)	0	0	3 (75)	2 (67)	194 (94)	204 (92)	**<0,001**
Acinetobacter baumannii / R	0	0	0	1 (25)	0	0	1 (0)	
Candida albicans	0	1 (100)	0	0	0	0	1 (0)	
Escherichia coli / ESBL	0	0	0	0	1 (33)	2 (1)	3 (1)	
Staphylococcus aureus/MSSA/MRSA	0	0	0	0	0	1 (0)	1 (0)	
Sterilno	0	0	2 (100)	0	0	8 (3,9)	10 (4,5)	
Polimikrobno	0	0	0	0	0	1 (0,5)	1 (0,5)	

* χ^2 test; †1 - urinarni trakt, 2 - respiratorni trakt, 4 - kirurška rana, 5 - trbušni organi i sadržaj, 7 - NG sonda, 9 - nema

Tablica 37. *Nastavak*

	Broj (%) ispitanika prema tipu III nalaza†							P*
	1	2	4	5	7	9	Ukupno	
N – Bilijarno stablo								
Nema	1 (20)	1 (100)	1 (50)	2 (50)	1 (33)	67 (33)	73 (33)	**<0,001**
Candida albicans	0	0	0	0	0	3 (1)	3 (1)	
Candida non-albicans	0	0	0	0	0	2 (1)	2(1)	
Enterobacter cloacae / OXA-48 / ESBL, *aerogenes*	0	0	0	0	0	4 (2)	4 (2)	
Enterococcus faecalis /faecium	0	0	0	0	1 (33)	9 (4)	10 (5)	
Escherichia coli / ESBL	0	0	0	0	0	2 (1)	2 (0,9)	
Klebsiella pneumoniae / ESBL/ OXA 48	0	0	0	0	0	1 (0,5)	1 (0,5)	
Stenotrophomonas maltophila	0	0	1 (50)	0	0	0	1 (0,5)	
Sterilno	2 (40)	0	0	2 (50)	1 (33,3)	96 (46,6)	101 (45,7)	
Polimikrobno	1 (20)	0	0	0	0	14 (6,8)	15 (6,8)	
Streptococcus viridans / Beta-hemolitički streptokok	0	0	0	0	0	4 (1,9)	4 (1,8)	
VRE	0	0	0	0	0	1 (0,5)	1 (0,5)	
Ostalo: *Citrobacter koseri* /+ ESBL/ *freudii / freundii* ESBL, *Proteus mirabilis / vulgaris, Serratia marescens, Klebsiella oxytoca, Candida glabrata / keyfir / crusei / parapsilosis, Propionibacterium acnes,* + galaktomanan test,CD toksin+	1 (20)	0	0	0	0	3 (1,5)	4 (1,8)	
Nema	5 (100)	1 (100)	0	3 (75)	3 (100)	191 (93)	203 (92)	**<0,001**
Candida albicans	0	0	0	0	0	1(0)	1 (0)	

* χ^2 test; †1 - urinarni trakt, 2 - respiratorni trakt, 4 - kirurška rana, 5 - trbušni organi i sadržaj, 7 - NG sonda, 9 - nema

Tablica 37. *Nastavak*

	Broj (%) ispitanika prema Tip infekcije III†							P*
	1	2	4	5	7	9	Ukupno	
N- Ostalo								
Nema	5 (100)	1 (100)	0	3 (75)	3 (100)	191 (93)	203 (92)	
Candida albicans	0	0	0	0	0	1 (0)	1 (0)	
Enterococcus faecalis /faecium	0	0	0	0	0	1 (0)	1 (0)	
Escherichia coli / ESBL	0	0	0	0	0	2(1)	2 (1)	
Staphylococcus aureus/MSSA/MRSA	0	0	0	0	0	2 (1)	2 (1)	
Stenotrophomonas maltophila	0	0	1 (50)	0	0	1 (0,5)	2 (0,9)	
Sterilno	0	0	1 (50)	1 (25)	0	6 (2,9)	8 (3,6)	
Polimikrobno	0	0	0	0	0	2(1)	2(0,9)	
N- Mikološka analiza								
Nema	0	0	0	0	0	5 (2)	5 (2)	**0,02**
Candida albicans	2 (40)	0	2 (100)	2 (50)	2 (67)	38 (18)	46 (21)	
Candida non-albicans	1 (20)	0	0	1 (25)	0	12 (6)	14 (6)	
Sterilno	2 (40)	0	0	1 (25)	1 (33)	141 (68)	145 (66)	
Polimikrobno	0	1 (100)	0	0	0	9 (4)	10 (5)	
Ostalo: Citrobacter koseri /+ ESBL/ freudii / freundii ESBL, Proteus mirabilis / vulgaris, Serratia marescens, Klebsiella oxytoca, Candida glabrata / keyfir / crusei / parapsilosis, Propionibacterium acnes, + galaktomanan test, CD toksin +	0	0	0	0	0	1 (0,5)	1 (0,5)	

* χ^2 test; †1 - urinarni trakt, 2 - respiratorni trakt, 4 - kirurška rana, 5 - trbušni organi i sadržaj, 7 - NG sonda, 9 - nema

Tablica 38. Raspodjela ispitanika prema antimikrobnoj terapiji i tipu II nalaza mikrobiološke analize

	Broj (%) ispitanika prema tip III nalaza†						P*
	1	2	4	5	7	9	
Promjena antimikrobne terapije nakon TJ							
Ne	2 (40)	0	0	0	0	136 (66)	**0,002**
Da	3 (60)	1 (100)	2 (100)	4 (100)	3 (100)	70 (34)	
Antibiotik u trenutku TJ							
piperacilin+tazobaktam	2 (40)	1 (100)	0	3 (75)	0	120 (58)	**0,02**
ampicillin + klavulanska kiselina	0	0	0	1 (25)	2 (67)	45 (22)	
linezolid / + ciprofloksacin, kolistin, meropenem+ ciprofloksacin, kolistin+meronem + fluconax,	1 (20)	0	0	0	0	6 (3)	
ostali (cefazolim, ceftriakson, ceftriakson+metronidazol,	1 (20)	0	0	0	1 (33)	3 (1)	
meropenem /+ vankomicin,	1 (20)	0	1 (50)	0	0	14 (7)	
ciprofloksacin/ + vankomicin	0	0	0	0	0	6 (2,9)	
piperacilin+tazobaktam+ ostali (anidulafungin, ceftriakson, flukonazol, linezolid, meropenem, meropenem+vankomicin, metronidazol, vankomicin, ciprofloksacin, norfloksacin)	0	0	1 (50)	0	0	12 (5,8)	

* χ^2 test; †1 - urinarni trakt, 2 - respiratorni trakt, 4 - kirurška rana, 5 - trbušni organi i sadržaj, 7 - NG sonda, 9 - nema

