

# Infekcije u bolesnika s transplantacijom jetre

---

**Brižić, Ivan**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2015**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:418584>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-24**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivan Brižić**

**Infekcije u bolesnika s transplantacijom  
jetre**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2015.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc. dr. sc. Tajane Filipec-Kanižaj i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2014/2015.

## **POPIS KRATICA :**

**CR-Ab** - Acinetobakter baumannii rezistentan na karbapeneme

**CRE** - Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae

**ESBL** - Extended-spectrum beta-lactamases

**HCC** - Hepatocelularni karcinom

**HAT** - Hepatic artery thrombosis

**INR - PV** - internacionalnog normaliziranog omjera za protrombinsko vrijeme

**LT** - Transplantacija jetre

**MDR** - Multiple drug resistance

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

**MRSA** - Meticilin rezistentni Staphylococcus aureus

**OLT** - Ortotropna transplantacija jetre

**VRE** - Vankomicin rezistentni enterokoki

# SADRŽAJ

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD.....	1
2. INDIKACIJE ZA TRANSPLANTACIJU JETRE .....	3
3. KONTRAINDIKACIJE ZA TRANSPLANTACIJU JETRE.....	6
4. TRANSPLANTACIJSKA LISTA.....	6
5. KOMPLICIRANOST ZAHVATA DOPRINOSI INFEKCIJAMA.....	8
6. KOMPLIKACIJE TRANSPLANTACIJE JETRE .....	10
6.1. RANE POSTTRANSPLANTACIJSKE INFEKCIJE.....	11
6.2. KASNE POSTTRANSPLANTACIJSKE INFEKCIJE .....	14
7. MULTILOREZISTENTNE BAKTERIJE.....	16
7.1. GLAVNI UZROČNICI MDR INFEKCIJA NAKON TRANSPLANTACIJE JETRE.....	17
7.1.1. Meticilin rezistentni <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA).....	17
7.1.2. Vankomicin rezistentni enterokoki.....	17
7.1.3. Enterobakterije koje proizvode beta-laktamazu proširenog spektra.....	18
7.1.4. MDR <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	19
7.1.5. Enterobakterije koje proizvode karbapenemazu (CRE) .....	19
7.1.6. <i>Acinetobacter baumannii</i> rezistentan na karbapeneme .....	20
8. PREVENCIJA INFEKCIJA .....	21
9. ZAHVALE.....	22
10. LITERATURA .....	23
11. ŽIVOTOPIS.....	28

## SAŽETAK

### Infekcije u bolesnika s transplantacijom jetre

Ivan Brižić

Transplantacija jetre danas je postala rutinski oblik liječenja za bolesnike s kroničnim stadijem jetrene bolesti i akutnim zatajenjem jetre. Zahvaljujući velikom napretku u postoperativnom liječenju bolesnika s transplantacijom jetre vidljivo je nedvojbeno produljenje života tih bolesnika te manji broj umrlih. Napredak u liječenju prvenstveno je ostvaren u sprječavanju odbacivanja novoga organa i liječenju postoperativnih infekcija, koje uzrokuju najveći broj smrti transplantiranih bolesnika. Epidemiološka slika uzročnika ovisi o vremenu koje je proteklo od transplantacije pa tako u ranom postoperativnom tijeku većinu infekcija uzrokuju bakterije (većinom iz flore gram negativnih štapića i gram pozitivnih koka), dok s odmakom od operacije zastupljeniji postaju virusi i mikobakterije. Osobit problem, zbog visoke smrtnosti transplantiranih bolesnika, danas predstavljaju infekcije uzrokovane multiplorezistentnim patogenima (MDR, engl. multiple drug resistance), za koje su nam terapijske mogućnosti izuzetno sužene, a u nekim slučajevima čak i ne postoje. Zbog izrazito velike i neracionalne primjene antibiotika za očekivati je daljnji porast rezistencije i otkrivanje novih MDR uzročnika. Iz tih razloga osobite napore treba uložiti u prevenciju infekcija, jer je prevencija najbolji oblik "liječenja".

**Ključne riječi:** Transplantacija jetre, posttransplantacijske infekcije, MDR bakterije

## SUMMARY

### Infections in patients with liver transplantation

Ivan Brižić

Liver transplantation has become routine way of treatment in patients with chronic stage of the liver disease and acute liver failure. Thanks to the great progress in the postoperative treatment of patients with the liver transplantation, the prolongation of life is undoubtedly evident, as well as smaller number of deaths. Namely, the progress in treatment is primarily being achieved in prevention of the new liver rejection and postoperative infections treatment, which cause the greatest number of deaths in patients with liver transplant. Epidemiological picture of pathogens depends on the time that has elapsed since transplantation. In early postoperative course the majority of infections are being caused by bacteria (mostly gram negative bacilli and gram positive cocci), while in late postoperative course viruses and micobacteria are becoming more frequent. Particular problem nowadays, because of the high mortality in liver transplanted patients, are infections caused by multidrug-resistant pathogens, where therapeutic options are extremely reduced and even in some cases do not exist. Because of extremely large and irrational use of antibiotics, it is logical to expect a further increase in drug resistance and discovery of new multidrug-resistant pathogens. For these reasons, great efforts in prevention of infections should be made, because in the end the prevention is the best form of „treatment“.

**Key words:** liver transplantation, posttransplant infections, MDR bacteria

## **1. UVOD**

Transplantacija jetre (LT) postupak je odnosno metoda liječenja bolesnika s krajnjim stadijem jetrene bolesti. Prva transplantacija jetre napravljena je 1963. godine u Denveru u SAD-u. Uspjeh prvih transplantacija prvenstveno je obilježen tadašnjim tehničkim dostignućima u medicini te znanjima o toj novoj grani medicine i metodama liječenja bolesnika nakon transplantacije. Za osobit napredak i produljenje života bolesnika s transplantiranom jetrom zaslužan je razvoj imunosupresivne terapije koja je svoj zamah u razvoju doživjela 1980-ih godina.

