

Transplantacija bubrega i COVID-19

Stanković, Lara

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:256602>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-26**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Lara Stanković

TRANSPLANTACIJA BUBREGA I COVID-19

Diplomski rad

Rijeka, 2021.

Mentor rada: prof.dr.sc. Dean Markić, dr.med

Diplomski rad ocjenjen je dana _____ u/na _____ , pred povjerenstvom u sastavu:

1. Prof.dr.sc. Romano Oguić, dr.med
2. Prof.dr.sc. Josip Španjol, dr.med
3. Doc.dr.sc. Stanislav Sotošek, dr.med

Rad sadrži 59 stranica, 8 slika, 0 tablica, 43 literaturnih navoda.

Zahvala

Zahvaljujem mentoru prof.dr.sc. Deanu Markiću na stručnoj pomoći i danim savjetima tokom pisanja ovog diplomskog rada.

Najveća zahvala mojoj obitelji i svim bliskim osobama na razumijevanju i podršci tokom ovih šest godina studija.

Sadržaj

1. UVOD	1
2. SVRHA RADA.....	2
3. TRANSPLANTACIJA BUBREGA.....	3
3.1. Selekcija primatelja	3
3.2. Selekcija donora	5
3.2.1. Preminuli donor.....	5
3.2.2. Živi donor.....	6
3.3. Transplantacijski postupak.....	9
3.3.1. Nefrektomija od živog donora.....	9
3.3.2. Postupak transplantacije s donora na primatelja	10
3.4. Komplikacije nakon transplantacije bubrega	11
3.4.1. Odbacivanje presatka.....	11
3.4.2. Renalne komplikacije.....	12
3.4.3. Apscesi i infekcije	12
3.4.4. Vaskularne komplikacije.....	13
3.4.5. Nefrolitijaza	13
3.4.6. Neoplazme.....	14
3.4.7. Gastrointestinalne komplikacije i hernijacije	14
4. COVID-19	15
4.1. Građa i patogenezna virusa SARS-CoV-2.....	15
4.2. Klinička slika.....	17
4.3. Dijagnoza	19
4.4. Liječenje.....	21
4.5. Cijepljenje	22
5. COVID-19 i TRANSPLANTACIJA	24
5.1. Transplantacijski programi za vrijeme COVID-19 pandemije	24
5.2. Preporuke prema EAU Renal Transplantation Guidelines Panel-u primjenjive za vrijeme COVID-19 pandemije	28
5.2.1. Preporuke za provođenje operacijskih zahvata	28
5.2.2. Preporuke za postoperativno praćenje.....	29
5.3. Preventivne strategije	30

5.3.1. Screening donora	30
5.4.2. Screening primatelja.....	31
5.5. Transmisija SARS-CoV-2 virusa na operacijske timove.....	32
5.6. Klinička slika kod transplantiranih pacijenata	33
5.7. Akutna bubrežna ozljeda uzrokovana COVID-19 infekcijom.....	35
5.8. Imunosupresivna terapija kod transplantiranih pacijenata za vrijeme COVID-19 infekcije.....	37
5.9. Cijepljenje transplantiranih pacijenata	39
6. RASPRAVA	41
7. ZAKLJUČCI.....	45
8. SAŽETAK.....	47
9. LITERATURA.....	48
10. ŽIVOTOPIS.....	52

POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

SARS-CoV-2 - Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

HbeAg – Hepatitis B virusni e antigen

KDPI - Kidney Donor Profile Index

HCV – Hepatitis C

SCD- Standard criteria donor

ECD- Expanded Criteria Donor

DBD- Donation after brain death

DCD- Donation after circulatory death

HLA - human leukocitni antigen

OGTT – Oralni glukoza tolerans test

CMV - Citomegalovirus

EBV – Epstein Barr virus

NAT - Nucleic acid testing

ACE – Angiotenzin konvertirajući enzim

TNF- α - Tumor necrosis factor

IFN - Interferon

PCR – Lančana reakcija polimeraze

CRP – C-reaktivni protein

AST - Aspartat aminotransferaza

ALT - Alanin aminotransferaza

CK – Kreatin kinaza

CT – Kompjuterizirana tomografija

KOPB - Kronična opstruktivna plućna bolest

ECMO- Izvantjelesna membranozna oksigenacija

ARDS - Akutni respiratorni distres sindr

1. UVOD

U prosincu 2019. godine počeli su se opisivati sve učestaliji slučajevi pneumonije nepoznatog uzroka u Wuhanu, glavnom gradu pokrajine Hubei u centralnim dijelu Kine. Mjesec dana kasnije, uzročni patogen koji je uzrokovao bilateralne intersticijske pneumonije identificiran je genomskim sekvenciranjem virusne RNA. Svjetska zdravstvena organizacija novi je virus nazvala SARS-CoV-2, a bolest koju uzrokuje imenovala coronavirus disease 2019 (COVID 19). Morbiditet i mortalitet ove bolesti osobito su visoki među pacijentima sa podliježućim kroničnim bolestima, a pacijenti s transplantiranim bubregom su pod povećanim rizikom posljedično imunosupresivnoj terapiji, starijoj životnoj dobi (>65 godina) i preegzistirajućim komorbiditetima poput dijabetesa, hipertenzije i kardiovaskularnih bolesti. Transplantacija bubrega je terapija izbora za pacijente u završnom stadiju bubrežnog zatajivanja te više od 1,500,000 ljudi na svijetu živi sa presađenim bubregom. (1) Zbog prethodno navedenog ne iznenađuje činjenica da COVID-19 pandemija ima velik utjecaj na transplantacijske programe globalno, ostavljajući vidljive posljedice na stope transplantiranih organa, liste čekanja te preživljenje pacijenata u posttransplantacijskom razdoblju.

2. SVRHA RADA

Cilj ovog rada je pobliže objasniti aspekte same transplantacije bubrega i opisati obilježja COVID-19 bolesti te uzročnog patogena SARS-CoV-2 virusa. Naposljetku, opširnije će biti opisan značaj same pandemije na transplantacijske programe i promjene koje su morale biti uvedene kako bi se alocirali resursi, izbjegle komplikacije imunosupresije te smanjila mogućnost transmisije infekcije na donore i primatelje organa te same transplantacijske timove.

3. TRANSPLANTACIJA BUBREGA

Transplantacija bubrega u usporedbi s dijalizom omogućava bolje preživljenje, kvalitetu života, socijalnu rehabilitaciju i ukupno manji ekonomski trošak što ga čini terapijom izbora za završni stadij bubrežnog zatajivanja. Studije pokazuju da transplantirani pacijenti, nakon 3-4 godine praćenja, imaju 68% smanjen rizik od umiranja. Približan postotak preživljenja bilježi se podjednako u svim podskupinama uključujući starije pacijente, pretile i pacijente s hepatitisom C. (2)

3.1. Selekcija primatelja

S obzirom na postojanje drugih opcija liječenja za pacijente u završnoj fazi zatajenja bubrega kao što su peritonealna dijaliza ili hemodijaliza, transplantacija bubrega pripada elektivnom kirurškom zahvatu. Kriteriji korišteni u odluci da se pacijenta stavi na listu čekanja moraju uzeti u obzir specifične rizike koje sa sobom nosi kirurški zahvat i doživotna imunosupresivna terapija. Kao apsolutne kontraindikacije za transplantaciju smatraju se akutna infekcija, zloupotreba droga, aktivna maligna bolest, reverzibilno renalno zatajivanje, dokumentirana nesuradljivost pri uzimanju terapije i signifikantno skraćeno očekivano trajanje života. Prema tome, inicijalna evaluacija potencijalnog primatelja mora uključivati detaljnu obradu medicinske dokumentacije, psihosocijalnu evaluaciju te iscrpnu fizikalnu obradu, sve u svrhu identificiranja postojećih komorbiditeta.(3)

Poslijeoperativna imunosupresija dovodi do egzacerbacije latentnih infekcija, stoga je uputno provesti screening potencijalnih primatelja na hepatitis B, hepatitis C, sifilis, HIV i tuberkulozu. Imunosupresija kod pacijenata s virusnim hepatitisom omogućava aktivniju replikaciju virusa, tako potičući postojeće oštećenje jetre. Seropozitivitet na hepatitis B nalaže testiranje na HbeAg (hepatitis B e – antigen) i titar virusne DNA kao predikciju rizika od reaktivacije. Pacijenti s aktivnim hepatitisom C u odsutnosti uznapređovalog oštećenja

jetre mogu biti potencijalni primatelji od hepatitis C pozitivnog donora. Serostatus na citomegalovirusnu infekciju determinira poslijeoperativnu potrebu antivirusnom profilaksom. Primoinfekcija varicella zoster virusom kod imunosuprimiranih pacijenata može prouzročiti tešku kliničku sliku te bi seronegativni primatelji trebali primiti cjepivo prije transplantacije. Također, preporuka je testiranje svih potencijalnih primatelja na Epstein Barr virus, obzirom na činjenicu da seronegativni pacijenti imaju povišen rizik za posttransplantacijsku limfoproliferativnu bolest te ne mogu sigurno uzimati imunosupresiv belatacept. (3)

Kardiovaskularne bolesti su učestale u ovoj populaciji pacijenata. Studije pokazuju da osobe sa kroničnom bolesti bubrega često imaju izraženu koronarnu bolest srca. Prevalencija se kreće od 37 do 53% za barem jednu koronarnu arteriju.(4) Kardiovaskularne bolesti predstavljaju značajan izvor mortaliteta i morbiditeta. Štoviše, najčešći su uzrok smrti u prvih 30 dana nakon operacije te se kardiovaskularne komplikacije smatraju uzrokom smrti u čak 30% pacijenata s normalno funkcionalnim alograftom.(3) Opravdano je raditi screening na kardiovaskularno rizične pacijente te se provodi kod dijabetičara, ishemijske bolesti srca, muškaraca starijih od 45 i žena starijih od 55, pušača, hipertenzije, kolesterola >200 mg/dl, HDL < 35 mg/dl ili lijevostrane ventrikularne hipertrofije.(5) Osim koronarne bolesti srca, potencijalni kandidati nerijetko boluju od neishemičnih srčanih bolesti koje imaju prognostičku važnost za uspješnost nakon transplantacije (sistolička i dijastolička srčana disfunkcija, plućna hipertenzija i bolesti srčanih zalistaka).

Izuzev infekcija i kardiovaskularnih oboljenja, maligniteti su treći najčešći uzrok smrti nakon transplantacije. (6)

Kao što je već spomenuto, aktivna maligna bolest je kontraindikacija za transplantaciju obzirom na činjenicu da bi imunosupresija mogla akcelerirati progresiju podležećeg

maligniteta. Nakon eradikacije malignoma, transplantacija je moguća ukoliko kod osobe nema dokaza povrata bolesti nakon minimalno 2 godine od izlječenja. Iznimka postoji za neke tumore poput karcinoma dojke, uznapredovalog karcinoma cerviksa, kolorektalnog karcinoma u stadiju C, melanoma i invazivnog karcinoma bubrega, za koje period bez povrata bolesti iznosi minimalno 5 godina. (5,7)

3.2. Selekcija donora

3.2.1. Preminuli donor

Najviše organa za transplantaciju i dalje se dobiva od preminulih (kadaveričnih) darivatelja. Procjena prikladnosti donorskog bubrega za transplantaciju i rizika od odbacivanja provodi se pomoću KDPI (kidney donor profile index). Pri izračunavanju indeksa u obzir se uzimaju dob, rasa, težina, visina, dijabetes, hipertenzija, uzrok smrti, HCV status, vrijednost serumskog kreatinina te na posljetku je li darivatelj nekucajućeg ili kucajućeg srca. Profilni indeks darivatelja izražava se u postocima (1 – 100%), gdje veći postotak označava viši rizik za gubitak grafta. Očekivano funkcioniranje bubrega izražava se u odnosu na referentnu populaciju donora od kojih je organ transplantiran u prethodnoj kalendarskoj godini. Preminuli donori u prosjeku imaju vrijednosti KDPI između 21 i 85% te je očekivana funkcionalnost takvih bubrega otprilike 9 godina. (8)

Darivatelji po standardnim kriterijima (SCD, engl. standard criteria donor) su donori mlađi od 50 godina bez značajnijih komorbiditeta. Obzirom na manjak organa i porasta potrebe za istima, uvodi se koncept darivanja organa po proširenim kriterijima (ECD, engl. Expanded Criteria Donor) u svrhu povećanja broja raspoloživih organa za transplantaciju. Darivatelj po proširenim kriterijima je potpuno zdrava preminula osoba starija od 60 godina ili preminula osoba starija od 50 godina sa bilo koje 2 pridružene bolesti od sljedećih: hipertenzija,

moždana smrt kao posljedica cerebrovaskularne bolesti ili serumski kreatinin $> 130 \mu\text{mol/l}$.

Znanstvene studije pokazuju kako benefiti transplantacije od darivatelja prema proširenim kriterijima značajno premašuju liječenje dijalizom i odgađanje transplantacije. (3)

U Hrvatskoj najveći broj organa transplantira se od donora sa kucajućim srcem, ali potvrđenom moždanom smrću (DBD, engl. donation after brain death).

Moždana smrt se definira kao kompletni i ireverzibilni prestanak moždanih funkcija, a očituje se komom, apnejom i odsutnošću refleksa moždanog debla. Posljednjih se godina, zbog povećane potrebe i sve dužih lista čekanja, u praksu uvodi transplantacija bubrega od donora preminulih zbog cirkulatorne smrti (DCD, engl. donation after circulatory death).