VII. USPOREDBA VARIJABLI S PRISUTNOM POTREBOM PROMJENE ANTIMIKROBNE TERAPIJE NAKON TJ

U studiji je analizirana povezanost sljedećih varijabli s **potrebom promjene antimikrobne terapije** u prvih 30 dana nakon TJ: spol i dob primatelja, osnovna indikacija za TJ, hospitalizacija u trenutku TJ, retransplantacija, preživljenje presatka i primatelja, analiza uzoraka nadzornih kultura: Viaspan tekućine, urinokulture, hemokulture, briseva pazuha i prepona, ždrijela, nosa, rektuma, dekubitusa, uzoraka nazogastrične sonde, sadržaja bilijarnog stabla (primatelja/darivatelja organa), ascitesa, aspirata traheje, bronhoalveolarnog lavata te nalaza ostalih uzorkovanja kao i rezultata

mikrobioloških analiza kod bolesnika koji su imali uzorkovanje (hemokultura, urinokultura, brisa kože, uzorka ascitesa i ostalog) tijekom prethodnih 30 dana prije TJ. Nadalje uspoređivane su i varijable: prisutne komplikacije nakon TJ, primijenjen antibiotik u trenutku TJ, te tip I, II i III infekcije/kolonizacije nakon TJ.

Učinjenom statističkom analizom utvrđeno je da su sljedeće varijable statistički značajno povezane s prisutnom potrebom promjene antimikrobne terapije: **osnovna indikacija za TJ, rezultati mikrobiološke analize nadzornih uzoraka hemokulture, primjenjivanom antibiotiku u trenutku TJ te prisustvo tipa I, II i III** nalaza mikrobiološke analize nakon TJ.

U tablicama 39, 40 i 41 prikazani su rezultati potrebe promjene antibiotika u prvi 30 dana nakon OLT prema osnovnim indikacijama za TJ, rezultatima mikrobiološke analize nadzornih uzoraka hemokulture, te prisustvu tipa I, II i III nalaza mikrobiološke analize nakon TJ.

U bolesnika s HCC (75,7%), alkoholnom (57,8%) i kriptogenom (83,3%) cirozom jetre značajno veći udio bolesnika nije zahtijevao promjenu antibiotske terapije u odnosu na udio onih koji jesu.

Tablica 39. Raspodjela ispitanika prema osnovnoj indikaciji za TJ i promjeni antimikrobne terapije

	Broj (%) ispitanika prema promjeni antimikrobne terapije		**P***
	Ne	Da	
Osnovna indikacija za TJ			
ALF	5 (4)	3 (4)	**0,01**
HCC	53 (38)	17 (20)	
NET	3 (2)	0 (0)	
CCC	1 (1)	6 (7)	
PBC	3 (2)	2 (2)	
ALC	37 (26,8)	27 (32,5)	
AIH	2 (1,4)	1 (1,2)	
HCV	6 (4,3)	10 (12)	
KRIPTOGENA	10 (7,2)	2 (2,4)	
OSTALI	12 (8,7)	12 (14,5)	
PSC	6 (4,3)	3 (3,6)	

* Fisherov egzaktni test

Bolesnici s pozitivnim nalazom nadzorne hemokulture u 50% slučajeva zahtijevali su promjenu antimikrobne terapije, dok je ista bila potrebna u 34,71% slučajeva s negativnim nalazom.

Tablica 40. Raspodjela ispitanika prema nalazu nadzornih hemokultura i promjeni antimikrobne terapije

	Broj (%) ispitanika prema promjeni antibiotika			P*
	Ne	Da	Ukupno	
N- HK				
Nema	134 (97)	70 (84)	204 (92)	**0,003**
Acinetobacter baumanii / R	1 (1)	0 (0)	1 (0)	
Enterobacter cloacae / OXA-48 / ESBL, *aerogenes*	1 (1)	0 (0)	1 (0)	
Enterococcus fecalis /faecium	0 (0)	1 (1)	1 (0)	
Sterilno	2 (1)	11 (13)	13 (6)	
Polimikrobno	0 (0)	1 (1,2)	1 (0,5)	

*χ^2 test

U bolesnika kod kojih je primijenjen piperacilin+tazobaktam pri TJ, 30,95% slučajeva zahtijevalo je promjenu antimikrobne terapije, s terapijom ampicilin+klavulanska kiselina 41,66%, 43,75% s meropenem±vankomicin terapijom i 54,8% ostalim kombinacijama antimikrobne terapije.

Tablica 41. Raspodjela ispitanika prema antibiotiku u trenutku TJ i promjeni antimikrobne terapije

	Broj (%) ispitanika prema promjeni antimikrobne terapije		P*
	Ne	Da	
Antibiotik u trenutku TJ			
Piperacilin+tazobaktam	87 (63)	39 (47)	**0,01**
ampicillin + klavulanska kiselina	28 (20)	20 (24)	
linezolid / + ciprofloksacin, kolistin, meropenem+ ciprofloksacin, kolistin+meronem + fluconax,	0 (0)	7 (8)	
ostali (cefazolim, ceftriakson, ceftriakson+metronidazol,	2 (1)	3 (4)	
meropenem /+ vankomicin,	9 (7)	7 (8)	
ciprofloksacin/ + vankomicin	4 (2,9)	2 (2,4)	
piperacilin+tazobaktam+ ostali (anidulafungin, ceftriakson, flukonazol, linezolid, meropenem, meropenem+vankomicin, metronidazol, vankomicin, ciprofloksacin, norfloksacin)	8 (5,8)	5 (6)	

*Fisherov egzaktni test

Za tipove I nalaza mikrobiološke analize nakon TJ, u značajnijem udjelu bolesnika je potrebna promjena antimikrobne terapije nakon TJ za pozitivne izolate u sepsi (78,2%) i urinarnim infekcijama

(77,2%), dok je za izolate trbuha, kirurške rane, NG sonde i bez prisutnog pozitivnog nalaza mikrobiološke analize udio bolesnika s potrebnom promjenom iste značajno manji (do 50%).

Za tip II nalaza mikrobiološke analize (pozitivan nalaz u 2 sijela) nakon TJ, u značajnijem udjelu bolesnika je potrebna promjena antimikrobne terapije za pozitivne izolate u urinarnom traktu (75%), respiratornom traktu (90%), sadržaju trbušne šupljine (100 %) i kirurške rane (70%) u odnosu na negativan nalaz mikrobiološke analize (25%) i NG sonde (38,5%

Za tip III nalaza mikrobiološke analize (pozitivan nalaz u 3 sijela) nakon TJ, u svih bolesnika potrebna promjena antimikrobne terapije za pozitivne izolate svih sijela: urinarnom traktu (60%), respiratornom traktu (100%), sadržaju trbušne šupljine (100%) i kirurške rane (100%) u odnosu na potrebu promjene iste za negativan nalaz mikrobiološke analize (33,9%).