Presadivanje jetre izvodi se kod akutnog ili kroničnog zatajenja jetre bilo kojeg uzroka. Transplantacija u većini slučajeva dovodi do izlječenja osnovne jetrene bolesti, međutim nakon transplantacije može doći do povrata osnovne bolesti jetre kao na primjer kod autoimunih bolesti jetre ili kod bolesnika s kroničnim hepatitisom C gdje se povrat virusne bolesti očekuje u gotovo 100% slučajeva (Bhat i Mukherjee, 2009). Transplantacija jetre izvrsna je metoda liječenja koja danas ostvaruje zavidne rezultate, međutim ona u većini slučajeva ipak nije metoda prvog izbora za većinu bolesti jetre. Prvenstveno se koristi kao opcija liječenja u slučaju razvitka komplikacija bolesti jetre te kada su sve druge metode liječenja iscrpljene. Razlog takvim, relativno suženim, indikacijama za transplantaciju jetre je prvenstveno ogroman nesrazmjer u potražnji i dostupnosti transplantata i što je transplantacija, kao cjelokupan postupak, i dalje izuzetno složen, invazivan i skup postupak obilježen potencijalno teškim komplikacijama, od kojih su neke i smrtonosne. To se prvenstveno odnosi na infekcije u ranom i kasnom postoperativnom tijeku, koje su glavni uzrok smrtnosti bolesnika s transplantiranom jetrom. Infekcije su posljedica korištenja invazivne kirurške tehnike te imunosupresivne i mijeloablativne terapije



tijekom i nakon zahvata što dovodi do izmjene imunološkog statusa bolesnika i posljedično tome velikog broja infektivnih komplikacija.

Transplantacija jetre provodi se u visoko specijaliziranim centrima (u RH u ustanovama na tercijarnoj i kvartarnoj razini zdravstvene zaštite), čije je iskustvo, zajedno s napretkom u posttransplantacijskom liječenju, naročito pojavom novih i boljih lijekova koji sprečavaju odbacivanje presađene jetre (imunosupresivni lijekovi), dovelo do znatnog poboljšanja rezultata transplantacije, tako da danas u Hrvatskoj prvu godinu nakon transplantacije preživi oko 85% transplantiranih bolesnika (B. Kocman et al. 2011).

## **2. INDIKACIJE ZA TRANSPLANTACIJU JETRE**

Različite bolesti oštećuju jetru i posljedično tome dovode do akutnog zatajenja jetre ili do razvoja ciroze. Upravo bolesnici s akutnim zatajenjem jetre, dekompenziranom cirozom i hepatocelularnim karcinomom predstavljaju kandidate za transplantaciju ako zadovoljavaju uvjete zadanih kriterija za transplantaciju. Prema smjernicama Američkog transplantacijskog društva (American Society of Transplantation) bolesti koje dovode do indikacije za transplantaciju jetre navedene su u tablici 2 (Steinman TI et al. 2001). Iako je terapijski postupak za sve navedene bolesti (u tablici 2) isti, transplantacija jetre, dijagnostički postupak, kriteriji, očekivanja i rezultati liječenja transplantacijom uvelike se razlikuju u ovisnosti o primarnoj bolesti. Indikacije za transplantaciju možemo podijeliti u dvije grupe. Prvu grupu bi činile bolesti koje dovode do akutnog zatajenja jetre te posljedično tome do naglog ispada jetrene funkcije i brzog razvoja hepatalne encefalopatije i kome. Najznačajniji predstavnici iz te grupe bolesti su fulminantni hepatitis B, toksičnost lijekova (npr. paracetamola), otrovanje gljivama (npr. zelena pupavka), akutni Budd-Chiariev sindrom, fulminantna Wilsonova bolest, trauma jetre, akutna masna jetra u trudnoći, Reyev sindrom, fulminantni hepatitis A, C i D, fulminantni autoimuni hepatitis te akutna kriptogena stanja. (tablica 1) (Eric T. Castaldo i Ravi S. Chari, 2006). Klinička slika kod svih bolesti iz ove grupe je slična. Jedan manji broj pacijenata s akutnim zatajenjem jetre može se spontano oporaviti i nije im potrebna transplantacija, dok kod drugih može doći do smrtnog ishoda već u roku od nekoliko dana. Tijek bolesti nije moguće prognozirati stoga bolesnike s akutnim zatajenjem jetre treba odmah uputiti u transplantacijski centar kako bi im se tamo pružila sva odgovarajuća terapija i poboljšali izgledi za preživljenje. U tim akutnim stanjima indikacije za transplantaciju temelje se na međunarodnim standardnim kriterijima

(npr. King's College ili Clichy kriterija). Na listi za transplantaciju jetre bolesnici s akutnim zatajenjem jetre imaju najviši prioritet i urgentni status.

**Tablica 1. Uzroci Akutnog zatajenja jetre.** (Eric Castaldo i Ravi Chari, 2006)

Lijekovima-inducirano	Virusima uzrokovano	ostali uzroci
Acetaminophen (APAP)	Hepatitis A, B, C, E	Acute fatty liver of pregnancy
Isoniazid	Cytomegalovirus	Lymphoma
Propylthiouracil	Epstein–Barr virus	Ischemic hepatitis
Phenytoin	Herpes simplex virus	Acute Budd-Chiari syndrome
Valproate		Acute Wilson disease
		Autoimmune disease
		Peripartum cardiomyopathy

Drugu skupinu bi činile bolesti koje su kroničnog tijeka bolesti i dovode do ciroze jetre. Sama prisutnost ciroze jetre ne zadovoljava kriterije za transplantaciju, već se transplantacija kao metoda liječenja može razmatrati kada funkcija jetre padne ispod razine djelovanja koja je potrebna za održanje života čovjeka. Kada se jave komplikacije koje su posljedica portalne hipertenzije ili nedostatne sintetske funkcije jetre, procjenjuje se potreba liječenja transplantacijom. Određene bolesti imaju specifične indikacije za transplantaciju. Tako perzistentan svrbež kod bolesnika s primarnom bilijarnom cirozom je indikacija za transplantaciju jer utječe na kvalitetu života. Zasebnu podskupinu unutar druge skupine također bi činio i hepatocelularni karcinom. Indikacije, odnosno kriteriji koje treba zadovoljiti pacijent s HCC propisani su u okviru Milanskih kriterija. (Moon D i Lee SG., 2009)

