

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

Urinary tract infections in kidney transplant recipients occurring in the first post-transplantation year

Petra Smajić^{1*}, Matea Smajić¹, Lada Zibar²

¹ Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet, Osijek, Hrvatska

² Klinička bolnica Merkur, Zagreb, Hrvatska

Sažetak. Cilj: Istražiti učestalost infekcija mokraćnog sustava (IMS) u bolesnika s bubrežnim presatkom u prvoj poslijetransplantacijskoj godini te odnos učestalosti IMS-a prema terapiji imunosupresivima (IS) i funkciji bubrežnog presatka. **Ispitanici i metode:** Uključeno je 114 bolesnika (60,5 % muškaraca, medijan dobi svih bolesnika je 52 godine, u rasponu od 27 do 71). Podatci su preuzeti iz medicinskih zapisa i statistički obrađeni pomoću IBM SPSS Statistic, 25.0, uz razinu statističke značajnosti $P < 0,05$. **Rezultati:** Unutar godine dana od bubrežne presadbe (BP) u 67 od 114 ispitanika (58,8 %) zabilježeno je 170 epizoda IMS-a uzrokovanih s ukupno dvadeset jednim različitim uzročnikom. Kao najčešće kliničko očitovanje javljala se asimptomatska bakterijurijska (44,1 %), a najčešće izolirani uzročnik IMS-a u svim kliničkim očitovanjima bio je *E. coli* (38,9 %). Najčešće se IMS javljao u prva tri mjeseca od BP-a (58,2 %), kada su bolesnici dio vremena imali Foleyev kateter i/ili JJ stent. IMS je bio značajno češći u žena i starijih, sve rjeđi s vremenom, a veća učestalost nije bila povezana s lošijom funkcijom presatka koncem prve poslijetransplantacijske godine. Ispitanici koji su u IS terapiji imali kortikosteroide, krajem prve poslijetransplantacijske godine imali su značajno veći broj epizoda IMS-a ($P = 0,02$). **Zaključak:** Više od polovice ispitanika imalo je u prvoj godini poslije BP-a neki oblik IMS-a, s najčešće izoliranim uzročnikom *E. coli*. Veća učestalost IMS-a zabilježena je u ženskom spolu, u starijih, uz veći IS (uz kortikosteroide) te u prva tri mjeseca od BP-a. Ispitanici s češćim IMS-om nisu imali lošiju funkciju bubrežnog presatka godinu dana nakon BP-a.

Ključne riječi: bubreg; imunosupresivna terapija; infekcije mokraćnog sustava; presadba

Abstract. Aim: To investigate the frequency of urinary tract infections (UTI) in kidney transplant (KT) recipients occurring in the first post-transplant year, and the relationship between the frequency of UTI, immunosuppressive therapy (IT) and kidney graft function. **Patients and methods:** 114 patients were enrolled into the study (60.5% men, median age 52 years; interquartile range 45 – 58). Data were taken from medical records and statistically processed by the IBM® SPSS® Statistics 25.0 software, at statistical significance level of $P < 0.05$. **Results:** Within one year following the KT, a total of 170 UTI episodes were reported in 67 out of 114 patients (58.8%), caused by a total of 21 different agents. Asymptomatic bacteriuria (44.1%) was noted as the most common clinical presentation, while the most frequently isolated cause of UTI in all clinical presentations was *E. coli* (38.9%). In most cases, UTI occurred within the first 3 months after the KT (58.2%), during the period in which the patients had a Foley catheter and/or JJ stent. UTI was significantly more common in women and in elderly persons. Patients on corticosteroids as part of their IT, had a significantly higher number of UTI episodes ($P = 0.02$) at the end of the first post-transplant year. **Conclusion:** More than a half of the participants had some form of UTI in the first post-transplantation year, with *E. coli* as the most frequently isolated cause. Higher UTI frequency was observed in women and the elderly who took more powerful IT (corticosteroids), and within the first 3 months following the KT.

Key words: immunosuppression therapy; kidney; transplantation; urinary tract infections

***Dopisni autor:**

Petra Smajić, dr. med.

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u

Osijeku, Medicinski fakultet

Josipa Huttlera 4, 31000 Osijek, Hrvatska

E-mail: smajicpetra@gmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Bubrežna presađba (BP) oblik je liječenja bolesnika sa završnim stupnjem kronične bubrežne bolesti (KBB). Kako ne bi došlo do odbacivanja bubrežnog presatka, nužno je nakon BP-a uvesti i doživotno provoditi imunosupresivnu (IS) terapiju. IS terapija sastoji se od indukcijske, odnosno uvodne terapije koja je važna u sprječavanju ranog akutnog odbacivanja presađenog bubrega, te od terapije održavanja. Prema Europskim smjernicama iz 2018. godine kao prva linija indukcijske terapije preporučuje se baziliksimumab, protutijelo za receptor IL-2 (engl. *interleukin 2 receptor antibody*; IL2-RA) visokog afiniteta. U terapiji održavanja se za većinu bolesnika s bubrežnim presatkom primjenjuje konvencionalni IS protokol, što čini kombinacija kalcijneurinskih inhibitora (engl. *calcineurin inhibitor*; CNI), antimetabolita i kortikosteroida. Iz skupine CNI dva se lijeka koriste kao IS terapija nakon BP-a: takrolimus (TAK) i ciklosporin A (CSA). Osim spomenutih, danas se u terapiji održavanja koriste i inhibitori proliferacijskih signala (engl. *mammalian target of rapamycin inhibitors*; mTOR inhibitori) – sirolimus i everolimus¹⁻².