Tablica 42. Raspodjela ispitanika prema tipu nalaza mikrobiološke analize nakon TJ i promjeni antimikrobne terapije

	Broj (%) ispitanika prema promjeni antimikrobne terapije		**P***
	Ne	Da	
Tip I nalaza			
Sepsa	5 (4)	18 (22)	**<0,001**
Urin	5 (4)	17 (20)	
Respiratorna	12 (9)	13 (16)	
Nepoznata (povišeni upalni parametri)	9 (7)	9 (11)	
Rana	3 (2)	2 (2)	
Trbuh (kolekcije, dren, ascites, …)	20 (14,5)	11 (13,3)	
Bilijarne	1 (0,7)	1 (1,2)	
NG sonda	13 (9,4)	3 (3,6)	
Stolica	1 (0,7)	3 (3,6)	
Nema	69 (50)	6 (7,2)	
Tip II nalaza			
Urin	1 (1)	3 (4)	**<0,001**
Respiratorna	1 (1)	9 (11)	
Rana	3 (2)	7 (8)	
Trbuh (kolekcije, dren, ascites, …)	0 (0)	15 (18)	
NG sonda	8 (6)	5 (6)	
Stolica	0 (0)	2 (2,4)	
Nema	125 (90,6)	42 (50,6)	
Tip III nalaza			
Urin	2 (1)	3 (4)	**<0,001**
Respiratorna	0 (0)	1 (1)	
Rana	0 (0)	2 (2)	
Trbuh (kolekcije, dren, ascites, …)	0 (0)	4 (5)	
NG sonda	0 (0)	3 (4)	
Nema	136 (98,6)	70 (84,3)	

*Fisherov egzaktni test

VIII. MULTIVARIJATNA ANALIZA VARIJABLI POVEZANIH S PREŽIVLJENJEM PRIMATELJA

Logističkom regresijom (backward metoda) ocijenjen je utjecaj više čimbenika na vjerojatnost preživljenja primatelja. Model sadrži šest nezavisnih varijabli (komplikacije, tip infekcije 1, 2, 3, te promjenu antibiotika i preživljenje presatka).

Model je u cijelosti statistički značajan, $\chi 2=71,4$, $P < 0,001$, što pokazuje da može razlikovati ispitanike po ishodu. U cjelini objašnjava između 27,6% (po Cox & Snell) i 59,23% (po Negelkerke) varijance negativnog ishoda, i točno klasificira 94,12% slučajeva.

Pet je nezavisna prediktora dalo jedinstveni statistički značajan doprinos modelu (kardiovaskularne komplikacije, odbacivanje presatka te u slučaju tipa infekcije 1: sepsa, nepoznata infekcija i rana). Najjači prediktori su odbacivanje presatka (OR = 54,2), i nepoznate infekcije (povišeni upalni parametri) (OR = 10,1).

Na povoljan ishod primatelja značajan utjecaj ima promjena antibiotika ili da nema komplikacija (Tablica 43).

Tablica 43. Predviđanje vjerojatnosti negativnog ishoda primatelja - (backward metoda)

Parametar	B	Standardna pogreška	Wald	P	Omjer vjerojatnosti (Exp β)	95% CI za Exp β
Komplikacije						
Kardiovaskularne komplikacije (KV), KV+O	1,64	0,66	6,17	**0,01**	**5,18**	1,41 – 18,93
Bez komplikacija	-2,33	1,07	4,76	0,03	**0,09**	0,01 – 0,79
Tip infekcije 1						
Sepsa	1,87	0,86	4,74	**0,03**	**6,5**	1,21 – 35,16
Nepoznata (povišeni upalni parametri)	2,31	0,74	9,77	**0,002**	**10,1**	2,36 – 42,76
Rana	2,26	1,06	4,58	**0,03**	**9,6**	1,21 – 76,32
Stolica	2,62	1,41	3,46	0,06	13,8	0,87 – 218,89
Promjena antibiotika	-1,64	0,70	5,49	0,02	**0,19**	0,049 – 0,764
Odbacivanje presatka	3,99	0,75	27,99	**<0,001**	**54,2**	12,35 – 237,74
Konstanta	-2,35	0,39	35,39	<0,001		

8. RASPRAVA

Transplantacija jetre složen je operativni zahvat u bolesnika s terminalnom bolesti jetre. Kandidati za TJ su bolesnici s cirozom ili akutnim zatajenjem jetre čiji se tijek bolesti i liječenja vrlo često komplicira infekcijama. Razlog navedenom su: česte hospitalizacije bolesnika zbog komplikacija bolesti, ali i težina osnovne bolesti koja dovodi do sekundarne imunodeficijencije. U post-transplantacijskom liječenju bolesnici su također izloženi infekcijama zbog: samog operativnog zahvata, kolonizacije infektivnim uzročnicima, neprepoznatih i neliječenih (latentnih) infekcija iz pre-operativnog razdoblja i imunološke suprimiranosti djelovanjem lijekova protiv odbacivanja organa. Komplikacije infektivnih bolesti jedan su od najčešćih razloga smrtnih ishoda bolesnika s cirozom jetre i primatelja jetre u ranom i kasnom periodu nakon TJ.

U ovom retrospektivnom istraživanju učinjena je analizira rutinske kliničke prakse perioperativnog (unutar mjesec dana prije i nakon zahvata) nadzora, dijagnostike i liječenja, bakterijskih i gljivičnih infekcija, odnosno kolonizacija, u 221 uzastopnih kadaveričnih TJ odraslih primatelja jetre KB Merkur u razdoblju 2 godine. Prema osnovnim obilježjima bolesnika uglavnom se radi o muškoj populaciji (75.1%), medijan dobi 60 godina. Prema osnovnoj indikaciji za liječenje najčešća indikacija za postupak TJ su hepatocelularni karcinom (31.7%) i alkoholna bolest jetre (29%).