**Tablica 2. Indikacije za transplantaciju jetre.** (Modificirano prema American Society of Transplantation, 2001.)

<p><b>Bolesti jetrenog parenhima:</b></p> <p>virusne (hepatitis B, C, D)</p> <p>autoimune</p> <p>alkoholne</p> <p>kriptogene</p>	<p><b>Kolestatske bolesti jetre:</b></p> <p>primarna bilijarna ciroza</p> <p>sekundarna bilijarna ciroza</p> <p>primarni sklerozirajući kolangitis</p> <p>ekstrahepatalna atrezija žučnih vodova</p>
<p><b>Metaboličke bolesti jetre</b></p> <p>nedostatak alfa-1 antitripsina</p> <p>Wilson-ova bolest</p> <p>hemokromatoza</p> <p>galaktozemija</p> <p>primarna hiperoksalurija tip I</p> <p>obiteljska amiloidoza</p> <p>Crigler Najjar-ov sindrom tip I</p> <p>sindrom kratkog crijeva</p> <p>bolest nakupljanja glikogena</p>	<p>Graft versus Host Disease (GvHD)</p> <p>kronično odbacivanje jetre</p> <p>medikamentozna - toksična kolestaza</p> <p>Caroli-ev sindrom</p> <p>progresivna obiteljska intrahepatalna kolestaza</p> <p>Alagille-ov sindrom</p> <p>kongenitalne fibroze</p> <p>kolestatski oblik sarkoidoze</p>
<p><b>Vaskularne bolesti jetre</b></p> <p>fulminantni virusni hepatitis A, B, C, D, E</p> <p>intoksikacije - zelena pupavka, paracetamol, halotan</p> <p>akutna masna jetra u trudnoći</p> <p>HELLP sindrom</p> <p>Budd Chiari-ev sindrom</p> <p>primarna afunkcija presatka</p>	<p><b>Maligne bolesti (unutar definiranih kriterija)</b></p> <p>hepatocelularni karcinom</p> <p>neuroendokrini tumori</p> <p>hepatoblastom</p> <p>kolangiocelularni karcinom</p> <p><b>Druge indikacije:</b></p> <p>ciste jetre</p> <p>trauma jetre</p>

### **3. KONTRAINDIKACIJE ZA TRANSPLANTACIJU JETRE**

Kontraindikacije za transplantaciju jetre u prvom redu odnose se na sve kontraindikacije koje predstavljaju prevelik rizik za operativni zahvat. To se prvenstveno odnosi na teške kardiopulmunalne bolesti, teško opće stanje i teška infektivna stanja (sepsa). Svi pacijenti kojima je dokazana maligna bolest izvan jetre također nisu kandidati za transplantaciju osim u slučaju da je maligna bolest liječena, i potvrđeno je odsustvo bolesti kroz minimalno 5 godina. Aktivni ovisnici o alkoholu ili drogama moraju poštovati minimalni period apstinencije uz kontrolu. (Moon D i Lee SG., 2009)

### **4. TRANSPLANTACIJSKA LISTA**

Nesrazmjer između potreba i dostupnosti za organima doveo je do formiranja transplantacijskih lista. Te liste za dodjelu organa temelje se na prognostičkom modelu za procjenu težine bolesti i preživljenja: Model of End-Stage Liver Disease (MELD). MELD je jednadžba, napravljena 2002. godine, u kojoj se kombinacijom tri laboratorijska parametra bolesnika: bilirubina, kreatinina i internacionalnog normaliziranog omjera za protrombinsko vrijeme (INR - PV) formira redosljed kandidata na listi, procjenjujući mogućnost njihovog tromjesečnog preživljenja (Ahmad J. et al. 2007). Viši MELD povezan je s kraćim preživljenjem (tablica 3). Specifične indikacije za transplantaciju jetre poput npr. hepatocelularnog karcinoma (unutar definiranih kriterija) imaju mogućnost dodatnih bodova, budući da se MELD-om ne može adekvatno prikazati preživljenje u takvih bolesnika.

Prilikom transplantacije jetre uzima se u obzir kompatibilnost krvnih grupa donora i primatelja, iako one u iznimnim slučajevima mogu biti inkompatibilne, dok se tkivna podudarnost donora i primatelja prilikom transplantacije jetre ne razmatra. Bolesnika se preporuča uputiti na evaluaciju za transplantaciju kada razvije MELD 10 ili pojavom neke od komplikacija portalne hipertenzije. (Moon D i Lee SG., 2009)

**Tablica 3. MELD tablica.** Prema: Kamath PS, 2001

<b>Tablica 3. MELD score</b>	
<b>MELD score</b>	<b>Tromjesečni mortalitet pacijenata</b>
≤9	4%
10-19	27%
20-29	76%
30-39	83%
≥40	100%

MELD score =  $9.57 \times \log_e (\text{Creatinine mg/dl}) + 3.78 \times \log_e (\text{Bilirubin mg/dl}) + 11.20 \times \log_e (\text{INR}) + 6.43$

## **5. KOMPLICIRANOST ZAHVATA DOPRINOSI INFEKCIJAMA**

Sama tehnička izvedba transplantacije jetre jedan je od najsloženijih kirurških zahvata u transplantacijskoj medicini (Kamath PS et al. 2001). U toj grani kirurgije jedino multiorganske transplantacije bile bi kompleksnijeg postupka (Schmidt J et al. 2008). Složenost proizlazi iz delikatnosti i kompleksne dostupnosti struktura koje je potrebno rekonstruirati tijekom transplantacije, nužnosti klemanja velikih vaskularnih struktura s posljedičnim utjecajem na hemodinamiku kao i znatnim krvarenjima koja najčešće prate operaciju (uzrok je u kirurškom krvarenju i krvarenju zbog koagulopatije koja je posljedica bolesti jetre). (Sakai T et al. 2008)

Razlikujemo heterotropnu transplantaciju - u kojoj se bolesna jetra ostavlja u bolesniku, a implantira se dio jetre uz postojeću jetru. Ovakva transplantacija se izvodi vrlo rijetko. Drugi oblik operacije je ortotopna transplantacija jetre (OLT) u kojoj se najprije izvadi bolesna jetra, a potom se implantira nova jetra na mjesto izvađene. Pošto u ortotopnoj transplantaciji najprije moramo izvaditi bolesnu jetru nužno je klemati strukture koje povezuju jetru s tijelom, a to su hepatične, donja šuplja vena te strukture hepatoduodenalnog ligamenta - hepatična arterija, portalna vena i glavni žučni vod. Zbog zatvaranja tako važnih cirkulacijskih struktura dolazi do smanjenja venskog priljeva srcu i s time povezanih cirkulacijskih nestabilnosti. To po život opasno stanje možemo izbjeći postavljanjem venovenske prenosnice (bypass) kojom se krv iz portalne vene i donje šuplje vene s pomoću crpke vodi u sustav gornje šuplje vene. Najčešće to nije nužno jer zbog portalne hipertenzije u većini slučajeva postoje venske kolaterale te se uz odgovarajuću medikamentnu potporu i brz kirurški rad zahvat može sigurno izvesti. (Chan C et al. 2005)

Prilikom implantacije jetre prvo se šiva anastomoza donje šuplje vene s oralnim krajem transplantata. Potom se radi anastomoza portalne vene terminoterminalnom anastomozom. (Sakai T et al. 2010)