Studije su pokazale da je renalna funkcija nakon 5 godina i preživljenje presatka nakon 10 godina podjednako za pacijente koji su primili DCD i DBD bubreg. (9)

3.2.2. Živi donor

Na svjetskoj razini se otprilike 20-25% bubrega za transplantaciju dobiva od živih darivatelja, uz napomenu da se u SAD-u taj postotak nešto povećava te se podjednak broj bubrega dobiva od živih i preminulih donora. (10)

Prvi korak ka evaluaciji živog donora započinje provjerom kompatibilnosti krvnih grupa i HLA tipizacijom. Nadalje, potrebna je anatomska procjena bubrega slikovnim metodama, kojima se utvrđuju dimenzije bubrega, postojanje cista, bubrežnih kamenaca, suspektnih tvorbi i ostalih strukturnih defekata u cilju determiniranja adekvatnosti bubrega za transplantaciju.

Kako bi se procjenila funkcija bubrega obično se evaluira glomerularna filtracija. U kliničkoj praksi njezino određivanje bazirano je na određivanju klirensa iz 24-satnog urina i koncentracije serumskog kreatinina. Procjenjuje se i postojanje proteinurije, čime su

potencijalni donori s proteinima >300 mg u 24-satnom urinu isključeni iz daljnjeg donatorskog procesa. (3)

Pri postojanju perzistentne mikrohematurije, potrebna su dodatna testiranja kako bi se ustanovio uzrok. Moguća je povezanost sa stanjima koje su kontraindicirane za donaciju, poput bubrežnih maligniteta, policističnih bubrega, srpaste anemije ili glomerularnih bolesti. Donori sa izoliranom hematurijom uz uredne nalaze nakon urološke evaluacije i normalnog nalaza nakon učinjene biopsije bubrega su generalno prihvaćeni za donaciju.

Potrebno je svim potencijalnim donorima uzeti osobnu i obiteljsku anamnezu na pojavnost i rekurenciju bubrežnih kamenaca. Otprilike 5-10% potencijalnih donora imat će asimptomatske kamence u bubregu. Generalno, donori s malim, unilateralnim kamencima (<15 mm) bez povijesti rekurentnih kamenaca mogu se uzeti u obzir za transplantaciju.

Dijabetes u osobnoj anamnezi obično je faktor koji osobu isključuje iz donorskog programa. Imajući to na umu, potrebno je u anamnestičkim podacima ustvrditi postoji li dijabetes u obitelji, gestacijski dijabetes ili sindrom policističnih jajnika. Nadalje, kod potencijalnih donora određuje se razina glukoze u krvi postprandijalno. Dodatne pretrage indicirane su ukoliko su vrijednosti glukoze u krvi nakon obroka izvan referentnih vrijednosti, ako rođak u prvom koljenu boluje od dijabetesa, osobne anamneze gestacijskog dijabetesa ili sindroma policističnih jajnika. U navedenim slučajevima provodi se oralni glukoza tolerans test (OGTT) i/ili određivanje glikoziliranog hemoglobina (HbA1c). (3)

Potencijalni donori s hipertenzijom ili oštećenjem organa u vidu infarkta miokarda, mikroalbuminurije, hipertenzivne retinopatije, i/ili ljevostranom ventrikularnom hipertrofijom su isključeni iz donacijskih protokola većine centara. Nadalje, kandidati sa hipertenzijom koja mora biti regulirana sa > 1 ili 2 lijeka se također generalno ne prihvaćaju kao donori. Osobe s jednostavno reguliranom hipertenzijom, starije od 50 godina,

glomerularne filtracije >80 ml/min i urinarnom ekskrecijom albumina <30 mg/dan mogu biti potencijalni donori. Donacija bubrega može akcelerirati progresiju hipertenzije, stoga bi donore trebalo savjetovati o modificiranju mogućih rizikofaktora. Promjena životnih navika trebala bi uključivati zdravu prehranu, prestanak pušenja, smanjenje tjelesne težine, tjelovježbu i restrikciju unosa soli.

Rizik od prijenosa infektivnih bolesti sa donora može se minimalizirati detaljnom kliničkom, socijalnom i epidemiološkom anamnezom, popraćenom odgovarajućim laboratorijskim testovima. Neke transmisije poput CMV-a i EBV-a smatraju se prihvatljivima zbog mogućnosti primjene adekvatne profilakse i monitoringa. Preporuke nalažu da bi se testiranja na HIV, hepatitis B i C morala provesti što bliže samom terminu transplantacije, a trebala bi obuhvaćati serološko testiranje i NAT. Uroinfekcije kod potencijalnih muških donora zahtijevaju detaljnu urološku obradu kako bi se isključio prostatitis, uretralne stiktore, refluksna nefropatija i slično. Kod žena je moguće tijekom obrade utvrditi asimptomatsku bakteriuriju. Svaku uroinfekciju potrebno je tretirati prije donacije organa.

(3)

Naposljetku, svi potencijalni donori moraju proći screening kako bi se utvrdila odsutnost malignoma. Preporuke uključuju screening na karcinome kolona, dojke, cerviksa, prostate i pluća. Na ovaj način čuva se zdravlje donora i prevenira transmisija maligniteta na primatelja. Generalno svi maligniteti, izuzev određenih niskorizičnih ne-melanomskih maligniteta kože, su apsolutna kontraindikacija za donaciju organa. Kontraindikaciju predstavlja i osobna anamneza koriokarcinoma, melanoma, limfoma i leukemija.(11)

3.3. Transplantacijski postupak

3.3.1. Nefrektomija od živog donora

Danas je najučestaliji pristup laparoskopski, a tradicionalno se uzima lijevi bubreg donora zbog dulje renalne vene. Nakon što se pacijenta uvede u opću anesteziju i administrira antibiotska profilaksa, otvori se intravenski put, postavi Foleyev kateter i nazogastrična sonda. Pacijent se postavlja u modificirani lateralni dekubitalni položaj te se insuflira CO₂ u peritonealni prostor kako bi se stvorio adekvatan prostor za izvođenje operacije. Potrebno je napraviti 4 incizije kroz koje će se uvesti troakari. Prva se smješta u području pupka i najčešće služi za uvođenje kamere. Kako bi se omogućio pomak kolona medijalno, frenokolični ligamenti na razini splenične fleksure moraju biti odvojeni. Slezena se pomiče prema kranijalno presjecanjem lienorealnog ligamenta na donjem rubu slezene. Završno se odvaja kolorenalni ligament, čime se u potpunosti prikazuje Gerotova fascija. Incizija Gerotove fascije medijalno omogućuje prikaz renalne vene koja se potom izolira. Gonadalne, adrenalne i lumbalne vene se identificiraju te potom ligiraju. Osobita pažnja pridaje se disekciji renalnih vena jer preagresivan postupak može dovesti do krvarenja iz adrenalnih vena, što katkad može biti teško za kontrolirati. Samu venu podvezuje se što bliže donjoj šupljoj veni. Zatim se prikaže renalna arterija, smještena posteriorno od renalne vene, a potom se izolira i disekcijom separira od okolnog limfatičnog tkiva. Ligature se postavljaju kako bi se priječilo curenje limfe. Renalnu arteriju potrebno je odvojiti od njezinog izlazišta iz aorte. Ureter se oslobađa u distalnom smjeru do vene ilijake. Potom se bubreg vadi iz tijela donora i ispere te se pripremi za transplantaciju u primatelja, koji se najčešće priprema za operaciju u susjednoj sali. (10,12)

3.3.2. Postupak transplantacije s donora na primatelja

Kirurška procedura obuhvaća preparaciju bubrega i transplantaciju organa primatelju. U sterilnom polju operacijske sale skida se suvišak mišićnog, vezivnog i masnog tkiva s bubrega te slijedi ligiranje krvnih žila i ogranaka koje ne vode od bubrega ili k bubregu. Periureteralne krvne žile i masno tkivo trebali bi se sačuvati u svrhu prevencije nekroze uretera nakon transplantacije. Svi veći ogranci arterija trebaju ostati intaktni, osobito oni koji prehranjuju donji pol bubrega. Ozljede tih ogranaka vode u regionalnu ishemiju i potencijalnu nekrozu bubrega ili uretera što će doprinijeti disfunkcionalnosti presatka.

Bolesnikova se dva insuficijentna bubrega ne otklanjaju tijekom operacije. Desni bubreg donora smješta se u lijevu ilijačnu jamu i obrnuto. Takav pristup omogućava površnji smještaj pijelona što ga čini pristupačnijim za naknadne posttransplantacijske zahvate. (10) Kada se uđe u ekstrapertonealni prostor tzv. Gibsonovom incizijom, potrebno je prikazati ilijačne krvne žile odmicanjem peritoneuma prema medijalno. Limfne žile, koje prolaze anteriorno u odnosu na vanjsku ilijačnu arteriju, potrebno je ligirati kako bi se spriječilo postoperativno curenje limfe i formiranje limfocele. Genitofemoralni živac, smješten lateralno od arterije, identificira se tijekom operacije u svrhu njegovog očuvanja. Prvo se anastomoziraju vanjska ilijačna vena primatelja i renalna vena grafta, nakon čega slijedi anastomoziranje vanjske ilijačne arterije primatelja i renalne arterije presatka. Pri šivanju vaskularnih struktura koristi se neresorptivni konac i produžni šav. Prije nego što se uspostavi cirkulacija potrebno je dati heparin i diuretik te metilprednizolon kako bi se spriječilo odbacivanje. Nakon adekvatne vaskularizacije bubrega prelazi se na anastomoziranje uretera s mokraćnim mjehurom, a najčešće izvođena tehnika je ekstravezikalna ureterocistoneostomija (po Roehlu). Imunosupresivna terapija ima učinak na

usporeno zaraštanje rana stoga se šavovi nakon transplantacije u ovih pacijenata vade nešto kasnije. (10)

3.4. Komplikacije nakon transplantacije bubrega

3.4.1. Odbacivanje presatka

Odbacivanje alografta predstavlja specifične upalne promjene u bubregu nastale kao posljedica imunološke reakcije primatelja. Incidencija akutnog odbacivanja unutar prve godine je 7,9%, a događa se rjeđe kod bubrega dobivenog od živog donora nego od umrlog, između ostalog i zbog skraćenog vremena hladne ishemije organa. Ovisno o histopatološkim i imunološkim karakteristikama, odbacivanje transplantata može se klasificirati u sljedeće kategorije:

- 1) hiperakutno odbacivanje – događa se obično nekoliko minuta do nekoliko sati nakon transplantacije, a posljedica je prethodno formiranih protutijela (najčešće anti-HLA protutijela) ili ABO inkompatibilnosti. Danas se rijetko viđa jer se prije same operacije uvijek određuje kompatibilnost krvnih grupa i križne probe između seruma primatelja i limfocita donora.
- 2) akutno odbacivanje – događa se unutar nekoliko dana ili tjedana nakon transplantacije. Može biti posredovana protutijelima ili T-limfocitima. U prvom slučaju mogu se dokazati cirkulirajuća donor - specifična aloantitijela i oštećenja bubrega u vidu glomerulitisa ili peritubularnog kapilaritisa. Ukoliko je odbacivanje posljedica aktivacije T-limfocita, u bubrezima dolazi do limfocitne infiltracije tubula, intersticija i ponekad arterijske intime.
- 3) kronično odbacivanje – razvija se obično nakon više od 3 mjeseca nakon transplantacije te sam proces destrukcije može trajati i do nekoliko godina. Primarni faktor rizika za kronično odbacivanje grafta je nesuradljivost pacijenta pri uzimanju imunosupresivne terapije.(13)

Akutno odbacivanje klinički će se očitovati povišenjem temperature, bolnošću u području oko presađenog bubrega, povećanjem presatka i smanjenom produkcijom urina. Sumnja se postavlja scintigrafijom i ultrazvukom, a definitivna dijagnoza biopsijom bubrega. Terapija uključuje visoke doze kortikosteroida (500- 1000 mg) kroz tri dana, a ukoliko to ne da željene rezultate iduća opcija su poliklonalna antitijela. Terapija akutnog humoralnog odbacivanja podrazumijeva plazmaferezu i/ili visoke doze IgG antitijela (2g/kg).

Kronično odbacivanje praćeno je hipertenzijom, porastom kreatinina i proteinurijom, a biopsija je metoda izbora za postavljanje dijagnoze. Adekvatna terapija za ovaj oblik odbacivanja ne postoji. (10)

3.4.2. Renalne komplikacije

Urinarna opstrukcija pojavljuje se u prosječno 2% transplantacija i gotovo uvijek unutar prvih 6 mjeseci nakon operacije. Više od 90% stenoza formiraju se u distalnoj trećini uretera.

Peritransplantatno nakupljanje tekućine bilježi se u do 50% renalnih transplantacija, a uključuje urinome, hematome, limfokele i apscese. Klinička signifikantnost ovih nakupina determinirana je njihovom veličinom, lokacijom i njihovim rastom.

Ultrazvučne karakteristike perirenalnih nakupina tekućine su nespecifične te se krajnja dijagnoza postavlja perkutanom aspiracijom. (14)

3.4.3. Apscesi i infekcije

Infekcije koje se javljaju unutar prvog tjedna od transplantacije, primjerice pneumonije, infekcija kirurške rane ili infekcije urotrakta, su karakteristikama slične onima koje se tipično javljaju i kod imunokompetentnih pacijenata nakon operacija. Infekcije oportunističkim patogenima i citomegalovirusom razvijaju se najčešće između 1 do 6 mjeseci nakon transplantacije. Imunosupresivna terapija, kateterizacija i često glikozurija su rizikofaktori

zbog kojih ovi pacijenti imaju frekventne i nerijetko multiple infekcije. Transplantirani pacijenti zbog imunosuprimiranosti obično nemaju jako izražene simptome infekcije, ali mogu se prezentirati povišenom temperaturom, bolovima ili simptomima povezanim s pritiskom apscesa na presadak. Akutni pijelonefritis može simptomima imitirati akutno odbacivanje bubrega, a slikovnim metodama se ponekad ne mogu diferencirati. (14)

3.4.4. Vaskularne komplikacije

Stenoza renalne arterije nastaje najčešće unutar prve godine od transplantacije. Naredni klinički nalazi trebali bi pobuditi sumnju na renalnu stenozu: teška hipertenzija refraktorna na terapiju, hipertenzija uz čujan vaskularni šum nad presatkom i hipertenzija povezana s neobjašnjenom disfunkcijom grafta.

