

# Povezanost serumskog kalprotektina i krutosti krvnih žila sa sindromom dugog COVID-a u bolesnika s transplantiranim bubregom

---

Đogaš, Tina

Doctoral thesis / Disertacija

2024

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:780080>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-02**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Tina Đogaš**

**POVEZANOST SERUMSKOG KALPROTEKTINA I KRUTOSTI  
KRVNIH ŽILA SA SINDROMOM DUGOG COVID-A U  
BOLESNIKA S TRANSPLANTIRANIM BUBREGOM**

**DISERTACIJA**

**Split, 2024.**

Doktorska disertacija izrađena je u Dnevnoj bolnici Zavoda za nefrologiju i dijalizu Klinike za unutarnje bolesti uz suradnju Zavoda za medicinsko laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra Split.

Voditeljica rada: prof. dr. sc. prim. Josipa Radić

## ZAHVALA

*Hvala mentorici prof. dr. sc. prim. Josipi Radić, dr. med., na pruženoj ruci pomoći u trenucima kada se sve činilo bezizlaznim i nemogućim.*

*Pamtim početak, motivaciju, vodstvo, podršku, anegdote, noćne radosti i proces koji je bio nezaboravan.*

*Za sve znanje i puno više što nam ostaje hvala mentorice!*

*Hvala dragim kolegicama Ivani Novak, dr. med., Mariji Babić, dr. med. i Marijani Vučković, dr. med. na pomoći u prikupljanju i obradi podataka te procesu recenzije koji je zbog vas bio i konstruktivan i zabavan.*

*Hvala Nikolini Modrić, bacc. med. techn, lijevoj i desnoj ruci moje logistike, najboljem organizatoru vremena i resursa koji se može zamisliti.*

*Hvala doc. dr. sc. Leidi Tandara, mag. med. lab. diag i Jasenki Oreb, mag. med. lab. diag. na susretljivosti i pomoći u organizaciji i obradi laboratorijskih analiza.*

*Na kraju, vraćam se na početak.*

*Hvala prof. dr. sc. Draganu Ljutiću, dr. med., koji mi je otvorio vrata i uveo me u svijet nefrologije.*

*Hvala mojim roditeljima koji me prate na svakom koraku moga puta!*

# SADRŽAJ

1.	UVOD .....	1
1.1.	KRONIČNA BUBREŽNA BOLEST .....	2
1.1.1.	Definicija i klasifikacija.....	2
1.1.2.	Epidemiologija.....	6
1.1.3.	Procjena bubrežne funkcije.....	7
1.2.	TRANSPLANTACIJA BUBREGA .....	10
1.2.1.	Imunosupresivna terapija u bolesnika s transplantiranim bubregom.....	13
1.2.1.1.	Indukcijska terapija.....	13
1.2.1.2.	Imunosupresivna terapija održavanja .....	14
1.2.2.	Akutna disfunkcija presatka.....	17
1.2.2.1.	Akutno i kronično odbacivanje presatka.....	18
1.2.2.2.	Subkliničko odbacivanje presatka.....	19
1.2.2.3.	Liječenje odbacivanja presatka.....	20
1.2.3.	Infektivne komplikacije u bolesnika s transplantiranim bubregom.....	21
1.2.4.	Kardiovaskularne bolesti u bolesnika s transplantiranim bubregom .....	27
1.2.5.	Posttransplantacijska šećerna bolest .....	29
1.2.6.	Poremećaji mineralnog metabolizma i gustoće kostiju u bolesnika s transplantiranim bubregom .....	30
1.2.7.	Hipomagnezijemija i metabolička acidoza u bolesnika s transplantiranim bubregom.....	31
1.2.8.	Giht u bolesnika s transplantiranim bubregom .....	31
1.2.9.	Posttransplantacijska eritrocitoza.....	31
1.2.10.	Maligne bolesti u bolesnika s transplantiranim bubregom .....	32
1.3.	COVID-19 U BOLESNIKA S TRANSPLANTIRANIM BUBREGOM .....	33
1.4.	DUGI COVID U BOLESNIKA S TRANSPLANTIRANIM BUBREGOM.....	38

1.5.	SERUMSKI KALPROTEKTIN.....	43
2.	HIPOTEZE I CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	46
2.1.	Glavni ciljevi istraživanja.....	47
2.2.	Sporedni ciljevi istraživanja.....	47
2.3.	Hipoteze istraživanja.....	48
3.	ISPITANICI I POSTUPCI.....	49
3.1.	Ispitanici.....	50
3.1.1.	Procjena veličine uzorka.....	52
3.2.	Postupci.....	52
3.2.1.	Anamneza i klinički pregled.....	52
3.2.2.	Standardizirani upitnici za procjenu simptoma dugog COVID-a.....	53
3.2.3.	Mjerenje perifernog i centralnog krvnog tlaka te krutosti krvnih žila.....	53
3.2.4.	Laboratorijske analize.....	54
3.2.5.	Statističke analize.....	54
4.	REZULTATI.....	56
4.1.	Razlike u osnovnim karakteristikama ispitanika prema razini serumskog kalprotektina..	57
4.2.	Sindrom dugog COVID-a.....	61
4.2.1.	Razlike u simptomima dugog COVID-a procijenjenim standardiziranim upitnicima kvalitete života s obzirom na razinu serumskog kalprotektina.....	61
4.2.2.	Razlike u simptomima dugog COVID-a procijenjenim standardiziranim upitnicima kvalitete života s obzirom na vrijeme proteklo od COVID-19 bolesti.....	62
4.2.3.	Spolne razlike u simptomima dugog COVID-a procijenjenim standardiziranim upitnicima kvalitete života.....	62
4.2.4.	Razlike u simptomima dugog COVID-a procijenjenim standardiziranim upitnicima kvalitete života s obzirom na potrebu za hospitalizacijom u COVID-19 bolesti, vrijeme proteklo od TB te modalitet nadomještanja završnog stadija bubrežnog zatajenja prije TB.....	64

4.2.5. Značajne povezanosti simptoma dugog COVID-a procijenjenim standardiziranim upitnicima kvalitete života s kliničkim i laboratorijskim parametrima ispitanika.....	66
4.3. Razlike u vremenu proteklom od COVID-19 bolesti i cjepnom statusu protiv SARS-CoV-2 s obzirom na razinu serumskog kalprotektina .....	69
4.4. Razlike u karakteristikama, terapijskim intervencijama i ishodima COVID-19 bolesti s obzirom na vrijeme preboljenja i razinu serumskog kalprotektina u presjeku .....	71
4.5. Razlike u ostalim laboratorijskim parametrima, krutosti krvnih žila i Charlsonovom indeksu komorbiditeta u presjeku s obzirom na razinu serumskog kalprotektina .....	76
4.6. Značajne razlike u laboratorijskim parametarima, krutosti krvnih žila i Charlsonovom indeksu komorbiditeta u presjeku s obzirom na vrijeme proteklo od COVID-19 bolesti .....	79
4.7. Povezanosti serumskog kalprotektina s ostalim ispitivanim laboratorijskim parametrima u presjeku (n=98).....	81
4.8. Predviđanje viših vrijednosti serumskog kalprotektina bivarijatnom i multivarijatnom logističkom regresijom.....	82
4.9. Predviđanje viših vrijednosti serumskog kalprotektina bivarijatnom logističkom regresijom prema vremenu proteklom od COVID-19 bolesti. ....	84
4.10. Karakteristike bazalne bubrežne funkcije prije COVID-19 bolesti i promjene bubrežne funkcije nakon COVID-19 bolesti ispitanika s obzirom na razinu serumskog kalprotektina u presjeku.....	88
5. RASPRAVA .....	91
6. ZAKLJUČCI.....	103
7. SAŽETAK .....	107
8. SUMMARY.....	110
9. LITERATURA .....	113
10. ŽIVOTOPIS.....	152

## POPIS OZNAKA I KRATICA

KBB/CKD	kronična bubrežna bolest (engl. <i>Chronic kidney disease</i> )
KDOQI	inicijativa za kvalitetu ishoda kronične bubrežne bolesti (engl. <i>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i> )
KDIGO	poboljšanje ukupnih ishoda bubrežne bolesti (engl. <i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i> )
eGFR	procijenjena glomerularna filtracija (engl. <i>estimated glomerular filtration rate</i> )
ACR	omjer albumina i kreatinina (engl. <i>Albumin to creatinine ratio</i> )
ESRD	završni stadij bubrežne bolesti (engl. <i>End stage renal disease</i> )
GFR	glomerularna filtracija (engl. <i>Glomerular filtration rate</i> )
AKI/AOB	akutna ozljeda bubrega (engl. <i>Acute kidney injury</i> )
T3	trijodtironin
ACEI	inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (engl. <i>Angiotensin-converting enzyme</i> )
APOL1	apolipoprotein L1
HD	hemodijaliza
KRT	nadomještanje bubrežne funkcije (engl. <i>Kidney replacement therapy</i> )
PD	peritonejska dijaliza
TB	transplantacija bubrega
H <sub>2</sub> O	voda
NaCl	natrijev klorid
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	bikarbonatni ion
K <sup>+</sup>	kalijev ion
Na <sup>+</sup>	natrijev ion
Cl <sup>-</sup>	klorov ion
H <sup>+</sup>	vodikov ion
NH <sub>3</sub>	amonijak



pH	mjera kiselosti ili lužnatosti vodenih otopina koja se računa negativnim dekadskim logaritmom množinske koncentracije (aktiviteta) vodikovih iona u otopini (lat. <i>Potentia hydrogenii</i> )
DTPA	pentetinska kiselina ili dietilentriaminpentaocena kiselina
EDTA	etilendiamintetraocena kiselina
ANCA	antineutrofilna citoplazmatska protutijela (engl. <i>Antineutrophil cytoplasmic antibodies</i> )
SLE	sistemska eritematozni lupus
MGRS	monoklonalna gamopatija bubrežnog značaja (engl. <i>Monoclonal gammopathy of renal significance</i> )
HFrEF	srčano popuštanje sa smanjenom ejekcijskom frakcijom (engl. <i>Heart failure with reduced ejection fraction</i> )
BKPyV	humani poliomavirus 1 (engl. <i>BK polyomavirus</i> )
HbA1c	glikirani hemoglobin
PTH	paratiroidni hormon
CMV	citomegalovirus
PCR	lančana reakcija polimerazom (engl. <i>Polymerase chain reaction</i> )
dd-cfDNA	slobodna deoksiribonukleinska kiselina podrijetla donorskih stanica (engl. <i>Donor-derived cell-free deoxyribonucleic acid</i> )
IL 2	interleukin 2
HLA	humani leukocitni antigen
cPRA	izračunati panel reaktivnih protutijela (engl. <i>Calculated panel reactive antibody</i> )
DSA	donor specifična protutijela (engl. <i>Donor-specific antibody</i> )
DGF	odgođena funkcija presatka (engl. <i>Delayed graft function</i> )
CD20	stanični antigen B limfocita počevši od kasnih pre-B limfocita
ABO	sustav antigena krvnih grupa
mTOR	meta rapamicina u sisavaca (engl. <i>Mammalian target of rapamycin</i> )
NODAT	novonastala šećerna bolest nakon transplantacije (engl. <i>New-onset diabetes after transplantation</i> )
CYP3A4	citokrom P450 3A4 enzim

P-gp	P-glikoprotein 1
NSAIDs	nesteroidni protuupalni lijekovi (engl. <i>Nonsteroidal anti-inflammatory drugs</i> )
HMG-CoA	hidroksimetilglutaril koenzim A
TMA	trombotska migroangioatija
PTLD	posttransplantacijska limfoproliterativna bolest (engl. <i>Posttransplant lymphoproliferative disorder</i> )
EBV	Epstein-Barr virus
ATN	akutna tubularna nekroza
ABMR	aktivno protutijelima posredovano odbacivanje (engl. <i>Active antibody mediated rejection</i> )
TCMR	akutno stanično odbacivanje posredovano T limfocitima (engl. <i>Acute T cell-mediated (cellular) rejection</i> )
C4d	degradacijski produkt klasičnog puta komplementa
IF/TA	intersticijska fibroza i tubularna atrofija
MFI	srednji intezitet fluorescence (engl. <i>Mean fluorescence intensity</i> )
IgG4	imunoglobulin G4
IgG3	imunoglobulin G3
C1q	komponenta aktivacije klasičnog puta komplementa
CD52	stanični biljeg T i B limfocita
NK	prirodne ubojice (engl. <i>Natural killer</i> )
IVIG	intravenski imunoglobulini
UTI	infekcije mokraćnog sustava (eng. <i>Urinary tract infections</i> )
ADPKD	autosomno dominantna policistična bubrežna bolest (engl. <i>Autosomal dominant polycystic kidney disease</i> )
E. coli	Echerichia coli
PCP	Pneumocystis pneumonija
TMP-SMX	trimetoprim-sulfametoksazol
JCPyV	humani poliomavirus 2 ili John Cunningham virus (engl. <i>JC polyomavirus</i> )
HBV	hepatitis B virus
HCV	hepatitis C virus

HSV	herpes simplex virus
VZV	varicella zoster virus
DNA	deoksiribonukleinska kiselina (engl. <i>Deoxyribonucleic acid</i> )
CNS	središnji živčani sustav (engl. <i>Central nervous system</i> )
HBsAg	površinski antigen hepatitisa B (engl. <i>Hepatitis B surface antigen</i> )
DAA	direktno djelujući antivirusni lijekovi (engl. <i>Direct acting antiviral therapy</i> )
HIV	virus humane imunodeficijencije
BKPyVAN	BK poliomavirusna nefropatija
CVD	kardiovaskularne bolesti (engl. <i>Cardiovascular disease</i> )
CRP	C-reaktivni protein
NO	dušični oksid
IL 6	interleukin 6
ITM/BMI	indeks tjelesne mase (engl. <i>Body mass indeks</i> )
TRAS	stenozna renalne arterije transplantiranog bubrega (engl. <i>Transplant renal artery stenosis</i> )
ARB	blokator angiotenzinskih receptora
LVH	hipertrofija lijeve klijetke (engl. <i>Left ventricular hypertrophy</i> )
mm Hg	milimetri žive
ASCVD	aterosklerotska kardiovaskularna bolest (engl. <i>Atherosclerotic cardiovascular disease</i> )
PCSK9	proteinska konvertaza subtilisin-kexin tip 9
PTDM	posttransplantacijska šećerna bolest (engl. <i>Posttransplant diabetes mellitus</i> )
DPP 4	dipeptidil peptidaza 4
GLP 1	peptid sličan glukagonu 1 (engl. <i>Glucagon-like peptide-1</i> )
SGLT2	natrij-gukozni kontraster 2 (engl. <i>Sodium-glucose co-transporter 2</i> )
TRPM6	prolazni receptorski potencijalni ionski kanal povezan s hipomagnezijemijom i sekundarnom hipokalcijemijom - komponenta aktivnog staničnog transporta magnezija (engl. <i>Transient receptor potential cation channel subfamily M Member 6</i> )
RTA	renalna tubularna acidoza

KOPB	kronična opstruktivna bolest pluća (engl. <i>Chronic obstructive pulmonary disease</i> )
OSA	opstruktivna apneja u snu (engl. <i>Obstructive sleep apnea</i> )
IGF-1	inzulinu sličan faktor rasta 1 (engl. <i>Insulin like growth factor 1</i> )
IgA1	imunoglobulin A1
TGF-beta	transformirajući faktor rasta beta (engl. <i>Transforming growth factor-beta</i> )
HHV 8	humani herpesvirus 8
HPV	humani papiloma virus
SARS-CoV-2	koronavirus teškog akutnog respiratornog sindroma 2 (engl. <i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i> )
COVID-19	koronavirusna bolest 2019
SZO	Svjetska zdravstvena organizacija
RNA	ribonukleinska kiselina (engl. <i>Ribonucleic acid</i> )
ACE2	angiotenzin konvertirajući enzim 2
TMPRSS2	transmembranska serinska proteaza 2
ARDS	akutni respiratorni distresni sindrom (engl. <i>Acute respiratory distress syndrome</i> )
LDH	laktat dehidrogenaza
TNF alfa	faktor nekroze tumora alfa (engl. <i>Tumor necrosis factor alpha</i> )
CK	kreatin fosfokinaza
NETs	neutrofilne izvanstanične mreže (engl. <i>Neutrophil extracellular traps</i> )
mRNA	glasnička ribonukleinska kiselina (engl. <i>Messenger ribonucleic acid</i> )
GBS	Guillain-Barré sindrom
JIL	Jedinice intenzivnog liječenja
JAK	Janus kinaza
IL 1	interleukin 1
PASC	postakutna sekvela SARS-CoV-2 infekcije (engl. <i>Post-acute sequelae of the SARS-CoV-2 infection</i> )
PICS	sindrom nakon liječenja u intenzivnim jedinicama (engl. <i>Post-intensive care unit syndrome</i> )
ME/CFS	sindrom mijalagičnog encefalitsia i kroničnog umora