Po završetku anastomoza donje šuplje vene i portalne vene, jetra se uključi u cirkulaciju – reperfundira te se nastavi operacija s preostalim rekonstrukcijama. Arterijska anastomoza je najčešće najdelikatnija anastomoza. Ponekad je promjer arterije svega 2-3 milimetra. Najčešći način je terminoterminalna anastomoza zajedničke jetrene arterije primatelja i transplantata, ali se zbog različitih, najčešće anatomskih razloga rade anastomoze i drugim pristupom pa tako i anastomoze preko ekstenzije na aortu. Za ekstenziju se u pravilu iskorištavaju ilijakalne arterije donora. (Rela M et al. 1995) Bilijarna se rekonstrukcija zajedničkoga hepatičnog kanala i žučnoga voda (ductus choledochus) primatelja i transplantata najčešće radi terminoterminalno, rjeđe anastomozom transplantatova zajedničkoga hepatičnog kanala i vijuge jejunuma izolirane prema Rouxu. (Chan C et al. 2005 i Schmidt J et al. 2008)

Hospitalizacija bolesnika nakon transplantacije najčešće traje između 2-3 tjedna. Produljenje boravka najčešće uzrokuju komplikacije operacije. Najučestalije komplikacije su infekcije, koje nastaju kao posljedica izuzetno invazivnih i kompliciranih kirurških postupaka. Količina izgubljene krvi te količina transfudirnih krvnih derivata itekako utječu na postoperativne infekcije. Od kirurških komplikacija susrećemo poslijeoperacijska krvarenja, vaskularne stenoze i tromboze, bilijarne stenoze, popuštanje anastomoza, nekroza bilijarne anastomoze, koje se također mogu još dodatno komplicirati nastankom infekcija u nekrotičnim strukturama. (B. Kocman et al. 2011)



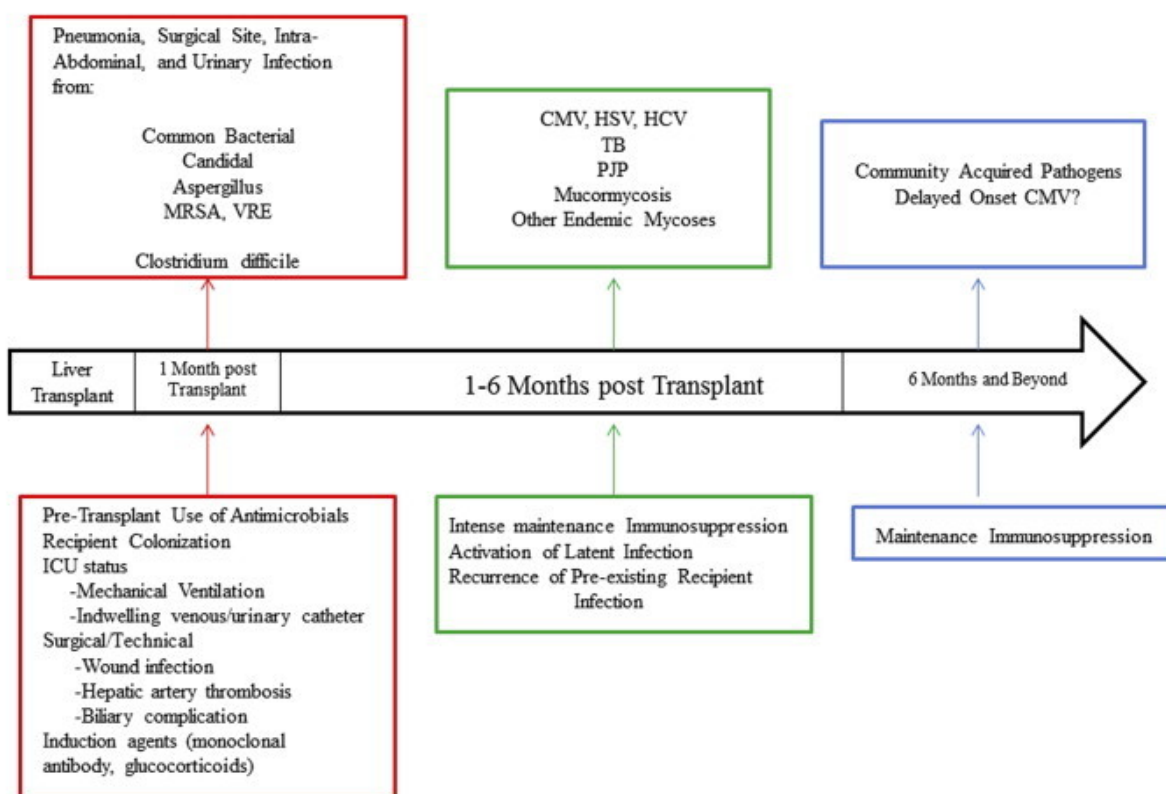
## **6. KOMPLIKACIJE TRANSPLANTACIJE JETRE**

Transplantacija jetre spada u operacije izrazito visokog rizika za razvoj raznih komplikacija. Zbog primjene mijeloablativne kemoterapije i imunosupresije tijekom i nakon tih zahvata te zbog promijenjenog imunološkog statusa bolesnici su podložni velikom broju infektivnih komplikacija (Wingrad JR et al. 2010). Upravo infekcije čine najveći udio u poslijeoperacijskim komplikacijama. Neki autori navode da nema transplantacije bez poslijeoperacijske infekcije. Infekcije prema uzročnicima su bakterijske, virusne i gljivične, a prema sijelu spektar infekcija je vrlo širok - najčešće su respiracijske, infekcije rane i abdominalne infekcije. Prema intenzitetu vidljivi su svi oblici infekcija sve do septičkoga šoka. Sepsa je najčešći razlog smrti transplantiranih bolesnika. Razvojem novih lijekova napravljen je veliki iskorak u prevenciji i liječenju tih komplikacija. Međutim, izrazito veliko i neracionalno korištenje antimikrobnih lijekova u prevenciji i liječenju bolesti dovelo je do promjene patogene flore uzročnika te do razvoja njihove rezistencije na sve veći broj antibiotika. (Ortega M et al. 2005) Posljedično tome trebalo bi povećati kontrolu nad korištenjem antimikrobnih lijekova te uvesti kontinuirani nadzor epidemiologa u transplantacijskom postupku. Kontinuirani nadzor omogućuje prepoznavanje očekivanog vremena nastupa infekcija te daje mogućnost pravodobnog reagiranja i sprječavanja težih komplikacija. Zbog toga je izuzetno bitno poznavanje epidemiologije i osjetljivosti uzročnika, jer je to glavni preduvjet za određivanje najprikladnije empirijske terapije. (Zinaida Perić et al. 2012)

Ovisno o vremenu nastupa nakon transplantacije razlikujemo infekcije koje nastaju u ranom i kasnom postoperativnom periodu. Osim u vremenu nastanka te dvije skupine razlikuju se i po uzročnicima i drugim karakteristikama.