Nakon presađbe svih solidnih organa postoji rizik za razvoj infekcija mokraćnog sustava (IMS), međutim taj je rizik najveći za primatelje bubrežnog presatka, s incidencijom od 7,3 %³. Iako se IMS može javiti u bilo kojem razdoblju nakon BP-a, incidencija je najveća u prvih tri do šest mjeseci⁴⁻⁵. Postoje brojni rizični čimbenici za razvoj IMS-a, kao što su ženski spol, starija životna dob, šećerna bolest (ŠB), dugotrajna prisutnost katetera, neurogeni mjehur i bubrežni kamenci⁶⁻⁸. Pored toga postoje i rizični čimbenici vezani uz BP, kao što su prisutnost proteze u mokraćovodu (JJ stent), vezikoureteralni refluks i druge urološke abnormalnosti, epizode akutnog odbacivanja, primanje presatka od umrlog darovatelja, duljina trajanja dijalize i epizode ponavljane IMS-a prije BP-a⁶⁻¹³. IS terapija predstavlja rizični čimbenik za razvoj infekcija zbog toga što smanjuje imunosni odgovor primatelja na presađak, istodobno kočeći sastavnice specifične imunosti za borbu protiv infekcija.

Postoji nekoliko kliničkih očitovanja IMS-a. Asimptomatska bakterijurija (AB) označava prisutnost više od 10^5 jedinica koje tvore kolonije

bakterija po mililitru (engl. *colony forming units*; CFU/ml) u mokraći, bez mokraćnih ili sustavnih simptoma. Jednostavni cistitis ili upala donjeg mokraćnog sustava obilježena je simptomima kao što su disurija, polakisurija, suprapubična bol, ali bez sustavnih simptoma i bez ureteralnog stenta, nefrostome ili trajnog urinarnog katetera. Patološki nalaz čine piurija, odnosno nalaz leukocita u mokraći (> 10 l/mm³) i znatan rast uropatogena u kulturi ($> 10^3$ CFU/ml). Infekcije gornjeg mokraćnog sustava, odnosno kompliciran IMS ili

Široka uporaba antibiotika u liječenju različitih infekcija nakon bubrežne presađbe dovela je do sve veće učestalosti infekcija uzrokovanih visoko rezistentnim uzročnicima. U 16,6 % epizoda IMS-a naših ispitanika izolirani su sojevi ESBL, i to najčešće *E. coli* ESBL i *K. pneumoniae* ESBL.

pijelonefritis (PN) označava prisustvo barem jednoga od sljedećih simptoma: vrućica, zimica, malaksalost, hemodinamička nestabilnost, leukocitoza i bakterijemija s istim uzročnikom kao i u mokraći ili bol u području presatka. Disurija i polakisurija mogu, ali i ne moraju, biti prisutne. Nalaz u mokraći obilježen je piurijom (> 10 l/mm³) i značajnim rastom uropatogena u kulturi ($> 10^4$ CFU/ml). Ponavljajući ili rekurentni IMS uključuje ponovnu infekciju i relapse, a definirani su s više od dvije epizode IMS-a u prethodnih šest mjeseci ili više od tri epizode IMS-a u 12 mjeseci¹⁴. Ukoliko je ponovni IMS uzrokovan istim mikroorganizmom koji je dokazan prije početka liječenja prethodne upale i ako se javi unutar dva tjedna od započete terapije antibioticima, govorimo o relapsu. Međutim, ako se radi o novom uzročniku ili istom uzročniku, ali se upala javi nakon dva tjedna od provedene terapije, tada je riječ o reinfekciji, odnosno ponovnoj infekciji¹⁵.

U bolesnika s bubrežnim presatkom više od 70 % IMS-a uzrokovano je gram-negativnim bakterijama, a najčešći uzročnik infekcija je *E. coli*¹⁶. Kao ostali česti uzročnici IMS-a navode se enterobakterije, enterokoki, *Pseudomonas species* i *Staphylococcus saprophyticus* (*S. saprophyticus*). Velik problem stvaraju bakterije rezistentne na antibiotike, čija je učestalost porasla zbog široke upora-

be antibiotika u profilaksi i liječenju bolesnika nakon presadbe. Zbog sve veće otpornosti na više lijekova, uključujući organizme koji proizvode beta-laktamaze proširenoga spektra (engl. *extended spectrum beta lactamase*; ESBL) i karbapenemaze, povećan je rizik od ponavljano IMS-a te mogu biti povezani s lošijom prognozom¹⁷.

Ciljevi ovog istraživanja bili su ispitati učestalost IMS-a te vrste kliničkih očitovanja i uzročnike infekcija mokraćnog sustava u bolesnika nakon BP-a, zatim ispitati javlja li se IMS češće u ranom poslijetransplantacijskom razdoblju i postoji li povezanost spola, dobi, osnovne bubrežne bolesti i vremena proteklog od prve dijalize do posljednjeg BP-a s učestalosti IMS-a, i, konačno, istražiti imaju li bolesnici s češćim IMS-om lošiju funkciju bubrežnog presatka (mjerenu kreatininemijom) godinu dana nakon BP-a, kao i odnos IS terapije i učestalosti IMS-a.

ISPITANICI I METODE

Ispitanici

Ovo povijesno kohortno istraživanje provedeno je na Zavodu za nefrologiju, Zavodu za urologiju, Kliničkom zavodu za kliničku citologiju, Odjelu za kliničku mikrobiologiju Kliničkog bolničkog centra (KBC) Osijek te u Službi za mikrobiologiju Zavoda za javno zdravstvo (ZZJZ) Osijek, od prosinca 2019. do lipnja 2020. godine, uz suglasnost nadležnih etičkih povjerenstava. Bilo je planirano uključiti svih 137 bolesnika kojima je učinjen BP u KBC-u Osijek do 31. 12. 2018. (od početka BP-a u KBC-u Osijek 20. 10. 2007.). Zbog nemogućnosti dobivanja informiranog pristanka iz istraživanja su izuzeta 23 preminula bolesnika, zbog čega je istraživanje provedeno na 114 bolesnika. Svi uključeni bolesnici potpisali su informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanju.