POTS	sindrom posturalne ortostatske tahikardije
HHV 6	humani herpesvirus 6
RAS	renin angiotenzinski sustav
mMRC	modificirana skala dispneje medicinskog istraživačkog vijeća (engl. <i>Modified Medical Research Council Dyspnea Scale</i> )
EQ-5D-5L	europski upitnik kvalitete života u 5 dimenzija (engl. <i>5-level EuroQual group-5D</i> )
EQ VAS	europska vizualno analogna skala procjene vlastitog zdravlja
MoCA	Montrealski upitnik za procjenu kognitivnih funkcija (engl. Montreal cognitive assessment)
HADS	Skala hospitalne anksioznosti i depresije (engl. Hospital anxiety and depression scale)
S100A8/ S100A	kalprotektin
MRP8/ MRP1	kalprotektin ili mijeloidni protein 8 i 14
DAMP	molekularni uzorak povezan s ozljedom (engl. <i>Damage-associated molecular pattern</i> ) ili alarmin
PRRs	receptori za prepoznavanje uzoraka (engl. <i>Pattern recognition receptors</i> )
TLR-4	Tollu sličan receptor 4 (engl. <i>Toll-like receptor 4</i> )
RAGE	receptor završnih proizvoda napredne glikacije (engl. <i>Receptor for advanced glycation end products</i> )
NF-κB	nuklearni faktor kappa-lakih lanaca-pojačivač aktiviranih B stanica
Th17	T pomoćnički 17 limfociti (engl. <i>T helper 17 cells</i> )
IBD	upalna bolest crijeva (engl. <i>Inflammatory bowel disease</i> )
RA	reumatoidni artritis
TIMI 22	randomizirano dvostruko slijepo kliničko istraživanje - Tromboliza u akutnom infarktu miokarda 22 (engl. <i>Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 trial</i> )
MACE	veliki neželjeni kardiovaskularni događaj (engl. <i>Major adverse cardiovascular event</i> )
hsCRP	visokoosjetljivi C-reaktivni protein (engl. <i>High-sensitive C-reactive protein</i> )
Δ	delta

KBC	Klinički bolnički centar
RT-PCR	reverzna transkripcija lančanom reakcijom polimeraze
CCI	Charlsonov indeks komorbiditeta (engl. <i>Charlson Comorbidity Index</i> )
AIDS	sindrom stečene imunodeficijencije (engl. <i>Acquired immunodeficiency syndrome</i> )
PWV	brzina pulsnog vala (engl. <i>Pulse wave velocity</i> )
PCR	omjer proteina i kreatinina (engl. <i>Protein to creatinine ratio</i> )
IQR	inrekvartilni raspon (engl. <i>Inrequartile range</i> )
ANOVA	analiza varijance
r	Pearsonov koeficijent korelacije
rho	Spearmanov koeficijent korelacije
$\alpha$	statistička razina značajnosti Alpha
TX	transplantacija
VUR	vezikoureteralni refluks
HDL	lipoprotein velike gustoće (engl. <i>High-density lipoprotein</i> )
OR	omjer izgleda (engl. <i>Odd ratio</i> )
PCI	perkutana koronarna intervencija
CABG	aortokoronarno premoštenje (engl. <i>Coronary aretery bypass graft</i> )
ICV	cerebrovaskularni inzult
MGUS	monoklonalna gamopatija neodređenog značaja (engl. <i>Monoclonal gammopathy of undetermined significance</i> )
DVT	duboka venska tromboza
PE	plućna embolija
FAP	paroksizmalna fibrilacija atrijska
MCV	prosječan obujam eritrocita (engl. <i>Mean corpuscular volume</i> )
SBP	sistolički krvni tlak (engl. <i>Systolic blood presssure</i> )
MAP	srednji arterijski tlak (engl. <i>Mean arterial pressure</i> )
Tax	aksilarna temperatura
VP	vidno polje
TIBC	ukupni kapacitet vezanja željeza (engl. <i>Total iron-binding capacity</i> )
AST	aspartat aminottransferaza

ALT	alanin aminotransferaza
GGT	gama glutamiltransferaza
ALP	alkalna fosfataza
UIBC	nezasićeni kapacitet vezanja željeza (engl. <i>Unsaturation iron-binding capacity</i> )
TSAT	saturacija transferina
LDL	lipoprotein male gustoće (engl. <i>Low-density lipoprotein</i> )
DBP	dijastolički krvni tlak (engl. <i>Diastolic blood pressure</i> )
PP	tlak pulsa (engl. <i>Pulse pressure</i> )
HR	srčana frekvencija (engl. <i>Heart rate</i> )
Ž	žene
LE	leukocitna esteraza

## **1. UVOD**



## 1.1. KRONIČNA BUBREŽNA BOLEST

### 1.1.1. Definicija i klasifikacija

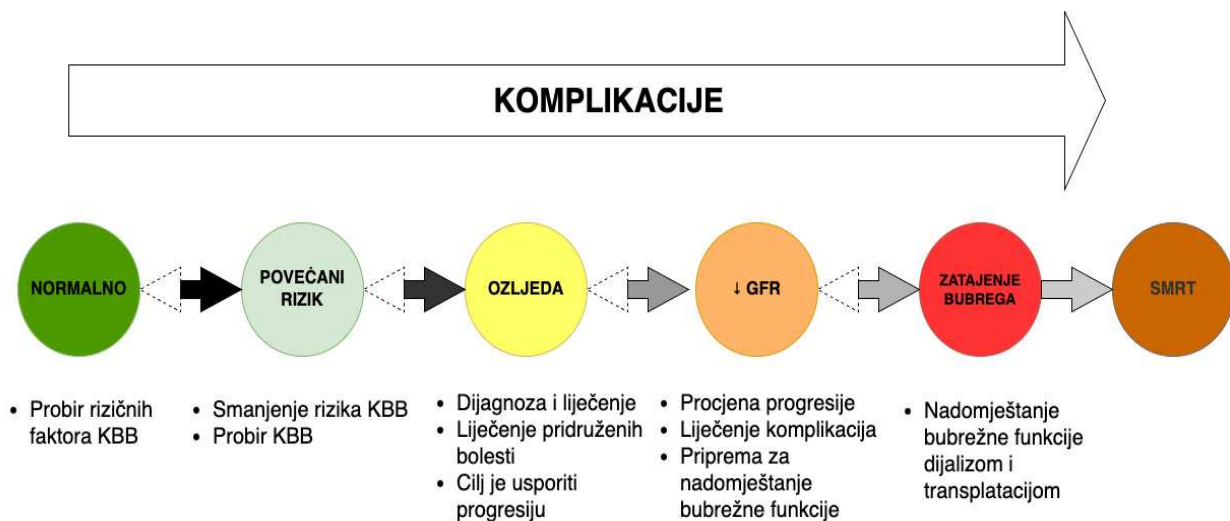
Definicija i klasifikacija kronične bubrežne bolesti (KBB) donesena je KDOQI (engl. *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*) smjernicama 2002. godine, koje je s manjim izmjenama prihvatila međunarodna inicijativa KDIGO (engl. *Kidney Disease Improving Global Outcomes*) 2004. godine (1,2). Smjernice su promijenile koncept KBB s rijetkog životno ugrožavajućeg stanja prema čestoj bolesti koja zahtijeva razvoj strategija prevencije, ranog otkrivanja i liječenja (3). KDIGO smjernice su dopunjene 2012. godine uvrštavanjem uzroka bolesti i stratifikacije albuminurije u klasifikaciju KBB(4,5). Navedeno je potvrđeno najnovijim KDIGO smjernicama 2024. godine (5)

KBB je heterogena grupa bolesti koju karakteriziraju poremećaji bubrežne strukture i funkcije s različitim kliničkim manifestacijama ovisno o uzroku i težini bolesti (1,3). Prema KDOQI i KDIGO smjernicama KBB se definira kao oštećenje bubrega ili smanjenje bubrežne funkcije u trajanju od najmanje tri mjeseca ili duže, neovisno o uzroku (5,6). Vremenski okvir od tri mjeseca je nužan za razlikovanje kronične od akutne bubrežne bolesti (4,5).

Oštećenje bubrega se u većini slučajeva otkriva laboratorijskim parametrima albuminurije i patološkog sedimenta urina, anatomskim abnormalnostima, patološkim promjenama bioptata bubrega ili anamnezom transplantacije bubrega (7). Smanjena bubrežna funkcija u kliničkoj praksi se najčešće definira procijenjenom glomerularnom filtracijom (engl. *estimated glomerular filtration rate, eGFR*) manjom od 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> ili omjerom albumina i kreatinina u urinu (engl. *Albumin to creatinine ratio, ACR*) većim od 30 mg/g (5,8,9).

Rizični faktori za razvoj KBB su genetska ili socioekonomska predispozicija te pridružene bolesti koje mogu uzrokovati ili pogoršati bubrežnu bolest. Zatajenje bubrega je završni stadij bubrežne bolesti (engl. *End stage renal disease, ESRD*) i odnosi se na teško oštećenu bubrežnu funkciju definiranu *eGFR* manjom od 15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> ili liječenjem dijalizom i transplantacijom. Akutna ozljeda bubrega (engl. *Acute kidney injury, AKI*) može ubrzati progresiju postojeće KBB.

KBB je najčešće asimptomatska u ranim stadijima dok se simptomi javljaju u kasnijim stadijima usporedno s razvojem komplikacija. U kliničkoj praksi često je teško identificirati uzrok bubrežne bolesti budući da se bubrežna bolest najčešće otkrije uočavanjem smanjene eGFR u obradi i liječenju drugih medicinskih stanja. Poznavanje uzroka bubrežne bolesti poput šećerne bolesti, toksičnosti lijekova, autoimunih bolesti, opstruktivne uropatije i transplantacije bubrega omogućava specifično liječenje i zaustavljanje daljnje bubrežne ozljede. Arterijska hipertenzija je prisutna u 80 do 85% bolesnika s KBB te može biti uzrok ili posljedica KBB (10).



**Slika 1.** Konceptualni model razvoja, progresije i komplikacija kronične bubrežne bolesti.

Kratice: KBB, kronična bubrežna bolest; GFR, stopa glomerularne filtracije (engl. *Glomerular filtration rate*).

Osim dobro poznatih hormonalnih i metaboličkih komplikacija KBB kao što su anemija i sekundarni hiperparatireoidizam, komplikacije KBB uključuju povišeni rizik sistemske toksičnosti lijekova, infekcije, kardiovaskularne bolesti, oštećenja kognitivnih funkcija i fizičko propadanje (11–14). KBB je neovisni rizični čimbenik za razvoj kardiovaskularnih bolesti (4,5). Smatra se ekvivalentom koronarne bolesti, stoga se u standardnom liječenju preporuča jednako agresivna kontrola tradicionalnih faktora rizika (15). Iznimka je nepostojanje preporuke primarne prevencije dislipidemije u bolesnika liječenih dijalizom osim ako je ista započeta u predijaliznom razdoblju (16). Liječenje arterijske hipertenzije usporava progresiju proteinuričke KBB i razvoj kardiovaskularnih komplikacija. Komplikacije KBB su češće u kasnijim stadijima i često dovode

do smrti prije progresije KBB u ESRD a mogu biti nuspojave intervencija koji se koriste u prevenciji ili liječenju KBB. Komplikacije uznapredovale KBB su hipervolemija, hiperkalijemija, metabolička acidoza, poremećaji mineralno-koštanog metabolizma, rezistentna arterijska hipertenzija, anemija, dislipidemija, seksualna disfunkcija, proteinsko–energijska pothranjenost, uremijsko krvarenje, perikarditis i neuropatija, tireoidna disfunkcija (tzv. sindrom sniženog T3), sklonost infekcijama (ukoliko nema kontraindikacija preporučuju se godišnja cijepljenja protiv influenze, pneumokoka i hepatitisa B u 4. i 5. stadiju KBB) te poremećaji vida (injekcije konjunktiva zbog precipitacije kalcijeva fosfata i rijetko prolazna kortikalna sljepoća, tzv uremična amauroza) (4,5).

Stupnjevanje KBB uzima u obzir šest kategorija eGFR (G1 do G5) i tri kategorije albuminurije (A1 do A3) s ciljem stratifikacije rizika progresije i razvoja komplikacija KBB, odabira optimalnog pristupa edukaciji bolesnika, učestalosti ambulantnih kontrola i načina liječenja (3,6). Niska eGFR je snažniji prediktor razvoja komplikacija KBB od albuminurije  $> 300$  mg/g (17). U odnosu na originalnu KDOQI klasifikaciju, stadij 3 KBB (eGFR od 30 do 59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) je podijeljen u dvije kategorije eGFR, 3a i 3b, naglašavajući kontinuiranu povezanost niže razine eGFR s rizicima ukupne i kardiovaskularne smrtnosti te neželjenih bubrežnih ishoda (4,5).

Albuminurija je dodana stupnjevanju KBB u KDIGO smjernicama 2012. godine i zadržana u KDIGO smjernicama 2024. godine jer su više vrijednosti povezane s povišenim rizikom mortaliteta, progresije KBB i razvoja ESRD neovisno o eGFR (5,6,18). Porast rizika je značajan već kod vrijednosti ACR  $\geq 30$  mg/g čak i pri stopama eGFR  $> 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. Također, porast rizika je uočen već i kod visoko normalnih vrijednosti albuminurije od 10 do 29 mg/g što upućuje na dodatan oprez (4,5,18).

Kategorije eGFR <sub>2</sub> (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )			Kategorije perzistentne albuminurije		
			A1	A2	A3
			Normalna do blago povišena <30 mg/g <3 mg/mmol	Umjereno povišena 30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	Jako povišena >300 mg/g >30 mg/mmol
G1	Normalna ili visoka	≥90	1 ako KBB	1	2
G2	Blago snižena	60-89	1 ako KBB	1	2
G3a	Blago do umjereno snižena	45-59	1	2	3
G3b	Umjereno do jako snižena	30-44	2	3	3
G4	Jako snižena	15-29	3	3	4+
G5	Zatajenje bubrega	<15	4+	4+	4+

**Slika 2.** Stupnjevanje kronične bubrežne bolesti. Intezitet boja (zelena, žuta, narančasta, crvena, tamnocrvena) predstavlja rizik progresije bolesti. Brojevi označavaju broj preporučenih kontrola godišnje

Prikazana toplinska karta dijeli bolesnike s KBB u tri kategorije rizika s obzirom na vjerojatnost razvoja bubrežnih i kardiovaskularnih komplikacija. Prema podacima iz Sjedinjenih Američkih Država (SAD) skupini umjerenog rizika označenog narančastom bojom odgovara 73% bolesnika s KBB, skupini visokog rizika označenoj crvenom bojom 18% bolesnika s KBB i skupini vrlo visokog rizika označenoj tamnocrvenom bojom bolesnika 9% s KBB (19).

Preporuke za upućivanje bolesnika nefrologu su eGFR manja od 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> te jedan ili više sljedećih kriterija (5,6,20):

- ACR ≥ 300 mg/g (34 mg/mmol) uključujući nefrotsku proteinuriju
- hematurija koja nije uzrokovana urološkim bolestima
- pad eGFR više od 30% u manje od četiri mjeseca bez jasnog uzroka
- zbrinjavanje komplikacija poput anemije koja zahtijeva liječenje eritropoetinom i poremećaja koštanog i mineralnog metabolizma koji zahtijevaju liječenje vezačima fosfora ili preparatima vitamina D
- serumski kalij veći od 5,5 mmol/L

- komplikacije liječenja KBB
- mlađi od 18 godina
- rezistentna arterijska hipertenzija
- recidivirajuća i ekstenzivna nefrolitijaza
- poznata ili pretpostavljena nasljedna bubrežna bolest

### 1.1.2. Epidemiologija

Globalna prevalencija KBB kreće se između 9 i 13% u različitim studijama i 1,3 x je češća u žena nego muškaraca (21,22). Ipak, incidencija liječenja dijalizom ili transplantacijom je 1.47 x češća u muškaraca (23). Između 1990. i 2017. godine prevalencija KBB u svim dobnim skupinama porasla je za 29% (21). U istom razdoblju su, usporedno sa starenjem i rastom populacije, ukupne stope mortaliteta od KBB porasle za 42% (21). KBB je postala 12. najčešći uzrok smrti 2017. godine, a predviđa se da će 2045. godine biti 5. vodeći uzrok smrti na globalnoj razini (21,24). Osim što se vezuje uz skraćeni životni vijek, KBB je važan uzrok invaliditeta (21). Usprkos preventivnim strategijama koje uključuju dijetu i promjene životnog stila, kontrolu glikemije i arterijskog tlaka te mjere nefroprotekcije inhibitorima angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACEI) 0.1% svjetske populacije razvije ESRD. Uzimajući u obzir starenje populacije, rasne razlike, epidemiju pretilosti i šećerne bolesti predviđa se da će učestalost ESRD već do 2030. godine porasti za 29 do 60% (25). Značajne su regionalne razlike u prevalenciji KBB i dostupnosti zdravstvenih usluga koje se ne mogu objasniti samo razlikama u prevalenciji šećerne bolesti, arterijske hipertenzije i pretilosti u općoj populaciji (26). Veća učestalost ESRD 3.7 puta u Afroamerikanaca objašnjava se socioekonomskim čimbenicima i apolipoprotein L1 (APOL1) polimorfizmima (27). Žarišta KBB su regije, države i etničke zajednice s većom učestalošću KBB od prosjeka, najčešće nepoznatog uzroka (28). U većini slučajeva radi se o netradicionalnim uzrocima KBB kao što su infekcije ili nepoznati okolišni čimbenici (28,29). Žarišta KBB su zemlje Srednje Amerike (engl. *Mesoamerican nephropathy*), Balkana, Sri-Lanke, Andhra Pradesh u Indiji, sjeverne Australije te područja Novog Zelanda i Pacifičkog otočja (28,29). Hemodijaliza (HD) je dominantan oblik nadomještanja bubrežne funkcije (engl. *Kidney replacement therapy, KRT*) koji čini 80 do 90% svih dijaliza dok peritonejska dijaliza (PD) čini ostalih 10 do 20%

(30,31). Mortalitet HD bolesnika je značajno veći nego opće populacije i iznosi 12.6% (32). Transplantacija bubrega (TB) je optimalna metoda KRT koja globalno zadovoljava svega 10% potreba (33). Rani stadiji KBB i ESRD jednako su povezani s visokim morbiditetom i korištenjem zdravstvenih resursa (34). Procjenjuje se kako 50 % bolesnika liječenih dijalizom ima tri ili više pridruženih bolesti. Rizik hospitalizacija i kardiovaskularnih događaja progresivno raste kako eGFR opada (35).