## 6.1. RANE POSTTRANSPLANTACIJSKE INFEKCIJE

Rane infekcije nakon ortotropnih transplantacija jetre (OLT) su glavni uzrok smrtnosti u postoperativnom periodu. Prema novim istraživanjima procjenjuje se da će nakon OLT doći do postoperativne infekcije u preko 80% primatelja organa. Struktura uzročnika koji uzrokuju infekcije se također mijenja s vremenom od operacije (slika 1).



**Slika 1. Uzroci infekcija prema vremenu nakon ortotopične transplantacije jetre (OLT).** (Prema: M. Pedersen i A. Seetharam 2014)

U ranom periodu bakterijske infekcije čine većinu infekcija (preko 70%), dok su virusne infekcije većinski uzročnici u kasnom postoperacijskom periodu (Vera A et al. 2011).

Čimbenici koji su izravno povezani s nastankom infekcija u ranom posttransplantacijskom periodu prvenstveno se odnose na kirurški postupak. Oni obuhvaćaju postupak eksplantacije organa, obilježja donora, prijenosa i čuvanja organa do trenutka transplantacije te postupke sterilizacije i pravila asepse u samoj transplantacijskoj operaciji. Osim kirurškog postupka razvoj infekcije može biti posljedica ozljede grafta ( npr. ishemijsko-reperfuzijska ozljeda) ili problema s protokom krvi kroz graft zbog stenoze neke od anastomoza. Stanje u kojem nova jetra ne obavlja svoju osnovnu funkciju ili je obavlja loše pridonosi razvoju infekcije. Također, količina transfudiranih krvnih pripravaka intraoperativno izravno je povezana s rizikom od infekcije odmah nakon OLT. (Benson A.B. et al 2011)

Problemi za bolesnika mogu nastati i razvojem bakterijskog kolangitisa. Najčešći uzrok bakterijskog kolangitisa je tromboza jetrene arterije (HAT), jer dovodi do ozljede žučovoda. HAT osim što uzrokuje ozljede žučovoda može uzrokovati i nekrozu jetre, apscese i perihepatičke i abdominalne izljeve koji onda čine pogodnu podlogu za razvoj infekcija. (Leithead J.A. et al. 2012)

Studije koje su istraživale rane posttransplantacijske infekcije potvrdile su da su statistički značajni faktori rizika za infekciju unutar prvih 30 dana: graft s pokojnika, Model End-Stage Liver Disease (MELD) > 20, razina albumina < 2,8 g/dl, intraoperativna transfuzija eritrocita > 6 U, intraoperativno svježe smrznute plazme > 12U, bilioenteričke anastomoze, boravak u jedinicama intenzivnog liječenja nakon transplantacije > 6 dana i postoperativna duljina boravka > 21 dana. Značajni faktori rizika za infekciju unutar prvih 90 dana su uključivali: MELD> 20, reoperacija, boravak u jedinici intenzivnog liječenja > 6 dana i postoperativna duljina boravka> 21 dan. (Avakan-Oguz V. et al. 2013)

Studije o etiološkim agensima pokazale su da je u ranom periodu nakon operacije najviše izoliranih uzoraka pripadalo skupini gram-negativnih štapića (oko 50%), zatim su slijedili uzorci gram-pozitivnih koka (oko 40%), a ostatak su bili izolati koji su pripadali u skupinu Candida. (Sganga G. et al. 2013). Epidemiološka slika uzročnika nije uvijek bila takva već je mijenjana tijekom povijesti. U počecima transplantacije jetre gram-negativni štapići su, kao i danas, bili uzrokom većine infekcija. Iz tih razloga je početkom 1990-tih godina uvedena parcijalna intestinalna dekontaminacija što je dovelo do smanjenja infekcija koje su bile uzrokovane gram-negativnim štapićima. Ti postupci rezultirali su prevagom gram-pozitivne flore. Međutim, nedavna istraživanja ukazuju na promjene u epidemiologiji ozbiljnih infekcija i ponovnu pojavu gram-negativnih mikroorganizama kao vodećih uzročnika teških infekcija (Singh N. et al. 2014).

Jedan od razloga za tu promjenu može biti sve veća rezistencija na antibiotike koja u zadnjem desetljeću dolazi do izražaja upravo kod gram-negativnih bakterija. Iz tog razloga danas najviše novih radova o infekcija u bolesnika s transplantacijom jetre govore upravo o toj skupini multiplerezistentnih bakterija među kojima se posebno sve više ističu bakterije iz skupine gram-negativne flore.

## 6.2. KASNE POSTTRANSPLANTACIJSKE INFEKCIJE

Za razliku od radnog postoperativnog perioda u kojemu se bakterijske infekcije dominantne tijekom slijedećeg postoperativnog perioda, koji se sastoji od drugog do šestog mjeseca nakon LT, prevladavaju virusne infekcije. Najzastupljeniji predstavnici virusnih infekcija su Citomegalovirus (CMV), Epstein-Barr, Herpes Simplex virus (HSV), Varicella-Zoster virus, Humani herpes virus-6, hepatitis B i hepatitis C i drugi.

CMV se često povezuje sa smrću nakon transplantacije jetre te je za razvoj CMV infekcije izuzetno bitan serološki status donora i primatelja prije transplantacije. CMV infekcija predstavlja faktor rizika za invazivne gljivične i bakterijske infekcije i može ubrzati razvoj hepatitisa C i aktivaciju drugih virusa (npr. humanog herpes virusa-6, Epstein-Barr virusa). Bitno je još znati da profilaksa ne sprječava razvoj primarne CMV infekcije, već samo odgađa njen početak. Herpes simplex virus (HSV 1 i 2) te virus Varicella Zoster relativno rijetko se pojave nakon transplantacija jetre. HSV infekcija obično manifestira s oralnim ili genitalnim mukozitisa. Za Varicella cjepivo bitno je znati da je to atenuirani živi virus, tako da se može primijeniti kod kandidata za transplantaciju, ali ne nakon transplantacije. Humani herpes virus-6 (HHV-6) je još jedan član obitelji Herpes virusa kao CMV i vjeruje se da ima imunomodulacijskih svojstava i sinergijske učinke s drugim virusima. Antivirusna sredstva protiv CMV su djelotvorna i protiv HHV-6, a uključuju ganciklovir, foskarnet, cidofovir. (Lautenschlager I. i Razonable R.R. 2012)

Iako su virusne infekcije učestalije u kasnom postoperativnom periodu, to ne isključuje mogućnost da se dogode bakterijske oportunističke infekcije, ovisno o pacijentovim čimbenicima rizika i intenzitetu imunosupresije, kao što su Listerija

monocytogenes, Za očekivati je također i pojavu reaktivacije latentnih infekcija, uključujući one izazvane vrstama mikobakterija ili gljivama i protozoima. Bakterijske infekcije koje se javljaju više od 6 mjeseci nakon LT odnose se prvenstveno na izloženost uzročnicima u okolišu, kasnim komplikacijama od strane bilijarnog trakta, lošom funkcijom presatka ili su kombinirane s infekcijama virusnog hepatitisa. (Cervera C. et al. 2011)