Sukladno standardnim operativnim procedurama transplantacijskog centra, svim bolesnicima prije TJ učinjena tzv. nadzorna mikrobiološka obrada. Prikupljeno je 1904 uzoraka za mikrobiološku analizu (prosječno 8,6 po bolesniku), od kojih je u 20,69% prisutan pozitivan izolat bakterijama ili gljivicama. U 3,89% izolata radi se o multiplorezistentnim uzročnicima (18,88% svih pozitivnih izolata). Najčešće zastupljeni uzročnici su: *Acinetobacter baumannii* R (21,62% svih pozitivnih uzoraka), MRSA (13,51%), VRE (13,51%), *Stenotrophomonas maltophilia* (10,81%) i *Escherichia coli* ESBL (10,81%). Pozitivan rezultat najzastupljeniji je u sadržaju nazogastrične sonde (47,06% bolesnika), brisevima nosa i ždrijela (32,13%,), bilijarnog stabla (primatelja i/ili donora, 19,46%,) te Viaspan tekućini (17,19%), a najrjeđe u urinokulturi (4,89%) i hemokulturama (1,81%). Pri tome, najzastupljeniji uzročnici u Viaspan tekućini su *Candida albicans* (21.19%) i sojevi bakterije *Enterobacter* (13,16%), nalaz koji prema europskim smjernicama za liječenje transplantacijom jetre zahtijeva primjenu ciljanog antimikrobnog liječenja (EASL 2016). Podjednako se preporuča i za pozitivan nalaz mikrobiološke analize uzoraka urinokultura, hemokultura i bilijarnog stabla. U urinokulturama najzastupljeniji su sojevi bakterije *Enterococcus* (27,27% svih pozitivnih izolata) i *Candida-e albicans* (18,18%), u hemokulturama *Acinetobacter baumannii R* (50%), *Enterobacter cloacae* (25%) i *Enteroccocus faecium* (25%), a u sadržaju bilijarnog stabla sojevi bakterija *Enterococcu*s (23,26%) i *Enterobacter* (9,3%). U brisevima pazuha i prepona, ždrijela i nosa sveukupno 12,07% izoliranih sojeva je MRSA, a brisevima rektuma 50% VRE. U 42,53% bolesnika,

postojao je dodatno podatak o mikrobiološkom uzorkovanju po kliničkim indikacijama u periodu 30 dana prije TJ. Sveukupno je pozitivan nalaz utvrđen je u nešto višem (statistički nesignifikantnom) udjelu bolesnika nego u nadzornom uzorkovanju (27,15% svih bolesnika). Primjerice, u hemokulturama i urinokulturama, u 2,71% odnosno 5,88% bolesnika, dok je ascites iznimno rijetko pozitivan (0.9% bolesnika). U ciljanim hemo- i urino-kulturama, najzastupljeniji su uzročnici sojevi *Escherichiae coli* (66,67% odnosno 38,46% svih izolata). Pri čemu je udio bolesnika s nalazom izolata multiplorezistentnih uzročnika 6,33% (23,33% svih pozitivnih izolata). Visok udio multplorezistentnih izolata u nadzornim i ciljanim uzorkovanjem, moguće je objasniti činjenicom da se u 11,8% postupaka TJ radi o retransplantaciji, tehnički zahtjevnom zahvatu, kod bolesnika koji već primaju antibiotsko i imunosupresivno liječenje, dok je u gotovo četvrtine zahvata (24%) u trenutku odluke o postupku TJ, primatelj hospitaliziran i pod povišenim rizikom infekcija ili kolonizacije hospitalnim, multiplorezistentnim uzročnicima ili već prima antibiotik. Podjednako taj podatak naglašava potrebu stalnog nadzora nad prisutnosti infekcija i kolonizacija svim mikroorganizmima u kandidata za TJ, kako bi se pravovremeno započelo ciljano antibiotsko liječenje u slučaju klinički značajnih mikrobioloških nalaza, te primijenile uobičajene mjere kontrole bolničkih infekcija. Praćenje infekcija u pojedinoj sredini omogućava i pravovremeno ažuriranje preporuka o profilaktičkoj primjeni antibiotika u slučaju invazivnih zahvata.

Analizirajući primjenu antimikrobnih lijekova u trenutku TJ, uočeno je da je u najvećeg dijela bolesnika primijenjena kombinacija piperacilin+tazobaktam (57%), druga po učestalosti je kombinacija ampicilin+klavulanska kiselina (21,7%), a u ostalih 21,3% bolesnika primijenjene su razne kombinacije antimikrobnih lijekova, pri čemu je najzastupljenija kombinacija meropenem+vankomicin (7,2% bolesnika). Prema preporukama predoperativne antimikrobne profilakse KB Merkur, u svih bolesnika (bez alergije na penicilin) primjenjuje se profilaksa s piperacilin+tazobaktam-om ili ampicilin+klavulanska-om kiselinom. TJ pripada vitalnim procedurama, prisutnost kontrolirane infekcije u trenutku TJ ne predstavlja kontraindikaciju za operativni zahvat i imunosupresivno liječenje. U slučaju pozitivnog mikrobiološkog izolata u trenutku TJ primjenjuje se ciljani antibiotik prema antibiogramu. Retrospektivni karakter istraživanja ne omogućava analizu indikacije (profilaksa/ciljana terapija) za primjenu pojedinačnih antibiotika, ipak može se pretpostaviti da je u barem 21,3% bolesnika primijenjena antimikrobna terapija prema protokolu za bolesnika alergične na penicilin ili prema pozitivnom izolatu u trenutku TJ.

Sveukupno jednomjesečno preživljenje primatelja je 90.5%, a presadaka 89.15%. Medijan preživljenja presadaka i primatelja je 30 dana, a raspon 0-30. U ovom istraživanju analizirane su po procjeni kliničara bitne komplikacije u prvih 30 dana od TJ. One su posljedica zbirnog učinka više faktora: težine osnovne bolesti jetre, komorbiditeta, izloženosti bolesnika operativnom zahvatu, učinaka imunosupresivnog i ranijeg antimikrobnog liječenja kao i potrebe za prethodnim hospitalnim

liječenjem s rizikom stjecanja bolničkih infekcija. Previsoka ukupna izloženost imunosupresivnom liječenju, predisponira primatelje jetre za infektivne komplikacije, a preniska riziku odbacivanja presatka. U 62% bolesnika prisutna jedna ili kombinacija više komplikacija. Pri tome su klinički značajne infektivne komplikacije zabilježene u 48,9% bolesnika. Od toga, izolirano infektivne komplikacije u 31,22% bolesnika, a u kombinaciji s ostalim komplikacijama u 17,68% bolesnika. Najčešće u kombinaciji s kardiovaskularnim (8,6%) ili epizodama odbacivanja presadaka (3,17%) bolesnika te u 1,8% bolesnika u kombinaciji sve tri vrste komplikacija. Sveukupno su kardiovaskularne komplikacije zabilježene u 20,34% bolesnika što upućuje na značajni komorbiditet bolesnika. Dok su epizode odbacivanja rijetke (9,47%), što govori za potencijalno visoku izloženost bolesnika imunosupresivnom liječenju u ranom post-transplantacijskom periodu. Kombinacija rizika povezanih s operativnim zahvatom, visokim udjelom bolesnika s kardiovaskularnim komorbiditetom (20,24%), malignom bolesti (31,67%), re-transplantacijom (11,8%), TJ tijekom hospitalizacije (24%) uz visoku izloženost imunosupresivnom liječenju, mogu objasniti visoki udio bolesnika s kliničkom slikom infektivnih komplikacija (48,9% svih bolesnika), usprkos univerzalnoj perioperativnoj antimikrobnoj profilaksi/terapiji,.