### **1.1.3. Procjena bubrežne funkcije**

Bubreg sudjeluje u eliminaciji dušičnih proizvoda metabolizma, održavanju homeostaze tjelesnih tekućina i elektrolita, acidobazne ravnoteže i mineralnog metabolizma, kontroli krvnog tlaka te proizvodnji i izlučivanju eritropoetina i drugih hormona poput renina, prostaglandina, bradikina i kalcitriola.

<b>SEGMENT NEFRONA</b>	<b>GLAVNE FUNKCIJE</b>
<b>Glomerul</b>	Formira ultrafiltrat plazme.
<b>Proksimalni tubul</b>	Reapsorbira izoosmotski 60-65% filtriranih NaCl i H <sub>2</sub> O. Reapsorbira 90% filtriranih HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> . Glavno mjesto proizvodnje amonijaka u nefronu. Reapsorbira gotovo svu filtriranu glukozu i aminokisljeline. Reapsorbira K <sup>+</sup> , fosfat, kalcij, magnezij, ureu i uričnu kiselinu. Izlučuje organske anione (kao što je urat) i katione (kao što je kreatin); ovaj put koristi se i za izlučivanje lijekova i toksina vezanih za proteine.
<b>Henleova petlja</b>	Reapsorbira 25-35% filtriranog NaCl. Protustrujni multiplikator reapsorpcije NaCl u suvišku vode. Glavno mjesto aktivne regulacije izlučivanja magnezija.
<b>Distalni tubul</b>	Reapsorbira oko 5% filtriranog NaCl, ali gotovo ništa vode. Glavno mjesto, sa spojnim segmentom, aktivne regulacije izlučivanja kalcija.
<b>Spojni segment i kortikalni sabirni kanalići</b>	Glavne stanice reapsorbiraju Na <sup>+</sup> i Cl <sup>-</sup> te izlučuju K <sup>+</sup> pod utjecajem aldosterona. Interkalirane stanice izlučuju H <sup>+</sup> , reapsorbiraju K <sup>+</sup> i u metaboličkoj alkalozii, izlučuju HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> . Reapsorbira vodu u prisutnosti antidiuretskog hormona.
<b>Medularni sabirni kanalići</b>	Mjesto završnog formiranja urina. Reapsorbira NaCl čija koncentracija može biti smanjena na manje od 1meq/L. Reapsorbira vodu i ureju ovisno o količini prisutnog antidiuretskog hormona, omogućava izlučivanje koncentriranog ili razrijeđenog urina. Izlučuje H <sup>+</sup> i NH <sub>3</sub> ; pH urina može biti smanjen na 4.5 do 5.0. Doprinosi ravnoteži kalija reapsorbicijom ili izlučivanjem K <sup>+</sup> .

**Tablica 1.** Doprinos različitih segmenata nefrona homeostazi tjelesnih tekućina i otopljenih tvari  
Kratice: NaCl, natrijev klorid; H<sub>2</sub>O, voda; HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, bikarbonatni ion; K<sup>+</sup>, kalijev ion; Na<sup>+</sup>, natrijev ion; Cl<sup>-</sup>, kloridni ion; H<sup>+</sup>, vodikov ion; NH<sub>3</sub>, amonijak.

eGFR se smatra najboljom mjerom ukupne bubrežne funkcije kojom se procjenjuje stupanj bubrežnog oštećenja i prati tijek bubrežne bolesti. Međutim, eGFR ne daje nikakve informacije o

uzrocima bubrežne bolesti te se u tu svrhu koriste analize sedimenta urina, proteinurije, morfologije i bioptata bubrega. Nadalje, eGFR odgovara sumi stopa filtracije svih funkcionirajućih nefrona, a normalna vrijednost eGFR ovisi o dobi, spolu i površini tijela te iznosi 140 do 173 litara/dan/1.73 m<sup>2</sup> odnosno 90 do 120 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> sa značajnim varijacijama čak i između zdravih pojedinaca (36,37). Ne postoji točna korelacija između gubitka bubrežne mase (gubitka nefrona) i pada eGFR. Bubrež se prilagođava gubitku nefrona kompenzatornom hiperfiltracijom preostalih normalnih nefrona. Zato polovina bubrežne mase ne mora odgovarati polovini normalne eGFR. Nadalje, stabilna eGFR ne znači nužno stabilnu bubrežnu bolest, stoga se progresija bubrežne bolesti dodatno procjenjuje aktivnošću sedimenta urina, povišenjem proteinurije ili krvnog tlaka. Porast eGFR može biti rezultat poboljšanja bubrežne funkcije ili kontraproduktivne hiperfiltracije. Koncentracije u krvi endogenih filtracijskih markera poput kreatinina i cistatina C koriste se za izračun eGFR. Osim eGFR na koncentracije endogenih filtracijskih markera utječu i drugi mehanizmi poput stope endogene proizvodnje, tubularne sekrecije i reapsorpcije te ekstrarenalne eliminacije (38). Najčešće korišteni endogeni filtracijski marker je serumski kreatinin, proizvod metabolizma kreatina u skeletnim mišićima i dijetalnog unosa kuhanog mesa, koji se otpušta u cirkulaciju relativno konstantnom brzinom (39).

Cistatin C je alternativni endogeni filtracijski marker, iz obitelji cisteinskih proteaznih inhibitora, koji se ne reapsorbira već metabolizira u tubulima. Ipak, Cistatin C je pod manjim utjecajem drugih determinanti poput mišićne mase te je bolji prediktor kardiovaskularnih bolesti i mortaliteta. Poznato je kako je cistatin C pozitivno povezan s muškim spolom, dobi, tjelesnom visinom i težinom, suhom tjelesnom masom, udjelom masti, šećernom bolesti, upalnim parametrima, poremećajima štitnjače i liječenjem glukokortikoidima (40,41). Potvrdni test s cistatinom C koristi se u situacijama velike mišićne mase i korištenja suplemenata kreatina, niske mišićne mase (npr. u djece, kroničnom srčanom zatajenju, u bolesnika s amputacijama i neuromišićnim bolestima), visokoproteinske dijetne animalnog podrijetla i vegetarijanske dijetne, jetrene bolesti, ekstremne krhkosti, kod eGFR između 45 i 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> u odsutnosti drugih znakova bubrežne bolesti te kod procjene donora (38). Tubularna sekrecija kreatinina značajno je povećana u nefrotskom sindromu i bolesti srpastih stanica, stoga eGFR u tih bolesnika može biti značajno niža od procijenjene serumskim kreatininom (42). Serumski kreatinin može biti značajno viši u bolesnika s dijabetičkom ketoacidozom i žuticom s obzirom na interferenciju acetoacetata i bilirubina u analitičkim metodama. Različiti lijekovi interferiraju s tubularnom sekrecijom



kreatinina. Jednadžbe za izračun eGFR uključuju poznate demografske i kliničke varijable kao surogat drugih determinanti osim GFR. U većini kliničkih situacija preporuča se korištenje jednadžbe epidemiološke suradnje KBB (engl. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, CKD-EPI*) sa serumskim kreatininom iz 2021. godine (43). Jednadžba CKD-EPI sa serumskim kreatininom i cistatinom C iz 2021. godine omogućuje točnije procjene eGFR i rizika, ali za sada nema preporuka za takav pristup (44,45). Urea je poput kreatinina u inverznom odnosu s eGFR, ali se češće mijenja neovisno o eGFR. Stopa proizvodnje ureje nije konstantna, povećava se kod visokoproteinske dijeta i prilikom raspada tkiva u traumama, u krvarenjima te uz liječenje glukokortikoidima. Suprotno vrijedi za niskoproteinsku dijetu i jetrenu bolest (46). Prosječno 40 do 50% filtrirane ureje se pasivno reapsorbira, većinom u proksimalnom tubulu. U uvjetima volumne deplecije pojačana je reapsorpcija natrija i vode, ali i ureje, stoga je povišeni omjer prema kreatininu opće prihvaćen klinički znak smanjene bubrežne perfuzije i prerenalne bubrežne ozljede (46). Budući kako u uznapredovanoj KBB klirens ureje podcjenjuje, a klirens kreatinina precjenjuje eGFR, za točnu procjenu koristi se prosjek zbroja oba klirensa (47). Endogeni filtracijski markeri nisu korisni u procjeni akutne bubrežne ozljede s obzirom na vrijeme koje je potrebno za njihovu akumulaciju (48). Primjena egzogenih filtracijskih markera poput inulina, ioxeola, dietilentriaminpentaoctene kiseline (DTPA) i etilendiamintetraoctene kiseline (EDTA) nije praktična (49). Idealni filtracijski biomarker bubrežne funkcije još uvijek nije otkriven.

## **1.2. TRANSPLANTACIJA BUBREGA**

TB je liječenje izbora za bolesnike s ESRD (50). U usporedbi s dijalizom uspješna TB značajno poboljšava kvalitetu života i smanjuje mortalitet kod većine bolesnika (51). Ipak, imunosupresivna terapija nosi rizike zbog podložnosti infekcijama, malignim i kardiovaskularnim bolestima u bolesnika s najčešće višestrukim pridruženim bolestima. Apsolutne kontraindikacije za TB su aktivne infekcije i malignomi osim nemelanomskih kožnih karcinoma, reverzibilno zatajenje bubrega, ovisnosti o psihoaktivnim supstancama, nekontrolirana psihijatrijska bolest ili

nesuradljivost pri uzimanju terapije (52). Sama dob bolesnika nije kontraindikacija za TB (53). Brojne sistemske bolesti za koje se očekuje da mogu ograničiti preživljenje presatka i povećavati mortalitet bolesnika su relativna kontraindikacija za TB. Primjeri takvih stanja su malnutricija, nekontrolirane autoimune bolesti poput vaskulitisa povezanih s neutrofilnim citoplazmatskim protutijelima (ANCA) i sistemskog eritematoznog lupusa (SLE), monoklonalna gamapatija bubrežnog značaja (MGRS), primarna oksaloza, nekontrolirani sekundarni hiperparatiroidizam, sistemska amiloidoza sa zahvaćanjem srca, simptomatska kardiovaskularna bolest nepogodna za revaskularizaciju i ireverzibilna ishemijska kardiomiopatija sa sistoličkom disfunkcijom (engl. *Heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF*), anamneza srčanog udara u zadnjih tri do šest mjeseci, značajna valvularna srčana bolest i ireverzibilna plućna hipertenzija umjerenog ili teškog stupnja, cerebrovaskularna ili periferna arterijska bolest koje nisu pogodne za liječenje, aktivna peptička ulkusna bolest, aktivni hepatitis i kronična jetrena bolest, polipoza i upalna bolest crijeva koje povećavaju rizik karcinoma, hiperkoagulabilnost, citopenije i mijelodisplastički sindromi, pretilost, nekontrolirane kronične plućne bolesti i liječenje kućnim oksigenatorom, urološki poremećaji poput refluksa i opstruktivnih smetnji mokrenja, primarne bolesti bubrega s visokim rizikom povrata u presadak, BK viremija i ponavljane TB u visokosenzibiliziranih primatelja (54).

Ambulantni nadzor bolesnika s TB razlikuje se ovisno o transplantacijskom centru. Općenito se kontrole preporučuju dva puta tjedno prvih dva do četiri tjedna nakon TB, zatim tjedno mjesec dana, potom svakih dva tjedna mjesec dana te dalje svakih tri mjeseca u prvoj godini nakon TB (55). Alternativni pristup su trajno češće kontrole jednom mjesečno. Imunosupresivna terapija se postupno smanjuje tijekom prvih tri do šest mjeseci nakon TB kako bi se izbjegle nuspojave liječenja uz minimalan rizik odbacivanja presatka (55).

TEST	UČESTALOST
Osnovni biokemijski panel (uključujući eGFR), magnezij i fosfor	Svaki posjet
Kompletna i diferencijalna krvna slika	Svaki posjet
Razine imunosupresivnih lijekova (takrolimusa / ciklosporina / everolimusa / sirolimusa)	Svaki posjet
Analiza urina s pregledom sedimenta	Svaki posjet
Omjer proteina i kreatinina u uzorku urina	Svaki posjet
Glukoza u krvi natašte	Tjedno tijekom prva četiri tjedna, nakon tri i šest mjeseci, zatim godišnje
HbA1C	Svaka tri mjeseca ili pri svakom posjetu ako su rjeđi
Lipidni profil natašte	Svaka tri mjeseca ili pri svakom posjetu ako su rjeđi
PTH i 25-hidroksivitamin D	Neposredno nakon transplantacije, zatim svakih 6 -12 mjeseci
BK virus PCR testiranjem krvi i/ili urina	Mjesečno tijekom prvih 6 mjeseci, zatim nakon 9, 12, 18 i 24 mjeseca
PCR testiranje krvi na CMV virus (kod bolesnika koji ne primaju profilaktičku terapiju protiv CMV)	Tjedno prva tri mjeseca

**Tablica 2.** Učestalost preporučenih laboratorijskih pretraga nakon transplantacije bubrega  
Kratice; eGFR, procijenjena glomerularna filtracija (engl. *estimated glomerular filtration rate*);  
HbA1C, glikirani hemoglobin; PTH, paratireoidni hormon; PCR, lančana reakcija polimerazom  
(engl. *polymerase chain reaction*); CMV, citomegalovirus

Funkcija transplantiranog bubrega se procjenjuje serumskim kreatininom, eGFR i proteinurijom. Noviji komercijalno dostupni testovi poput slobodne DNA podrijetla donorskih stanica (engl. *donor-derived cell-free, dd-cfDNA*) i genskog profiliranja nisu još uvijek u širokoj kliničkoj uporabi (56–58). Bazalna funkcija transplantiranog bubrega često odgovara eGFR manjoj od 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Razlozi za umjereno smanjenu eGFR su transplantacija solitarnog bubrega, nesrazmjer veličine donora i primatelja, ishemična ozljeda kadaveričnih organa, prošireni kriteriji donorstva i toksičnost kalcineurinskih inhibitora koji izazivaju renalnu vazokonstrikciju.

Blaga proteinurija nakon TB je prediktor smanjenog dugoročnog preživljenja presatka i većeg mortaliteta (59–61). Proteinurija može biti klinički znak akutnog odbacivanja presatka, glomerulopatije presatka te de novo ili povrata osnovne bubrežne bolesti u presadak (62,63). Razlikujemo indikacijske i protokolarne biopsije presatka. Indikacije za biopsiju presatka su akutna disfunkcija presatka odnosno porast kreatinina, smanjenje diureze ili pogoršanje proteinurije. Protokolarne biopsije, u pravilnim vremenskim intervalima, se ne izvode u svim transplantacijskim centrima ili se izvode samo kod visokorizičnih bolesnika, onih s anamnezom BK poliomavirusa, visokim rizikom povrata osnovne bubrežne bolesti u presadak ili odbacivanja presatka te u visokosenzibiliziranih bolesnika (64). Biopsija presatka je sigurna procedura. Komplikacije postupka biopsije bubrega su krvarenje, ozljeda drugih organa, infekcije i gubitak presatka, a učestalost komplikacija je između 0.4 i 1% s gubitkom 1 presatka na 2500 biopsija (65,66).

## **1.2.1. Imunosupresivna terapija u bolesnika s transplantiranim bubregom**

### **1.2.1.1. Indukcijska terapija**

Indukcijska imunosupresivna terapija u vrijeme TB ima za cilj depleciju T limfocita i prevenciju akutnog odbacivanja (67). Sastoji se od bioloških protutijela (zečji antitimocitni globulin, antagonist IL-2 receptora basiliximab) i visokih doza glukokortikoida (7 mg/kg perioperativno, zatim 1 mg/kg tri dana s deesakalacijom na 20 mg krajem prvog tjedna). Odabire se prema procijenjenom imunološkom riziku (55).

Visoki imunološki rizik za akutno odbacivanje čine:

- jedan ili više nepodudarnosti humanih leukocitnih antigena (engl. *HLA mismatch*)
- mlađa dob primatelja i starija dob donora
- izračunati panel reaktivnih protutijela (engl. *Calculated panel reactive antibody, cPRA*) veći od 20%
- prisutnost donor specifičnih protutijela (engl. *Donor-specific antibody, DSA*)
- inkompatibilnost krvnih grupa
- odgođena funkcija presatka (engl. *Delayed graft function, DGF*)

- vrijeme hladne ishemije duže od 24 sata

Indukcijsku terapiju u bolesnika visokog imunološkog rizika čini poliklonalni zečji antitimocitni globulin, a u bolesnika niskog imunološkog rizika antagonist IL-2 receptora basiliximab ili poliklonalni zečji antitimocitni globulin (55,68). Rituximab, anti CD20 monoklonsko protutijelo koje uzrokuje depleciju B limfocita koristi se tek u HLA i ABO inkompatibilnim transplantacijama (69,70). Indukcijska terapija se ne primjenjuje u dva haplotipa identičnoj srodnoj TB sa živog donora s obzirom na nizak imunološki rizik akutnog odbacivanja i u primatelja s funkcionalnim drugim transplantiranim organom, na kroničnoj imunosupresivnoj terapiji, zbog povišenog rizika infekcija nakon deplecije limfocita (71).