Metode

Podatci su prikupljeni iz medicinskih zapisa na Zavodu za nefrologiju, Zavodu za urologiju, Kliničkom zavodu za kliničku citologiju, Odjelu za kliničku mikrobiologiju KBC-a Osijek te Službi za mikrobiologiju ZZJZ Osijek. Bilježeni su incidencija i uzročnici IMS-a tijekom prve poslijetransplantacijske godine, demografski podatci (spol, dob), osnovna bubrežna bolest, vrijeme proteklo od prve

dijalize do posljednjeg BP-a, serumska koncentracija kreatinina na kraju prve godine kao mjera funkcije presatka te vrsta IS lijekova. Svi su prikupljeni podatci šifrirani te nitko osim glavnog istraživača nije bio upućen u način šifriranja kako bi se zadržala tajnost svih podataka.

Statistika

Nominalni podatci prikazani su apsolutnim i relativnim učestalostima. Numerički podatci prikazani su medijanom i interkvartilnim rasponom (engl. *interquartile range*; IQR). Razlike u nominalnim varijablama ispitane su Fisherovim egzaktnim testom. Razlike u numeričkim varijablama između dviju nezavisnih skupina ispitane su Mann-Whitneyevim U-testom. Razlike u numeričkim varijablama između više od dvije nezavisne skupine ispitane su Kruskal-Wallisovim testom. Povezanost numeričkih varijabli procijenjena je Spearmanovim koeficijentom korelacije ρ (rho). Sve su vrijednosti P bile dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na $P < 0,05$. Statistička analiza izvršena je pomoću statističkog programa IBM SPSS Statistic, 25.0.

REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 114 bolesnika kojima je učinjen BP, od kojih je 69 (60,5 %) bilo muškoga spola. Medijan dobi bolesnika u trenutku BP-a bio je 52 godine, IQR 45 do 58, u rasponu od najmanje 27 do najviše 71 godine. Najčešći uzroci KBB-a bili su glomerulonefritis (GN, $n = 31$, 27,2 %) i autosomnodominantna policistična bubrežna bolest (ADPBB, $n = 22$, 19,3 %). Većina je ispitanika primila bubrežni presadak jedanput (90,4 %), osam (7 %) ispitanika primilo je dva puta i tri (2,6 %) su ispitanika primila tri puta. Svi ispitanici primili su bubrežni presadak od umrlog darovatelja. Medijan vremena protekloga od prve dijalize do posljednjeg BP-a bio je dvije godine (IQR 1 do 5), s najmanje 0 do najviše 27 godina. Medijan koncentracije serumskog kreatinina godinu dana nakon BP-a bio je 122 $\mu\text{mol/l}$ (IQR 99 do 161), s rasponom od 55 do 332 $\mu\text{mol/l}$. U četiri ispitanika presađeni bubreg nije bio u funkciji nakon godinu dana, zbog čega nije zabilježena vrijednost serumskog kreatinina (Tablica 1).

Tablica 1. Demografska i klinička obilježja ispitanika (N = 114)

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

*Bubrežna presadba, [†]Autosomnodominantna policistična bubrežna bolest, [‡]Fokalna segmentalna glomeruloskleroza, [§]Interkvartilni raspon (engl. *interquartile range*), ^{||}Vrijeme proteklo od prve dijalize do posljednjeg BP-a

Od pojedinačne IS terapije, iz skupine CNI više je ispitanika koristilo TAK (n = 88, 77,2 %) nego CSA (n = 28, 24,6 %). Iz skupine antimetabolita, mikofenolat (MF) koristilo je 104 (91,2 %) ispitanika, a azatioprin 2 (1,8 %) ispitanika. Od toga, mikofenolat mofetil (engl. *mycophenolate mofetil*; MMF) koristilo je 56 (49,1 %) ispitanika, mikofenoličnu kiselinu (engl. *mycophenolic acid*; MPA) njih 45 (39,5 %), dok su 3 (2,63 %) ispitanika koristila i MMF i MPA. Od mTOR inhibitora (n = 15, 13,2 %), 10 (8,8 %) ispitanika je koristilo everolimus, a 5 (4,4 %) ispitanika je koristilo sirolimus. U IS terapijski protokol 80 (70,2 %) je ispitanika imalo uključene kortikosteroide, a boluse kortiko-

steroida tijekom prve poslijetransplantacijske godine (kao terapiju odbacivanja presatka) primilo je 32 (28,1 %) ispitanika. U indukcijskoj terapiji svi su ispitanici primili IL2 - RA (baziliksimumab). Na kraju prve godine nakon BP-a najzastupljeniji protokol IS terapije činila je kombinacija TAK-a, MF-a i kortikosteroida (n = 44, 38,6 %). Na drugom mjestu nalazila se kombinacija TAK-a i MF-a (n = 25, 21,9 %), a na trećem CSA, MF-a i kortikosteroida (n = 24, 21,1 %) (Tablica 2.).

Unutar godine dana od BP-a u 67 od 114 ispitanika (58,8 %) zabilježeno je 170 epizoda IMS-a, uzrokovanih s ukupno dvadeset jednim različitim uzročnikom. Kao najčešće kliničko očitovanje javljao se AB (n = 75, 44,1 %), zatim rekurentni IMS (n = 61, 35,9 %), jednostavni cistitis (n = 23, 13,5 %) i najrjeđe PN (n = 11, 6,5 %). Ukupni broj epizoda IMS-a unutar godinu dana od BP-a u muških je ispitanika bio 33 (47,8 %). Od toga je 21 (30,4 %) ispitanik imao jednu epizodu, 5 (7,2 %) ih je imalo dvije epizode, 4 (5,8 %) tri epizode, i po 1 (1,4 %) je imao četiri, šest ili osam epizoda IMS-a. U ispitanica ih je 34 (75,6 %) imalo neki oblik IMS-a unutar godinu dana od BP-a, od čega ih je najviše imalo po jednu epizodu (n = 11, 24,4 %) ili tri epizode (n = 8, 17,8 %) IMS-a.