Segmentalni infarkti u transplantiranom bubregu mogu biti lokalizirani ili difuzni te mogu biti posljedica odbacivanja grafta, vaskularne tromboze te vaskulitisa. Klinička slika bubrežnog infarkta očituje se anurijom, osjetljivošću u području presatka te bolnošću posljedično upali koja se s bubrega proširila na visceralni peritoneum.

Tromboza renalne vene se pojavljuje u manje od 5% pacijenata i to obično u prvom postoperativnom tjednu. Precipitirajući faktori su hipovolemija, kompresija vene perirenalnom nakupinom tekućine, disfunkcionalna anastomoza i oslabljen protok zbog odbacivanja ili bolesti alografta.

Arteriovenske fistule i pseudoaneurizme se povremeno mogu naći nakon biopsija bubrega, a u 5-7% slučajeva praćene su hematurijom koja je najčešće samolimitirajuća. Međutim, povremeno se mogu prezentirati masivnom ili perzistentnom hematurijom. (14)

3.4.5. Nefrolitijaza

Pacijenti s transplantiranim bubregom, u usporedbi s ostatkom populacije, imaju povišen

rizik za razvoj bubrežnih kamenaca te ih otprilike 1-2% razvije klinički signifikantne kamence. Na dijagnozu će se posumnjati pri naglom pogoršanju renalne funkcije, uz moguću popratnu hematuriju i hidronefrozu. Pacijent ne osjeća tipične renalne kolike zbog denerviranosti transplantiranog bubrega. (14)

3.4.6. Neoplazme

Prolongirana imunosupresija za posljedicu ima 4-5 puta veći rizik za razvoj neoplazmi u odnosu na ostatak populacije. Prosječna zabilježena prevalencija malignoma je 6%, predominantno se radi o karcinomima kože i limfomima. Prevalencija renalnih adenokarcinoma je povišena, sa 90% pojavnosti u nativnom bubregu, a 10% u transplantiranom.

3.4.7. Gastrointestinalne komplikacije i hernijacije

Najčešća gastrointestinalna komplikacija je krvarenje iz peptičnog ulkusa. Nadalje, moguće su postoperativne adhezije koje mogu dovesti do intestinalne opstrukcije. Kroz defekt u peritoneumu načinjen tijekom transplantacije može doći do hernijacije crijeva što dovodi do intestinalne kompresije ili moguće kompresije samog grafta. (14)

4. COVID-19

Koronavirusi su ovijeni RNA virusi koji uzrokuju respiratorne i intestinalne infekcije kod ljudi i životinja te nisu bile smatrane visoko patogenima za ljude do pojave SARS-a 2002. godine i MERS-a 10 godina kasnije. U oba slučaja radilo se o virusima potekloma od životinja, a zbog svojeg patogenog potencijala uzrokovali su teške kliničke slike s nerijetko fatalnim ishodom. Već tada je postalo očito da korona virusi postaju novi javnozdravstveni problem 21. stoljeća, što je i potvrđeno 2019. godine. Tada je u gradu Wuhanu zabilježena povišena incidencija pneumonije nepoznatog uzroka, a epidemiološkom analizom utvrđeno je kako je velik broj zaraženih imao zajedničku točku u kojoj je moglo doći do ekspozicije nepoznatom patogenu. Radilo se o ribarnici koja brojne restorane tog područja snabdijeva različitim vrstama divljih životinja te se smatra da je upravo to mjesto gdje je došlo do transmisije između zaraženih životinja i čovjeka. Ubrzo je iz bronhoalveolarnog lavata zaraženih pacijenata izoliran novi koronavirus, SARS-CoV-2. (15)

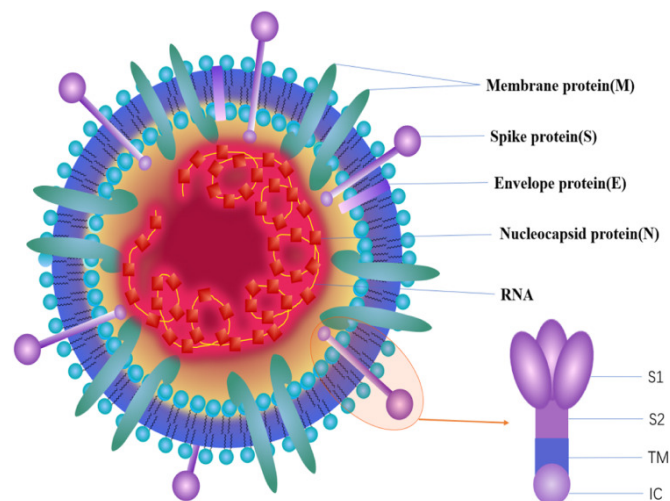
U početku je Kina snosila najveći teret COVID-a 19 u vidu morbiditeta i mortaliteta. Međutim, ubrzo infekcija novim koronavirusom postaje globalni problem, šireći se na Europu, a nedugo zatim i na Ameriku i ostatak svijeta. (16)

4.1. Građa i patogeneza virusa SARS-CoV-2

Poput većine ostalih virusa koje pripadaju koronavirusima, Betakoronavirusi pokazuju visoku specifičnost za vrstu, ali suptilne genetske promjene mogu signifikantno alterirati njihov tkivni tropizam, raspon mogućih domaćina i patogenost. (17)

Tropizam ovog virusa prema tkivima određen je njegovim S proteinom, koji ujedno i glavni protein koji će izazvati imunološki odgovor domaćina. Podijeljen je u dvije podjedinice, gdje

S1 podjedinica posreduje vezanje za receptor, a S2 sudjeluje u fuziji virusne stanice sa stanicom domaćina. Protein M daje definitivnu strukturu virusnoj ovojnici, a protein E ima multifunkcionalnu ulogu u sklapanju i oslobađanju novih virusnih čestica. Protein N potpomaže funkciju M proteina te povećava efikasnost virusne transkripcije (slika 1). (18)



Slika 1. Struktura koronavirusa

Preuzeto sa: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7443081/>

Virus se prenosi aerosolom, a ulaskom u gornji respiratorni sustav veže se za ACE-2 receptore nazalnih epitelnih stanica. Nakon vezivanja dolazi do lokalne replikacije i propagacije te se pokreće vrlo limitiran imunološki odgovor. Ovo je asimptomatska faza koja traje nekoliko dana, ali osoba može biti izvor zaraze.

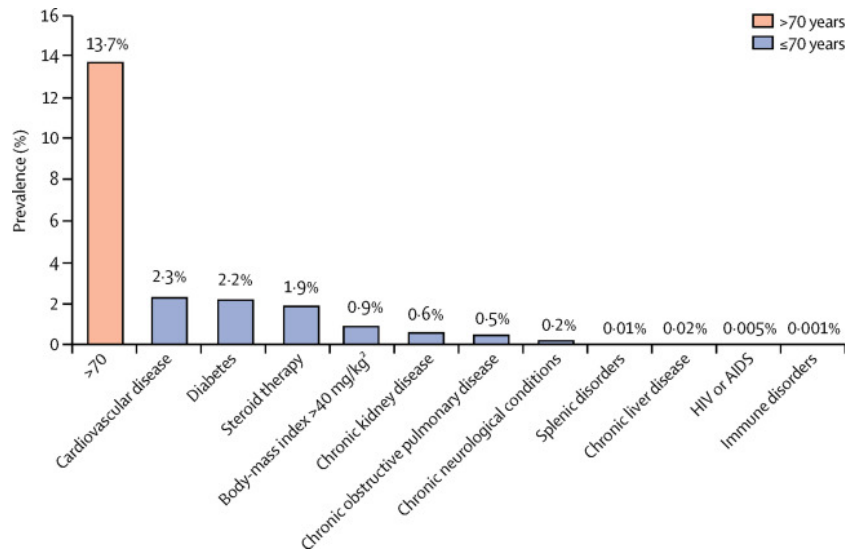
U sljedećoj fazi virus će migrirati iz nazalnog epitela u cilijarne stanice gornjih dišnih puteva, što se klinički može očitovati simptomima poput kašlja ili povišene temperature. Imunološki odgovor u ovoj fazi postaje jače izražen zbog otpuštanja kemokina i interferona iz virusom inficiranih stanica. Velik dio pacijenata ne progredira dalje od ove faze jer imunološki sustav može obuzdati infekciju.

Petina pacijenta prijeći će u zadnju fazu infekcije karakteriziranu progresijom virusa u donji respiratorni trakt i invadiranjem u alveolarne stanice tip 2. Inficirane stanice otpuštaju veliku količinu proupalnih citokina i interleukina (IL-1, IL-6, IL-8, IL-120, IL-12), TNF- α , IFN- λ i IFN- β , CXCL-10) i druge. Tako nastala „citokinska oluja“ djeluje kemotaktički na neutrofile, CD4 i CD8 limfocite, koji se počinju nakupljati u plućnom tkivu time uzrokujući upalu. Replikacija virusa, apoptoza stanica te sekvestracija leukocita u plućnom tkivu dovode do gubitka pneumocita tipa 1 i 2 što konačno vodi u difuzno alveolarno oštećenje i ARDS (akutni respiratorni distress sindrom). (18)

4.2. Klinička slika

Generalno, simptomi koje uzrokuje SARS-CoV-2 su nespecifični, a težina kliničke slike može varirati od asimptomatske infekcije do ozbiljnih oblika pneumonije sa smrtnim ishodom. Inicijalno, bolest je opisivana trijasom simptoma koji su uključivali vrućicu, kašalj i kratkoću daha. Naknadno je ovim simptomima pridodana zimica, bolnost u mišićima, glavobolja, bolno grlo te gubitak okusa i mirisa. Vrućica je najčešći simptom koji se susreće kod pacijenata (58,66%), a drugi po učestalosti je kašalj (54,52%). Dispneja je prateći simptom kod 30,92% pacijenata i generalno se susreće kod težih oblika bolesti. U fizikalnom je pregledu kod uznapredovale infekcije prisutna povišena frekvencija disanja, utišani šumovi disanja te muklina pri perkusiji grudnog koša. (19)

Osobe srednje i starije životne dobi s kroničnim bolestima, osobito hipertenzijom i dijabetesom, su dokazano skloniji respiratornom zatajivanju te posljedično imaju lošiju prognozu (slika 2). (16)



Slika 2. Prevalencija postojećih komorbiditeta povezanih s povišenim mortalitetom u

COVID-19 infekciji

Preuzeto sa: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30854-](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30854-)

O/fulltext

Izražen umor se kao simptom naglašava u nekoliko provedenih studija, a smatra se da objašnjenje leži u opterećenju organizma virusom te aktivaciji imunološkog odgovora na novonastalu infekciju. Neurološki simptomi poput anosmije i hiposmije pojavljuju se u otprilike 20,82% bolesnika. Iako neurotropizam ovog virusa nije u potpunosti razjašnjen, postoje mišljenja kako bi njegov neuroinvazivan potencijal mogao biti faktor koji doprinosi respiratornoj insuficijenciji kod nekih pacijenata. Bitno je naglasiti da se pacijenti mogu prezentirati i primarno gastrointestinalnom simptomatologijom, što uključuje dijareju, mučninu, povraćanje, gubitak apetita i abdominalne bolove. Gubitak apetita je najčešći simptom kod odraslih, dok u pedijatrijskoj populaciji prevladava povraćanje. Dermatološki simptomi koji se mogu pojaviti u sklopu kliničke slike su eritematozni osip i generalizirana

urtikarija, a opisivane su i promjene kod ozbiljnijih bolesnika u vidu akralne ishemije, cijanoze, plikova i suhe gangrene. (20)

Infekcija ovim virusom također ostvaruje neželjene učinke na kardiovaskularni i hematološki sustav. Oštećenje miokarda praćeno porastom troponina zabilježeno je kod 11,8% pacijenata oboljelih od COVID-a 19, uz napomenu da ovaj postotak obuhvaća osobe bez prethodnih kardiovaskularnih bolesti u osobnoj anamnezi. Ovakav nalaz objašnjava se činjenicom da miociti eksprimiraju ACE2 receptore, što ih čini osjetljivima na djelovanje virusnih čestica. Ovdje je potrebno napomenuti da i sama citokinska oluja deprimira miokardnu funkciju.(21)

Venska tromboembolija također je teška komplikacija koja se bilježi kod hospitaliziranih pacijenata, najčešće onih starije životne dobi te imobiliziranih.