Tubekuloza je jedna od oportunističkih bakterijskih infekcija kojoj se učestalost jako razlikuje ovisno o zemljopisnom položaju (u rasponu od manje od 5% u SAD i Europi, dok u područjima s endemskom tuberkulozom i više od 15%). Infekcija u transplantiranih nastaje najčešće reaktivacijom latentne infekcije. Većina bolesnika ima plućni oblik. Ostale (netuberkulozne) bakterijske infekcije su vrlo rijetke, međutim zabilježeni su slučajevi infekcija s *Mycobacterium avium intracellulare*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium mucogenicum*, *Mycobacterium triplex*, *Mycobacterium xenopi*. (Mark Pedersen i Anil Seetharam, 2014)

## **7. MULTILOREZISTENTNE BAKTERIJE**

Tijekom posljednjeg desetljeća razni multilorezistentni (MDR) uzročnici su se pojavili kao relevantni uzročnici infekcija u transplantiranih bolesnika. Iako je ta činjenica, pojave MDR patogena, vidljiva u svim zdravstvenim ustanovama diljem svijeta, nekoliko čimbenika, koji se pogotovo odnose na bolesnike s transplantiranom jetrom, svrstava ih u izrazito rizičnu skupinu. Kompleksnosti samog kirurškog postupka, komunikacija s probavnim sustavom i imunosupresija dovode do češćeg korištenja empirijske antimikrobne terapije širokog spektra djelovanja, što dodatno pridonosi stvaranju rezistencije na lijekove. Ovaj začarani krug teško je izbjeći i dovodi do povećanja složenosti liječenja i sužava terapijske mogućnosti. (Guilherme Santoro-Lopes i Erika Ferraz de Gouvêa, 2014)

Nadalje, posebnu opasnost predstavljaju MDR patogeni kojima se zaraze pacijenti u jedinicama intenzivnog liječenja. Što na poslijetku dovodi do toga da početno empirijsko liječenje često povezujemo s neuspjehom te takav početni neuspjeh može doprinijeti smrtnom ishodu kod bolesnika s transplantiranom jetrom. (Singh N. et al. 2000)

Infekcije uzrokovane MDR patogenima nisu najučestalije infekcije u transplantiranih bolesnika, međutim one su izuzetno važne zbog svojih pogubnih posljedica te ih to na listi prioriteta stavlja ispred ostalih infekcija. Stoga nam je izuzetno važno poznavati epidemiološku sliku MDR uzročnika te njihovu osjetljivost odnosno rezistenciju na antibiotike.

## 7.1. GLAVNI UZROČNICI MDR INFEKCIJA NAKON TRANSPLANTACIJE JETRE

### 7.1.1. Meticilin rezistentni Staphylococcus aureus (MRSA)

Brojne studije iz raznih centara pokazale su visoku prevalenciju rezistencije na meticilin u *S. aureus* izoliranog kod bolesnika s transplantiranom jetrom. Najčešći izvori zaraze su intravaskularni kateteri, kirurške rane i pluća. Većina MRSA infekcija dijagnosticirana je u roku od 30 dana nakon transplantacije. (Singh N et al. 2000)

Vankomicin je primarni tretman za teške MRSA infekcije. Teikoplanin je drugi glikopeptidni antibiotik koji ima sličan spektar djelovanja. Daptomicin je baktericidni lijek koji je odobren za liječenje MRSA bakterijemija, desnostranih endokarditisa i kompliciranih infekcija kože i mekih tkiva, iako se ne preporuča za liječenje upale pluća jer ga inaktivira surfaktant. Linezolid, sintetski oxazolidinone koji ima bakteriostatsko djelovanje protiv *S. aureus*, također se preporuča za infekcije kože i mekih tkiva i upalu pluća uzrokovanih MRSA. Rezultati kliničkih ispitivanja pokazuju da linezolidi mogu imati veću učinkovitost nego vankomicin za liječenje MRSA pluća (Liu C et al. 2011)

### 7.1.2. Vankomicin rezistentni enterokoki

Incidencija enterokoka otpornih na vankomicin (VRE) značajno varira među centrima za transplantaciju u rasponu od 0% do 18%. Većina infekcija javljaju u roku od dva mjeseca od transplantacije jetre. Dominantna mjesta izolacije VRE su krv, peritonealna tekućina, žuči i mokraća. Slično kao za MRSA, bolesnici kolonizirani s VRE su izloženi visokim rizikom za infekciju. (McNeil Sa et al. 2006)

Postoje ograničene mogućnosti liječenja za VRE infekcije. Visoke doze ampicilina treba koristiti u slučajevima kada je in vitro dokazana osjetljivost. Iako je



osjetljivost na ampicilin neuobičajena za *Enterococcus faecium* često je nađena kod vankomicin rezistentnih sojeva *E. faecium*. Linezolid koji ima bakteriostatsko djelovanje na *E. faecalis* i *E. faecium* može se koristiti za liječenje infekcija uzrokovanih vankomicin otpornih sojeva obje vrste. Međutim, otpornost na linezolid opisana je u 20% slučajeva. Za liječenje se mogu koristiti još i daptomicin, quinupristin-dalfopristin i tigecycline, iako za njih još treba utvrditi uvjete i učinkovitost. (Pogue JM et al. 2007 i Twilla JD et al. 2012)

### 7.1.3. Enterobakterije koje proizvode beta-laktamazu proširenog spektra

Nekoliko studija pokazalo je visoku učestalost infekcija s bakterijama koje proizvode beta-laktamazu proširenog spektra u bolesnika s transplantiranom jetrom (oko 7%). U tim slučajevima najčešće ESBL bakterije bile su vrste *Klebsiella pneumoniae* i *Escherichia coli*. Također je dokazana i povezanost između povećane smrtnosti u ranom postoperativnom periodu s infekcijama uzrokovanim ovim bakterijama. Neke studije govore da čak 40% smrti od infekcija u 30 dana nakon transplantacije je uzrokovano ESBL bakterijama.

Karbapenemi su najpouzdanija vrsta lijekova za liječenje infekcija uzrokovanih ESBL. Imipenem i meropenem su najčešće klinički korišteni lijekovi iz ove skupine. Cefepim i piperacilin-tazobactam su povezani s većom vjerojatnosti za klinički neuspjeh čak i kad im je dokazana in vitro osjetljivosti. Dakle, ove lijekove treba uzeti u obzir samo kao alternativni tretman za pacijente koji nisu ozbiljno bolesni i kada je primarno mjesto infekcije u mokraćnom sustavu. (Guilherme Santoro-Lopes i Erika Ferraz de Gouvêa, 2014)

#### 7.1.4. MDR Pseudomonas aeruginosa

MDR P. aeruginosa je izoliran u do 9% uzoraka iz krvi u bolesnika s infekcijom nakon transplantacije jetre. Studije o specifičnim čimbenicima rizika za infekcije s MDR P. aeruginosa među primateljima transplantata jetre nisu dostupne.