### 1.2.1.2. Imunosupresivna terapija održavanja

Optimalna imunosupresivna terapija održavanja nije poznata. Standard je trojna imunosupresivna terapija koju čine kalcineurinski inhibitor (takrolimus ili ciklosporin), antimetabolit (mikofenolat mofetil, enterički obložena sol mikofenolne kiseline ili azatioprin) i prednizon (55). Alternativni izbori osnove imunosupresije su inhibitor mete rapamicina u sisavaca (engl. *Mammalian target of rapamycin*, *mTOR*) ili blokator kostimulatornog signala belatacept koji se primjenjuju kod toksičnosti kalcineurinskih inhibitora, pojavi karcinoma nakon TB i nesuradljivosti pri uzimanju propisane terapije (72,73). Iznimke su jednojajčani blizanci kojima se imunosupresivna terapija propisuje tek jedan do tri mjeseca i dva haplotipa identične transplantacije srodnog živog donora bijele rase kojima se trojna imunosupresivna terapija propisuje tri do šest mjeseci nakon čega se konvertira u dvojni sastavljenu od glukokortikoida i antimetabolita (74,75). Preporuka KDIGO smjernica iz 2009. godine za rano ustezanje glukokortikoida u prvom tjednu nakon TB u primatelja niskog imunološkog rizika je kontroverzna. Takvim pristupom nastojalo se spriječiti nuspojave dugoročnog liječenja glukokortikoidima i osigurati bolja kontrola krvnog tlaka, glikemije, gustoće kostiju i lipidnog profila, ali uz ipak nešto povišeni rizik kroničnog odbacivanja presatka (55).

U bolesnika visokog imunološkog rizika preferira se trojna imunosupresivna terapija sastavljena od kalcineurinskog inhibitora, antimetabolita mikofenolata i prednizona umjesto

kalcineurinskog inhibitora, mTOR inhibitora i prednizona (76). Liječenje inhibitorima kalcineurina počinje 1. posttransplantacijskog dana. Primjenu mTOR inhibitora u neposrednom posttransplantacijskom razdoblju dodatno ograničavaju nuspojave liječenja poput DGF, usporenog zacjeljivanja rana i sklonosti nastanku limfocela.

Inhibitori kalcineurina inhibiraju transkripciju IL-2 u T limfocitima i aktivaciju B limfocita ovisnu o T limfocitima. Takrolimus se smatra boljim izborom jer se povezuje s nižim stopama akutnog odbacivanja i dobro se podnosi usprkos nešto većoj pojavnosti novonastale šećerne bolesti nakon TB (engl. *New-onset diabetes after transplantation, NODAT*) (55). Također, takrolimus se češće od ciklosporina vezuje za neurološke nuspojave poput tremora i glavobolje, zatim gastrointestinalne nuspojave poput proljeva, dispepsije i povraćanja te alopeciju, ali manje često uz hirzutizam, hiperplaziju gingiva i pojavu arterijske hipertenzije (77). Takrolimus, ali ne i ciklosporin, se rijetko povezuje s hipertrofičnom kardiomiopatijom i neutropenijom (78,79). Za razliku od ciklosporina, takrolimus ne snižuje razinu mikofenolata zbog čega su potrebne 50% niže doze mikofenolata (80). Razlikujemo formulacije takrolimusa trenutnog i produženog oslobađanja. Formulacije produženog oslobađanja postižu niže vršne koncentracije i rjeđe izazivaju tremor (81,82). Modificirane mikroemulzije ciklosporina imaju prednost zbog poboljšane farmakokinetičke biodostupnosti s manje intra i interindividualnih varijabilnosti (83). Doziranje inhibitora kalcineurina prilagođava se uskoj terapijskoj širini prema procijenjenom imunološkom riziku i koncentracijama u krvi koje se kontroliraju u redovitim vremenskim intervalima (55). Koncentracije inhibitora kalcineurina se određuju ovisno o formulaciji 12 ili 24 h od posljednje doze (C0) ili rjeđe 2 h nakon doze (C2) kada se želi procijeniti apsorpcija lijeka (84). Upala crijevne stijenke povezana s proljevima može uzrokovati povišene koncentracije takrolimusa, ali ne i ciklosporina. Inhibitori kalcineurina ulaze u brojne interakcije s drugim inhibitorima ili induktorima njihova metabolizma i transporta, primarno citokroma P450 3A4 (CYP3A4) i P-glikoproteina 1 (P-gp). Lijekovi koji povećavaju koncentracije kalcineurinskih inhibitora su blokatori kalcijevih kanala, antifungici, makrolidni antibiotici i grejpfrut dok ih snižavaju antikonvulzivi i antituberkulotici (55). Kalcineurinska toksičnost može uzrokovati ozljedu bubrega, razvoj arterijske hipertenzije i neurotoksičnost. Posljedica dugotrajnog liječenja inhibitorima kalcineurina može biti fibroza presatka. Kalcineurinsku nefrotoksičnost mogu dodatno pogoršati drugi nefrotoksini poput nesteroidnih protuupalnih lijekova (engl. *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs*), aminoglikozida i amfotericina B. Statini, inhibitori

hidroksimetilglutaril koenzima A (HMG-CoA) mogu uzrokovati rabdomiolizu i akutnu bubrežnu ozljedu ako se daju zajedno s ciklosporinom. Učinak se barem dijelom objašnjava interferencijom ciklosporina s jetrenim metabolizmom statina, stoga se liječenje statinima uvijek počinje manjim dozama (55). Rizik nije jednak za sve statine te je istovremena primjena ciklosporina i simvastatina kontraindicirana.

Antimetaboliti interferiraju sa sintezom nukleinskih kiselina i inhibiraju proliferaciju T i B limfocita. Liječenje antimetabolitom se započinje preoperativno, neposredno prije TB. Prema KDIGO smjernicama iz 2009. godine mikofenolat je antimetabolit prvog izbora zbog superiornosti u prevenciji akutnog odbacivanja i boljeg profila nuspojava od azatioprina (55). Među formulacijama preferira se enetrički obložena sol mikofenolne kiseline zbog manje gastrointestinalnih nuspojava, osobito u bolesnika sa probavnim smetnjama, šećernom bolesti i liječenih glukokortikoidima, ali i zbog manje učestalosti interakcija s inhibitorima protonske pumpe koji mogu smanjiti bioraspoloživost mikofenolata i povećavati rizik odbacivanja (85,86). Antacidi i vezač fosfata sevelamer također smanjuju bioraspoloživost mikofenolata te se savjetuje izbjegavati njihovu istodobnu primjenu ili koristiti vremenske razmake od 2 h. Mikofenolat je teratogen i kontraindiciran u trudnoći pa se ženama generativne dobi koje planiraju trudnoću propisuje azatioprin (87). Antimetaboliti izazivaju o dozi ovisnu supresiju koštane srži, češće azatioprin. Zbog rizika toksičnosti i mogućnosti razvoja teške leukopenije kontraindicirana je istodobna primjena azatioprina i inhibitora ksantin oksidaze (alopurinola i febuksostata) (88). Rijetke i ozbiljne nuspojave azatioprina su upala gušterače i porast jetrenih enzima. U budućnosti bi mjerenje koncentracija mikofenolata ili 6-tiogvanina omogućilo bolje upravljanje imunosupresivnim liječenjem (89). Takvi testovi za sada nisu dostupni u kliničkoj uporabi.

Doza glukokortikoida postupno se snižava do doze održavanja prednizonom 5 mg ili ekvivalentom u 5. posttransplantacijskom tjednu (55). Ustezanje minimalnih doza glukokortikoida ne doprinosi boljoj inzulinskoj osjetljivosti, a može precipitirati mijelosupresivno djelovanje antimetabolita i povrat glomerulonefritisa u presadak (90,91).

Imunosupresivna terapija održavanja u bolesnika niskog imunološkog rizika je također trojna sastavljena od inhibitora kalcineurina, antimetabolita i prednizona (55). mTOR inhibitori su zamjena kalcineurinskim inhibitorima ili antimetabolitima. Koriste se kod razvoja ozbiljnih toksičnosti kalcineurinskih inhibitora poput nefrotoksičnosti, neurotoksičnosti i trombotske

migroangiopatije (TMA). Povezuju se sa smanjenom incidencijom malignih bolesti (92). Izbjegavaju se pri planiranju trudnoće i tijekom trudnoće.

Blokator kostimulatornog signala belatacept je zamjena kalcineurinskim inhibitorima. Primjenjuje se intravenskim putem. Belatacept povećava rizik posttransplantacijske limfoproliferativne bolesti (engl. *Posttransplant lymphoproliferative disorder, PTLD*) zbog čega se koristi samo kod Epstein-Barr virus (EBV) seropozitivnih bolesnika (93).

Ukupna imunosupresija se smanjuje u infekcijama koje zahtijevaju hospitalizaciju i liječenje intravenskim antibioticima, pojavi de novo malignih bolesti nakon TB i zatajenju funkcije presatka (92,94,95).

### **1.2.2. Akutna disfunkcija presatka**

Ne postoji konsenzusna definicija akutne ozljede presatka.

Najčešće se definira (55):

- porastom serumskog kreatinina  $\geq 25\%$  u odnosu na bazalne vrijednosti unutar jednog do tri mjeseca
- izostankom pada serumskog kreatinina nakon TB
- proteinurijom  $>1$  g/dan

Kroničnu disfunkciju presatka karakterizira sporoprogresivni gubitak bubrežne funkcije često udružen s arterijskom hipertenzijom i različitim stupnjevima proteinurije (55). DGF definira se potrebom dijaliznog liječenja u prvom tjednu nakon TB, izostankom adekvatne diureze odmah nakon TB ili izostankom pada kreatinina više od 25% u prvih 24 h od TB (55). Nijedna od definicija nije idealna.

Najčešći uzroci neposredne disfunkcije presatka u prvom tjednu nakon TB su postishemijska akutna tubularna nekroza (ATN) ili reperfuzijska ozljeda, hiperakutno odbacivanje posredovano HLA i ABO inkompatibilnostima ili rjeđe antiendotelnim protutijelima koja nisu HLA, volumna deplecija te kirurške komplikacije kao što su vaskularne tromboze koje nose visoki rizik gubitka presatka i tekuće kolekcije poput limfocela, urinoma i perirenalnih hematoma (96–99). Rjeđi uzroci su ligacije manjih polarnih arterija presatka s polarnim infarktima ili iznimno rijetko nekrozom uretera, kolesterolski embolusi i depoziti kristala kalcijeva oksalata koji se



javljaju u primarnoj ili sekundarnoj oksaluriji i nekontroliranom sekundarnom hiperparatireoidizmu (100–102). Ukoliko je uzrok zatajenja bubrega primarna oksalurija radi se kombinirana TB i jetre. Sekundarnu oksaluriju nalazimo u bolesnika nakon barijatrijske operacije te u upalnim bolestima crijeva i cističnoj fibrozi (103–105).

Osim neposredne disfunkcije presatka u prvom tjednu razlikujemo još ranu disfunkciju presatka između prvog tjedna i tri mjeseca te kasnu disfunkciju presatka nakon tri mjeseca od TB. Akutno odbacivanje je najčešći uzrok rane disfunkcije presatka i uglavnom se manifestira u prvoj godini nakon TB, ali se može manifestirati i kasnije (106). Drugi uzroci rane disfunkcije presatka su kalcineurinska toksičnost, TMA koja može biti manifestacija osnovne bolesti, kalcinurinske toksičnosti, aktivnog protutijelima posredovanog odbacivanja bubrega ili antifosfolipidnog sindroma, zatim povrat druge osnovne bubrežne bolesti u presadak, stenoza renalne arterije presatka, opstruktivna uropatija, de novo glomerularna bolest, virusne infekcije od kojih najčešće BK poliomavirusna i citomegalovirusna te rjeđe zaostali ureteralni stentovi ili post biopsijske arteriovenske malformacije (107–112).

#### **1.2.2.1. Akutno i kronično odbacivanje presatka**

Akutna odbacivanja transplantiranog bubrega dijelimo na stanična (engl. *Acute T cell-mediated (cellular) rejection, TCMR*) posredovana T limfocitima, aktivna humoralna (engl. *Active antibody-mediated rejection, ABMR*) posredovana HLA i ne-HLA protutijelima i miješana (55,113). Većina epizoda akutnog odbacivanja manifestira se u prvih šest mjeseci nakon TB (106). Odbacivanja nakon godinu dana su najčešće posljedica nesuradljivosti pri uzimanju terapije ili agresivnog smanjenja imunosupresije (114). Incidencije akutnog odbacivanja presatka opadaju s dobi. Rizik je 1 do 2% niži u TB sa živih donora vjerojatno zbog bolje imunološke kompatibilnosti i kraćeg vremena hladne ishemije (55). Većina bolesnika s akutnim odbacivanjem je asimptomatska, tek povremeno se vide kliničke prezentacije s febrilitetom, slabosti, oligurijom i bolnosti ili tvrdoćom presatka.

Na akutno odbacivanje treba posumnjati u situacijama (55):

- porasta kreatinina  $\geq 25\%$  u odnosu na bazalne vrijednosti ili viših vrijednosti kreatinina od očekivanih, npr. izostanak oporavka bubrežne funkcije nakon nedavne TB
- novonastale proteinurije ili porasta proteinurije  $> 1$  g/dan
- pogoršanja arterijske hipertenzije
- dd-cfDNA  $> 1\%$  ili rastućeg trenda u ponavljanim mjerenjima

Dijagnoza odbacivanja je histološka i zlatni standard je biopsija presatka. Težina akutnog TCMR stupnjuje se Banff klasifikacijom kojom se procjenjuju intersticijska upala, tubulitis i intimalni arteritis (115). Histološka slika ABMR je raznolika u rasponu od akutne tubularne ozljede, mikrovaskularne upale s infiltracijom limfocita i neutrofila, tzv. kapilaritisa do intimalnog i transmuralnog arteritisa, TMA te rijetko endotelitisa i fibroinoidne nekroze (116). Linearno vezanje C4d u peritubularnim kapilarama je imunološki otisak klasične aktivacije komplementa i ABMR premda postoje i C4d negativna ABMR posredovana komplement neovisnim mehanizmima (117,118). Kronično aktivno TCMR definira se prisutnošću upalnih infiltrata u područjima intersticijske fibroze i tubularne atrofije (IF/TA) i poput akutnog TCMR stupnjuje se Banff klasifikacijom (116). Kronično ABMR odnosi se na kroničnu mikrovaskularnu ozljedu koja dovodi do remodeliranja glomerularnih ili peritubularnih kapilara te se dijeli na aktivni i inaktivni podtip (116).

#### **1.2.2.2. Subkliničko odbacivanje presatka**

Subkliničko odbacivanje presatka definira se histološkim promjenama akutnog odbacivanja u odsutnosti porasta serumskog kreatinina te se najčešće otkriva protokolarnim biopsijama. Subkliničko ABMR, za razliku od subkliničkog TCMR, povezano je s lošijim bubrežnim ishodom (119,120). Porast dd-cfDNA prethodi tri do četiri mjeseca klinički manifestnom odbacivanju presatka (121,122). Ipak, nema podataka da rutinski nadzor dd-cfDNA poboljšava bubrežne ishode. U mnogim centrima nadzor dd-cf DNA je zamijenio protokolarnu biopsiju. Ne postoji konsenzus o učestalosti nadzora DSA u odsutnosti disfunkcije presatka. Strategije nadzora DSA se razlikuju ovisno o imunološkom riziku i transplantacijskom centru. Pojedini centri rutinski kontroliraju DSA u stabilnih primatelja bubrega jednom godišnje.

Prisutnost cirkulirajućih DSA ne znači aktivno humoralno odbacivanje, ali identificira bolesnike u povišenom riziku za ABMR (123). Prognostički su nepovoljniji viši srednji intenziteti reakcija DSA (engl. *Mean fluorescence intensity*, MFI), novonastala (de novo) DSA, podtipovi DSA poput IgG3 koji u kraćem vremenu dovode do zatajenja presatka ili IgG4 koji se povezuju s kasnim disfunkcijama presatka i sposobnost vezanja komplementa koja se procjenjuje mjerenjem C1q (63,124–126). Novonastala (de novo) DSA ili porast titra DSA u odsutnosti drugih indikatora akutnog odbacivanja i s normalnim nalazom biopsije presatka u većini slučajeva rezultira odlukom o povećanju ukupne doze kronične imunosupresivne terapije održavanja (127).

### 1.2.2.3. Liječenje odbacivanja presatka

Liječenje ACMR odabire se prema Banff klasifikaciji. Primjenjuju se bolusi glukortikoida ili zečji antitimocitni globulin te u slučaju nepodnošenja alemtuzumab, humanizirano anti CD52 monoklonalno protutijelo, budući da je CD52 biljeg izložen na T i B limfocitima, prirodnim stanicama ubojicama, (engl. *Natural killer cells*, *NK stanice*) te u manjoj mjeri monocitima i makrofagima (128,129). Liječenje aktivnog ABMR u prvoj godini nakon TB uključuje glukokortikoide, intravenske imunoglobuline (IVIg) i plazmaferezu te rituksimab u mlađih od 70 godina s boljom funkcijom grafta ( $eGFR \geq 20$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), histološki manjim zbrojem kroničnih promjena i teškom bolesti (130). Plazmafereza se ne preporučuje u liječenju aktivnog ABMR nakon prve godine od TB i kroničnog aktivnog ABMR (131). U refraktornim slučajevima aktivnog ABMR koriste se inhibitori proteasoma i komplementa, imunoadsorpcija i splenektomija (132–134). U drugoj liniji liječenja kroničnog aktivnog ABMR može se primijeniti tocilizumab (135). Liječenje subkliničkih ABMR povezano je s boljim bubrežnim ishodima dok preporuke za subkliničko ACMR nisu čvrste osim inteziviranja kronične imunosupresivne terapije održavanja (136,137). Profilaksa oportunističkih infekcija uvijek se propisuje uz liječenje ABMR i TCMR jednako kao i u ranom posttransplantacijskom razdoblju.