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

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

*Mikofenolat

Medijan epizoda IMS-a u muških ispitanika bio je 0 (IQR 0 do 1), a u ženskih 2 (IQR 0,5 do 3,5) u prvoj poslijetransplantacijskoj godini. Između muških i ženskih ispitanika nađena je statistički značajna razlika u broju epizoda IMS-a ($P < 0,001$), odnosno IMS je bio češći u žena.

U Tablici 3. možemo vidjeti najčešće uzročnike IMS-a u bolesnika nakon BP-a, raspoređene prema kliničkim očitovanjima. Ukupni broj epizoda IMS-a bio je 170, a izoliranih uzročnika 180, zbog toga što je bilo izolirano više uzročnika u jednoj epizodi IMS-a. Najčešće izolirani uzročnik IMS-a u svim kliničkim očitovanjima bio je *E. coli* ($n = 70$, 38,9%). Nakon *E. coli* drugi po učestalosti izolirani uzročnik bio je *P. aeruginosa* ($n = 28$, 15,6%), a na trećem je mjestu bila *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) ($n = 26$, 14,4%). U 30 (16,6%) epizoda IMS-a izoliran je visokorezistentni patogeni soj gram-negativnih (GN) bakterija, a najčešće *E. coli* ESBL ($n = 13$, 7,2%) i *K. pneumoniae*

ESBL ($n = 13$, 7,2%). Gljivične infekcije uzrokovale su 10 (5,6%) epizoda IMS-a.

Najveći broj IMS-a javljao se u prva tri mjeseca od BP-a ($n = 99$, 58,2%), a između 3. i 6. mjeseca od BP-a zabilježena je 31 (18,2%) epizoda IMS-a. Četrdeset (23,5%) epizoda IMS-a javilo se u drugoj polovini prve godine od BP-a u ukupno 23 (20,2%) ispitanika (Slika 1.). Medijan dana proteklih od BP-a do prvog IMS-a bio je 19 dana (IQR 10 do 63), s najmanje 0 do najviše 308 dana. Prvih mjesec dana u kojem je najviše ispitanika imalo neki oblik IMS-a razdoblje je u kojemu su ispitanici tijekom tjedan ili više dana imali Foleyev kateter i tijekom otprilike cijelog prvog mjeseca protezu u mokraćovodu (JJ stent).

Spearmanovim koeficijentom korelacije ocijenili smo pozitivnu povezanost broja epizoda IMS-a i dobi ispitanika u vrijeme BP-a (Spearmanov koeficijent korelacije $\rho = 0,224$, $P = 0,017$) te broja epizoda IMS-a i vremena proteklog od prve dijali-

Tablica 3. Etiologija različitih kliničkih očitovanja infekcija mokraćnog sustava (IMS) u 170 epizoda IMS-a u 68 bolesnika s bubrežnim presatkom

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

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

Tablica 4. Povezanost broja epizoda infekcija mokraćnog sustava (IMS) s dobi ispitanika u vrijeme bubrežne presadbe (BP), s vremenom proteklim od prve dijalize od posljednjeg BP-a i serumskom koncentracijom kreatinina

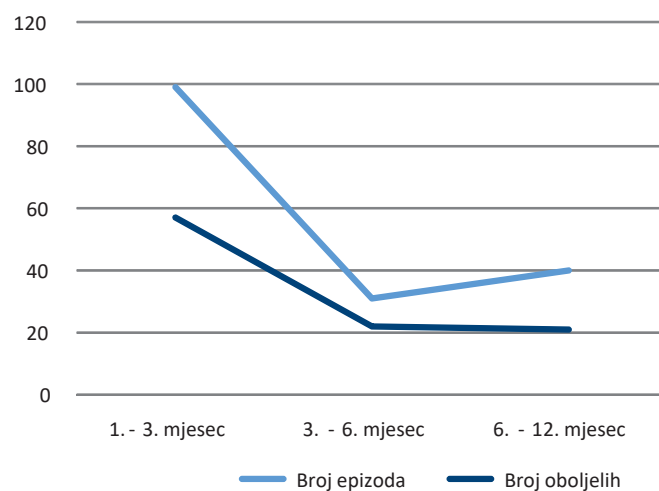
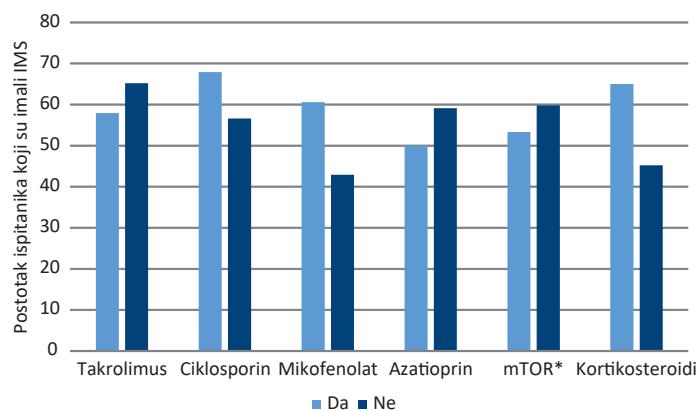
	Broj epizoda IMS-a	
	ρ^*	P
Dob u vrijeme BP-a	0,224	0,017
Duljina trajanja dijalize prije BP-a	0,199	0,034
Koncentracija kreatinina ($\mu\text{mol/l}$)	-0,214	0,025
Godina BP-a	-0,203	0,031