Najvažnija hematološka komplikacija je trombocitopenija. Postoji nekoliko mogućih mehanizama kojima je trombocitopenija inducirana, a jedan od njih je poremećena sinteza trombocita. Prenaglašena aktivacija imunološkog sustava vodi u već spomenutu izraženu produkciju proupalnih citokina koji djeluju destruktivno na progenitorne stanice u koštanoj srži. Nadalje, infekcijom disregulirana aktivnost imunološkog sustava može potaknuti stvaranje autoantitijela koja će biti usmjerena na trombocite i uzrokovati daljnji pad njihovog broja. (20)

4.3. Dijagnoza

U siječnju 2020. je izolirana genetska sekvenca virusa, koja je koristila kao temelj za provođenje etiološke dijagnostike pomoću PCR-a. Sukladno tome, PCR je zlatni standard za postavljanje dijagnoze, iako je tek 66-80% senzitan. Varijacije u senzitivnosti testa mogu se objasniti testiranjem pacijenta u ranoj fazi bolesti, kada je količina virusa preniska da bi bila detektirana. (22)

U svrhu što bržeg testiranja velikog broja ljudi, proizvedeni su brzi antigenski testovi kojima se detektiraju virusni proteini u respiratornim uzorcima poput nazofaringealnog brisa te serološka testiranja kojima se iz uzorka krvi određuje postojanje protutijela na virusnu kapsidu ili na tzv. spike proteine. Učinkovitost detekcije ovih testova ovisi o određenim faktorima, uključujući trajanje simptoma bolesti, koncentraciji virusa u uzorku, kvaliteti prikupljenog uzorka i načinu na koji je uzorak obrađen.

Laboratorijski nalazi prikupljeni od oboljelih osoba uključuju povišene upalne biomarkere poput sedimentacije i CRP-a, a u težim slučajevima i markere disfunkcije brojnih organa. Abnormalnosti koje se najčešće susreću su nespecifične, a uključuju limfopeniju, snižene albumine i povišenu laktat dehidrogenazu. S progresijom bolesti moguće su i povišene vrijednosti feritina, AST-a, ALT-a i CK. Najnoviji podaci sugeriraju kako SARS-CoV-2 može prouzročiti kardiovaskularna oštećenja i izolirani porast troponina bez pratećih kliničkih ili elektrokardiografskih karakteristika akutnog koronarnog sindroma. (23)

S obzirom da se ozbiljniji oblici bolesti prezentiraju primarno kao pneumonija, radiološke slikovne pretrage imaju fundamentalnu ulogu u dijagnostičkom procesu kao i praćenju bolesnika. Retrospektivno provedene studije ukazuju da u ranim stadijima bolesti RTG grudnih organa može biti bez osobitosti ili pak može pokazivati nespecifične multi-lobularne konsolidacije koje mogu rapidno progredirati za 10-12 dana bolesti do teške pneumonije. U razvijenim stadijima bolesti radiološki nalazi obično se opisuju kao bilateralne „ground-glass“ opacifikacije, obično distribuirane periferno. Također, kod određenog postotka bolesnika moguće je vizualizirati i pleuralne izljeve. CT se smatra senzitivnijim za raniju vizualizaciju patoloških promjena na plućima od RTG-a. (24)

4.4. Liječenje

Kod pacijenata čiji je SpO₂ < 93-94% (< 88-90% kod pacijenata sa KOPB-om) ili frekvencija disanja > 28-30/min te onih s dispnejom, administrira se 40% kisik na masku, a procjena učinka terapije vrši se 5 do 10 minuta nakon primjene. Ukoliko se klinička slika i saturacija kisikom poboljšala, sljedeću reevaluaciju trebalo bi učiniti unutar narednih 6 sati. U slučaju pogoršanja kliničke slike, pacijent postaje potencijalni kandidat za neinvazivnu ili po potrebi invazivnu mehaničku ventilaciju. Ukoliko bolest progredira do višeorganskog zatajenja, potrebna je upotreba ECMO-a. (25)

Ostale terapijske strategije mogu uključivati primjenu sistemskih kortikosteroida. Iako se ovi lijekovi uobičajeno ne preporučuju kao terapijska opcija za liječenje viralnih pneumonija ili ARDS-a, u teškom respiratornom distresu uzrokovanom SARS-CoV-2 virusom oni se koriste. Provedena je velika studija tzv. RECOVERY trial, koja je demonstrirala kako deksametazon reducira smrtnost za 1/3 kod kritičnih COVID-19 pacijenata. S obzirom na povišenu incidenciju tromboembolija kod COVID-19 pacijenata, preporučuje se tromboprofilaksa, a antikoagulantna terapija enoksaparinom je indicirana kod pacijenata s trombofilijom ili trombozama u osobnoj anamnezi. Iako ne postoji specifična antiviralna terapija, nekoliko postojećih lijekova pokušali su se implementirati u terapiji kao pokušaji da se pronađe najefikasnije rješenje. Jedan od pristupa obuhvaćao je primjenu lopinavira/ritonavira, ali randomizirane, kontrolirane studije pokazale su kako ne postoji značajniji benefit ove terapije u odnosu na standardnu njegu. Pretkliničke studije provedene su i za remdesivir-inhibitor RNA polimeraze, koji je pokazao pozitivne rezultate pri testiranjima na životinjama. U terapiji se također primjenjivao i interferon alfa. Nekoliko antivirusnih lijekova koji se koriste u liječenju gripe implementirani su u terapiju COVID-a 19, poput oseltamivira i favipiravira. Retrospektivne studije pokazale su kako je moguće upotrebom ovih lijekova

sniziti mortalitet pacijenata oboljelih od COVID-a 19. (26)

U sklopu imunomodulatorne terapije predloženi su klorokin i hidroksiklorokin, kao i makrolidni antibiotik azitromicin. In vivo i in vitro studije dovode do zaključka kako makrolidi mogu modulirati imunološki odgovor smanjujući ekspresiju adhezijskih molekula na površini stanica i reduciranjem produkcije proinflamatornih citokina. Nadalje, stimuliraju alveolarne makrofage te inhibiraju aktivaciju i mobilizaciju neutrofila. Međutim, potrebne su dodatne studije kako bi se azitromicin mogao preporučiti kao adekvatna terapija u ovoj indikaciji. Potrebno je naglasiti kako istovremena upotreba hidroksiklorokina i azitromicina povećava rizik od prolongacije QT intervala i aritmija.

Inhibiranju pretjeranog upalnog odgovora domaćina pokušalo se pristupiti rekombinantnim monoklonalnim protutijelima poput tocilizumaba ili antagonistima IL-1 kao što je anakinra. Retrospektivne analize nekih autora navode kako anakinra dovodi do kliničkog poboljšanja kod 72% pacijenata s umjerenim do teškim ARDS-om. (26)

4.5. Cijepljenje

Cjepivo se smatra najučinkovitijim načinom kontroliranja infektivnih bolesti, bilo da govorimo o obuzdavanju njihovog širenja ili o preveniranju oboljenja od težih oblika bolesti. Postoji nekoliko cjepiva odobrenih za puštanje na tržište u sklopu borbe protiv pandemije uzrokovane Sars-CoV-2 virusom. S jedne strane su to Pfizerovo i Modernino cjepivo, koje ubrajamo u mRNA cjepiva. Ovim cjepivima se u tijelo unosi genetski kod koji u stanicama domaćina potiče sintezu površnog proteina S koji će potom aktivirati imunološki sustav i potaknuti sintezu specifičnih protutijela na taj protein. Pfizerovo cjepivo prema israživanjima pokazuje efikasnost od 95% u prevenciji simptoma nakon primljene druge doze cjepiva, a

Modernino cjepivo nakon druge doze postiže efikasnost od 91,4%.

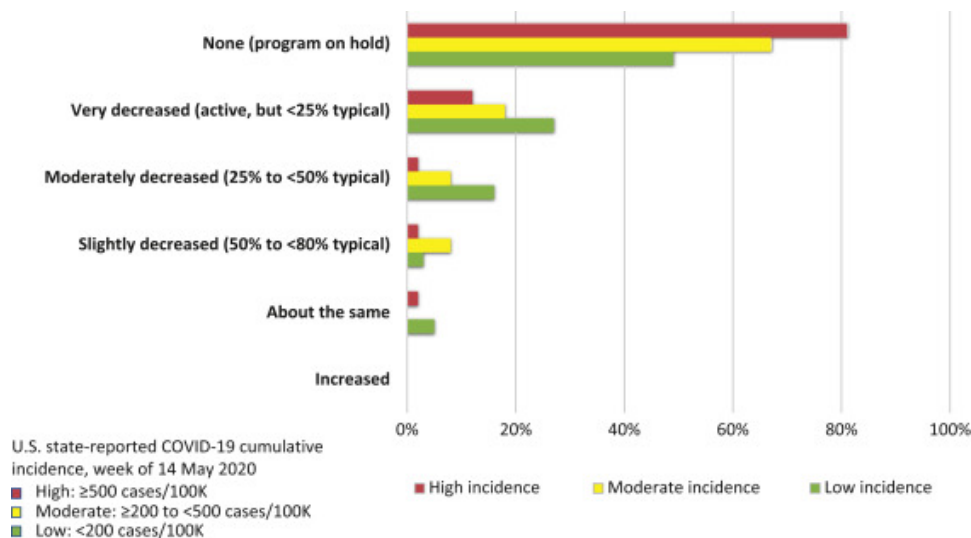
Druga vrsta cjepiva je vektorsko cjepivo koje je kreirao Oxford. AstraZeneca je vektorsko cjepivo, što znači da je gen za spike protein SARS-CoV-2 virusa dodan u adenovirus koji uobičajeno uzrokuje simptome prehlade. Ovo cjepivo nije toliko osjetljivo kao mRNA cjepiva jer sama DNA nije toliko krhka kao RNA, a proteinski omotač adenovirusa štiti genetski materijal. Iz tog razloga nije ga potrebno držati zamrznutim do trenutka upotrebe. Efikasnost spomenutog cjepiva nakon 2. primljene doze je između 69-74%.

Najčešće nuspojave svih navedenih cjepiva su lokalna bolnost na mjestu primjene, umor, glavobolja, bolnost mišića i zglobova te vrućica. Nuspojave su češće nakon druge doze te kod mlađih osoba, obzirom na jači imunološki odgovor. (27)

5. COVID-19 i TRANSPLANTACIJA

5.1. Transplantacijski programi za vrijeme COVID-19 pandemije

Opseg transplantacije smanjio se, osobito u počecima COVID-19 pandemije. U travnju 2020. godine UNOS je objavio podatke koji transparentno pokazuju znatno smanjenje učestalosti transplantacija u Sjedinjenim Američkim Državama konsekvntno vremenu uvođenja epidemioloških mjera. Objavljeni podaci pokazuju redukciju od 51,1% u transplantacijama od preminulog donora, a 71,8% centara potpuno je suspendiralo transplantacije od živog donora (slika 3). Analiza baze podataka SAD-a pokazuje da je u razdoblju od 15.03.2020. do 30.4.2020. broj transplantiranih bubrega bio 24% manji za preminule i 87% za žive donore, u odnosu na razdoblje prije epidemije.

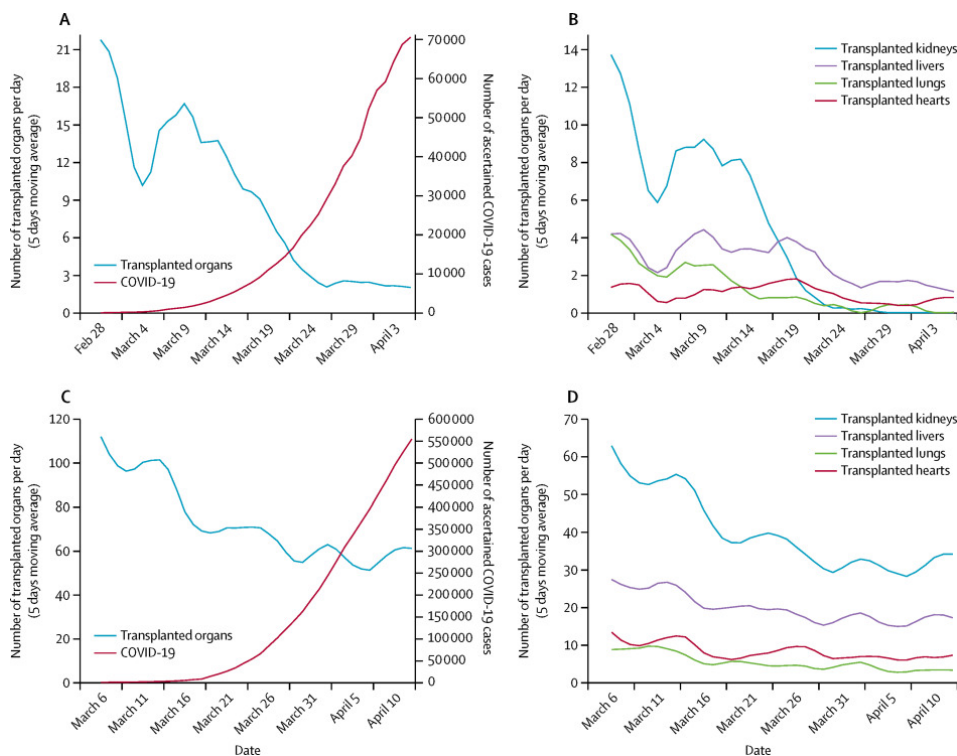


Slika 3. Opseg provođenja LDKT-a tijekom pandemije u SAD-u s obzirom na kumulativnu incidenciju COVID-a 19

Preuzeto sa: [https://www.kireports.org/article/S2468-0249\(20\)31471-6/fulltext](https://www.kireports.org/article/S2468-0249(20)31471-6/fulltext)

Nadalje, 84% centara uvelo je stroge restrikcije koje uključuju transplantiranje samo visoko senzibiliziranih pacijenata, onih s negativnom križnom probom, akutnih pacijenata te onih bez pristupa dijalizi. Neki transplantacijski centri pristali su transplantirati samo zdravije primatelje organa kod kojih postoji najmanji rizik od naknadnog slabijeg funkcioniranja presatka, a sve to zbog straha od preopterećenja zdravstvenog sustava.