S ciljem preciznije identifikacije tipa infekcije i uzročnika, analizirani su rezultati mikrobioloških uzorkovanja ili prisutnost pozitivnog nalaza laboratorijskih ili morfoloških metoda koji je rezultirao primjenom antimikrobnog lijeka. Usprkos univerzalnoj antimikrobnoj profilaksi/terapiji, pozitivan mikrobiološki izolat (infekcija/kolonizacija) utvrđen je u 57,92% primatelja jetre, pri čemu je u 26,7%% primatelja prisutan izolat na jednom sijelu, u 24,42% na dva sijela, a 6,79% na tri sijela. U 8,15% bolesnika evidentiran je porast CRP-a ili u 2,26% laboratorijski/morfološki znaci infekcije koji su rezultirali primjenom antimikrobnog lijeka. U klinički najznačajnijem nalazu mikrobioloških izolata najzastupljeniji su izolati iz područja trbuha (14% svih primatelja jetre), potom slijede respiratorni trakt (11,3%), hemokulture - sepsa (10,4%), urinarni trakt (10%), a bilijarni trakt je najrjeđi (1,8%). U bolesnika s 2 sijela pozitivnih mikrobioloških izolata najzastupljeniji su ponovno izolati iz trbuha (6,8%), potom slijede bris kirurške rane (4,5%), respiratornog (4,5%) i urinarnog trakta (1,8%). U bolesnika s 3 sijela pozitivnih mikrobioloških izolata najzastupljeniji su izolati urinokultura i briseva kirurške rane. Očekivano, zbog značajnog udjela bolesnika s kirurškim komplikacijama u trbuhu (kolekcije, dren, ascites,…), najzastupljeniji su polimikrobni izolati zatim slijede sojevi bakterija *Enterobacter sp.* (13,28%) i *Enterococcus sp.* (12,5%) te *Escherichiae coli*. U bolesnika s pozitivnim nalazom hemokultura u polovicu čine sojevi bakterija *E.coli* i *Klebsiella pneumoniae*, od čega trećinu ESBL. Visoki udio bolesnika s infektivnim komplikacijama, uz učestalo uzrokovanje s pozitivnim nalazom mikrobioloških analiza, u 36.2% bolesnika dovele su do ciljane promjene antimikrobnog lijeka.

Univarijatnom analizom faktori statistički značajno povezani s nepovoljnim ishodom **preživljenja primatelja** su: **retransplantacija, komplikacije nakon TJ i prisutnost klinički značajne infekcije nakon TJ**. Multivarijantnom analizom 5 čimbenika pokazalo je značajnu povezanost s nepovoljnih ishodom preživljenja primatelja: postojanje kardiovaskularnih komplikacija (OR 5,18), odbacivanja presatka (OR 54,2), sepse (OR 6,5), infekcije nepoznatog uzročnika (OR 10,1) ili infekcije rane (OR 9,6), dok su stanje bez komplikacija nakon TJ (OR 0.09) i promjena antimikrobnog lijeka (OR 0.19) povezani s povoljnim ishodom. Očekivano retransplantacija ima nepovoljan učinak na jednomjesečni ishod preživljenja primatelja uz 15,4% nižu stopu preživljenja. U odnosu na preživjele bolesnike, kod onih sa smrtnim ishodom u prvih mjesec dana nakon TJ, češće je prisutna sepsa (14% nasuprot 10%), infekcija rane (10% nasuprot 2%) i infekcija s nedefiniranim uzročnikom (24% nasuprot 7%) koja onemogućuje ciljanu antimikrobnu terapiju. Primjena ciljane antimikrobne terapije povezana je s boljim ishodom liječenja infekcije i time preživljenja primatelja. Viši udio kardiovaskularnih komplikacija kod umrlih bolesnika (29% / 6%), ukazuje na nepovoljnu ulogu komorbiditeta na ishod transplantacijskog liječenja. Epizode odbacivanja zahtijevaju primjenu agresivnog imunosupresivnog liječenja i očekivano doprinose višem riziku infekcija i lošijem preživljenju primatelja.

Analizom varijabli povezanih s **preživljenjem presadaka**, utvrđeno je da su jedino varijable **preživljenje primatelja i komplikacije nakon TJ**, statistički značajno povezane s ishodom preživljenja presatka. Bolesnici s vitalnim presatkom u značajno većem udjelu preživljavaju (95%) prvih mjesec dana nakon TJ, u odnosu na bolesnike koji nemaju vitalni presadak (41,66%). U bolesnika s ranim gubitkom presadka nakon TJ, prisutna je veća učestalost komplikacija (92% nasuprot 58%), poglavito infektivnih (71% nasuprot 46%) i kardiovaskularnih (21% nasuprot 7%). Navedeno upućuje na nepovoljnu ulogu komorbiditeta i infektivnih komplikacija na kvalitetu i preživljenje presatka zbog potrebe za smanjenjem razine izloženosti imunosupresivnim lijekovima.

Varijable statistički značajno povezane s prisutnim klinički značajnim **komplikacijama nakon TJ** su: **preživljenje presatka i primatelja i pozitivan nalaz mikrobiološke analize aspirata traheje**. Kardiovaskularne komplikacije statistički su značajno prisutnije u bolesnika s nepovoljnim ishodom preživljenja presatka i primatelja. Analizom nadzornih kultura aspirata traheje prije TJ, u bolesnika bez komplikacija samo 2,4% ima pozitivan izolat (izolirana *Candida albicans* ili polimikrobna flora), dok je isti pozitivan u 12,5% bolesnika s odbacivanjem presatka (izoliran *Staphylococcus aureus* (MRSA/MSSA), u 6% bolesnika s kardiovaskularnim komplikacijama (izoliran *Acinetobacter baumannii* R) i u 3% bolesnika s infektivnim komplikacijama (izolirana *E. coli* ESBL). Pozitivan nalaz nadzornih kultura aspirata traheje u bolesnika s kardiovaskularnim i infektivnim komplikacijama, pokazatelje je učestalije potrebe za mehaničkom ventilacijom te rizika za

dugotrajnije liječenje u intenzivnim jedinicama uz infekciju/kolonizaciju dišnih puteva u perioperativnom razdoblju.