*Spearmanov koeficijent korelacije

ze do posljednjeg BP-a ($\rho = 0,199$, $P = 0,034$). To znači da je broj epizoda IMS-a bio veći s dobi i vremenom proteklim od prve dijalize do posljednjeg BP-a. Između broja epizoda IMS-a i serumske koncentracije kreatinina na kraju prve godine ustanovili smo značajnu negativnu vezu ($\rho = -0,214$, $P = 0,025$). Učestalost IMS-a nije se razlikovala s obzirom na osnovnu bubrežnu bolest (Kruskal-Wallisov test, $P = 0,267$) (Tablica 4.). U Tablici 4. prikazan je i odnos godine u kojoj je učinjen BP i ukupnog broja epizoda IMS-a u ispitanika. Između tih dviju varijabli zamijećena je značajna negativna veza ($\rho = -0,203$, $P = 0,031$), odnosno s protekom vremena u kojemu je bio obavljen BP smanjivala se učestalost IMS-a.

Odnos pojedinačne IS terapije i prisutnosti IMS-a u prvoj poslijetransplantacijskoj godini prikazan je na Slici 2. Ispitanici koji su u protokolu imali uključen CSA, MF ili kortikosteroide češće su bili među onima koji su imali neki oblik IMS-a tijekom prve poslijetransplantacijske godine (bez statističke značajnosti) od onih koji nisu imali uključene te lijekove. U vezi s terapijom TAK-om, azatioprinom ili mTOR inhibitorima, ispitanici koji nisu imali navedene lijekove u IS protokolu bili su češće među onima koji su imali neki oblik IMS-a (bez statističke značajnosti) tijekom prve poslijetransplantacijske godine (Tablica 5.).

Ispitanici koji su u IS protokol imali uključene kortikosteroide, na kraju prve poslijetransplantacijske godine imali su značajno veći broj epizoda IMS-a od onih koji nisu koristili kortikosteroide ($P = 0,024$). Povezanost između tih dviju varijabli ocijenjena je Mann-Whitneyevim U-testom. Pedeset dva (65 %) ispitanika s kortikosteroidima u terapiji imala su neki oblik IMS-a, od čega ih je najviše imalo po jednu epizodu ($n = 24$, 30 %) ili

**Slika 1.** Odnos broja epizoda infekcija mokraćnog sustava (IMS) i oboljelih od nekog oblika IMS-a u prvoj godini nakon bubrežne presadbe.**Slika 2.** Odnos imunosupresivne (IS) terapije i prisutnosti infekcija mokraćnog sustava (IMS) u bolesnika s bubrežnim presatkom ($N = 114$). Fisherovim egzaktnim testom nije pronađena statistički značajna razlika ni za jedan navedeni pojedinačni IS lijek (oni koji su lijek uzimali u odnosu na one koji taj lijek nisu uzimali).*engl. *mammalian target of rapamycine* (vrsta imunoproliferacijskih inhibitora)

Tablica 5. Odnos imunosupresivne (IS) terapije i učestalosti infekcija mokraćnog sustava (IMS) u bolesnika s bubrežnim presatkom (n = 114)

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

*Mann-Whitneyev U Test, [†]Od dva ispitanika jedan je imao pet epizoda IMS-a, drugi nije imao niti jednu, [‡]Prema engl. *mammalian target of rapamycine* (vrsta imunoproliferacijskih inhibitora), [§]Interkvartilni raspon (engl. *interquartile range*)

tri epizode (n = 10, 12,5 %) IMS-a. Ukupni broj epizoda IMS-a u ispitanika koji su imali kortikosteroide u terapiji bio je 144 (84,7 %). U ispitanika koji nisu imali kortikosteroide u terapiji, njih 14 (45,2 %) imalo je barem jednu epizodu IMS-a. Za ostale lijekove – TAK, CSA, MF i mTOR inhibitore nisu pronađene statistički značajne razlike u broju epizoda IMS-a između onih koji su takav lijek imali u terapiji i onih koji ga nisu imali. Između ispitanika koji su primili i ispitanika koji nisu primili boluse kortikosteroida zbog odbacivanja presatka nije bilo značajne razlike u broju IMS-a (P = 0,192).

RASPRAVA

U ovom istraživanju, provedenome na 114 ispitanika kojima je obavljen BP, tijekom prve poslijetransplantacijske godine je u njih 67 (58,8 %) zabilježena barem jedna epizoda IMS-a. Ukupni broj epizoda IMS-a u prvoj godini nakon BP-a bio je 170, s najviše 8 epizoda u jednog ispitanika. Istraživanje na Mashhad University Montaserie

Hospital (MUMH) provedeno u razdoblju između 2012. i 2014. godine na 247 ispitanika zabilježilo je 75 epizoda IMS-a u 56 ispitanika (22,7 %) unutar godinu dana od BP-a, s najviše četiri epizode u jednog ispitanika¹⁸. Učestalost IMS-a u bolesnika s bubrežnim presatkom zabilježena je prema literaturnim podatcima u rasponu od 7 do 80 %, što može ovisiti o različitim definicijama i dijagnostičkim kriterijima IMS-a u različitim istraživanjima i o duljini vremenskog razdoblja tijekom kojega se prate bolesnici nakon BP-a¹⁹. Naši su rezultati bili unutar spomenutog širokog raspona u području veće učestalosti pa možemo reći da je udio naših bolesnika s IMS-om bio prilično velik.