Koristeći podatke iz Nacionalne Francuske agencije za prikupljanje organa, Loupy et al. također su ukazali na trend akceleriranog smanjenja transplantacija od veljače 2020. do travnja 2020., a redukcija se najvećim dijelom odnosi na bubrežnu transplantaciju (slika 4). U ovom periodu bilježi se smanjenje transplantacije od preminulog donora za 90,6%. (1)



Slika 4. Trend širenja COVID-a 19 tijekom vremena u Francuskoj (A,B) i SAD-u(C,D) i broj transplantacija solidnih organa od preminulih donora u tim zemljama

Preuzeto sa: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31040-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31040-0/fulltext)

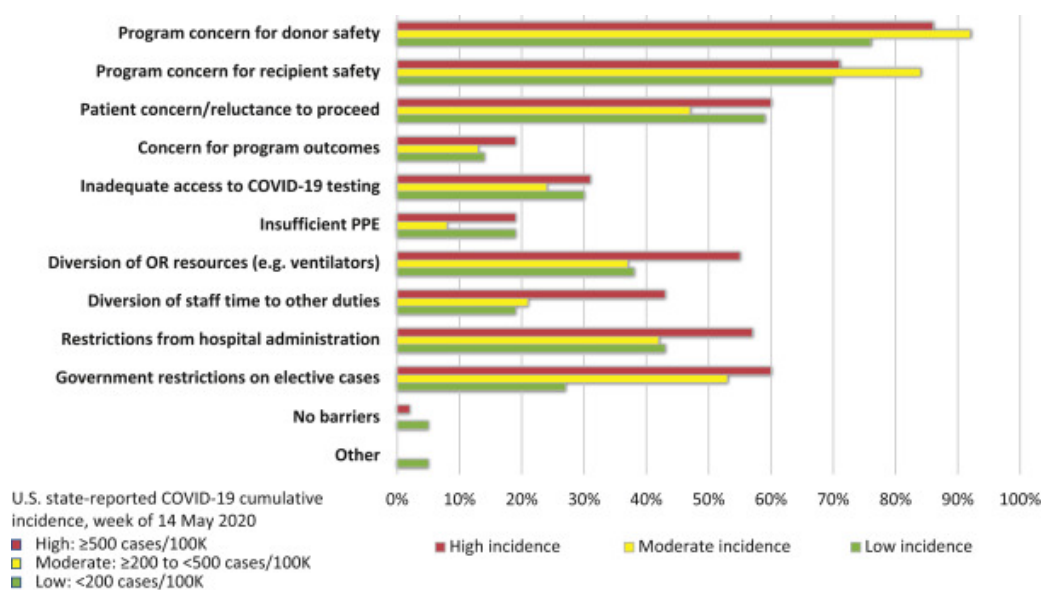
Što se tiče Republike Hrvatske, tijekom proljetnog lockdowna i dijela listopada 2020.godine, transplantacijski programi za bubrege bili su obustavljeni u četiri transplantacijska središta. Broj pacijenata s presađenim bubregom također se smanjio u odnosu na isto razdoblje prije pandemije, a isto se odnosi i na broj donora (slika 5). (28)

Deceased donor transplants	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
kidney	225	220	207	196	209	184	153	197	143	99
kidney en bloc	5	4		3	5	4	4	3	2	
heart + kidney			1							
liver + kidney	2	2	1	1			2	2	3	2
split liver + kidney		1				1				1
pancreas + kidney	10	16	8	4	8	8	5	3	5	1
pancreas + kidney en bloc	1									
Total transplants	243	243	217	204	222	197	164	205	153	103

Slika 5. Broj transplantiranih bubrega u Hrvatskoj, po godinama

Preuzeto sa: <https://statistics.eurotransplant.org/>

Zbog zabrinutosti vezane uz senzitivnost RT-PCR testa i transmisije Sars-CoV s donora na primatelja, odluke o provođenju transplantacije donose se individualno, nakon detaljne evaluacije rizika i benefita transplantacije. S obzirom na to, već u prvom tjednu nakon proglašavanja epidemije, 72% programa u SAD-u koji su se usmjeravali na transplantaciju bubrega od živih donora su u potpunosti ukinuli ovakav oblik prakse, a slične suspenzije su provedene i globalno posljedično brojnim barijerama koje se javljaju u ovom pandemijskom razdoblju (slika 6). LDKT programi su kategorizirani kao elektivni i preporučeno ih je odgoditi, osobito na lokacijama s ograničenim resursima, posebice mehaničkom ventilacijom. (29)



Slika 6. Barijere povezane s otežanim izvođenjem LDKT programa u SAD-u s obzirom na kumulativnu incidenciju COVID-a 19

Preuzeto sa: [https://www.kireports.org/article/S2468-0249\(20\)31471-6/fulltext](https://www.kireports.org/article/S2468-0249(20)31471-6/fulltext)

Postoje zajednička pitanja i teme vezane uz transplantacijske programe u brojnim zemljama, ovisno o fazi pandemije u kojoj se nalaze i kapacitetima zdravstva. Karakteristike preustrojstva zdravstva u novonastalim uvjetima su sljedeće: zdravstvene ustanove i zdravstveni radnici preusmjereni su od transplantacije prema COVID odjelima, a prioriternim postaje osiguravanje kapaciteta za intenzivnu njegu COVID-19 pacijenata čime se ograničava dostupnost skrbi za donore i primatelje organa. Zbog navedenog postoji zabrinutost oko stvaranja visoko rizičnih imunosuprimiranih pacijenata iz prethodno srednje rizičnih pacijenata na dijalizi. Također, u sve većem se postotku implementiraju telefonske konzultacije u praćenju pacijenata kako bi se minimalizirao broj ljudi u ambulantomama i bolničkim ustanovama.

Nadalje, postavljaju se pitanja o riziku prijenosa Sars-CoV-2 virusa s COVID-19 pozitivnog

donora na primatelja te također ne postoji jednoznačan dogovor oko adekvatne razine imunosupresije u kontekstu COVID-a 19. (30)

5.2. Preporuke prema EAU Renal Transplantation Guidelines Panel-u primjenjive za vrijeme COVID-19 pandemije

Smjernice pacijente svrstavaju u kategoriju niskog, srednjeg te visokog prioriteta te je za svaku kategoriju dan savjet o daljnjim postupcima koji su temeljeni na mišljenju stručnjaka.

5.2.1. Preporuke za provođenje operacijskih zahvata

Pacijenti koje ubrajamo u kategoriju niskog prioriteta nemaju veći rizik od klinički lošijeg ishoda ukoliko se transplantacija odgodi za 6 mjeseci. Ovdje ubrajamo sve transplantacije sa živim donorom koje nisu hitne. U ovu kategoriju zahvata ubrajamo bubrežne transplantacije komplicirane određenim medicinskim, kirurškim ili imunološkim stanjima (npr. prisutnost donor specifičnih protutijela) koje zahtijevaju primjenu veće količine resursa, produljen boravak u bolnici i/ili intenzivniju imunosupresiju. Prema mišljenju stručnjaka transplantacije ovih pacijenata najbolje je odgoditi.

Pacijenti u kategoriji srednjeg prioriteta su oni kod kojih je, uz odgodu operacije za 3-4 mjeseca, rizik od lošijeg kliničkog ishoda moguć, ali malo vjerojatan. Primjer ovakvih pacijenata su standardni kandidati za transplantaciju bubrega kod kojih se očekuje dugo čekanje na bubreg od preminulog darivatelja. Stručnjaci preporučuju da donošenje odluke ostane individualizirano, ovisno o pojedinačnom slučaju.(31)

Pacijenti visokog prioriteta su oni kod kojih se očekuje loš ishod ukoliko se transplantacija odgodi za više od 6 tjedana, a u ovu skupinu pacijenata potpadaju oni kod kojih je potrebno provesti kombinirane transplantacije (npr. srce i bubreg, jetra i bubreg). Za pacijente u ovoj kategoriji preporučuje se provedba transplantacijskog programa. Hitnoće su prema

smjernicama zadnja kategorija koja obuhvaća sve životno ugrožavajuće situacije te je za ove pacijente preporučljivo osigurati transplantaciju bubrega. (31)

5.2.2. Preporuke za postoperativno praćenje

Kategorija niskog prioriteta obuhvaća pacijente kod kojih je vjerojatnost kliničkih komplikacija (u smislu smanjenja renalne funkcije, odbacivanja presađenog bubrega ili smrti) vrlo malo vjerojatna ako se posjeti bolnicama odgode za 6 mjeseci. Ovdje ubrajamo pacijente dobrog općeg zdravlja i stabilne funkcije transplantiranog bubrega. Preporuke ovoj skupini pacijenata su minimaliziranje ili odgoda posjeta bolnicama, a kao zamjena se uvode telefonske konzultacije. Potrebno je naglašavati važnost pridržavanja imunosupresivne terapije prema dogovorenom protokolu. Prema dogovoru stručnjaka, kako bi se smanjio broj ljudi u ambulantama, najbolje je preglede bolesnika u ovoj kategoriji odgoditi za 6 mjeseci.

Kategorija umjerenog prioriteta obuhvaća pacijente kod kojih su gore navedene komplikacije moguće zbog njihove ranjivosti. Ovdje se navode pacijenti suspekti na COVID-19 infekciju. Transplantirani bolesnici koji imaju temperaturu i/ili simptome COVID-19 infekcije trebali bi nazvati bolnicu i izbjegavati hitne prijeme ukoliko je to moguće.

Visoko prioritetni pacijenti su oni kod kojih lako može doći do komplikacija ukoliko se adekvatno ne prate na odgovarajućim mjestima te je preporuka hitno ih hospitalizirati ako se za to javi potreba. U ovu skupinu ubrajamo pacijente s kirurškim ili imunološkim komplikacijama transplantacije koje je potrebno rješavati na najbrži, najsigurniji i minimalno invazivni način (primjerice postavljanje nefrostome umjesto ureteralne reimplantacije) koji omogućuje da se definitivno liječenje odgodi za povoljnije epidemiološke uvjete. U slučaju sumnje na odbacivanje presatka, postavljanje dijagnoze i terapija trebale bi slijediti standardne preporuke.

Posljednja kategorija obuhvaća hitnoće koje je potrebno kao takve odmah i hospitalizirati (primjerice pacijenti sa mikotičnom aneurizmom transplantirane renalne arterije). (31)

5.3. Preventivne strategije

5.3.1. Screening donora

Rana izvješća pristigla iz Wuhana o povišenom morbiditetu i mortalitetu asimptomatskih COVID-19 pacijenata koji su podvrgnuti operativnom zahvatu, naglašavaju važnost činjenice da živi donori nisu inficirani u vrijeme operacije. Transplantacijska društva odobravaju transplantaciju od živog donora ukoliko se radi o asimptomatskom pojedincu s negativnim PCR testom iz nazofaringealnog brisa, uzetog u vremenu bliskom datumu same operacije. Međutim, po pitanju trajanja samoizolacije prije transplantacije se mišljenja razilaze. Američko društvo za transplantaciju preporučuje period od minimalno 7 dana, a idealno 2 tjedna za donore, ali i primatelje organa. Pojedinci koji su preboljeli COVID-19 mogu biti evaluirani kao potencijalni donori. Potencijal širenja virusa putem urina može implicirati širenje bolesti upravo donacijom bubrega. Spomenuti rizik je mali, ali je dokazan visoki tropizam SARS-CoV-2 za bubrege, gdje je utvrđena replikacija u čak 30% COVID-19 pozitivnih pacijenata. Iz navedenog razloga, živi donori koji imaju znakove infekcije ili su putovali u visoko rizična područja trebali bi odgoditi donaciju za 14-28 dana. Standardna obrada potencijalnog donora obuhvaća detaljnu anamnezu s naglaskom na epidemiološkoj anamnezi, slikovne metode prsnog koša i mikrobiološko testiranje. Odbijaju se oni donori s potvrđenom ili suspektnom infekcijom bazirano na slikovnoj dijagnostici ili simptomima te oni s potvrđenom ili suspektnom infekcijom unatrag 21 dan. Optimalan period u kojem COVID-19 pozitivne osobe moraju odgoditi donorstvo nije točno određen, ali se kao minimum uzima 21 dan od nestanka svih simptoma jer je utvrđeno da je prosječno vrijeme

izlučivanja virusa urinom 20 dana. Darivatelji koji su bili u kontaktu sa zaraženom osobom unatrag 14 dana se najčešće odbijaju, ali ako je PCR test nazofaringealnog brisa negativan mogu se razmatrati u pojedinačnim slučajevima, kao što su životno ugrožavajuće situacije. U svim slučajevima odluka o donaciji trebala bi uzeti u obzir stupanj hitnosti same transplantacije i rizike odnosno benefite za svakog pojedinca. Iako donori ne bi trebali imati povećan rizik od akviriranja infekcije u općoj populaciji niti se nalaze u imunokompromitiranoj poziciji, reducirana renalna rezerva nakon nefrektomije može povisiti rizik od akutne bubrežne ozljede u kontekstu teške infekcije. (29)

5.4.2. Screening primatelja

Svi potencijalni primatelji organa trebali bi proći screening za COVID-19 prije transplantacije. U većini transplantacijskih centara to uključuje RT-PCR nazofaringealnog brisa, slikovne metode prsnog koša te detaljnu anamnezu potencijalnih simptoma i epidemiološku anamnezu. Kandidatima s aktivnom COVID-19 infekcijom ili onima koji imaju simptome i/ili znakove respiratorne infekcije se odgađa transplantacija, iako optimalan period odgode nije još utvrđen. Američko društvo za transplantaciju preporučuje čekanje dok se ne povuku svi simptomi infekcije te barem dva negativna RT-PCR testa. Kao i kod svake transplantacije, rizik od transplantiranja pacijenta s akutnim ili nedavno preboljelim COVID-om mora biti balansiran s rizikom od odgađanja transplantacije. Dodatan problem koji je potrebno uzeti u obzir jest mogućnost da bi osobe s transplantiranim organom mogle izlučivati virus dulji period u odnosu na osobe koje nisu imunosuprimirane. Imajući to na umu, produljeno trajanje samoizolacije i dodatna testiranja bi trebala biti potrebna kako bi se reduciralo prenošenje infekcije. (29)

5.5. Transmisija SARS-CoV-2 virusa na operacijske timove

S obzirom na razmjere COVID-19 pandemije i ponegdje manjak adekvatnih informacija vezanih uz sam virus i njegovo širenje, mnogi tradicionalni načini prakticiranja medicine i kirurgije dovode se u pitanje. Među kirurzima diljem svijeta postavlja se pitanje moguće virusne transmisije tijekom laparoskopije kao sve češće izvođene kirurške tehnike u kontekstu bubrežne transplantacije. Interes za ovo pitanje proizašao je otkrićem da se SARS-CoV-2 virus može izolirati iz stolice pacijenata, čime se sugerira mogućnost njegovog pronalaska i u gastrointestinalnoj sluznici. Unatoč trenutnom manjku dokaza koji bi potvrdili ili opovrgnuli ovu tvrdnju, prijetnja u pogledu mogućeg prijenosa iz abdomena postoji. U teoriji, okruženje stvoreno pneumoperitoneumom za laparoskopiju dozvoljava aerosolizaciju virusa. Nekoliko kirurških društava izdalo je preporuke glede primjene laparoskopskih tehnika u vrijeme COVID-a 19, iako i sami naglašavaju da rizik od aerosolizacije virusa još nije jasan. (29) S obzirom na to, preporuke su da se za vrijeme laparoskopije kreira zatvoreni krug za insuflaciju kako bi se izbjeglo otpuštanje pneumoperitoneuma u prostoriju, korištenje minimalne CO₂ insuflacije, te smanjenje broja troakara (preporučljivo 2). (32) Uz to, desuflacija na kraju operacije trebala bi se evakuirati direktnom sukcijom.