Varijable statistički značajno povezane s klinički najznačajnijim nalazom mikrobiološkog izolata nakon TJ su: **spol, vrijeme preživljenja primatelja, potreba promjene antimikrobne terapije i tip antibiotika u trenutku TJ**. Pozitivan nalaz mikrobiološke analize prisutan značajno rjeđe u primatelja muškog (62,1 prema 78,2%) nego ženskog spola. U primatelja muškog spola značajno su češće sepse te pozitivni mikrobiološki nalazi u respiratornom traktu, kirurškoj rani i trbušnim organima/sadržajima, dok su u žena češće urinarne infekcije. Median preživljenja primatelja značajno je kraći u bolesnika s pozitivnim izolatom u kirurškoj rani ili s nepoznatim uzročnikom infekcije (28 odnosno 29 dana), u odnosu na bolesnike s pozitivnim nalazom mikrobiološke analize drugih sijela ili s negativnim nalazom mikrobiološke analize (30 dana). Očekivano, negativan nalaz mikrobiološke analize zastupljeniji je u bolesnika bez (92%), nego onih s (8%) potrebom za promjenom antimikrobne terapije u prvih mjesec dana nakon TJ. U odnosu na druga sijela, potreba za promjenom antimikrobne terapije učestalije je potrebna u bolesnika s pozitivnim mikrobiološkim izolatima u urinarnom traktu (77%), stolici (75%) i sepsi (78%). U bolesnika kod kojih je primijenjen piperacilin+tazobaktam pri TJ; 33,33% je imalo negativan mikrobiološki nalaz nakon TJ, dok je isti nalaz negativan za 43,75% primatelja s terapijom ampicilin+klavulanska kiselina, 18,75% s terapijom meropenem±vankomicin i 38,7% ostalih kombinacija antimikrobnih terapija. Bolesnici koji su primili terapiju piperacilin+tazobaktamom, ampicilin+klavulanskom kiselinom ili meropenem±vankomicin imaju manju učestalost pozitivnih izolata iz kirurških rana (2,5-4,2%) ili bilijarnog stabla (0-1,5%) u odnosu na druga sijela (11,9-25%). Navedeni rezultati u skladu su s činjenicom da je primjena (profilaktičke) antimikrobne terapije u postupku TJ usmjerena prema najčešćim uzročnicima infekcija trbušnih organa.

Analizom varijabli značajno povezanih s **pozitivnim nalazom mikrobiološke analize 2. i 3. sijela infekcije/kolonizacije,** utvrđena je statistički značajna povezanost s varijablama: **rezultati mikrobiološke analize nadzornih uzoraka urinokulture, hemokulture, brisa pazuha i prepona, ždrijela, rektuma ascitesa, aspirata traheje, uzoraka NG sonde i bilijarnog stabla, te potreba promjene antimikrobne terapije nakon TJ i tip primijenjenog antibiotika u trenutku TJ.** S **pozitivnim nalazom mikrobiološke analize 2. značajno je povezana i osnovna indikacija za TJ.** Bolesnici s HCV+ (43,75%), kriptogenom cirozom jetre (42%) i alkoholnom cirozom (23,44%) jetre imaju češće pozitivan nalaz mikrobiološke analize na 2 sijela od ostalih indikacija. Interpretacija ovog nalaza otežana je činjenicom da nije poznat podatak o težini osnovne bolesti, ali je moguće da bolesnici s akutnim zatajenjem jetre, malignim bolestima i PSC imaju kraće vrijeme čekanja do TJ zbog prioriteta na transplantacijskoj listi te posljedično manji rizik komplikacija jetrene bolesti uključivo infekcije. Negativan nalaz mikrobiološke analize zastupljeniji je u bolesnika bez, nego onih

s potrebom za promjenom antimikrobne terapije u prvih mjesec dana nakon TJ. U bolesnika kod kojih je primijenjen piperacilin+tazobaktam pri TJ, 80,16% imalo je negativan mikrobiološki nalaz 2.sijela i 95,23% 3.sijela nakon TJ, dok je isti nalaz negativan za 77,08% odnosno 93,75% primatelja s terapijom ampicilin+klavulanska kiselina, 56,25% odnosno 87,5% s meropenem±vankomicin terapijom i 64,52% odnosno 90% ostalim kombinacijama antimikrobne terapije. Bolesnici koji su primili terapiju piperacilin+tazobaktamom, ampicilin+klavulanskom kiselinom ili meropenem± vankomicin imaju manju učestalost pozitivnih izolata iz urinarnog trakta (0-2,1%) u odnosu na druga sijela (4-18,8%). Navedeno je posljedica činjenice da su najčešće urinarne infekcije uzrokovane uzročnicima crijevne flore ili osjetljivi na spektar djelovanja profilaktičke terapije. Analizom rezultata mikrobioloških analiza nadzornih kultura, negativan nalaz mikrobiološke analize u značajnom dijelu bolesnika povezan je s negativnim nalazom za mikrobiološku analizu nakon TJ.za 2. i 3. sijelo mikrobiološkog uzorkovanja. Zbog velikog udjela bolesnika s negativnim nalazom mikrobiološke analize, velikog broja različitih uzročnika i razlike u primarnim sijelima sadržaja za nadzorne kulture i sijelo infekcije/kolonizacije, nije moguće zaključiti o sustavnoj povezanosti pojedinih uzročnika ili sijela infekcije/kolonizacije s pojedinim tipom infekcije.

Varijable statistički značajno povezane s prisutnom potrebom **promjene antimikrobne terapije** su: **osnovna indikacija za TJ, rezultati mikrobiološke analize nadzornih uzoraka hemokulture, prisustvu pozitivnog nalaz mikrobiološke analize nakon TJ i primijenjenom antibiotiku u trenutku TJ.** U bolesnika s HCC (75,7%), alkoholnom (57,8%) i kriptogenom (83,3%) cirozom jetre značajno manji dio bolesnika zahtijevao je promjenu antimikrobne terapije u odnosu na ostale indikacije (uglavnom holestatske bolesti i virusne infekcije). Očekivano, bolesnici s pozitivnim nalazom nadzorne hemokulture češće su (50% slučajeva) zahtijevali promjenu antimikrobne terapije jer se radi o kompleksnim bolesnicima sa sepsom. Za bolesnike kod kojih je primijenjen piperacilin+tazobaktam pri TJ, u značajno manje (30,95% slučajeva) bila je potrebna promjena antimikrobne terapije u odnosu na ostale protokole: ampicilin+klavulanska kiselina (41,66%), meropenem±vankomicin (43,75%) i ostale kombinacije antimikrobne terapije (54,8%). Za definitivni zaključak o superiornosti jednog prema ostalim protokolima potrebne su kontrolirane studije. Negativan nalaz mikrobiološke analize zastupljeniji je u bolesnika bez, nego onih s potrebom za promjenom antimikrobne terapije u prvih mjesec dana nakon TJ. Porast udjela bolesnika s potrebom promjene antimikrobne terapije prema povećanju broja sijela pozitivnih mikrobioloških nalaza (infekcija), logična je posljedica povećanja broja infektivnih sijela i različitih tipova uzročnika u tih bolesnika.