### 1.2.3. Infektivne komplikacije u bolesnika s transplantiranim bubregom

Infekcije su najčešći uzrok smrti nakon TB (138). Bolesnici s transplantiranim bubregom su skloni općim i oportunističkim infekcijama. Infekcije su najčešće u prva tri mjeseca nakon TB kada je s obzirom na indukcijsko liječenje najjača imunosupresija. Ipak, rizik infekcija ostaje povišen cijelo vrijeme dok je bolesnik na imunosupresivnoj terapiji (94).

Najčešće opće infekcije u bolesnika s transplantiranim bubregom su infekcije gornjih dišnih puteva i mokraćnog sustava (engl. *Urinary tract infections, UTI*). UTI su povezane s bakterijemijom, akutnim T staničnim odbacivanjem, oštećenom funkcijom i gubitkom presatka te povišenim rizikom hospitalizacije i smrti zbog razvoja sepse. Razlikujemo asimptomatsku bakterijuriju, jednostavni cistitis s lokalnim urinarnim simptomima u odsutnosti umjetnih materijala, kompliciranu UTI sa sistemskim simptomima i rekurirajuće urinarne infekcije koja se definiraju dvjema ili više epizoda UTI u šest mjeseci ili trima i više epizoda UTI u godinu dana (139). Rizični čimbenici za razvoj UTI su ženski spol, starija dob, rekurirajuće UTI prije TB, vezikoureteralni refluks, kateterizacija mokraćnog mjehura, prisutnost ureteralnog stenta, TB s preminulog donora, anamneza autosomno dominantne policistične bubrežne bolesti (ADPKD) i DGF (140,141). Uzročnici UTI su gram negativni mikroorganizmi u 56 do 90% slučajeva, najčešće *E. coli* (142). Većina bolesnika u ranom posttransplantacijskom razdoblju ima propisanu antibiotsku profilaksu *Pneumocystis pneumoniae* (PCP) trimetoprim-sulfametoksazolom (TMP-SMX) koja je učinkovita i u prevenciji UTI (142,143). Rano uklanjanje ureteralnog stenta unutar četiri tjedna od TB može pomoći u prevenciji razvoja UTI (144). Empirijsko antibiotsko liječenje bolesnika s transplantiranim bubregom razlikuje se od opće populacije te se za liječenje jednostavnog cistitisa umjesto TMP-SMX i fosfomicina preporučuju fluorokinoloni, treća generacija cefalosporina, amoksicilin-klavulant i nitrofurantoin (139). Liječenje jednostavnog cistitisa u prvih šest mjeseci nakon TB preporuča se 10-14 dana, nakon šest mjeseci 5-7 dana a komplicirane UTI 14-21 dan (145).

Oportunistički patogeni su citomegalovirus (CMV), poliomavirusi (BK i JC), *Nocardia asteroides*, *Listeria monocytogenes*, *Aspergillus fumigatus*, *Pneumocystis jirovecii* (ranije *carinii*), Hepatitis B i C (HBV i HVC), Herpes simplex virus (HSV), Varicella zoster virus (VZV), EBV i *Mycobacterium tuberculosis* (94).

Profilaktično antibakterijsko i antivirusno liječenje u primatelja bubrega propisuje se u prosjeku prvih 6 mjeseci do godinu dana nakon TB.

Najčešći oportunistički patogen je CMV iz obitelji herpesvirusa. Nakon primarne infekcije CMV uzrokuje latentnu infekciju u seropozitivnih bolesnika koja se reaktivira u uvjetima imunokompromitiranosti nakon TB. Razlikujemo CMV infekciju koja se definira replikacijom virusa u krvi neovisno o prisutnosti simptoma i znakova bolesti i CMV bolest koju karakteriziraju prisutnost virusa i kliničkih manifestacija bolesti. CMV bolest dijelimo na CMV sindrom koji se odnosi na simptomatsku viremiju, ali bez znakova invazije tkiva i tkivno invazivnu CMV bolest koju čine enteritis, kolitis, hepatitis, nefritis, pneumonitis, meningitis, encefalitis i retinitis (146). Nadalje, CMV bolest se najčešće manifestira u prvih četiri mjeseca nakon TB u odsutnosti CMV profilakse. Visokorizični bolesnici su CMV seronegativni primatelji sa seropozitivnim donorom CMV seropozitivni primatelji neovisno o serološkom statusu donora, primatelji s deplecijom T limfocita nakon indukcijskog ili liječenja odbacivanja presatka antilimfocitnim protutijelima, primatelji na terapiji održavanja mikofenolatom i belataceptom te primatelji s limfopenijom i hipogamaglobulinemijom (147). Univerzalna CMV profilaksa valganciklovirom provodi se 3-12 mjeseci (148). Najčešće nuspojave liječenja valganciklovirom su leukopenija i neutropenija. Alternativna CMV profilaksa je letermovirom (149). Također, CMV infekcija nosi povišeni rizik za razvoj drugih bakterijskih, gljivičnih i virusnih infekcija, ozljede i odbacivanja presatka te onkogeneze i drugih proliferativnih sindroma poput akcelerirane aterogeneze i obliterirajućeg bronhiolitisa (150,151). Konkretno, CMV infekcija i CMV bolest su povezane s 1,4 do 2,5 puta povišenim rizikom akutnog odbacivanja presatka i 2,8 do 4,7 puta povišenim rizikom smrtnosti (152). Lijek izbora za liječenje CMV infekcija i bolesti je valganciklovir ili ganciklovir (153). Kod sporijeg odgovora na liječenje primjenjuju se CMV imunoglobulini. U refraktornoj, ganciklovir rezistentnoj CMV bolesti, koriste se inhibitor virusne UL97 fosfotransferaze maribavir koji značajno interferira s koncentracijama kalcineurinskih i mTOR inhibitora i rijetko visokonefrotoksični inhibitori DNA polimeraze foskarnet i cidofovir (154). Osim antivirusnih lijekova liječenje uvijek uključuje modifikaciju imunosupresivne terapije, u prvoj liniji ustezanje antimetabolita koje se primjenjuje i u preemtivnom liječenju asimptomatske viremije (155). Liječenje traje do kliničkog oporavka uz dva negativna testa CMV lančanom reakcije polimeraze (engl. *Polymerase chain reaction, PCR*) u razmaku od tjedan dana. Za tkivno invazivnu CMV bolest liječenje traje minimalno 21 dan (156).

Kada u slučajevima niskog rizika (CMV seronegativni primatelj i donor) nije propisana CMV profilaksa ili kada se u CMV profilaksi koristi letermovir indicirana je profilaksa HSV i VZV prvih tri do šest mjeseci nakon TB i za vrijeme limocitne deplecije zbog liječenja odbacivanja (149).

EBV se povezuje s PTLD koja se javlja u 1% bolesnika u rasponu od benigne poliklonalne limfocitoze do visoko malignih limfoma (157). Optimalna strategija prevencije nije poznata ali čini se da niža ukupna imunosupresija smanjuje rizik (158). Belatacept je zbog visokog rizika PTLD kontraindiciran u EBV naivnih primatelja.

Učestalost PCP u transplantacijskim programima solidnih organa prije uvođenja profilakse TMP-SMX iznosila je 10 do 15%, odnosno 70 do 88% u bolesnika nakon transplantacije pluća (159).

Profilaksa PCP učinkovita je i u prevenciji toksoplazmoze i listerioze te u manjoj mjeri nokardioze. Budući da se ciste toksoplazme najčešće nalaze u mišićima, mozgu i fagocitima kliničke prezentacije toksoplazmoze su miokarditis i kardiomiopatija, apsces mozga, pneumonitis, empijem ili diseminirana bolest. Infekcije koje se prenesu transplantiranim organom su teže od reaktivacija latentnih infekcija primatelja. Rizik je najveći u seronegativnih bolesnika s transplantiranim srcem i deplecijom T limfocita (160).

Nokardioza je oportunistička infekcija koju uzrokuje gram pozitivna bakterija *Nocardia* spp. U dvije trećine slučajeva se javlja u imunokompromitiranih bolesnika s deficitom stanične imunosti. Najčešće je komplikacija liječenja glukokortikoidima u dozama većim od 20 mg duže od mjesec dana. Polovicu svih inficiranih čine transplantirani bolesnici. Putevi prijenosa su inhalacija ili inokulacija u kožu. Bolest je subakutnog tijeka, lokalizirana ili diseminirana, a najčešće se manifestira zahvaćanjem kože s nodularnim limfangitisom, micetomom ili infekcijom rane nakon izlaganja zemlji, slatkoj ili slanoj vodi, multiplim okruglim celulitičnim lezijama promjera 1 do 5 cm, plućnim nodulima koji mogu biti kavitirajući, prstenastim apscesima središnjeg živčanog sustava (CNS-a) i zahvaćanjem očiju (161).

Gljivične infekcije nakon transplantacije imaju visoku ukupnu smrtnost. Incidencije gljivičnih infekcija su najveće u primatelja pluća i jetre te najniže u primatelja srca i bubrega. *Candida* i *Aspergillus species* su najčešći uzročnici gljivičnih infekcija u transplantiranih bolesnika (162). Antifungalna profilaksa je učinkovita u visokorizičnih primatelja pluća, gušterače i jetre te

u primatelja s poznatim gljivičnim kolonizacijama i tehničkim komplikacijama kirurškog zahvata (163).

Cijepljenje prema kalendaru dozvoljeno je tri do šest mjeseci nakon transplantacije solidnih organa. Inaktivirana cjepiva se smatraju sigurnima dok su živa ili živa atenuirana cjepiva kontraindicirana (164). Preporučuju se godišnja cijepljenja protiv influenze inaktiviranim cjepivom (165). Imunokompromitirani bolesnici imaju visoku incidenciju infekcije pneumokokom s razvijenom rezistencijom na penicilin, čak i TMP-SMX. Optimalno se preporuča cijepljenje 23-valentnim pneumokoknim cjepivom prije ili nakon transplantacije s docjepom nakon 5 godina (166).

Cijepljenje protiv HBV treba provesti prije planirane TB (167). Imunosupresivna terapija, osobito steroidi, mogu potaknuti reaktivaciju HBV. U slučaju pozitivnog HBsAg provodi se profilaksa entecavirom (168). S razvojem interferon neovisnih direktno djelujućih antivirusnih lijekova (engl. *Direct acting antiviral therapy, DAA*) rutinski se primjenjuju prošireni kriteriji HCV seropozitivnog donorstva (169). HCV infekcija ne smatra se kontraindikacijom za TB (170).

HIV infekcija primatelja nije kontraindikacija za transplantaciju organa od HIV pozitivnog donora s izvrsnim rezultatima (171). Izazov je uskladiti interakcije imunosupresivne i antivirusne terapije zbog čega se izostavljaju proteazni inhibitori kako bi se spriječile interakcije s kalcineurinskim inhibitorima (172).

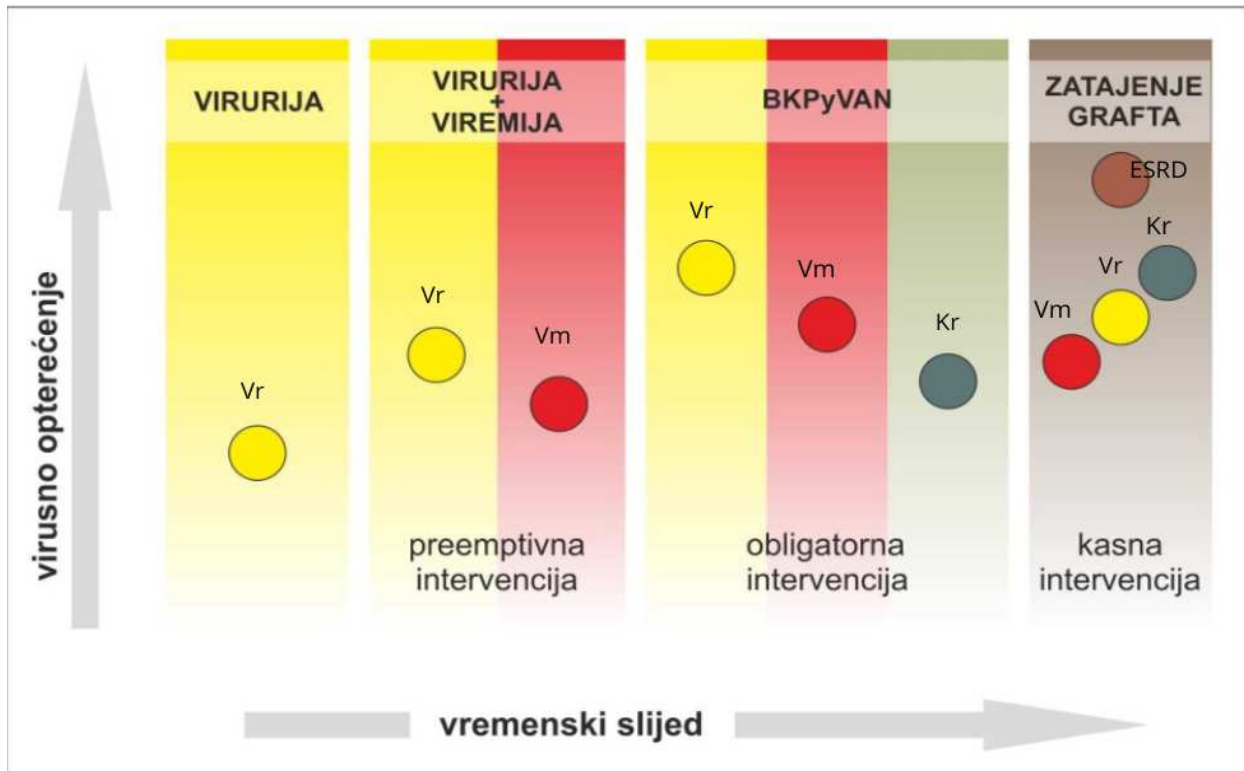
S obzirom da je 8 do 100 puta povišena incidencij tuberkuloze u primatelja solidnih organa, prije TB indiciran je probir kožnim tuberkulinskim testom i osjetljivijim testom otpuštanja interferona gama iz T limfocita (Quantiferon) koji svejedno može biti lažno negativan (173). Pri očitavanju kožnog tuberkulinskog testa primjenjuju se osjetljiviji kriteriji razvijeni za HIV pozitivne bolesnike. Hepatotoksičnost i brojne interakcije otežavaju liječenje antituberkuloticima nakon TB. Rifampicin snižava koncentracije kalcineurinskih inhibitora i glukokortikoida koji perzistiraju tjednima nakon prestanka liječenja stoga se protokole koji sadržavaju rifampicin preporuča dovršiti dva do četiri tjedna prije TB (174).

U primatelja bubrega provodi se redoviti probir sljedećih infekcija (55);

- HIV, HBV, HCV – PCR testiranje nukleinskih kiselina 4 do 6 tjedana nakon transplantacije
- BK poliomavirus – probirni PCR testovi krvi i urina mjesečno prvih 6 mjeseci, zatim 9., 12., 18. i 24. mjesec te godišnje 5 godina nakon transplantacije

- CMV – u primatelja kojima nije propisana profilaksa PCR testiranje nukleinskih kiselina tjedno prva tri mjeseca
- asimptomatska bakterijurija – probir sedimenta urina na svakoj kontroli.

Oportunistička infekcija BK poliomavirusom (engl. *BK polyomavirus*, *BKPyV*) sastoji se od stadija virurije, viremije i BK poliomavirusne nefropatije (BKPyVAN) koja može uzrokovati gubitak presatka (175)



**Slika 3.** Grafički prikaz tipičnog tijeka virurije, viremije i BK virusne nefropatije s opcijama kliničkih intervencija; preemptivna, obligatorna i kasna intervencija. Kratice; BKPyVAN, BK poliomavirusna nefropatija; Vr, virurija; Vm, viremija; Kr, kreatinin.

BKPyV je ubikvitaran DNA virus sa seroprevalencijom od 80 do 90% u općoj populaciji. Nakon primarne infekcije, najčešće u djetinjstvu, zaostaje latentna infekcija u renalnim tubularnim i uroepitelnim stanicama (176). Izlučivanje BKPyV urinom detektirano PCR testom često se može pronaći u inače zdravih odraslih osoba starije dobi, trudnica i bolesnika sa suprimiranim staničnim imunitetom te nema kliničkih posljedica (177). Renalne tubularne ili uroepitelne stanice s intranuklearnim virusnim inkluzijama, tzv. stanice poput mete (engl. *Decoy stanice*) u urinu znak



su većeg broja replikacija virusa, ali nemaju veću prognostičku vrijednost od PCR testa za razvoj viremije. Virurija je najranija manifestacija BKPyV koja se javlja u četvrtine do trećine bolesnika u prvoj godini nakon TB. Također, virurija je asimptomatska i u većini slučajeva ne progredira u viremiju (178). Viremija je češća kod već opterećenja urina virusom te se javlja u 10 do 30% primatelja u prvih šest mjeseci nakon transplantacije i u 5 do 10% nakon tog vremena (179). Važno je naglasiti kako je viremija poput virurije obično asimptomatska (178). Ipak, viremija ima pozitivnu prediktivnu vrijednost od 45 do 60% za razvoj BKPyVAN s ireverzibilnim oštećenjima već unutar jednog ili dva tjedna (180). Slično viruriji, veće opterećenje krvi virusom ima veću prediktivnu vrijednost za razvoj BKPyVAN. Ukupna incidencija BKPyVAN u bolesnika s transplantiranim bubregom je 1 do 10% (181). Najveća incidencija BKPyVAN je u prvih dva do šest mjeseci nakon TB i u većini slučajeva se javlja u prvoj godini nakon TB, ali se može javiti i godinama nakon TB, češće u bolesnika s kombiniranim transplantacijama organa i intenzivnijom ukupnom imunosupresijom (182). Asimptomatska virurija, viremija i sporoprogresivan porast kreatinina su često jedini pokazatelji BKPyVAN. Liječenje BKPyVAN je usmjereno na smanjenje ukupne imunosupresije (55). Viremija je opće prihvaćena indikacija za redukciju kronične imunosupresivne terapije.