S druge strane, treba imati na umu da laparoskopija tijekom pandemije smanjuje boravak u bolnici u odnosu na laparotomiju te minimalizira potrebu za dodatnim medicinskim tretmanima tijekom oporavka, čime se povećava dostupnost kreveta i limitiranih medicinskih resursa koji se mogu prenamijeniti za COVID-19 bolesnike. Također, laparoskopija omogućava veću udaljenost kirurga i drugih medicinskih djelatnika među sobom i u odnosu na pacijenta, u usporedbi s klasičnom otvorenom kirurgijom. (29)

Ukoliko se utvrdi da je pacijent COVID-19 pozitivan ili je suspektan na infekciju, prema

smjernicama bi se operacija trebala odgoditi. Kada je operacija semi-hitna ili hitna, pacijent bi mogao imati lošije ishode ako se operacija odgodi te je potrebno adekvatno informirati bolesnika prije donošenja odluke o izvođenju operativnog zahvata. Kao što je prethodno razmotreno, rizik od transmisije preko abdomena je nepoznat, ali laparoskopija pruža veće benefite za samog pacijenta, stoga bi se trebala izvoditi uz adekvatne mjere predostrožnosti. Pri potvrđenoj infekciji kod pacijenta koristi se dodatna zaštitna oprema i maske N95, a pacijent se smješta u sobe s negativnim tlakom koje sprječavaju širenje patogena zrakom u ostale prostorije. Gotovo sav aerosol može se odstraniti uz moderne HEPA ventilacijske sustave, koji osiguravaju maksimalno pročišćavanje zraka. (29) S obzirom na mogućnost asimptomatskih COVID-19 pozitivnih pacijenata, za vrijeme izvođenja operacija pretpostavka bi trebala biti da svaki bolesnik nosi rizik od transmisije virusa. (33)

5.6. Klinička slika kod transplantiranih pacijenata

Mnogobrojni objavljeni prikazi slučajeva i preliminarni podaci iz multinacionalnih, multicentričnih registara sačinjenih od > 400 pacijenata s transplantiranim solidnim organom prezentirani su na Američkom kongresu za transplantaciju 2020. godine. Na spomenutom kongresu dan je uvid u kliničke karakteristike COVID-19 infekcije u ovoj populaciji bolesnika. U provedenim studijama, mortalitet od COVID-19 infekcije među primateljima solidnih organa varira, ali je generalno između 6-30%. (34) U Hrvatskoj je do listopada 2020.godine zabilježeno 20 bolesnika s bubrežnim presatkom koji su oboljeli od COVID-19, od toga ih je troje umrlo. (28)

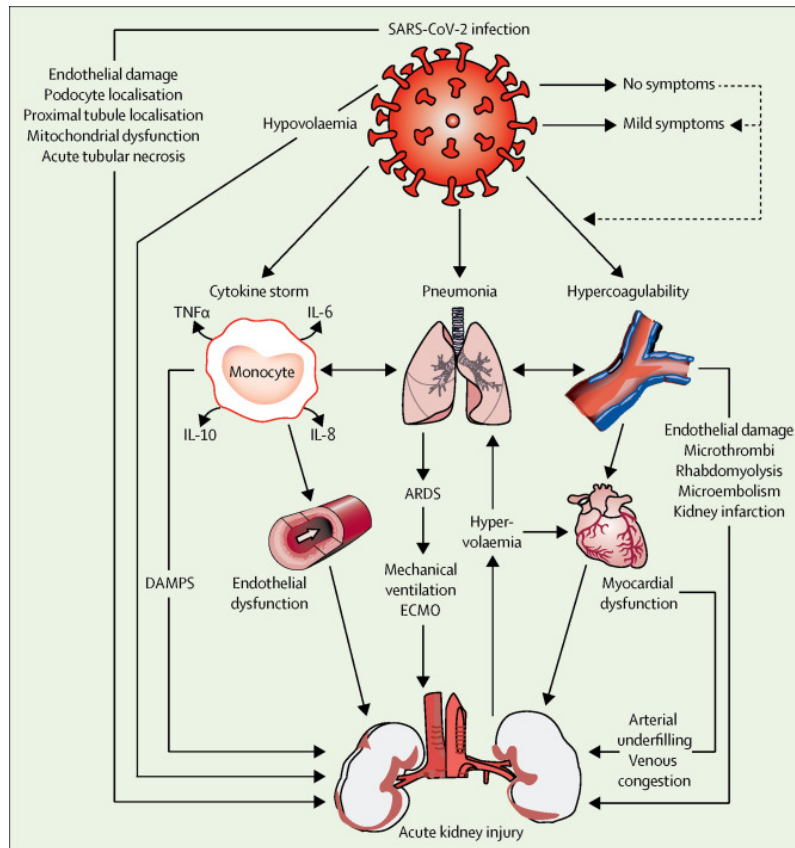
Slično kao i u općoj populaciji, ovi pacijenti često imaju bifazičan tijek bolesti, s početnom inflamatornom fazom praćenom simptomima nalik gripi, nakon koje slijedi sindrom

otpuštanja citokina. Međutim, neki pacijenti imaju samo blage simptome ili su asimptomatski. Bolesnici s blagim oblikom bolesti mogu se liječiti kod kuće uz svakodnevne telefonske konzultacije s liječnikom te praćenje temperature i saturacije kisikom. U Americi su obrađeni podaci od 90 transplantiranih pacijenata (od čega 46 s transplantiranim bubregom) oboljelih od COVID-a 19 te je najčešći simptom vrućica (70%), zatim kašalj (59%) te dispneja (43%). Mnogi pacijenti u ovoj kategoriji imaju brojne komorbiditete koji su povezani sa težim tijekom bolesti, poput pretilosti, kardiovaskularnih bolesti i kronične bubrežne bolesti. Prema prethodno navedenim obrađenim podacima, 79% pacijenata zahtjevalo je hospitalizaciju, a 35% mehaničku ventilaciju. U skupini od navedenih 90 pacijenata, mortalitet je bio 18% ; 24% hospitaliziranih pacijenata i 52% onih koji su bili zaprimljeni na JIL su preminuli tokom 3 tjedna u kojem je provođeno istraživanje. (35) Bez obzira na heterogenost opisanih slučajeva, čini se da je incidencija teških komplikacija u sklopu COVID-19 infekcije češća kod pacijenata sa transplantiranim bubregom u odnosu na opću populaciju, sudeći po različitim provedenim studijama. Među najozbiljnije ubrajaju se akutni respiratorni distress sindrom sa potrebom za mehaničkom ventilacijom (27-39 % pacijenata) i teška akutna ozljeda bubrega (20-40% pacijenata). (34) Pronalazak virusnih nukleokapsida u bubregu post-mortem dovodi do zaključka kako se SARS-CoV-2 virus akumulira direktno u bubrežnim tubulima, čime inducira akutnu bubrežnu ozljedu i doprinosi širenju virusa organizmom. (36) Španjolska multicentrična studija uključila je 104 hospitalizirana pacijenta s transplantiranim bubregom, od čega ih je 54% razvilo ARDS te su također naglasili kako je pojavnost ove komplikacija bila povezana i s pretilošću pacijenata. Unatoč visokoj incidenciji ARDS-a u populaciji transplantiranih pacijenata, potrebne su detaljnije studije kako bi se adekvatno potkrijepilo stajalište da su transplantirani pacijenti pod kroničnom imunosupresijom skloniji razvoju ARDS-a u odnosu na ostatak populacije.

Ostale zabilježene komplikacije uključuju rabdomiolizu, miokarditis, bakterijsku superinfekciju i atrijsku fibrilaciju.(37) S obzirom na sklonost razvoju svih vrsta infekcija, a ne samo virusnih, potrebno je aktivno traganje za superinfekcijama prema protokolu i kliničkim indikacijama kao što su pogoršanje respiratornog statusa, porast CRP-a, leukocitoza i slično. Sekundarni uzročnici obično se očekuju nakon minimalno 7 dana bolesti, a na njih je potrebno posumnjati ako je postojala potreba za invazivnom respiratornom potporom ili povišenjem doze kortikosteroida. Antibiotike je indicirano primjenjivati jedino u slučaju bakterijskih superinfekcija. (38)

5.7. Akutna bubrežna ozljeda uzrokovana COVID-19 infekcijom

SARS-Cov-2 virus u stanice ulazi vezivanjem S proteina za ACE-2 receptore, a stanice proksimalnih tubula i podociti eksprimiraju velik broj spomenutih receptora na svojoj površini. Posljedično tome razvija se akutna bubrežna ozljeda zbog virusom induciranog citopatskog efekta. Osim direktnog djelovanja virusa, postoje i drugi etiopatološki efekti razvoja akutne bubrežne ozljede, poput renalne hipoperfuzije praćene akutnom tubularnom nekrozom, mikrocirkularne disfunkcije te citokinske oluje (slika 7). (39)



Slika 7. Multipli patogenetski mehanizmi kao uzrok akutne ozljede bubrega usred COVID-19 infekcije

Preuzeto sa: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30229-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30229-0/fulltext)

Uzevši u obzir da osobe sa transplantiranim bubregom imaju samo jedan funkcionalan bubreg i visoku prevalenciju hipertenzije i dijabetesa, očekuje se da bi učestalost i ozbiljnost akutne bubrežne ozljede kod ovih pacijenata trebala biti veća. Nekoliko je studija provedeno kako bi se usporedila akutna bubrežna ozljeda kod transplantiranih i netransplantiranih pacijenata oboljelih od COVID-19 infekcije. Iako je učestalost bila viša kod transplantiranih pacijenata (27,5% u odnosu na 13% kod netransplantiranih), mortalitet je podjednak u obje skupine. Marinaki et al. pregledom literature koja je uključivala 420 pacijenata, zaključili su da je 44% hospitaliziranih pacijenata razvilo akutnu bubrežnu ozljedu, a u multicentričnoj

studiji koja je uključivala 104 pacijenta, akutnu bubrežnu ozljedu imalo je 47% pacijenata. Ovi rezultati pružaju dokaze kako su pacijenti s transplantiranim bubregom skloniji razvoju ove komplikacije u odnosu na ostale bolesnike. (34)

5.8. Imunosupresivna terapija kod transplantiranih pacijenata za vrijeme COVID-19 infekcije

Stanična imunost je ključna u determiniranju kliničkog tijeka infekcije uzrokovane SARS-CoV-2 virusom te je upravo ova vrsta imunosti kompromitirana kod imunosuprimiranih pacijenata, uključujući transplantirane pacijente i one s glomerularnim bolestima. Velik broj pacijenata koji su usred COVID-19 infekcije razvili ARDS prezentirali su se limfopenijom, koja se smatra negativnim prediktorom bolesti. Imunosupresivni lijekovi koji se koriste imaju svojstven potencijal uzrokovanja limfopenije i/ili narušavanja limfocitne funkcije, stoga se većina nefroloških društava slaže u potrebi za reduciranjem imunosupresije na razinu koja se smatra sigurnom. Posttransplantacijska imunosupresija kompromitira aktivnost T limfocita u znatno većoj mjeri od humoralne imunosti, stoga posljedično povećava rizik nekontroliranog širenja virusnih infekcija. Upitna ostaje razina redukcije imunosupresije koja je potrebna da se omogući obuzdavanje virusa, a spriječi akutno odbacivanje transplantiranog bubrega. (40)