9. ZAKLJUČCI

Transplantacija jetre kao metoda liječenja kod ireverzibilnih bolesti jetre ima velik uspjeh. Post-transplantacijski tijek ovog složenog kirurškog zahvata može se komplicirati na razne načine od kojih su infektivne komplikacije najučestalije. U ovoj analizi, u 20,69% uzoraka nadzornih kultura i 27,15% uzoraka mikrobioloških uzorkovanja u periodu mjesec dana prije TJ, prisutan je pozitivan nalaz. U 3,89% uzoraka nadzornih kultura i 6,33% uzoraka mikrobioloških uzorkovanja u periodu mjesec dana prije TJ prisutan je multiplorezistentni mikroorganizam.

Multivarijatnom analizom 5 čimbenika pokazalo je značajnu povezanost s nepovoljnih ishodom preživljenja primatelja: postojanje kardiovaskularnih komplikacija (OR 5,18), odbacivanja presatka (OR 54,2), sepse (OR 6,5), infekcije nepoznatog uzročnika (OR 10,1) ili infekcije rane (OR 9,6), dok su stanje bez komplikacija nakon TJ (OR 0.09) i promjena antimikrobnog lijeka (OR 0.19) povezani s povoljnim ishodom. Pozitivan nalaz nadzornih uzrokovanja za mikrobiološku analizu prije TJ nije povezan s preživljenjem primatelja.

U odnosu na bolesnike s vitalnim presatkom, kod onih s gubitkom presataka u prvih mjesec dana nakon TJ, prisutna je veća učestalost komplikacija, poglavito infektivnih i kardiovaskularnih. Značajne infektivne komplikacije nakon TJ zabilježene u 48,9% bolesnika. Klinički značajne komplikacije nakon TJ učestalije su prisutne u bolesnika s pozitivnim nalazom nadzorne mikrobiološke analize aspirata traheje što ukazuje na veću potrebu za mehaničkom ventilacijom.

Temeljem rezultata analiza mikrobioloških uzorkovanja u prvih mjesec dana nakon TJ, pozitivan mikrobiološki izolat (infekcija/kolonizacija) utvrđen je u 57,92% primatelja jetre, pri čemu je u 26,7% primatelja prisutan izolat na jednom sijelu, u 24,42% na dva sijela, a 6,79% na tri sijela. U 8,15% bolesnika evidentiran je porast CRP-a ili u 2,26% laboratorijski/morfološki znaci infekcije koji su rezultirali primjenom antimikrobnog lijeka. Pozitivan nalaz nadzornih mikrobioloških analiza na svima sijelima povezan je s većom učestalosti pozitivnih nalaza mikrobiološke analize nakon TJ.

Analizirajući primjenu antimikrobnih lijekova u trenutku TJ, uočeno je da je u najvećeg dijela bolesnika primijenjena kombinacija piperacilin+tazobaktam (57%), druga po učestalosti je kombinacija ampicilin+klavulanska kiselina (21,7%), a u ostalih 21,3% bolesnika primijenjene razne kombinacije antimikrobnih lijekova. Infektivne komplikacije i nalazi mikrobioloških analiza nakon TJ, u 36.2% bolesnika zahtijevale su promjenu antimikrobnog lijeka. Za bolesnike kod kojih je primijenjen piperacilin+tazobaktam pri TJ, u značajno manje (30,95% slučajeva) bila je potrebna promjena antimikrobne terapije u odnosu na ostale protokole: ampicilin+klavulanska kiselina (41,66%), meropenem±vankomicin (43,75%), ostale kombinacije antimikrobne terapije (54,8%). Za

definitivni zaključak o superiornosti jednog prema ostalim protokolima potrebne su kontrolirane studije.

Ovom studijom analizirana je praksa transplantacijskog centra u nadzoru i pristupu dijagnostici, profilaksi i liječenju infektivnih komplikacija nakon TJ. Niski mortalitet primatelja, uz visoki udio infektivnih komplikacija, uključujući sepsu, ukazuje na pozitivnu praksu transplantacijskog centra. Ona je bazirana na učestalom uzorkovanju sadržaja raznih sijela s ciljem nadzora nad kolonizacijom potencijalnim uzročnicima infekcija, ali i stalnog ciljanog uzorkovanja u potrazi za definiranjem uzročnika infekcija i ciljanom terapijom kod bolesnika s kliničkom sumnjom ili dokazanom infekcijom. Iznimno je važno, radi planiranja mjera kontrole infekcija te primjene profilaktičkih i ciljanih antimikrobnih lijekova, za svakog bolesnika poznavanje rizičnih faktora za stjecanje infekcije, pomno uzorkovanje uzoraka za mikrobiološku analizu, poznavanje podataka o ranijim mikrobiološkim izolatima i njihovoj osjetljivosti za antimikrobne lijekove, kao i praćenje lokalne epidemiološke situacije u pojedinoj sredini (poglavito za multiplorezistentne uzročnike infekcija).

Nedostaci ove analize su retrospektivni karakter, pri čemu u dijelu analiziranih uzoraka (briseva rana i kolekcija,…) potencijalno nije precizno definiran izvor analiziranog sadržaja. Procjena kliničkog značenja infekcija bazirana je na ispisnim dijagnozama transplantacijskog centra te dekurzusima liječnika koji su podložni i individualnim, potencijalno nepreciznim, interpretacijama kliničkog značenja nekih nalaza (infekcija/kolonizacija). Podjednako slabost studije predstavlja i nepostojanje podataka o mikrobiološkom statusu donora koji doprinosi riziku infekcija.

10. ZAHVALE

Za obradu ove teme motivirao me je dugogodišnji rad s bolesnicima oboljelim od jetrenih bolesti kod kojih su se pristupi liječenju mijenjali do današnjeg uspješnog kirurškog liječenja transplantacijom.

Obavljanje dužnosti medicinske sestre za kontrolu bolničkih infekcija, imajući uvid u rizike nastanka i liječenje infekcija, također me potaknulo na zanimanje za ishode transplantacije jetre u ovom smislu i izradu istraživačkog rada.

Zahvaljujem svojoj mentorici na odvojenom vremenu, podršci i pomoći prilikom izrade ovoga rada. Hvala članovima komisije na odvojenom vremenu za ocjenu rada.

Zahvaljujem voditeljici Mikrobiološkog laboratorija Klinike za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" prof.dr.sc. Arjani Tambić Andrašević, dr.med. i djelatnicima laboratorija na pomoći pri prikupljanju podataka mikrobioloških izolata.

Hvala mojim najbližim suradnicima na potpori pri studiranju i izradi ovoga rada.

Hvala svima koji su me poticali na razvoj u svakom smislu i bili mi podrška.

Najveća hvala mojoj obitelji na razumijevanju i podršci osobito suprugu i djeci.