Kao najčešće kliničko očitovanje javljao se AB (44,1 %) koji se pojavio u 54 ispitanika (47,4 %), a od toga se u pedeset i jednog ispitanika javio kao prva epizoda. U osam je ispitanika nakon AB-a zabilježen jednostavni cistitis ili PN, ali samo kod troje od njih radilo se o napredovanju iz AB-a, uzrokovanom istim uzročnikom. Slične rezultate pokazao je i jedan randomizirani kontrolirani pokus proveden u Madridu u Španjolskoj u razdoblju između 2011. i 2013. godine, koji je ispitivao korisnost liječenja AB-a nakon BP-a. U tom istraživanju postojanost AB-a istim uzročnikom bila je znatno niža u onih koji su primali antibiotsku terapiju od onih koji nisu primali terapiju za AB, međutim, broj ponovnih epizoda AB-a uzrokovanih različitim uzročnikom bila je češća u onih koji su primali antibiotsku terapiju²⁰. U svih je ispitanika u ovom istraživanju AB liječen odgovarajućom antibiotskom terapijom, no zbog povećanja rezistencije i pojave novih IMS-a različitim uzročnicima, prema najnovijim preporukama, AB nakon BP-a nije potrebno liječiti. Drugo po učestalosti kliničko očitovanje, nakon AB-a, bio je rekurentni IMS (35,9 %), zatim jednostavni cistitis (13,5 %) i najrjeđe PN (6,5 %). Ukupno je izoliran 21 uzročnik koji je uzrokovao neko od kliničkih očitovanja IMS-a. Najčešće izolirani uzročnik bio je *E. coli* (38,9 %), zatim *P. aeruginosa* (15,6 %) i *K. pneumoniae* (14,4 %). Već spomenuto istraživanje na MUMH-u u razdoblju između 2012. i 2014. godine dobilo je slične rezultate. I u njihovih je ispitanika najčešći izoliran uzročnik unutar godinu dana nakon BP-a bio također *E. coli* (55,3 %), zatim koagulaza-negativan stafilokok (13,2 %) i *K. pneumoniae* (12,5 %)¹⁸. U

Yemenu su 2011. godine zabilježeni slični rezultati. *E. coli* se ponovno nalazio na prvom mjestu (44 %), *S. saprophyticus* (34 %) na drugom, a *K. pneumoniae* i *P. aeruginosa* na četvrtom i petom mjestu²¹. Ono što je različito u odnosu na druga istraživanja, jest to da se stafilokok u nas ne nalazi među najčešćim uzročnicima. U ovom je istraživanju koagulaza-negativan stafilokok, odnosno *Staphylococcus haemolyticus* izoliran samo u jednoj epizodi jednostavnog cistitisa. Mogući uzrok tome je provođenje profilakse u bolesnika s bubrežnim presatkom protiv *Pneumocystis jirovecii* primjenom trimetoprim-sulfometoksazola koji je djelotvoran protiv širokog spektra gram-pozitivnih bakterija, a koja je provedena u svih ispitanika u KBC-u Osijek. Međutim, istraživanje provedeno s istom pretpostavkom nije pokazalo kako trimetoprim-sulfometoksazol u profilaksi pruža zaštitu od IMS-a u bolesnika nakon BP-a²².

Široka uporaba antibiotika u liječenju različitih infekcija nakon BP-a dovela je do sve veće učestalosti infekcija uzrokovanih visoko rezistentim uzročnicima. U 30 (16,6 %) epizoda IMS-a naših ispitanika izolirani su sojevi ESBL, i to najčešće *E. coli* ESBL (7,2 %) i *K. pneumoniae* ESBL (7,2 %). Sojevi ESBL-a najčešće su izolirani u epizodama rekurentnog IMS-a (7,1 %), što je u skladu s metaanalizom provedenom 2016. godine (pretraživanjem baza PubMed i EMBASE), koja navodi da osobe s uzročnicima – sojevima ESBL-a u mokraći imaju 2,75 puta više izgleda za obolijevanje od rekurentnog IMS-a²³. U 10 (5,6 %) epizoda IMS-a izolirani uzročnici bile su gljive, i to različite vrste kandidate, najčešće *Candida albicans*. Slične rezultate možemo vidjeti i u drugim istraživanjima, pa su tako u istraživanju provedenome 2015. godine u Kliničkoj bolnici Merkur u Zagrebu gljivične infekcije bile prisutne u 12 % epizoda IMS-a, dok su u istraživanju na MUMH-u kandidate izolirane u 8,5 % slučajeva¹⁸⁻²⁴.

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

skih dana) imali Foleyev kateter i tijekom cijelog mjeseca protezu u mokraćovodu (JJ stent). Također su doze IS terapije veće tijekom prvih nekoliko mjeseci, što dodatno pridonosi nastanku IMS-a. Brojna istraživanja pokazala su slične rezultate. Više od polovice epizoda (61,5 %) IMS-a u studiji na MUMH-u zabilježeno je u prva tri mjeseca, dok je u jednom istraživanju u Španjolskoj više od polovice epizoda IMS-a zabilježeno u prvih 44 dana nakon BP-a¹⁸⁻²⁵.

Ispitanici koji su po imunosupresivnom protokolu koncem prve poslijetransplantacijske godine dobivali kortikosteroide, imali su značajno veći broj epizoda infekcija mokraćnog sustava. Budući da su kortikosteroidi uvijek bili dio trojne imunosupresivne terapije, može se posredno zaključiti i da su infekcije mokraćnog sustava bile češće uz veću imunosupresiju.