Prvi korak u liječenju BKPyVAN je smanjenje doze antimetabolita za 50% i ako nakon dva do četiri tjedna ne dođe do smanjenja opterećenja virusom antimetabolit se ukida. Ako se i nakon daljnja dva tjedna ne prati smanjenje broja kopija virusa reducira se doza kalcineurinskog inhibitora 25 do 50% s ciljnim krvnim koncentracijama takrolimusa 4 do 6 ng/mL i ciklosporina 60 do 100 ng/mL. Smanjenjem ukupne imunosupresije povećava se rizik odbacivanja koje je teško klinički razlikovati od progresivne BKPyVAN (183). Biopsija bubrega je zlatni standard u dijagnostici BKPyVAN. Histološki je također ponekad teško razlikovati T limfocitima posredovano stanično odacivanje od BKPyVAN (184). Rutinski se ne primjenjuju komercijalno dostupni IVIG koji sadrže neutralizirajuća protutijela za većinu glavnih genotipova BKPyV, kinoloni, leflunomid ili cidofovir (185). Retransplantacija nakon gubitka presatka zbog BKPyVAN preporuča se nakon nestanka BKPyV viremije, ali nije uvjet (186). Rijetka klinička manifestacija BKPyV u bolesnika s transplantiranim bubregom je hemoragični cistitis koji se češće javlja u bolesnika s transplantiranim hematopoetičnim matičnim stanicama (187). Neistražena je in vitro i na animalnim modelima pretpostavljena veza između BKPyV i genitourinarne onkogeneze (188).

#### 1.2.4. Kardiovaskularne bolesti u bolesnika s transplantiranim bubregom

Kardiovaskularne bolesti (KVB) su glavni uzrok smrti i gubitka presatka u bolesnika s transplantiranim bubregom i šećernom bolesti (189). Posttransplantacijski je oko 50 do 60% smrti direktno povezano s KVB (190). Ipak, bolesnici s transplantiranim bubregom su u nižem riziku od fatalnih i nefatalnih kardiovaskularnih događaja u usporedbi s bolesnicima na dijalizi, ali znatnom višem u usporedbi s općom populacijom (191). KVB prije TB najvažniji su prediktor kardiovaskularnih događaja nakon TB (192). Neovisni tradicionalni rizični čimbenici aterosklerotske KVB (engl. *Atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD*) su starija dob, šećerna bolest, muški spol, pušenje, arterijska hipertenzija i hiperlipidemija (192). Framinghamski bodovni sustav koji se temelji na tradicionalnim čimbenicima rizika i koristi se u procjeni rizika koronarne bolesti u općoj populaciji podcjenjuje kardiovaskularni rizik u bolesnika s transplantiranim bubregom (193). Netradicionalni rizični čimbenici povezani s povišenim kardiovaskularnim rizikom u bolesnika s transplantiranim bubregom su smanjena bubrežna funkcija nakon TB, duljina liječenja dijalizom prije TB, odbacivanje presatka, anemija, hiperhomocistinemija, povišene razine lipoproteina, C-reaktivnog proteina (CRP) i interleukina 6 (IL-6), snižene razine homoarginina koji je supstrat sinteze dušičnog oksida (NO), proteinurija, hiperfosfatemija i fizička neaktivnost (193,194). Pretilost i metabolički sindrom su česti u bolesnika s transplantiranim bubregom. Pretilima se klasificira 50% bolesnika nakon TB (195). Dobitak na tjelesnoj težini nakon TB rezultat je oporavka apetita nakon reverzije uremije, izloženosti relativno visokim dozama glukokortikoida u peritransplantacijskom razdoblju i fizičke neaktivnosti (196). Indeks tjelesne mase (ITM) je neovisno povezan s povišenim rizikom srčanog popuštanja i atrijske fibrilacije (197). Vaskularne kalcifikacije koje su čest radiološki nalaz u bolesnika prije TB također su povezane s povećanom ukupnom smrtnosti nakon TB (198).

Arterijska hipertenzija je prisutna u 50 do 80% bolesnika s transplantiranim bubregom i povezana je s lošijim dugoročnim ishodima presatka (199). Rizični čimbenici povezani s većom incidencijom arterijske hipertenzije u posttransplantacijskom razdoblju su arterijska hipertenzija prije TB, veći ITM, muški spol, starija dob, prisutnost nativnih bubrega, odgođena funkcija ili kronična disfunkcija presatka, liječenje inhibitorima kalcineurina i glukokortikoidima, akutno odbacivanje te povrat osnovne bubrežne bolesti u presadak (199). Primarno se procjenjuju reverzibilni uzroci arterijske hipertenzije poput volumnog statusa, funkcije presatka,

imunosupresivnih lijekova i stenoze renalne arterije transplantiranog bubrega (engl. *Transplant renal artery stenosis, TRAS*). Inhibitori kalcineurina i glukokortikoidi doprinose hipertenziji mehanizmima vazokonstrukcije i retencije soli, dobitka na težini i mineralokortikoidnim učinkom (200). Kliničke karakteristike sugestivne za TRAS su akcelerirana i rezistentna hipertenzija, hipokalijemija zbog sekundarnog hiperaldosteronizma, oštećenje bubrežne funkcije nakon primjene ACEI ili blokatora angiotenzinskih receptora (ARB), ponavljajuće epizode akutnog plućnog edema ili abdominalni šum nad presatkom (201). Smatra se da nasljedna sklonost arterijskoj hipertenziji primarno počiva u bubregu. Stoga donorski bubrezi mogu imati prohipertenzivna ili antihipertenzivna svojstva (202). Povišeni krvni i tlak pulsa rezultiraju hipertrofijom lijeve klijetke (HLK) koja je neovisni rizični čimbenik srčanog zatajenja i smrti u općoj populaciji i primatelja transplantiranog bubrega (203).

U neposrednom posttransplantacijskom razdoblju ključno je održati primjerenu perfuziju presatka i izbjeći hipotenziju radi rizika tromboze presatka. Stoga je usvojen termin tzv. permisivne hipertenzije premda nema čvrstih preporuka za ciljne vrijednosti krvnog tlaka koji se najčešće kreće u rasponu od 140 do 160/90 mmHg. Načelno se izbjegavaju ACEI i ARB u prvih tri do šest mjeseci nakon TB budući da mogu uzrokovati porast serumskog kreatinina, hiperkalijemiju i usporiti oporavak anemije (204). Dugoročno se preporučuju ciljne vrijednosti krvnog tlaka do 130/80 mmHg (55). Liječenje u prvoj liniji čine dihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala koji se suprotstavljaju kalcineurinskim inhibitorima uzrokovanoj vazokonstrukciji i smanjuju rizik gubitka presatka (205). Nedihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala su snažni inhibitori CYP3A4 te se izbjegavaju zbog povećanja izloženosti kalcineurinskim i mTOR inhibitorima.

Nijedna skupina antihipertenzivnih lijekova nije kontraindicirana u bolesnika s transplantiranim bubregom. ACEI i ARB su dugoročno osobito korisni u bolesnika s proteinurijom (206).

Indikacije za revaskularizaciju TRAS, najčešće perkutanom balonskom angioplastikom sa ili bez stentiranja, su nedostatnost ili nepodnošenje optimalnog medikamentoznog liječenja, ponavljajući akutni plućni edemi i pogoršanje funkcije presatka (207).

Dislipidemija je česta u bolesnika s transplantiranim bubregom. Tradicionalni je rizični čimbenik KVB i skraćenog preživljenja presatka (208). Dislipidemija se povezuje s liječenjem sirolimusom, inhibitorima kalcineurina, osobito ciklosporinom, i glukokortikoidima (209,210).

Preporuke za primarnu i sekundarnu prevenciju dislipidemije u bolesnika s transplantiranim bubregom sukladne su preporukama za nedijalizne bolesnike s KBB ovisno o postojanju ASCVD (211). Liječenje izbora su statini, ali uz oprez zbog interakcija s metabolizmom i transportom imunosupresivnih lijekova, osobito ciklosporina (211). Lijekovi u drugoj liniji liječenja su ezetimib, omega 3 masne kiseline i niacin (212). Rutinski se ne primjenjuju inhibitori proprotein konvertaze subtilisin-kexin tip 9 (PCSK-9) zbog nedostatnih podataka o učinkovitosti i sigurnosti u bolesnika s transplantiranim bubregom dok se fibrati ne preporučuju zbog potencijalne toksičnosti u vidu razvoja miozitisa i rabdomiolize te reverzibilnog porasta kreatinina za 30 do 40% (213).

### **1.2.5. Posttransplantacijska šećerna bolest**

Posttransplantacijska šećerna bolest (engl. *Posttransplant diabetes mellitus, PTDM*), ranijeg naziva *NODAT*), česta je komplikacija TB prosječne incidencije oko 20% (214,215). PTDM je povezana s većim stopama mortaliteta i morbiditeta, odnosno višim stopama odbacivanja bubrega, KVB i infekcija koje su vodeći uzroci smrtnosti u bolesnika s transplantiranim bubregom. Metaboličke i mikrovaskularne komplikacije šećerne bolesti brže se razvijaju u transplantiranih bolesnika (216). Premda se PTDM najčešće javlja u prvih nekoliko mjeseci dijagnoza se ne postavlja u prvih šest tjedana zbog visoke učestalosti prolazne hiperglikemije u neposrednom i ranom posttransplantacijskom razdoblju (214). Rizik PTDM je doživotni zbog čega se provode redoviti tromjesečni probiri. Uzroci relativno visoke incidencije PTDM su oporavak funkcije transplantiranog bubrega u procesima metabolizma i izlučivanja inzulina te glukoneogeneze, dijabetogeni učinak imunosupresivnih lijekova poput glukokortikoida, kalcineurinskih i mTOR inhibitora, predisponirajući čimbenici kao što su starija dob, Afroameričko ili Hispansko podrijetlo, pretilost, obiteljska anamneza šećerne bolesti, osobna anamneza gestacijskog dijabetesa, preoperativna intolerancija glukoze i perioperativna hiperglikemija, infekcije HCV i CMV, hipomagnezijemija, HLA inkompatibilnost, kadaverična i transplantacija sa živih donora muškog spola (217–221).

Liječenje PTDM je stupnjevito, započinje nefarmakološkim mjerama promjena životnog stila i prehrambenih navika, redukcije tjelesne težine i tjelovježbe nakon čega slijedi farmakološka

terapija, oralnim hipoglikemicima u prvoj liniji te inzulinom u drugoj liniji (214). Takrolimus nosi povišeni rizik PTDM u odnosu na ciklosporin, osobito pri višim koncentracijama (222). Modifikacije imunosupresivne terapije kojima bi se poboljšala tolerancija glukoze uvijek treba razmotriti nasuprot riziku mogućeg odbacivanja presatka (223). Rutinski se ne preporuča zamjena takrolimusa ciklosporinom ili mTOR inhibitorom pri čemu sirolimus može pogoršati inzulinsku rezistenciju i kontrolu glikemije (221,224). Liječenje se započinje sulfonilurejama, meglitinidima ili inhibitorima dipeptidil peptidaze 4 (DPP4 inhibitorima) (225). DPP4 inhibitor sitagliptin značajno podiže koncentracije ciklosporina i može dovesti do produženja QT intervala (226) dok DPP 4 inhibitor linagliptin ima minimalan učinak na koncentracije ciklosporina (226). Rutinski se u prvoj liniji liječenja ne primjenjuju metformin, inhibitori alfa glukozidaze, agonisti receptora glukagonu sličnog peptida 1 (engl. *Glucagon-like peptide 1 agonists, GLP-1 agonisti*) ili inhibitori natrij-glukoznog kontransportera 2 (engl. *Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, SGLT2 inhibitori*) koji se koriste prema indikacijama. Tiazolidinedioni se ne preporučuju u bolesnika s transplantiranim bubregom zbog rizika pogoršanja mineralne gustoće kosti, kalcineurinske toksičnosti i edema, a kontraindicirani su i u jetrenoj bolesti (225).

#### **1.2.6. Poremećaji mineralnog metabolizma i gustoće kostiju u bolesnika s transplantiranim bubregom**

Sekundarni hiperparatiroidizam je prisutan u 15 do 50% bolesnika s transplantiranim bubregom i povezan je s povećanom smrtnosti i nižim stopama preživljenja presatka (227). Bolesnici sa sekundarnim hiperparatiroidizmom se prezentiraju hiperkalcijemijom i hipofosfatemijom ili samo povišenim paratiroidnim hormonom (PTH). Liječenje se odabire ovisno o vrijednostima kalcija i fosfata. Kod blage i umjerene hiperkalcijemije i hipofosfatemije izbor su kalcimimetici dok se kod teške ili simptomatske hiperkalcijemije i hipofosfatemije preporuča subtotalna paratiroidektomija (228). Ako nema hiperkalcijemije liječenje se provodi vitaminom D ili analogima vitamina D (229).

U prvoj godini nakon TB ubrzan je gubitak mineralne gustoće kosti. Rizični faktori za osteoporozu u ovoj populaciji bolesnika su dugotrajno liječenje glukokortikoidima i inhibitorima

kalcineurina te perzistentni hiperparatireoidizam (230). Perzistentni hiperparatireoidizam i osteoporoza povezani su s povećanim rizikom fraktura (231).

### **1.2.7. Hipomagnezijemija i metabolička acidoza u bolesnika s transplantiranim bubregom**

Hipomagnezijemija nakon TB posljedica je kalcineurinskim inhibitorima uzrokovanog smanjenja bubrežnog aktivnog staničnog transporta magnezija (engl. *Transient receptor potential cation channel subfamily M Member 6, TRPM6*) što dovodi do gubitaka magnezija (232). Hipomagnezijemija potiče inzulinsku rezistenciju i doprinosi razvoju PTDM ali i kalcineurinske nefrotoksičnosti (218).

Inhibitori kalcineurina, slično šećernoj bolesti, uzrokuju renalnu tubularnu acidozu (RTA) tip 4 koja se manifestira hiperkloremičnom metaboličkom acidozom s normalnim anionskim zjapom (233).

### **1.2.8. Giht u bolesnika s transplantiranim bubregom**

Giht se po prvi put javlja u 13% bolesnika s transplantiranim bubregom. Poznato je kako inhibitori kalcineurina smanjuju izlučivanje uratne kiseline (234). Dodatni rizični čimbenici za hiperuricemiju su oštećena bubrežna funkcija te korištenje tijazidskih i diuretika Henleove petlje. (234).

### **1.2.9. Posttransplantacijska eritrocitoza**

Posttransplantacijska eritrocitoza definira se perzistentno povišenim vrijednostima hemoglobina  $> 170$  g/L i hematokrita  $> 51\%$  u razdoblju dužem od šest mjeseci (235). Javlja se u 22% bolesnika s transplantiranim bubregom, najčešće između 8. i 24. mjeseca nakon TB (235). Potrebno je isključiti druge uzroke eritrocitoze poput malignoma, kronične opstruktivne bolesti pluća (KOPB) i opstruktivne apneje u snu (engl. *Obstructive sleep apnea, OSA*). Patogeneza

posttransplantacijske eritrocitoze je multifaktorijalna. Kao potencijalni uzroci navode se i autonomna sekrecija eritropoetina iz nativnih bubrega, povišene vrijednosti hematopoetskih faktora rasta poput inzulinu sličnog faktora rasta 1 (engl. *Insulin-like growth factor 1, IGF-1*) i imunoglobulina A1 (IgA1) koji povećavaju osjetljivost na eritropoetin, aktivacija renin angiotenzinskog sustava (RAS) te endogeni androgeni (235). Simptomi posttransplantacijske eritrocitoze su slabost, glavobolja, pletora, letargija i vrtoglavice. Liječenje se provodi u prvoj liniji ACEI ili ARB te u drugoj liniji teofilinom, antiproliferativnim lijekovima i flebotomijom (236). Acetilsalicilna kiselina se propisuje u primarnoj prevenciji kardiovaskularnih događaja.

### **1.2.10. Maligne bolesti u bolesnika s transplantiranim bubregom**

Bolesnici s transplantiranim bubregom imaju tri puta veću vjerojatnost razvoja karcinoma u više od 30 primarnih sijela u usporedbi s općom populacijom (237,238). Nešto je niži rizik tek za razvoj karcinoma dojke i karcinoma prostate. Rizični čimbenici za razvoj karcinoma nakon TB su izloženost suncu, vrsta, intenzitet i trajanje imunosupresije te konkomitantne virusne infekcije (239,240). Rijetko se maligna bolest prenese donorskim organom (241). Epizode akutnog odbacivanja u prvoj godini nakon TB povećavaju vjerojatnost razvoja sekundarnih malignih bolesti, vjerojatno zbog intenziviranja ukupne imunosupresije koja se koristi u liječenju odbacivanja. Liječenje deplecijskim protutijelima T limfocita povezuje se s povišenim rizikom PTLD uzrokovanim EBV dok nasuprot deplecija B limfocita smanjuje rizik PTLD i koristi se u liječenju PTLD zajedno sa smanjenjem imunosupresije za 25 do 50% i kemoterapeuticima (158,242,243).