S obzirom da imunosupresivni lijekovi moduliraju nekoliko aspekata imunološkog sustava, težina kliničke slike COVID-19 infekcije bi potencijalno mogla ovisiti o vrsti i kombinacijama lijekova. Specifični lijekovi koji se povezuju sa smanjenim imunološkim odgovorom na cijepljenje (npr. mikofenolat mofetil) mogli bi onemogućiti razvijanje adekvatnog imunološkog odgovora na prirodno akviriranu infekciju. Suprotno tome, neki eksperimentalni podaci sugeriraju kako bi mTOR inhibitori mogli imati određenu razinu biološke aktivnosti protiv SARS-CoV-2 virusa. (41) Derivati ciklosporina smanjuju ekspresiju N

proteina humanog koronavirusa, a taj multifunkcionalni protein odgovoran je za virusnu replikaciju. Bazirano na tim podacima dobivenima in vitro, nagađa se kako bi ciklosporin mogao biti preferirani kalcineurinski inhibitor (CNI) za vrijeme COVID-19 pandemije. U Turskoj je zapaženo da je u kohorti od 40 transplantiranih pacijenata, korištenje dotad uvođene terapije za sprječavanje odbacivanja (bez modifikacija) bio neovisni prediktor mortaliteta. S druge strane, ciklosporin kao imunosupresivni lijek u terapiji održavanja povezali su s boljim ishodom. U skladu s time, istraživanje koje je uključivalo 29 transplantiranih pacijenata također je proizašlo sa zaključkom kako imunosupresija temeljena na ciklosporinu ima nižu stopu mortaliteta u usporedbi sa isključivo redukcijom imunosupresije. (34)

Dosadašnja iskustva proizašla iz devastirajućeg tijeka pandemije govore kako bi pacijenti transplantiranog bubrega sa srednje teškom kliničkom slikom trebali nastaviti s uzimanjem CNI-a i propisanih doza glukokortikoida, ali antiproliferativni lijekovi bi se trebali ukinuti, posebice kod onih pacijenata s limfopenijom (apsolutni broj limfocita manji od 700/ml). Kalcineurinski inhibitori se generalno ne ukidaju zbog njihovog inhibitornog djelovanja na IL-6 i IL-1.(40) Tijekom antivirusnog liječenja potrebno je pomno pratiti koncentracije kalcineurinskih inhibitora u plazmi jer se očekuje povećana koncentracija ovog lijeka te samim time potreba za prilagodbom doze.(35) Transplantiranim pacijentima s teškom COVID-19 infekcijom koja zahtjeva njegu na odjelima intenzivnog liječenja i mehaničku ventilaciju, trebalo bi ukinuti CNI i antiproliferativne lijekove, a dozu glukokortikoida povećati.(40) Doze imunosupresiva kod ove skupine bolesnika vraćaju se na vrijednosti prije infekcije kada prođe 5 do 7 dana od potpune rezolucije simptoma uz stabilizaciju radiograma i odsutnost sekundarnih infekcija. (38) Nadalje, ukoliko dođe do akutnog odbacivanja bubrega, preporuka je izbjeći korištenje antideplecijske terapije zbog povećanja rizika od

infekcije i lošijeg ishoda bolesti. (42)

Alberici et al opisali su iskustva u slučaju 20 COVID-19 pozitivnih pacijenata s transplantiranim bubregom u Italiji. Terapijski pristup obuhvaćao je prekidanje imunosupresije i administriranje hidroklorokina, lopinavir/ritonavira i metilprednizolona (16 mg) svim pacijentima, a pacijentima koji su se klinički pogoršavali dodan je i tocilizumab. U ovoj kohorti, na odjelima intenzivnog liječenja bilo je 20% pacijenata, uz pridruženu akutnu ozljedu bubrega u 30% slučajeva i mortalitet od 25%. Iskustvo Ujedinjenog Kraljevstva sumirali su Banerjee et al, opisujući klinički tijek 7 transplantiranih pacijenata inficiranih SARS-CoV-2 virusom. Modifikacije imunosupresivnog režima podrazumijevale su obustavljanje antimetabolita i reduciranje doze takrolimusa, dok su doze prednizona ostale iste ili su se povećale. Intenzivno liječenje zahtijevalo je 57% pacijenata, 57% je razvilo akutnu bubrežnu ozljedu, a mortalitet je bio 14%. U ovoj kohorti, dijabetičari i stariji pacijenti imali su lošiji ishod bolesti, a prediktori takvih ishoda bili su povišeni D-dimeri, feritin i troponini.

Zbog povećane smrtnosti u ovoj populaciji bolesnika, kliničari uključeni u transplantacijske programe trebali bi se fokusirati na primarnu prevenciju i pažljivu procjenu rizika i benefita pri nastavku imunosupresije kod inficiranih pacijenata. (1)

5.9. Cijepljenje transplantiranih pacijenata

Svi transplantirani primatelji organa su podobni za cijepljenje ukoliko ne postoji kontraindikacija u vidu preosjetljivosti na komponente cjepiva. Iako je efikasnost COVID-19 cjepiva kod transplantiranih pacijenata nedovoljno istražena, potencijalni benefit cijepljenja premašuje trenutni nedostatak informacija.

Kada je to moguće, preporučljivo je odgoditi vakcinaciju barem tri do šest mjeseci nakon

transplantacije. Američko društvo za transplantaciju također preporučuje cijepljenje barem 2 tjedna prije transplantacije. Za primatelje organa izvan ranog posttransplantacijskog razdoblja se ne prilagođava doza održavanja imunosupresivnih lijekova u vrijeme vakcinacije, kako bi se izbjeglo odbacivanje organa. Prvi dobiveni podaci, iako nepotpuni, sugeriraju da je imunološki odgovor na prvu dozu mRNA cjepiva slabiji kod primatelja solidnih organa u odnosu na opću populaciju. Za upotrebu kod imunokompromitiranih osoba preporučuje se primjena mRNA cjepiva (Pfizer, Moderna).(41)

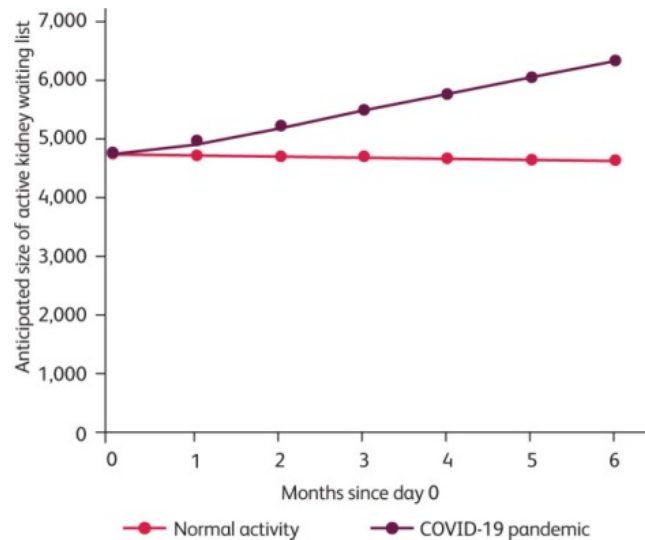
6. RASPRAVA

Pacijenti s presađenim bubregom su pod povećanim rizikom za akviriranje COVID-19 infekcije, a uz to se ubrajaju i među najvulnerabilnije skupine kako su pokazala brojna objavljena istraživanja. Europska studija koju je provela ERA-EDTA, pregledom francuskih i španjolskih registara, iznijela je prosječnu stopu zaraze od 14/1000 transplantiranih pacijenata. Španjolski registar, s duljim opservacijskim periodom, pokazao je incidenciju od 17/1000. Belgijsko društvo za nefrologiju objavilo je podatke s incidencijom od 14/1000, a slična učestalost zabilježena je u multicentričnim ispitivanjima provedenima u Italiji i SAD-u. Bitno je naglasiti da se iz navedenih podataka donosi zaključak o 2-5 puta većoj incidenciji kod pacijenata s transplantiranim bubregom u odnosu na opću populaciju. Testovi za detekciju antitijela na SARS-CoV-2 inkorporirana su u kliničku praksu nešto kasnije, a omogućuju otkrivanje asimptomatskih pacijenata koji nisu podvrgnuti RT-PCR testiranju. (34)

U velikom istraživanju provedenom u New Yorku, kombinacija određivanja protutijela i RT-PCR testa ukazala je na incidenciju od 234/1000 transplantiranih pacijenata, gdje je 41% dijagnosticiran samo prisustvom protutijela na SARS-CoV-2. Za simptomatske pacijente (PCR pozitivne), učestalost hospitalizacije bila je 84,1%. Iako je broj ovih pacijenata pozitivnih na SARS-CoV-2 veći nego u općoj populaciji, treba uzeti u obzir njihove učestalije kontrole i praćenje u odnosu na ostatak populacije, u kojoj je velik broj asimptomatskih pacijenata koji se ne dijagnosticiraju i ne ulaze u službenu statistiku.

Od početka pandemije, svi transplantacijski programi su uvelike reducirali svoju aktivnost. U počecima, generalna preporuka od strane različitih transplantacijskih društva implicirala je izbjegavanje transplantacije od živog donora i čuvanje organa preminulih donora za životno ugrožene bolesnike ili hipersenzibilizirane pacijente s adekvatnim donorom. (34)

U Ujedinjenom Kraljevstvu provedeno je istraživanje kojemu je cilj bio kvantificirati utjecaj COVID-19 pandemije na transplantaciju bubrega u toj zemlji. Primarni cilj bio je procijeniti mjesečni broj transplantacija koje neće biti provedene zbog suspenzije većine transplantacijskih aktivnosti te procjena za koliko će se povećati liste čekanja u razdoblju pandemije. Sekundarni cilj bio je predviđanje koliko će dodatno pacijenata morati na dijalizu zbog reduciranog broja transplantacijskih programa. Srednja mjesečna vrijednost broja transplantiranih bubrega između 1.04.2018. i 31.03.2019. bila je 300 (85 od živih donora, 215 od preminulih) što indicira da je rutinska aktivnost kroz tromjesečni period 900 transplantiranih bubrega. Kao nulti dan određen je dan prve smrti uzrokovane Sars-Cov-2 virusom (5.03.2020), a izrađeni model u obzir uzima razdoblje od 3 – 6 mjeseci. Između nultog dana i dana kada je model analiziran (2.04.2020) transplantirano je samo 128 bubrega. S obzirom na navedeno, predviđa se da će COVID-19 pandemija dovesti do gubitka od 1,672 potencijalnih transplantacijskih prilika između 5.03.2020. i 5.09.2020. Na transplantacijskoj listi je nultog dana bilo 4,748 pacijenata, a provedeni model ukazuje da broj između 772 i 1,672 neprovedenih transplantacija rezultira povećanjem transplantacijske liste za 16,3% - 35,2%. Da su se transplantacijske aktivnosti nastavile u istom obujmu kao u pretpandemijskom razdoblju, očekuje se da bi se lista smanjivala za 17 pacijenata mjesečno. Međutim, prema navedenom modelu očekuje se porast broja do 283 pacijenata mjesečno (slika 8) . (43)



Slika 8. Predviđanje utjecaja COVID-a 19 na liste čekanja u UK

Preuzeto sa: <https://www.rcpjournals.org/content/clinmedicine/20/4/e82>

Prosječno vrijeme provedeno na listi čekanja je između 3-5 godina i ovisi o brojnim faktorima. Primjerice, pacijenti s visoko reaktivnim protutijelima imaju daleko manje šanse pronalaska adekvatnog donora zbog visoke imunoreaktivnosti i posljedično velikoj mogućnosti odbacivanja presađenog organa. Neki transplantacijski centri prikazali su slučajeve upravo imunoreaktivnih pacijenata koji su izgubili svoju priliku za novim bubregom zbog COVID-19 pozitiviteta na dan operacije. Nažalost, oni koji ostaju na listi čekanja moraju biti podvrgnuti nekom obliku održavanja bubrežne funkcije, najčešće hemodijalizi. Hemodijaliza zahtjeva provođenje tri puta tjedno po 4 sata, što označava obitavanje u zatvorenom prostoru u kontaktu s ostalim pacijentima i medicinskim osobljem, čime se povećava rizik od akviriranja COVID-19 infekcije. (32) Nekoliko radova je nastojalo zaključiti je li za vrijeme COVID-19 pandemije sigurnije za pacijente izlaganje bubrežnoj transplantaciji ili zadržavanje na listi čekanja. Monocentričnom studijom, koja je usporedila ishod 56 pacijenata na listi čekanja s ishodom 80 pacijenata kojima je bubreg transplantiran, zaključeno je da COVID-19 pacijenti na listi čekanja imaju veću vjerojatnost hospitalizacije

(82% u odnosu na 56% kod transplantiranih pacijenata) te također imaju povišen rizik od umiranja (25% u odnosu na 16%). (34)

COVID-19 pandemija unijela je promjene u nekim aspektima pružanja zdravstvene usluge, a sve u cilju redukcije izlaganja medicinskog osoblja potencijalno COVID-pozitivnim pacijentima, uštede u vidu potrošnog medicinskog materijala i minimaliziranja broja pacijenata u zdravstvenim ustanovama. Telemedicinsko praćenje pacijenata je u svakodnevni rad implementirala i Hrvatska. Pacijenti su svoje laboratorijske nalaze šalju nefrologu elektroničkom poštom, a anamnestički podaci uzimaju se ili putem telefona ili također e-mailom. Ambulantni pregledi su prorijeđeni, ali uz suficijentan broj potreban da bi se održalo adekvatno praćenje posttransplantacijskih pacijenata. Tijekom ugovaranja datuma pregleda, vodi se računa o što kraćem zadržavanju bolesnika u zatvorenim prostorima i sa većom skupinom ljudi. U Atlanti je proveden upitnik kojemu je cilj bio odrediti prihvaćenost telemedicine kao alternative u posttransplantacijskom praćenju pacijenata. Studija je pokazala zadovoljstvo pacijenata, koji su telemedicinski pristup okarakterizirali kao jednostavan, pogodan s obzirom na cjelokupnu situaciju te naglasili činjenicu da ne moraju putovati te imaju dovoljno vremena da s odabranim doktorom adresiraju sva pitanja i zabrinutosti.(28)

7. ZAKLJUČCI

1. COVID-19 pandemija dovela je do značajne redukcije transplantacijske aktivnosti od živih i preminulih donora, a konsekventno dovela do povećanja liste čekanja.
2. Oko 84% transplantacijskih centara transplantira uglavnom visoko senzibilizirane pacijente, one bez pristupa dijalizi te akutna stanja i hitnoće.
3. Postoji teoretski rizik za transmisiju SARS-CoV-2 virusa s donora organa na primatelja zbog detekcije virusne RNA u bubregu. S obzirom na spomenuti rizik, donori i primatelji organa moraju proći screening koji uključuje anamnezu, slikovni prikaz prsnog koša te mikrobiološko testiranje.
4. Dovodi se u pitanje potencijal laparoskopije za stvaranje uvjeta koji omogućavaju aerosolizaciju virusa. S obzirom da ova tvrdnja nije do sada potvrđena ili opovrgnuta, a laparoskopija pruža mnogobrojne koristi za pacijente, uputno je prilikom izvođenja operacije minimalizirati CO₂ insuflaciju i otpuštanje istoga u prostoriju te maksimizirati zaštitnu opremu tijekom zahvata.
5. Pacijenti s transplantiranim bubregom imaju veći rizik za akviriranje COVID-19 infekcije zbog imunosuprimiranog stanja, a brojni postojeći komorbiditeti poput hipertenzije, dijabetesa i pretilosti čine ove pacijente podložnijima težem obliku bolesti.
6. Kliničke manifestacije COVID-19 infekcije slične su kao i u općoj populaciji, ali je primjećena veća učestalost teških komplikacija poput ARDS-a i akutne ozljede bubrega.