Ženski spol smatra se jednim od rizičnih čimbenika za nastanak IMS-a zato što žene imaju kraću mokraćnu cijev i nedostaje im baktericidni učinak prostatičnog sekreta. Zbog toga se očekuje veća učestalost IMS-a u ženskih nego u muških ispitanika. Od ukupno 69 muških ispitanika uključenih u istraživanje, njih 33 (47,8 %) imalo je neki oblik IMS-a, dok je u 34 (75,6 %) od ukupno 45 ispitanika zabilježena barem jedna epizoda IMS-a, što je bilo značajno više nego u muškaraca. Osim spola, na pojavu IMS-a utjecala je i dob ispitanika. Medijan dobi ispitanika u trenutku BP-a iznosio je 52 godine. Između broja epizoda IMS-a i dobi ispitanika u vrijeme BP-a postojala je pozitivna povezanost, što znači da su bolesnici koji su bili stariji u trenutku BP-a imali veći broj epizoda IMS-a. Jednake rezultate dobilo je i istraživanje u Yemenu, gdje su žene (40,3 %) imale značajno više epizoda IMS-a od muškaraca (29 %) i stariji značajnije više epizoda IMS-a od mlađih²¹. I prema retrospektivnom istraživanju provedenome u Australiji starija dob i ženski spol predstavljali su značajan rizik za razvoj IMS-a u bolesnika nakon BP-a²².

Kao najčešća osnovna bubrežna bolest koja je dovela do završnog stupnja KBB-a među ovim ispitanicima, bio je GN (27,2 %) koji se u prošlosti

navodio kao jedan od najčešćih uzroka KBB-a. Prema literaturi, kao današnji najčešći uzroci KBB-a navode se ŠB i arterijska hipertenzija koji se među našim ispitanicima s bubrežnim presatkom nalaze među rjeđima²⁶. To je stoga što su bolesnici sa ŠB-om ili arterijskom hipertenzijom kao uzročnicima KBB-a rjeđe kandidati za BP, najčešće zbog promjena na krvožilju. Ispitivanjem povezanosti nismo uočili utjecaj osnovne bubrežne bolesti na učestalost IMS-a, ali je pronađena povezanost između duljine trajanja dijalize i koncentracije serumskog kreatinina s brojem epizoda IMS-a. Medijan vremena protekloga od prve dijalize do posljednjeg BP-a bio je dvije godine, s najviše 27 godina i najmanje manje od godinu dana. Između vremena protekloga od prve dijalize do posljednjeg BP-a i broja epizoda IMS-a u ispitanika ustanovljena je pozitivna veza, što znači da su ispitanici koji su bili dulje na dijalizi prije BP-a imali veći broj epizoda IMS-a. Ovaj je podatak u skladu s rizičnim čimbenicima navedenima u literaturi, a moguće je objašnjenje da bolesnici koji su dulje na dijalizi postaju podložniji razvoju IMS-a i primaju presadak u starijoj dobi¹⁴. Medijan koncentracije serumskog kreatinina godinu dana nakon BP-a bio je 122 $\mu\text{mol/l}$, s rasponom od 55 do 332 $\mu\text{mol/l}$. Između broja epizoda IMS-a i serumske koncentracije kreatinina na kraju prve godine utvrdili smo značajnu negativnu vezu, što znači da su ispitanici s nižom kreatininemijom, pa boljom bubrežnom funkcijom, imali veću učestalost IMS-a, odnosno da veća učestalost IMS-a nije rezultirala lošijom funkcijom bubrežnog presatka na koncu prve poslijetransplantacijske godine. Ovakav je rezultat iznenađujući i razlikuje se od početne pretpostavke kako bolesnici s većom učestalosti IMS-a imaju lošiju funkciju bubrežnog presatka. Razumnog objašnjenja za ovakav ishod trenutačno ne nalazimo.

Ispitanici koji su u IS protokol na kraju prve poslijetransplantacijske godine imali uključene kortikosteroide, imali su značajno veći broj epizoda IMS-a od onih koji ih nisu imali, ali se te skupine nisu značajno razlikovale u udjelu onih s IMS-om. Za ostale IS lijekove i njihove kombinacije nije nađena udruženost s učestalošću IMS-a. Također, između ispitanika koji su primili i ispitanika koji nisu primili boluse kortikosteroida u terapiji akut-

nog odbacivanja presatka, nije bilo značajne razlike u broju IMS-a. Iako je dobro poznato da IS terapija znatno povećava rizik za nastanak infekcija, još uvijek je nedovoljno istražena povezanost infekcija s lijekovima iz pojedinačnih skupina. Čini se da kortikosteroidna terapija, najčešće kao treći lijek u kombinaciji IS-a, povećava ukupnu imunosupresiju i možda je baš to mehanizam koji je doveo do ovakvog rezultata našeg istraživanja.

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

ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata može se zaključiti kako je više od polovice bolesnika u prvoj godini nakon BP-a imalo barem jednu epizodu IMS-a (58,8%). Od toga, najčešći oblik bio je asimptomatski (44,1%), a najrjeđe kliničko očitovanje bio je PN (6,5%). Najčešće izolirani uzročnik bio je *E. coli* (38,9%), zatim *P. aeruginosa* (15,6%) i *K. pneumoniae* (14,4%), a u 16,6% epizoda IMS-a izolirani su visoko rezistentni ESBL sojevi.

Najveći broj IMS-a javljao se u prva tri mjeseca od BP-a (58,2%), kada su bolesnici dijelom vremena imali Foleyev kateter i/ili JJ stent. Valja napomenuti kako su žene imale značajno veći broj infekcija od muškaraca ($P < 0,001$). Također, broj epizoda IMS-a bio je to veći što je bolesnik bio stariji i što je dulje bilo vrijeme prethodnog liječenja dijalizom.