U onkološkom liječenju općenito se izbjegavaju inhibitori kontrolnih točaka zbog povišenog rizika odbacivanja (244). Inhibitori kalcineurina promoviraju onkogenezu primarno potičući proizvodnju transformirajućeg faktora rasta beta (engl. *Transforming growth factor-beta, TGF-β*) (245).

Liječenje azatioprinom nosi povišeni rizik razvoja kožnih planocelularnih karcinoma mehanizmima inhibicije popravka DNA (246). Mikofenolat se ne povezuje s povišenim već neznačajno sniženim rizikom sekundarnih malignih bolesti najvjerojatnije smanjenjem incidencije epizoda akutnog odbacivanja (247). Protektivan učinak mTOR inhibitora objašnjava se

antiproliferativnim učincima i poremećajem limfangiogeneze (248,249). Posttransplantacijski se barem četiri virusne infekcije smatraju kokarcinogenim. EBV se povezuje s limfomima, humani herpesvirus 8 (HHV 8) s Kaposijevim sarkomom, humani papiloma virus (HPV) s kožnim planocelularnim karcinomima i poliomavirus Merkelovih stanica s karcinomom Merkelovih stanica (240,250). Bolesnici s transplantiranim bubregom su u povišenom riziku za razvoj karcinoma nativnih, ali i transplantiranog bubrega, s time da je incidencija karcinoma nativnih bubrega 100 x veća od očekivane (251). Rizik karcinoma jetre je značajno veći u bolesnika s transplantiranom jetrom, ali ne i u bolesnika s drugim transplantiranim solidnim organima (238). Liječenje Kaposijeva sarkoma počiva na smanjenju ukupne imunosupresije zamjenom kalcineurinskog inhibitora mTOR inhibitorom (252). U liječenju drugih solidnih neoplazmi preporuča se isključenje antimetabolita radije nego zamjena kalcineurinskog inhibitora mTOR inhibitorom (253). Posttransplantacijski probiri okultnih malignih neoplazmi u bolesnika s transplantiranim bubregom su dobno strukturirani jednako kao i u općoj populaciji, osim preporuke češćih probira na kožne neoplazme svakih šest mjeseci do godinu dana (254,255).

### **1.3. COVID-19 U BOLESNIKA S TRANSPLANTIRANIM BUBREGOM**

Krajem 2019. godine, identificiran je novi koronavirus, uzročnik grozdova upala pluća u Wuhanu, gradu u provinciji Hubei, u Kini. Nazvan je koronavirusom teškog akutnog respiratornog sindroma 2 (engl. *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2*) (256). Infekcija koju uzrokuje SARS-CoV-2 nazvana je koronavirusnom bolesti 2019 (COVID-19). SARS-CoV-2 se munjevitom brzinom proširio Kinom i svijetom te je Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) 11. ožujka 2020. godine proglasila globalnu pandemiju koja je trajala više od tri godine, do svibnja 2023. godine kada je proglašen kraj globalne prijetnje COVID-19. SARS-CoV-2 je RNA virus koji pripada rodu Betakoronavirusa i obitelji Coronaviridae (256). Temeljem homologije genskog materijala primarnim rezervoarom SARS-CoV-2 smatraju se šišmiši iako nije jasno da li je u prijenosu virusa na ljude sudjelovao intermedijarni domaćin (257). Stanični receptor SARS-CoV-2 u ljudi je angiotenzin konvertirajući enzim 2 (ACE2) za koji se veže receptor vezujućom domenom proteina šiljka (258). Važnu ulogu u staničnom ulasku SARS-CoV-2 ima i serinska



proteaza TMPRSS2, a u novije vrijeme zbog razvoja rezistencije i furinska proteaza (259,260). Mutiranjem virusa mijenjale su se varijante virusa koje su imenovane slovima Grčke abecede. Globalno dominantne varijante postale su Alpha identificirana u Velikoj Britaniji u drugoj polovini 2020. godine, Delta identificirana u Indiji u prosincu 2020. godine i Omicron identificirana u Bocvani i Južnoafričkoj Republici u studenom 2021. godine. Varijantama virusa mijenjale su se infektivnost virusa, sposobnost izbjegavanja stečenog imuniteta i težine kliničkih slika. Omicron varijanta uzrokuje blaže kliničke slike, ali ima najviše stope reinfekcija što je zajednički rezultat intrinzičnih svojstava virusa i zaštite stečenog imuniteta cijepljenjem i preboljenjem COVID-19 infekcije (261,262). Omicron varijanta se povezuje s trećinom procijenjenog rizika hospitalizacija i smrti Delta varijante prilagođeno za dob, spol, cjepni status i preboljenu infekciju (261). SARS-CoV-2 je respiratorni virus, ali je prisutnost virusa nejasnog kliničkog značaja utvrđena i u stolici, krvi, suzama i sjemenoj tekućini (263–265). COVID-19 infekcija se prenosi transplantacijom pluća dok se transplantacije drugih solidnih organa smatraju sigurnima (266). Kratkoročni ishodi kadaveričnih transplantacija bubrega SARS-CoV-2 pozitivnih i negativnih donora su usporedivi mjereno stopama odgođene funkcije, odbacivanja i zatajenja presatka te mortaliteta (267). Vrijeme inkubacije COVID-19 infekcije je prosječno 3 do 5 dana, najviše 14 dana (268). Prijenos infekcije nije vjerojatan nakon 10 dana bolesti (269). Produljeno oslobađanje infektivnih virusnih čestica je opisano u asimptomatskih i imunokompromitiranih domaćina (270). Detektabilna ribonukleinska kiselina (engl. *Ribonucleic acid, RNA*), osobito kod virusnih opterećenja  $< 10^6$  kopija/mL, ne znači nužno infektivnost (271). Klinička slika COVID-19 infekcije kreće se od asimptomatske i blage bolesti gornjih dišnih puteva do teške obostrane virusne upale pluća s razvojem akutnog respiratornog distresnog sindroma (engl. *Acute respiratory distress syndrome, ARDS*) (272,273). Ipak, većina COVID-19 infekcija su blage. Teška bolest se definira saturacijom kisika na sobnom zraku  $< 94\%$  ili potrebom suplementacije kisika te potpore ventilatorom.

Kliničke komplikacije COVID-19 infekcije su srčano-žilne (aritmije, miokarditis, stres kardiomiopatija, srčano popuštanje, akutno plućno srce i srčani udar), multisistemski inflamatorni sindrom u odraslih s mogućim razvojem kardiogenog šoka, tromboembolijski incidenti s arterijskim i venskim trombozama, neurološke manifestacije (encefalopatija, cerebrovaskularne bolesti i neuromuskularni sindromi) te sekundarne infekcije sa sindromom sepse (274–277). Simptomatska COVID-19 bolest se najčešće prezentira kašljem, febrilitetom, mialgijama, glavoboljom, dispnejom, grloboljom, proljevom, mučninom, povraćanjem, smetnjama mirisa i

okusa, rinorejom, nazalnom kongestijom, zimicom, umorom, konfuzijom te boli ili pritiskom u prsima (278). Prevalencija gastrointestinalnih simptoma je 18 % (263). Konjuktivitis također može biti klinička manifestacija COVID-19 infekcije (264). Smetnje mirisa i okusa su često subjektivne i prolazne te su rjeđe simptom Omicron varijante virusa (278). Specifična kožna manifestacija COVID-19 infekcije u adolescenata i mlađih odraslih s asimptomatskom ili blagom bolesti su ozeblinama slične plave okrajine, tzv. COVID prsti (279). U bolesnika s transplantiranim solidnim organom povišena temperatura je manje čest simptom vjerojatno zbog učinka imunosupresivne terapije na sistemski upalni odgovor (280).

Rizični čimbenici za razvoj teške bolesti su starija dob, muški spol, fizička neaktivnost i pridružene bolesti poput pretilosti, šećerne bolesti, KVB i cerebrovaskularnih bolesti, astme, kroničnih plućnih, jetrenih i bubrežnih bolesti, cistične fibroze, zloćudnih bolesti, transplantiranih solidnih organa i krvotvornih matičnih stanica, liječenja kroničnom imunosupresivnom terapijom, primarnih imunodeficijencija, anemije srpastih stanica i talasemije, psihijatrijskih bolesti i demencija, razvojnih invaliditeta, tuberkuloze i infekcije HIV-om (281,282). Ipak, rizik mortaliteta kod bolesnika s transplantiranim bubregom je sličan riziku opće populacije prilagođeno za pridružene bolesti (283).

Laboratorijski parametri koji se povezuju s lošijim ishodima su limfopenija, trombocitopenija, povišeni jetreni enzimi i laktat dehidrogenaza (LDH), upalni parametri (CRP i feritin) i inflamatorni citokini (IL 6 i faktor nekroze tumora alfa (engl. *Tumor necrosis factor alpha*, *TNF alpha*)), troponin i kreatin fosfokinaza (CK), D dimeri, produženo protrombinsko vrijeme i akutna ozljeda bubrega (284,285). Limfopenija je jače izražena u bolesnika s transplantiranim solidnim organom nego u općoj populaciji (280). Imunosupresivni lijekovi mogu direktno, npr. limfocitna deplecijska antitijela, ili indirektno, npr. antimetaboliti, doprinijeti limfopeniji (286). Opservacijskim studijama izdvojen je deficit vitamina D kao mogući čimbenik rizika lošijih ishoda iako nema čvrstih dokaza kako supstitucija vitamina D poboljšava ishode (287). Istraživanjem povezanosti polimorfizama gena ABO sustava krvnih grupa i SARS-CoV-2 infekcija s respiratornim zatajenjem najviši rizik uočen je za krvnu grupu A, a najniži za krvnu grupu O (288).

Imunopatologija COVID-19 infekcije sastoji se od dvije faze. Prva je virusna faza koju karakteriziraju replikacija virusa i direktne virusom posredovane ozljede endotela i tkiva nakon koje slijedi druga faza sistemske endotelne neravnoteže s aktivacijom lokalnog i sistemskog

imunološkog odgovora koji mogu perzistirati i nakon eradikacije virusa čime se nadilazi primarni cilj suprostavljanja invaziji patogena i ozljedi tkiva (289,290). Bujanje mijelopojeze s velikim udjelom nezrelih neutrofila, monocita i mijelodinih progenitora te neuravnotežen odgovor adaptivnog imuniteta s izraženom limfopenijom gotovo su patognomonični za tešku bolest (291). Neutrofilne izvanstanične mreže (engl. *Neutrophil extracellular traps*, NETs) su važno sučelje procesa upale i tromboze (290). Tkivni faktor je glavno pogonsko gorivo koagulacijske kaskade te povratnih sprega upale i tromboze koje rezultiraju ozljedom endotela i neutrofilnim mikrovaskularnim trombozama (290).

Cijepljenje je, uz mjere socijalnog distanciranja, optimalna prevencija COVID-19 infekcije dok su monoklonalna protutijela neučinkovita protiv većine novijih Omicronovih podtipova u cirkulaciji. Cjepiva koja su u uporabi od početaka su mRNA i adenovirusna vektorska cjepiva te u novije vrijeme rekombinantno monovalentno proteinsko cjepivo s pojačivačem. Kontraindikacija za cijepljenje su teške alergijske reakcije na sastojke cjepiva. Najčešće su lokalne nuspojave cijepljenja bol na mjestu injekcije, crvenilo, otok, svrbež i ipsilateralna limfadenopatija (292). Slijede manje ozbiljne sistemske nuspojave, umor, glavobolja, mialgija, povišena tjelesna temperatura, zimica i bolovi u zglobovima (292). Glavni sigurnosni rizici cijepljenja su vrlo rijetke upale srčanog mišića i srčane ovojnice u adolescenata i mlađih muškaraca s mRNA i rekombinantnim proteinskim cjepivima te tromboze s trombocitopenijom i Guillain-Barré sindrom (GBS) s adenovirusnim vektorskim cjepivima (293–295). Iako je imunogenost i učinkovitost COVID-19 cjepiva niža u bolesnika s transplantiranim solidnim organom u odnosu na opću populaciju, dobrobit cijepljenja nadmašuje rizike (296). Cijepljenje protiv SARS-CoV-2 se preporuča dovršiti najmanje dva tjedna prije ili mjesec dana nakon TB, odnosno tri mjeseca nakon TB ako su indukcijskim liječenjem uzrokovane delecija T ili B limfocita.

Nema čvrstih dokaza za modifikaciju imunosupresivne terapije u vrijeme cijepljenja kako bi se povećala vjerojatnost razvoja zaštitnog imuniteta premda neki stručnjaci zagovaraju privremeno ustezanje antimetabolita (297). Antimetaboliti teoretski slično smanjuju sposobnost razvoja primjerenog imunološkog odgovora i na prirodnu infekciju. Suprotno, eksperimentalni podatci sugeriraju da mTOR inhibitori mogu imati biološku aktivnost protiv SARS-CoV-2 (298).

Liječenje se razlikuje prema procijenjenom riziku, potrebi za hospitalizacijom i težini kliničke slike. Nirmatrelvir-ritonavir, inhibitor virusne proteaze, peroralni je lijek izbora za simptomatske bolesnike koji su u visokom riziku za razvoj teške bolesti (299). Nirmatrelvir-

ritonavir smanjuje vjerojatnost hospitalizacija i smrti u visokorizičnih bolesnika s blagom do umjerenom COVID-19 bolesti koji ne zahtijevaju liječenje kisikom (300). Doziranje lijeka se mora prilagoditi bubrežnoj funkciji. Lijek je inhibitor i supstrat CYP3A4 sa značajnim interakcijama(301), a kontraindiciran je s istodobnom primjenom CYP3A4 induktora zbog neučinkovitosti i razvoja rezistencije (301). Izbjegava se istodobna primjena s mTOR inhibitorima dok koncentracije inhibitora kalcineurina treba pažljivo nadzirati (302). Rebound fenomen je karakteristika liječenja nirmatrelvir-ritonavikom zbog čega se ne preporuča u bolesnika koji nisu u visokom riziku za progresiju bolesti s ciljem skraćivanja vremena infektivnosti. Rebound fenomen se odnosi na povratak simptoma bolesti i porast opterećenja virusom nakon kliničkog poboljšanja praćenog negativnim antigenskim testom u prvih nekoliko tjedana nakon preoboljenja infekcije (303). Alternative nirmatrelvir-ritonaviru su parenteralni nukleotidni analog remdesivir i konvalescentna plazma koji također smanjuju rizik teške bolesti i hospitalizacija u visokorizičnih bolesnika (304,305).

Nesteroidni antireumatici, ACEI i ARB se mogu sigurno koristiti u COVID-19 bolesti budući da nema dokaza da pogoršavaju ishode (306).

Hospitalizirani bolesnici s visokim rizikom progresije bolesti liječe se remdesivirom, dok se umjerene doze glukokortikoida propisuju samo bolesnicima s respiratornom insuficijencijom (deksametazon 6 mg ili metilprednizolon 32 mg ili prednizon 40 mg ili hidrokortizon 150 mg) (307). Remdesivir skraćuje trajanje bolesti i smanjuje rizik mehaničke ventilacije u pažljivo odabranih bolesnika, a siguran je u bolesnika sa zatajenjem bubrega (308). Nuspojava liječenja remdesivirom može biti porast jetrenih enzima. U bolesnika s progresivnim pogoršanjem respiratorne insuficijencije ili respiratornim zatajenjem ne propisuje se remdesivir već se preporuča unutar 24 do 48 h sati od prijema u Jedinice intenzivnog liječenja (JIL) ili unutar 96 h od hospitalizacije glukokortikoidima dodati inhibitor Janus kinaze (JAK inhibitor) baricitinib ili inhibitor IL-6 tocilizumab (307).

Svim hospitaliziranim bolesnicima se preporuča tromboprofilaksa osim u slučaju postojanja kontraindikacije (309). S obzirom da je rizik bakterijskih superinfekcija manji od 20% antibiotsko liječenje se propisuje prema individualnoj procjeni (277).

U bolesnika s transplantiranim solidnim organom prilagodba imunosupresivne terapije je individualna ovisno o težini bolesti i imunološkom riziku odnosno vremenu proteklom od TB i riziku odbacivanja (280). Optimalan pristup nije poznat. U bolesnika s umjerenom i teškom bolesti

najčešće se reducira doza ili izostavi antimetabolit, osobito kod izražene limfopenije (apsolutni broj limfocita < 700 stanica/mL) (286). Inhibitori kalcineurina se nastavljaju budući da inhibiraju IL-6 i IL-1 signalne puteve koji doprinose razvoju neuravnoteženog imunološkog odgovora u teškoj COVID-19 bolesti (310). Zabrinutost da COVID-19 infekcija može povećati rizik akutnog odbacivanja presatka i spoznaja da pretjerani imunološki odgovor domaćina doprinosi težini COVID-19 bolesti naglašava koristi imunosupresivne terapije smanjenog intenziteta.