7. Potrebno je reducirati imunosupresiju na razinu koja sprječava akutno odbacivanje bubrega, a ujedno obuzdava širenje virusa. Dosadašnja iskustva nalažu nastavak upotrebe CNI-a i glukokortikoida uz ukidanje antiproliferativnih lijekova.
8. Svi transplantirani pacijenti mogu se cijepiti ukoliko nemaju kontraindikacije u vidu preosjetljivosti, a preporučena cjepiva za ovu skupinu bolesnika su mRNA cjepiva.

8. SAŽETAK

COVID-19 je nova infektivna bolest, uzrokovana SARS-CoV-2 virusom, koja se prvi puta pojavila u prosincu 2019. godine u gradu Wuhanu te se vrlo brzo proširila na ostatak svijeta. Novonastala pandemija utjecala je na sve sastavne dijelove transplantacijskih programa, što se odrazilo i na redukciju ukupnog broja transplantacija na globalnoj razini. Zbog podložnosti transplantiranih pacijenata infektivnim bolestima u pitanje je dovedena mogućnost prenošenja infekcije na primatelje organa, bilo od živih ili preminulih donora, bilo tijekom boravka u zdravstvenim ustanovama te kako na najadekvatniji način kako provesti screening na COVID-19 i minimalizirati boravak pacijenata u bolnicama. Također, sve veći broj COVID-19 pozitivnih pacijenata koji trebaju bolničko liječenje zahtijevaju alociranje resursa u jedinice intenzivnog liječenja, čime se ograničavaju resursi i medicinsko osoblje koje postoperativno može skrbiti o pacijentima. Sve navedeno dovodi do smanjenog broja organa za transplantaciju promjena u kirurškoj praksi, ali i sve većeg implementiranja telemedicine u praćenju bolesnika. Posljedice koje će COVID-19 pandemija ostaviti su osjetno povećanje lista čekanja te sukladno tome veći broj ljudi koji će čekanjem organa bubrežnu funkciju morati zamijeniti dijalizom, koja nosi svoje rizike.

9. LITERATURA

1. Merhi B, Gohh R. Kidney Transplantation and COVID-19. *R I Med J* (2013) [Internet]. 2020;103(8):34–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32900010>
2. Magee CC, Pascual M. Update in renal transplantation. *Arch Intern Med*. 2004;164(13):1373–88.
3. Jones KA, Windham A, Rao A. Pathology of Kidney Transplantation. *Contemporary Kidney Transplantation*. 2018. 231–248 p.
4. Ohtake T, Kobayashi S, Moriya H, Negishi K, Okamoto K, Maesato K, et al. High Prevalence of Occult Coronary Artery Stenosis in Patients with Chronic Kidney Disease at the Initiation of Renal Replacement Therapy: An Angiographic Examination. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2005;16:1141–8. Available from: www.jasn.org.
5. Kasiske BL, Ramos EL, Gaston RS, Bia MJ, Danovitch GM, Bowen PA, et al. The evaluation of renal transplant candidates: Clinical practice guidelines. Vol. 6, *Journal of the American Society of Nephrology*. 1995. 1–34 p.
6. Adami J, Gäbel H, Lindelö B, Ekströ K, Rydh B, Glimelius B, et al. Cancer risk following organ transplantation: a nationwide cohort study in Sweden. *Br J Cancer* [Internet]. 2003;89:1221–7. Available from: www.bjcancer.com
7. (No Title). 2005; Available from: www.cmaj.ca/cgi/content/full/173/10/1181/DC1.
8. Dahmen M, Becker F, Pavenstädt H, Suwelack B, Schütte-Nütgen K, Reuter S. Validation of the Kidney Donor Profile Index (KDPI) to assess a deceased donor's kidneys' outcome in a European cohort. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47772-7>
9. Summers DM, Watson CJE, Pettigrew GJ, Johnson RJ, Collett D, Neuberger JM, et al. Kidney donation after circulatory death (DCD): State of the art. *Kidney Int* [Internet]. 2015;88(2):241–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2015.88>
10. Markić D, Fučkar Ž, Đorđević G. Transplantacija bubrega. U: Fučkar Ž, Španjol J, ur. *Urologija II (specijalni dio)*. Rijeka: Medicinski fakultet Rijeka; 2013, str. 431–69.
11. Nalesnik MA, Woodle ES, Dimaio JM, Vasudev B, Teperman LW, Covington S, et al. Donor-transmitted malignancies in organ transplantation: Assessment of clinical risk. *Am J Transplant*. 2011;11(6):1140–7.
12. Gupta N, Raina P, Kumar A. Laparoscopic donor nephrectomy. *J Minim Access Surg* [Internet]. 2005 Oct [cited 2021 Apr 27];1(4):155–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21206658>
13. Renal Transplantation Rejection - StatPearls - NCBI Bookshelf [Internet]. [cited 2021 Apr 27]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553074/>
14. Akbar SA, Jafri SZH, Amendola MA, Madrazo BL, Salem R, Bis KG. Complications of renal transplantation. *Radiographics*. 2005;25(5):1335–56.

15. Ciotti M, Angeletti S, Minieri M, Giovannetti M, Benvenuto D, Pascarella S, et al. COVID-19 Outbreak: An Overview. *Chemotherapy*. 2020;64(5–6):215–23.
16. Dhama K, Khan S, Tiwari R, Sircar S, Bhat S, Singh Malik Y, et al. Coronavirus Disease 2019–COVID-19 [Internet]. 2020. Available from: <http://cmr.asm.org/>
17. Harapan H, Itoh N, Yufika A, Winardi W, Keam S, Te H, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. *J Infect Public Health* [Internet]. 2020;13(5):667–73. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.03.019>
18. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment. Available from: <http://pmj.bmj.com/>
19. Da R, Mesquita R, Luiz , Francelino C, Junior S, Mayara F, et al. Clinical manifestations of COVID-19 in the general population: systematic review. *Wien Klin Wochenschr* [Internet]. 2021;133:377–82. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00508-020-01760-4>
20. Sarkesh A, Sorkhabi AD, Sheykhsaran E, Alinezhad F, Mohammadzadeh N, Hemmat N, et al. Extrapulmonary Clinical Manifestations in COVID-19 Patients. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;103(5):1783–96.
21. Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
22. Kakodkar P, Kaka N, Baig MN. 2020) A Comprehensive Literature Review on the Clinical Presentation, and Management of the Pandemic Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Cureus*. 12(4):7560.
23. Uddin M, Mustafa F, Rizvi TA, Loney T, Al Suwaidi H, Al-Marzouqi AHH, et al. SARS-CoV-2/COVID-19: Viral Genomics, Epidemiology, Vaccines, and Therapeutic Interventions. 2020; Available from: <https://nextstrain.org/ncov>
24. Sanyaolu A, Okorie C, Marinkovic A, Ayodele O, Fahad Abbasi A, Prakash S, et al. Navigating the Diagnostics of COVID-19. Available from: <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00408-8>
25. Hui DS, Chow BK, Lo T, Tsang OTY, Ko FW, Ng SS, et al. Exhaled air dispersion during high-flow nasal cannula therapy versus CPAP via different masks. Available from: <https://doi.org/10.1183/13993003.02339-2018>
26. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19) - StatPearls - NCBI Bookshelf [Internet]. [cited 2021 Apr 26]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
27. Comparing three Covid-19 vaccines: Pfizer, Moderna, J&J [Internet]. [cited 2021 Apr 26]. Available from: <https://www.statnews.com/2021/02/02/comparing-the-covid-19-vaccines-developed-by-pfizer-moderna-and-johnson-johnson/>
28. Lada Z. COVID-19 i bubrežna transplantacija u Hrvatskoj – OSVRT HRVATSKOG DRUŠTVA ZA NEFROLOGIJU, DIJALIZU I TRANSPLANTACIJU [Internet]. Available from:

https://www.hdndt.org/system/hdndt/research_articles/files/000/000/051/original/COVID2.pdf?1604357390

29. Lentine KL, Mannon RB, Josephson MA. Practicing With Uncertainty: Kidney Transplantation During the COVID-19 Pandemic. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2021;77(5):777–85. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.12.003>
30. Ahn C, Amer H, Anglicheau D, Ascher NL, Baan CC, Battsetset G, et al. Global transplantation COVID report march 2020. *Transplantation*. 2020;104(10):1974–83.
31. Priority L, Priority I, Priority L, Priority I, Cancer NB. Recommendations from the EAU NMIBC Guidelines Panel applicable during the COVID-19 pandemic *Diagnosis*. :2–4.
32. Bordes SJ, Montorfano L, West-Ortiz W, Valera R, Cracco A, Alonso M, et al. Trends in US Kidney Transplantation During the COVID-19 Pandemic. 2020;
33. Vigneswaran Y, Prachand VN, Posner MC, Matthews JB, Hussain M. What Is the Appropriate Use of Laparoscopy over Open Procedures in the Current COVID-19 Climate? *J Gastrointest Surg*. 2020;24(7):1686–91.
34. Toapanta N, Torres IB, Sellarés J, Chamoun B, Serón D, Moreso F. Kidney transplantation and COVID-19 renal and patient prognosis. *Clin Kidney J*. 2021;14(Supplement_1):i21–9.
35. Alasfar S, Avery RK. The impact of COVID-19 on kidney transplantation. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2020;16(10):568–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41581-020-00340-z>
36. Ni W, Yang X, Yang D, Bao J, Li R, Xiao Y, et al. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03120-0>
37. Kataria A, Yakubu I, Winstead R, Gowda M, Gupta G. COVID-19 in Kidney Transplantation: Epidemiology, Management Considerations, and the Impact on Kidney Transplant Practice. *Transplant Direct*. 2020;6(8):1–10.
38. Zibar L, Knotek M. Preporuke HDNDT-a za bubrežnu presadbu i bolesnike s bubrežnim presatkom i za simultanu presadbu gušterače i bubrega i bolesnike s presađenom gušteračom i bubregom u vezi s pandemijom COVID-19 [Internet]. 2020 [cited 2021 May 4]. Available from: <https://zdravlje.gov.hr/UserDocsImages//2020%20Transplantacija%20i%20biomedicina//HDNDT%20preporuke-tx%20bubreg.pdf>
39. Mallhi TH, Khan YH, Adnan AS. Stratification of acute kidney injury in covid-19. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;103(6):2164–7.
40. Kronbichler A, Gauckler P, Windpessl M, Il Shin J, Jha V, Rovin BH, et al. COVID-19: implications for immunosuppression in kidney disease and transplantation. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2020;16(7):365–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41581-020-0305-6>
41. COVID-19: Issues related to solid organ transplantation - UpToDate [Internet]. [cited

2021 Apr 27]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-issues-related-to-solid-organ-transplantation>

42. Bašić-Jukić N, Jurić I, Furić-Čunko V, Katalinić L. Praćenje i liječenje bolesnika s transplantiranim bubregom tijekom COVID-19 pandemije. *Medicus*. 2020;29(2 COVID-19):255–9.
43. Sharma V, Shaw A, Lowe M, Summers A, David Van Dellen C, Augustine T. The impact of the COVID-19 pandemic on renal transplantation in the UK. *Clin Med (Northfield Il)*. 2020;20(4).

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI:

Ime i prezime: Lara Stanković

Datum i mjesto rođenja: 12.06.1996., Zagreb

OBRAZOVANJE

2003./2004.-2006./2007.- Osnovna škola Luka, Zagreb

2007./2008.-2010./2011. – Osnovna škola Antun Gustav Matoš, Zagreb

2011./2012.- 2014./2015.- Opća gimnazija Kušlanova, Zagreb

2015./2016.-2020./2021.- Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

POSEBNA ZNANJA I VJEŠTINE

Strani jezici: aktivno služenje engleskim jezikom u govoru i pismu

DODATNE INFORMACIJE

Travanj, 2021.- provođenje zdravstvene skrbi kao ispomoć u cijepljenju protiv COVID-19