Optimalno liječenje za MDR P. aeruginosa još nije uspostavljeno. U nedavnom preglednom radu koji se bavi ovim pitanjem, istaknuto je da većina stručnjaka preporuča upotrebu kombinacije dva ili tri lijeka iz različitih skupina. Antimikrobne skupine lijekova koji se obično u kombiniraju u tim protokolima uključuju beta-laktame, aminoglikozide, polimiksine i kinolone. (van Duin D i van Delden C. 2013)

#### 7.1.5. Enterobakterije koje proizvode karbapenemazu (CRE)

U navedenim studijama o transplantaciji jetre, stopa preživljavanja ispitanika s CRE infekcijom je oko 30% u odnosu na stopu preživljavanja od 85% u onih bez. Uzrok tako visoke smrtnosti u bolesnika s tim infekcijama je u vrlo ograničenim terapijskim mogućnostima. Većina CRE izolata je in vitro osjetljiva na polimiksine, tigecycline i fosfomicin, a značajan udio zadrži osjetljivost i na aminoglikozide. Podatci iz nekih studija govore u prilog korištenja kombinirane terapije. Aminoglikozidi kao monoterapija učinkoviti su u liječenju infekcija mokraćnog sustava. S obzirom na ograničene terapijske mogućnosti u liječenju CRE infekcija izuzetnu važnost treba posvetiti prevenciji infekcija, odnosno kontroli izvora bolesti, uklanjanju intravaskularnih katetera i drenaži apscesa. (van Duin D i van Delden C. 2013)

#### 7.1.6. Acinetobakter baumannii rezistentan na karbapeneme

Infekcija uzrokovana acinetobakterom baumannii rezistentnim na karbopeneme (CR-Ab) je također povezana s vrlo visokom stopom smrtnosti u transplantiranih bolesnika. Za njega je karakteristično i ponavljanje infekcija unatoč terapiji s lijekovima s in vitro dokazanom djelotvornosti. Većina izolata su osjetljivi samo na polimiksine i, s varijabilnom frekvencijom, na antibiotike iz skupine aminoglikozida ili tigeciklina. Kao što je vidljivo iz raznih studija optimalna terapija za liječenje infekcija CR-Ab još nije usuglašena, jer postoje studije s raznim lijekovima s vrlo različitim rezultatima. (Satlin MJ et al. 2011)

## **8. PREVENCIJA INFEKCIJA**

Prevenција infekcija najbolji je način "liječenja" transplantiranih bolesnika od infekcija. Iako u transplantacijskom postupku svakom bolesniku treba pristupiti individualno te prema lokalnoj epidemiološkoj statistici usmjeriti specifične preventivne mjere, opće preventivne mjere sprečavanja infekcija uvijek vrijede. Iz tog razloga izuzetno je važno kontinuirano obrazovanje o provođenju osnovnih higijenskih navika. Prijenos rukama je najčešći način prijenosa patogenih mikroorganizama u zdravstvenim ustanovama. Pravilna higijena ruku je značajan i važan postupak u sprječavanju nastanka i širenja bolničkih infekcija. Medicinska oprema, ventilacija, prostor, površine za njegu bolesnika treba adekvatno čistiti i dezinficirati. Rano otkrivanje i izolacija osoba oboljelih od infekcija izuzetno je važno, a pogotovo za imunokompromitirane bolesnike kakve nalazimo nakon transplantacije.

Osim općih mjera prevencije treba provoditi i specifičnu profilaksu nakon transplantacije. Ona ovisi o lokalnoj flori uzročnika, odnosno o osjetljivosti i rezistenciji pojedinih uzročnika na određenom području. U našem najvećem transplantacijskom centru za transplantaciju jetre (KB Merkur) standardna perioperacijska antibiotska profilaksa uključuje parenteralnim piperacilin-tazobaktamom 5 dana te intestinalna dekontaminacija peroralnim gentamicinom i flukonazolom na dan transplantacije te sljedeća tri dana. Trimetoprim sulfametoksazol tri puta tjedno primijenjen je prvih 6 mjeseci nakon transplantacije za profilaksu *Pneumocystis jiroveci*, a valganciklovir u prva tri mjeseca za profilaksu citomegalovirusne infekcije. (Z. Perić et al. 2012.)

## **9. ZAHVALE**

Zahvaljujem svojoj mentorici, doc.dr.sc. Tajani Filipec-Kanižaj, koja mi je omogućila pisanje diplomskog rada u klinici za koju me vežu najljepše uspomene sa studija. Isto tako bih se zahvalio svojoj obitelji, koja mi je oduvijek podrška i bez kojih bi ovaj studij bio puno teži.

## **10. LITERATURA**

1. Ahmad J, Bryce CL, Cacciarelli T, Roberts MS (2007) Differences in access to liver transplantation: disease severity, waiting time, and transplantation center volume. *Ann Intern Med.* 146(10):707.
2. Avkan-Oguz V., Ozkardesler S., Unek T. (2013) Risk factors for early bacterial infections in liver transplantation. *Transplant Proc.* 45:993–997.
3. Benson A.B., Burton J.R., Jr., Austin G.L.(2011) Differential effects of plasma and red blood cell transfusions on acute lung injury and infection risk following liver transplantation. *Liver Transpl.* 17:149–158.
4. Bhat I i Mukherjee S (2009) Hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Panminerva Med.* 51(4):235-47.
5. Branislav Kocman, Damir Jemendžić, Stipislav Jadrijević, Tajana Filipec-Kanižaj, Danko Mikulić, Mirko Poljak (2011) Kirurški aspekti transplantacije jetre. *Medix* 17:172-175
6. Candell FJ, Grima E, Matesanz M i sur. (2005) Bacteremia and septic shock after solid-organ transplantation. *Transplant Proc* 37: 4097-9.
7. Cervera C, Fernández-Ruiz M, Valledor A, Linares L, Antón A, Ángeles Marcos M, Sanclemente G, Hoyo I, Cofán F, Ricart MJ, et al. (2011) Epidemiology and risk factors for late infection in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 13:598–607.
8. Chan C, Plata-Muñoz JJ, Franssen B. (2005) Surgical techniques in liver transplantation. *Rev Invest Clin* 57(2):262-72.