11. LITERATURA

Alexander BD. (2018) Prophylaxis of infections in solid organ transplantation. UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/prophylaxis-of-infections-in-solid-organ-transplantation Dostupno na:Pristupljeno 10 Novembar 2017

Bunchorntavakul C, Chamroonkul N, Chavalitdhamrong D. (2016) Bacterial infections in cirrhosis: A critical review and practical guidance. World J Hepatol 28;8(6):307-321.doi: 10.4254/wjh.v8.i6.307

Clark NM, Cotler SJ. (2018) Infectious complications in liver transplantation. UpToDate. Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/infectious-complications-in-liver-transplantation Pristupljeno 25 Maj 2018

Damani NN. (2015) Mjere izolacije. U: Damani NN. Priručnik o prevenciji i kontroli infekcija. 3. izd. Zagreb:Medicinska naklada; str 92-100

Dove LM, Brown RS. (2018) Liver transplantation in adults: Patient selection and pretransplantation evaluation. UpToDate. Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/liver-transplantation-in-adults-patient-selection-and-pretransplantation-evaluation Pristupljeno 12 April 2018

EASL clinical practice guidelines (2016) Liver transplantation. J Hepatol 64(2):433-485. doi: 10.1016/j.jhep.2015.10.006

Filipec Kanižaj T, Košuta I, Cavrić G. (2015) Infekcije u bolesnika s cirozom i transplantacijom jetre. Acta Med Croatica 69:135-43

Fishman JA. (2018) Infection in the solid organ transplant recipient. UpToDate. Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/infection-in-the-solid-organ-transplant-recipient Pristupljeno 20 Februar 2018

Francetić I, Sardelić S, Bukovski-Simonski S, Santini M, Betica-Radić Lj, Belina D et al. (2010) Smjernice iskra za antimikrobnu profilaksu u kirurgiji - Hrvatske nacionalne smjernice. Liječnički vjesnik 132 (7-8) : 203-217. Dostupno na: https://hrcak.srce.hr/search/?show=results&stype Pristupljeno 18 Juny 2018

Goldberg E,Chopra S. (2018a) Acute liver failure in adults: Etiologiy, clinical manifestations, and diagnosis. UpToDate. Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/acute-liver-failure-in-adults-etiology-clinical-manifestations-and-diagnosis Pristupljeno 20 Januar 2018

Goldberg E,Chopra S. (2018b) Cirrhosis in adults: Etiologies, clinical manifestations, and diagnosis. UpToDate. Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/cirrhosis-in-adults-etiologies-clinical-manifestations-and-diagnosis Pristupljeno 10 Decembar 2017

Hadžić N (1997a) Ciroza jetre. U: Vrhovac B, Bakran I, Granić M, Jakšić B, Labar B, Vucelić B. Interna medicina. 2. izd. Zagreb: Naprijed; str. 1042-49

Hadžić N (1997b) Transplantacija jetre. U: Vrhovac B, Bakran I, Granić M, Jakšić B, Labar B, Vucelić B. Interna medicina. 2. izd. Zagreb: Naprijed; str. 1056-57

Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P et al. (2014) Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL special conference 2013. J Hepatol 60(6):1310-24. doi: 10.1016/j.jhep.2014.01.024

Kamath PS, Wiesner RH, Mali choc M, Kermes W, Thoreau TM, Rosberg CL et al. (2001) A model to predict survival in patients with end-stage liver disease, Hepatology 33(2):464-470. doi: org/10.1053/jhep.2001.22172

Koeman B, Emends D, Madrigalic S, Filipe Kania T, Mikulicz D, Pollak M. (2011) Kirri aspect transplantacije jetre. Medix 17(92/93):172-175. Dostupno na: https://hrcak.srce.hr/index.php?show=clanak&id_clanak_jezik=127802 Pristupljeno 18 June 2018

Koff RS (2018) Imunizations for patients with chronic liver disease. UpToDate. Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/immunizations-for-patients-with-chronic-liver-disease Pristupljeno 20 Novembar 2017

Martin P, DiMartini A, Feng S, Brown RJr, Fallon M (2014) Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the study of liver diseases and the American Society of Transplantation. Hepatology 59(3):1144-65. PMID: 24716201

Murthy R (2001) Implementation of strategies to control antimicrobial resistance. Chest 119(2):405S-411S. PMID: 11171777

NN 85/2012.Pravilnik o uvjetima i načinu obavljanja mjera za sprečavanje i suzbijanje bolničkih infekcija. [Internet]. Dostupno na: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2012_07_85_1949.html Pristupljeno 30 July 2018

Perić Z,Tambić Andrašević A, Mrzljak A, Košuta I, Kovačević V, Guštin D, Vrhovac R. (2013) Infekcije krvotoka u bolesnika nakon transplantacije jetre i krvotvornih matičnih stanica. Acta Med Croatica, 66(5):365-375

Runyon BA (2018) Spontaneous bacterial peritonitis in adults: Treatment and prophylaxis. UpToDate. Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/spontaneous-bacterial-peritonitis-in-adults-treatment-and-prophylaxis Pristupljeno 20 June 2018

Schmidt J, Müller SA, Mehrabi A, Schemmer P,BüchlerMW. (2008) Orthotopic liver transplantation. Techniques and results) Chirurg 79(2):112-20.

World Health Organization (2009) Hand hygiene technical reference manual: To be used by health-care workes, trainers and observerse of hand hygiene practices. Dostupno na: http://www.who.int/gpsc/5may/tools/training_education/en/ Pristupljeno 1 May 2018

12. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 06.03.1972. godine u Slunju gdje sam završila osnovnu školu.

U KB "Merkur" radim od 1990. god. na poslovima medicinske sestre Klinike za unutarnje bolesti do 2014.g. Od tada pa nadalje obavljam poslove sestre za kontrolu bolničkih infekcija, najprije pri Jedinici za osiguranje i unapređenje kvalitete zdravstvene zaštite, a od 2016. u Jedinici za kontrolu bolničkih infekcija.

Dosadašnje školovanje:

Srednju školu za medicinske sestre završila sam 1990.g. u Zagrebu.

Na Zdravstvenom veleučilištu u Zagrebu završila sam studije sanitarnog inžinjerstva i sestrinstva te sam 1998.g. stekla zvanje stručni prvostupnik sanitarnog inženjerstva, a 2014. stručni prvostupnik sestrinstva.

Diplomski studij sestrinsta Medicinskog fakulteta u Zagrebu upisala sam 2016.g.

Na području usavršavanja medicinskih sestara završila sam 2015.g. temeljnju edukaciju za kontrolu bolničkih infekcija.

Često aktivno sudjelujem na stručnim skupovima kao predavač na području svog stručnog interesa, organiziram i provodim edukaciju iz području kontrole bolničkih infekcija u KB "Merkuru".

Član sam Povjerenstva za bolničke infekcije i Povjerenstva za antibiotike KB "Merkur"