Bubrežna funkcija koncem prve poslijetransplantacijske godine iskazana kreatininemijom nije bila lošija u onih s većim brojem epizoda IMS-a, a bolesnici su s protokom vremena (godinom u kojoj

je izvršen BP) imali sve rjeđe IMS. Ispitanici koji su u IS protokolu koncem prve poslijetransplantacijske godine imali kortikosteroide, imali su značajno veći broj epizoda IMS-a ($P = 0,024$). Budući da su kortikosteroidi uvijek bili dio trojne IS terapije, može se posredno zaključiti i da je IMS bio češći uz veći IS. Dobiveni rezultati za najčešća klinička očitovanja i najčešće uzročnike IMS-a, kao i za utjecaj spola i dobi na učestalost IMS-a u KBC-u Osijek slični su s dobivenim rezultatima u sličnim istraživanjima iz drugih dijelova svijeta.

Izjava o sukobu interesa: Autorice izjavljuju kako ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

- Rodríguez Faba O, Boissier R, Budde K, Figueiredo A, Taylor CF, Hevia V et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Transplantation: Update 2018. *Eur Urol Focus* 2018;4:208-15.
- Živčić-Čosić S, Trobonjača Z, Rački S. Imunosupresivno liječenje kod presađivanja bubrega. *Med Flum* 2010;46:413-23.
- Vidal E, Torre-Cisneros J, Blanes M, Montejo M, Cervera C, Aguado JM et al. Bacterial urinary tract infection after solid organ transplantation in the RESITRA cohort. *Transpl Infect Dis* 2012;14:595-603.
- Alangaden G. Urinary tract infections in renal transplant recipients. *Curr Infect Dis Rep* 2007;9:475-9.
- Munoz P. Management of urinary tract infections and lymphocele in renal transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001;33:53-7.
- Ariza-Heredia EJ, Beam EN, Lesnick TG, Kremers WK, Cosio FG, Razonable RR. Urinary tract infections in kidney transplant recipients: role of gender, urologic abnormalities, and antimicrobial prophylaxis. *Ann Transplant* 2013;18:195-204.
- Chuang P, Parikh CR, Langone A. Urinary tract infections after renal transplantation: a retrospective review at two US transplant centers. *Clin Transplant* 2005;19:230-5.
- Lim JH, Cho JH, Lee JH, Park YJ, Jin S, Park GY et al. Risk factors for recurrent urinary tract infection in kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2013;45:1584-9.
- Alangaden GJ, Thyagarajan R, Gruber SA, Morawski K, Garnick J, El-Amm JM et al. Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. *Clin Transplant* 2006;20:401-9.
- Brennan DC, Daller JA, Lake KD, Cibrik D, Del Castillo D, Thymoglobulin Induction Study Group. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med* 2006;355:1967-77.
- Dantas SR, Kuboyama RH, Mazzali M, Moretti ML. Nosocomial infections in renal transplant patients: risk factors and treatment implications associated with urinary tract and surgical site infections. *J Hosp Infect* 2006;63:117-23.
- Gozdowska J, Czerwinska M, Chabros L, Mlynarczyk G, Kwiatkowski A, Chmura A et al. Urinary Tract Infections in Kidney Transplant Recipients Hospitalized at a Transplantation and Nephrology Ward: 1-Year Follow-up. *Transplant Proc* 2016;48:1580-9.
- Kamath NS, John GT, Neelakantan N, Kirubakaran MG, Jacob CK. Acute graft pyelonephritis following renal transplantation. *Transpl Infect Dis* 2006;8:140-7.
- Goldman JD, Julian K. Urinary tract infections in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* 2019;33:13507.
- Hooton TM. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents* 2001;17:259-68.
- Safdar N, Slattery WR, Knasinski V, Gangnon RE, Li Z, Pirsch JD et al. Predictors and outcomes of candiduria in renal transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2005;40:1413-21.
- Pinheiro HS, Mituiassu AM, Carminatti M, Braga AM, Bastos MG. Urinary tract infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in kidney transplant patients. *Transplant Proc* 2010;42:486-7.
- Shams SF, Eidgahi ES, Lotfi Z, Khaledi A, Shakeri S, Sheikh M et al. Urinary tract infections in kidney transplant recipients 1(st) year after transplantation. *J Res Med Sci* 2017;22:20.
- Hollyer I, Ison MG. The challenge of urinary tract infections in renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2018;20:12828.
- Origuen J, Lopez-Medrano F, Fernandez-Ruiz M, Polanco N, Gutierrez E, Gonzalez E et al. Should Asymptomatic Bacteriuria Be Systematically Treated in Kidney Transplant Recipients? Results From a Randomized Controlled Trial. *Am J Transplant* 2016;16:2943-53.
- Gondos AS, Al-Moyed KA, Al-Robasi AB, Al-Shamahy HA, Alyousefi NA. Urinary Tract Infection among Renal Transplant Recipients in Yemen. *PloS one* 2015;10:0144266.
- Olenski S, Scuderi C, Choo A, Bhagat Singh AK, Way M, Jeyaseelan L et al. Urinary tract infections in renal transplant recipients at a quaternary care centre in Australia. *BMC Nephrology* 2019;20:479.
- Alevizakos M, Nasioudis D, Mylonakis E. Urinary tract infections caused by ESBL-producing Enterobacteriaceae in renal transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Transpl Infect Dis* 2017;19:1-9.
- Stanić M, Mihovilović K, Knotek M. Infekcije u dijalizi i transplantaciji bubrega. *Acta Med Croatica* 2015;69:145-52.
- Valera B, Gentil MA, Cabello V, Fijo J, Cordero E, Cisneros JM. Epidemiology of urinary infections in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2006;38:2414-5.
- Ivaničević Ž, Rumboldt Z, Bergovec M, Silobričić V, Bruketa D. Harrison: Principi interne medicine. 1. izdanje. Split: Placebo, 1997;1116-7.