9. Eric T. Castaldo and Ravi S. Chari (2006) Liver transplantation for acute hepatic failure. *HPB (Oxford)*. 8(1): 29–34.
10. Guilherme Santoro-Lopes and Erika Ferraz de Gouvêa (2014) Multidrug-resistant bacterial infections after liver transplantation: An ever-growing challenge. *World J Gastroenterol*. 20(20): 6201–6210.
11. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. (2001) A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 33:464-470.
12. Lautenschlager I., Razonable R.R. (2012) Human herpesvirus-6 infections in kidney, liver, lung, and heart transplantation: review. *Transpl Int*. 25(5):493–502
13. Leithead J.A., Smith M.R., Materacki L.B. (2012) Intercurrent infection predicts mortality in patients with late hepatic artery thrombosis listed for liver retransplantation. *Liver Transpl*. 18:1353–1360.
14. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, Kaplan SL, Karchmer AW, Levine DP, Murray BE, et al. (2011) Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis*. 52:18–55.
15. Mark Pedersen and Anil Seetharam (2014) Infections After Orthotopic Liver Transplantation. *J Clin Exp Hepatol*. 4(4): 347–360.
16. McNeil SA, Malani PN, Chenoweth CE, Fontana RJ, Magee JC, Punch JD, Mackin ML, Kauffman CA. (2006) Vancomycin-resistant enterococcal colonization and infection in liver transplant candidates and recipients: a prospective surveillance study. *Clin Infect Dis*. 42:195–203.

17. Moon Liver transplantation. *Gut Liver*. 3(3):145-65.
18. Ortega M, Rovira M, Almela M i sur. (2005) Bacterial and fungal bloodstream isolates from 796 hematopoietic stem cell transplant recipients between 1991 and 2000. *Ann Hematol* 84: 40-6.
19. Pogue JM, Paterson DL, Pasculle AW, Potoski BA. (2007) Determination of risk factors associated with isolation of linezolid-resistant strains of vancomycin-resistant *Enterococcus*. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 28:1382–1388.
20. Quiroga S, Sebastià MC, Margarit C, Castells L, Boyé R, Alvarez-Castells A. (2001) Complications of orthotopic liver transplantation: spectrum of findings with helical CT. *Radiographics* 21(5):1085-102.
21. Rela M, Heaton ND, Muiesan P, Tan KC. (1995) A technique for hepatic artery anastomosis during orthotopic liver transplantation. *Transpl Int* 8(3):244-5.
22. Sakai T, Matsusaki T, Marsh JW, Hilmi IA, Planinsic RM. (2010) Comparison of surgical methods in liver transplantation: retrohepatic caval resection with venovenous bypass (VVB) versus piggyback (PB) with VVB versus PB without VVB. *Transpl Int* 23(12):1247- 58
23. Satlin MJ, Kubin CJ, Blumenthal JS, Cohen AB, Furuya EY, Wilson SJ, Jenkins SG, Calfee DP. (2011) Comparative effectiveness of aminoglycosides, polymyxin B, and tigecycline for clearance of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* from urine. *Antimicrob Agents Chemother*. 55:5893–5899.
24. Schmidt J, Müller SA, Mehrabi A, Schemmer P, Büchler MW. (2008) Orthotopic liver transplantation. Techniques and results]. *Chirurg* 79(2):112-20.



25. Sganga G., Bianco G., Fiori B.(2013) Surveillance of bacterial and fungal infections in the postoperative period following liver transplantation: a series from 2005–2011. *Transplant Proc.* 45(7):2718–2721.
26. Shi SH, Kong HS, Xu J, Zhang WJ, Jia CK, Wang WL, Shen Y, Zhang M, Zheng SS (2009) Multidrug resistant gram-negative bacilli as predominant bacteremic pathogens in liver transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 11(5):405-12.
27. Singh N, Paterson DL, Chang FY, Gayowski T, Squier C, Wagener MM, Marino IR. (2000) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the other emerging resistant gram-positive coccus among liver transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 30:322–327.
28. Singh N, Wagener MM, Obman A, Cacciarelli TV, de Vera ME, Gayowski T. (2004) Bacteremias in liver transplant recipients: Shift toward Gram-negative bacteria as predominant pathogens. *Liver Transpl* 10: 844-9
29. Steinman TI, Becker BN, Frost AE, Olthoff KM, Smart FW, Suki WN, Wilkinson AH, Clinical Practice Committee, American Society of Transplantation.(2001) Guidelines for the referral and management of patients eligible for solid organ transplantation. *Transplantation.* 71(9):1189.
30. Twilla JD, Finch CK, Usery JB, Gelfand MS, Hudson JQ, Broyles JE. (2012) Vancomycin-resistant *Enterococcus* bacteremia: an evaluation of treatment with linezolid or daptomycin. *J Hosp Med.* 7:243–248.
31. van Duijn D, van Delden C. (2013) Multidrug-resistant gram-negative bacteria infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 4:31–41.

32. Vera A., Contreras F., Guevara F. (2011) Incidence and risk factors for infections after liver transplant: single-center experience at the University Hospital Fundacion Santa Fe de Bogota, Colombia. *Transpl Infect Dis.* 13:608–615.
33. Wingard JR, Hsu J, Hiemenz JW. (2010) Hematopoietic stem cell transplantation: an overview of infection risks and epidemiology. *Infect Dis Clin North Am* 24: 257-72.
34. Zinaida Perić, Arjana Tambić-Andrašević, Ana Mrzljak, Iva Košuta, Višnja Kovačević, Denis Guštin i Radovan Vrhovac (2012) Infekcije krvotoka u bolesnika nakon transplantacije jetre i krvotvornih matičnih stanica. *Acta Med Croatica*, 66

## **11. ŽIVOTOPIS**

### OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Ivan Brižić

Datum i mjesto rođenja: 19.08.1990.

Adresa: Trg Ante Starčevića 10, 34330 Trenkovo

E- mail: [2360999@gmail.com](mailto:2360999@gmail.com)

Rođen sam 19. kolovoza 1990. u Požegi. Osnovnu školu sam pohađao u Trenkovu u kojem i stanujem. Prirodoslovno-matematičku gimnaziju sam završio u Gimnaziji Požega. Tijekom školovanja učio sam njemački (9 godina) i engleski (4 godine). Akademske godine 2011/2012, na trećoj godini studija dobio sam Dekanovu nagradu. 2014 godine sudjelovao sam na međunarodnom projektu "Youth in Action - Healthy life style" na Azornim otocima. Oduvijek se aktivno bavim sportom, u OS sam igrao nogomet za mjesni klub i sudjelovao na regionalnim natjecanjima iz atletike, nakon toga bavio sam se jahanjem konja. Rekreativno se bavim skijanjem 15 godina.