#### **1.4. DUGI COVID U BOLESNIKA S TRANSPLANTIRANIM BUBREGOM**

Značajni javnozdravstveni problem u globalnoj pandemiji COVID-19 postao je novi sindrom produljenog oporavka od COVID-19 infekcije. SZO je u listopadu 2021. godine donijela konsenzusnu definiciju sindroma dugog COVID-a ili post-COVID stanja (engl. *Long COVID; Post-acute sequelae of the SARS-CoV-2 infection, PASC*) kao prisutnost simptoma koji se javljaju unutar tri mjeseca od akutne bolesti, traju barem dva mjeseca i ne mogu se objasniti alternativnom dijagnozom (289,311). Sindrom dugog COVID-a se ne povezuje s aktivnom virusnom infekcijom i infektivnosti (269). Prevalencija sindroma dugog COVID-a sa značajnim utjecajem na socijalno i profesionalno funkcioniranje iznosi 3 do 11.5 % (289). Postotci su viši u opservacijskim studijama gdje se kreću u rasponu od manje od 10 % do 60 % (312). U sistematskom pregledu 57 studija s 250,351 ispitanika koji su preboljeli COVID-19 infekciju, 56% muškaraca i 79% hospitaliziranih, prosječne dobi 54,4 godine, 54% ispitanika je patilo od barem jednog simptoma dugog COVID-a šest mjeseci nakon akutne bolesti (291). Prevalencija sindroma dugog COVID-a se smanjivala pojavom novih varijanti virusa i najniža je za Omicron varijantu, prosječno 7,8 do 17% (312,313). Brojevi su u populacijama cijepljenih niži, 10,8% za Delta prema 4,5% za Omicron varijantu (314). Cijepljenje ima preventivni i terapijski učinak na simptome dugog COVID-a (291). Lijekovi poput antagonista receptora IL 6 smanjuju vjerojatnost dugog COVID-a za čak 93% (315).

Sindrom dugog COVID-a nije istovjetan sindromu nakon liječenja u intenzivnim jedinicama (engl. *Post-intensive care unit syndrome, PICS*) koji se očituje oštećenjima

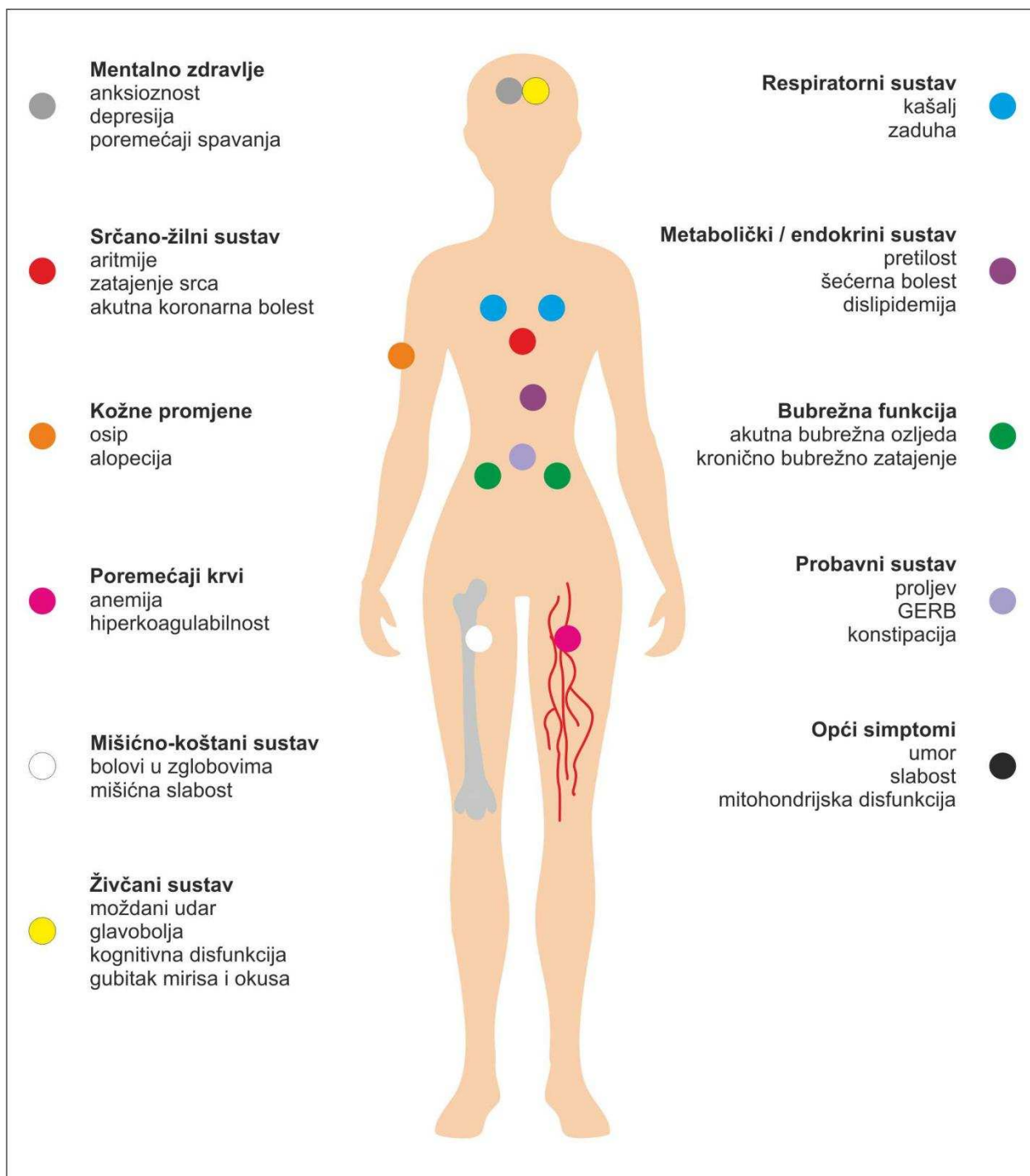
kognitivnih, psihičkih i fizičkih funkcija složene i multifaktorijalne patogeneze koja uključuje mehanizme ishemije, neurotropne i sistemske upale, prekid integriteta krvno-moždane barijere i bijele tvari mozga te difuznu mišićnu atrofiju (316,317).

Dugi COVID je multisistemska bolest koja se javlja neovisno o težini akutne bolesti i potrebi za hospitalizacijom (318). Sindrom dugog COVID-a dijeli mnoge sličnosti sa sindromom mijalgičnog encefalomijelitisa (ME) ili sindromom kroničnog umora (engl. *Chronic fatigue syndrome, CFS*) nejasnog uzroka koje karakteriziraju intolerancije napora i ortostaze, neosvježavajući san i kognitivne smetnje. Povezuje se s virusnim i bakterijskim infekcijama poput infektivne mononukleoze uzrokovane EBV, retrovirusne i enterovirusne infekcije, Lymške bolesti i Q groznice, poremećajima imunološkog sustava sa stvaranjem citokina koji koreliraju s neurotropnom upalom i težinom simptoma, endokrinološko-metaboličkom disfunkcijom sa smanjenjem metaboličkih zahtjeva i isporuke energije, disautonomijom i ortostatskom hipotenzijom, anksioznim poremećajima, distimijom i depresijom, poremećajima spavanja te genetski promijenjenim stresnim i imunološkim odgovorom koji mijenja ravnoteže osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda i simpatičkog živčanog sustava (319).

Rizični čimbenici sindroma dugog COVID-a su ženski spol i pridružene bolesti, dok su rezultati za dob i težinu akutne bolesti ambivalentni (320,321). Podaci o prevalenciji i rizičnim čimbenicima sindroma dugog COVID-a u bolesnika s transplantiranim bubregom su oskudni i datiraju uglavnom iz vremena prije pojave cjepiva i Omicron varijante virusa (322,323). U najvećoj takvoj prospektivnoj kohorti 780 bolesnika s transplantiranim bubregom, sa 41% žena, prevalencija barem jednog simptoma dugog COVID-a koji traju najmanje 12 tjedana, uz napomenu da nisu analizirane psihološke smetnje, je bila 27% (322). Niti jedna bazalna karakteristika bolesnika s transplantiranim bubregom niti težina akutne bolesti nisu se pokazali neovisnim prediktorima dugog COVID-a (322). Tek je veće opterećenje akutnim simptomima COVID-19 bolesti imalo pozitivnu prediktivnu vrijednost (322) Istraživanje je ponovljeno istom metodologijom u Omicron eri pandemije na 602 ispitanika s transplantiranim bubregom, 85% cijepljenih i 16% reinficiranih, kada je uočen porast prevalencije sindroma dugog COVID-a na 52% (324,325). Ipak, kliničke slike su bile blaže budući da je radna nesposobnost ispitanika smanjena sa 17 % na 6 % (325). Rizični faktori bili su slični onima u općoj populaciji osim cjepnog statusa koji se nije pokazao protektivnim u imunokompromitiranih bolesnika s transplantiranih

bubregom, moguće dijelom i zbog toga što je u ispitivanoj kohorti većinom korišteno inaktivirano vektorsko cjepivo kineskog proizvođača (325).

Klinička slika sindroma dugog COVID-a je raznolika i uključuje umor, glavobolju, smetnje okusa i mirisa, neurokognitivne smetnje i moždanu maglu, psihološke smetnje i poremećaje spavanja, mišićno-koštanu bol, kratkoću daha, nepodnošenje napora, kronični kašalj, bol u prsima, disautonomiju i alopeciju (326,327). U citiranoj kohorti bolesnika s transplantiranim bubregom najčešći simptomi bili su mialgije, opća slabost, vrtoglavice i glavobolja (322,324).



**Slika 4.** Simptomi i pridružene bolesti povezane sa sindromom dugog COVID-a

Patofiziologija sindroma dugog COVID-a nije poznata i ne može se objasniti samo ozljedom tkiva i organa, stoga su predloženi dugotrajni upalni mehanizmi (289). Vodeće hipoteze patofiziologije sindroma dugog COVID-a su prisutnost virusa, virusnih antigena ili RNA u tkivima



koji podržavaju kroničnu upalu, reaktivacija latentnih herpesvirusa, aktivacija imunološkog sustava i autoimunosti virusnom infekcijom, disbioza mikrobioma ili viroma i nezacijeljene ozljede tkiva (291,328).

Neurotropizam SARS-CoV-2 podržava lokalnu upalu aktivacijom mikroglije ili autoimunim mehanizmima (289). Disfunkcije područja mozga bogatih ACE2 receptorima odgovorne su za poremećaje raspoloženja, kognitivnih funkcija i spavanja, simptome hiposmije i disautonomije (329). Zahvaćanje moždanog debla i malog mozga ključno je za razvoj sindroma dugog COVID-a baš kao i sindroma mijalagičnog encefalomijelitisa i kroničnog umora (ME-CFS) te sindroma posturalne ortostatske tahikardije (engl. *Postural orthostatic tachycardia syndrome, POTS*) (329). COVID-19 infekcija može demaskirati simptome neurodegenerativnih bolesti u presimptomatskih pojedinaca (330,331). Mitohondrijska disfunkcija u staničnim energetske procesima doprinosi fizičkoj dimenziji sindroma dugog COVID-a (289).

Sve je više pretpostavki da reaktivacija latentnih herpesvirusa doprinosi sindromu dugog COVID-a (328,332). Reaktivacija latentnog EBV povezuje se sa sindromom dugog COVID-a, ali ne i akutna infektivna mononukleoza (333–336). Slijede reaktivacije humanog herpesvirusa 6 (HHV 6). Opisane su i reaktivacije VZV kako nakon cijepljenja tako i nakon preboljenja virusne infekcije (334).

Istraživanja markera endotelne disfunkcije govore da se kronična upala endotela i kronična koagulopatija postupno oporavljaju nakon šest mjeseci longitudinalnog kliničkog praćenja iako ostaju promijenjene u odnosu na zdrave kontrole (337). Isti obrazac slijedi krutost krvnih žila koja je djelomično reverzibilna u longitudinalnom praćenju 48 tjedana iako ostaje promijenjena u odnosu na zdrave kontrole (338).

RAS čine proupalna i protuupalna osovina koje su u dinamičkoj ravnoteži (329). Angiotenzin II ima centralnu ulogu u procesima vazokonstrikcije, upale, oksidativnog stresa i stanične proliferacije dok ACE2 smanjuje dostupnost angiotenzina II i ima zaštitne učinke (329). Postoji pozitivna povratna sprega između RAS i autonomnog živčanog sustava (339). Aktivacija RAS-a potiče sindrom aktivacije makrofaga i promjene prirođenog imunološkog sustava koji posreduju autoimune bolesti (329). Posljedično povišena simpatička prema parasimpatičkoj aktivnosti povezuje se s kroničnim umorom u raznim autoimunim bolestima (318).

Disautonomija je karakteristika sindroma dugog COVID-a. Tipična klinička prezentacija sindroma dugog COVID-a je POTS koji karakteriziraju ubrzanje srčane frekvencije > 30

otkucaja/min prilikom stajanja ali bez pada krvnog tlaka te klinički simptomi kratkoće daha, palpitacija i vrtoglavice (318). Disautonomija se može očitovati labilnim krvnim tlakom odnosno epizodama hipertenzije i ortostatske hipotenzije, tzv. pretjeranim odgovorom krvnog tlaka na tjelovježbu, koji karakterizira varijabilnost srčane frekvencije (339). Većinom se radi o imunološki posredovanim neurološkim poremećajima uzrokovanim autoantitijelima protiv  $\alpha$  i  $\beta$  adrenergičkih ili muskarinskih receptora (329). Vagalna disregulacija smatra se važnim obilježjem sindroma dugog COVID-a s obzirom da vagalna stimulacija posreduje protuupalni odgovor (318,329).

Klinička evaluacija sindroma dugog COVID-a temelji se na individualnom pristupu (340). Kada je indicirano koriste se funkcionalni plućni testovi, šestominutni test hodanja, standardizirani upitnici za procjenu respiracijskog statusa (engl. *Modified Borg dyspnea scale; Modified Medical Research Council Dyspnea Scale, mMRC*), kvalitete života (engl. *5-level EuroQual group-5D, EQ-5D-5L; EQ vizualno analogna skala, EQ VAS*), kognitivnog statusa (engl. *Montreal cognitive assessment, MoCA*), anksioznosti i depresije (engl. *Hospital anxiety and depression scale, HADS*) te posttraumatskog stresnog poremećaja (engl. *Impact of event scale*) ili autonomni testovi za procjenu intolerancije ortostaze (engl. *Tilt-table test*) (341,342).

Podaci u literaturi o sindromu dugog COVID-a su vrlo heterogeni što otežava usporedbe i opće zaključke. Nisu svi simptomi jednako dugotrajni. Smetnje okusa i mirisa se najčešće popravljaju kroz dva tjedna do mjesec dana dok simptomi poput kroničnog umora, intolerancije napora, mišićno-koštanih bolova, kongnitivnih i psiholoških smetnji perzistiraju 2 do 12 mjeseci (343–345). Liječenje sindroma dugog COVID-a je simptomatsko i prilagođeno individualnim funkcionalnim kapacitetima pojedinaca.

## **1.5. SERUMSKI KALPROTEKTIN**

Kalprotektin je član S100 obitelji proteina koji vežu kalcij, heterodimer dvije podjedinice S100A8/S100A9 čiji su sinonimi kalgranulin A i B te mijeloidni protein 8 i 14 (MRP8 i MRP14), potonji imenom sugerirajući molekularne mase 8 kDa i 14 kDa (346,347). Poznato je kako je kalprotektin obilno prisutan u citoplazmi neutrofila i monocita gdje čini 45% citosolnih proteina

(347). Nadalje, kalprotektin je reaktant akutne faze upale s poluvijekom života od 5 sati, a proizvodi se lokalno na mjestu upale neovisno o IL-6 (347,348). Osim unutarstaničnih uloga u signalnim putevima ovisnim o kalciju, staničnoj diferencijaciji, progresiji staničnog ciklusa, regulaciji kinaznih aktivnosti, interakcijama membrane i citoskeleta, prometu fagocita i metabolizmu arahidonske kiseline, cirkulirajući kalprotektin djeluje i kao molekularni uzorak povezan s ozljedom (engl. *Damage-associated molecular pattern, DAMP*) ili alarmin koji putem receptora za prepoznavanje uzoraka (engl. *Pattern recognition receptors, PRRs*) aktivira nizvodne inflamatorne signalne puteve (346–349). Kalprotektin je endogeni ligand Toll sličnog receptora 4 (engl. *Toll-like receptor 4, TLR-4*) i receptora završnih proizvoda napredne glikacije (engl. *Receptor for advanced glycation end products, RAGE*) potičući NF- $\kappa$ B signalne puteve i proinflamatorni odgovor (347,349). Vezanje kalcija, cinka i posttranslacijske modifikacije fosforilacijom i nitrozilacijom mijenjaju konformaciju i izvršne funkcije kalprotektina (350). Antimikrobna svojstva vezanja kalcija i cinka ograničavaju dostupnost esencijalnih nutrijenata i rast invadirajućih patogena (351). Također, kalprotektin je glavna sastavnica NETs koji zarobljavaju i uništavaju patogene u izvanstaničnim prostorima te predstavlja vezu prirođenog i stečenog imuniteta skretanjem diferencijacije Th17 limfocita s izražajem IL 6 (346,350,351). Nadalje, kalprotektin ima snažnu sposobnost induciranja apoptoze u staničnim kulturama (351).

Razine cirkulirajućeg kalprotektina rastu u infekcijama, traumama i širokom rasponu metaboličkih, upalnih i autoimunih stanja kao što su upalna bolest crijeva (engl. *Inflammatory bowel disease, IBD*) i reumatoidni artritis (RA) gdje se smatra dijagnostičkim markerom aktivnosti bolesti i odgovora na terapiju koji se koristi u praćenju remisije ili povrata bolesti (347,348,350,352). Nadalje, kalprotektin je surogat lokalne i subkliničke upale u kroničnim upalnim reumatskim bolestima (350). Kalprotektin izražavaju keratinociti u psorijazi i sinovijalni fibroblasti u RA čime se naglašava uloga transendotelne migracije leukocita u patogenezi psorijatičnog i RA (350). Također, ispitan je u prediktivnim modelima IBD u bolesnika sa spondiloartritisima (350). Ipak, serumski kalprotektin ne korelira uvijek s fekalnim kalprotektinom, što sugerira da proizlazi predominantno od cirkulirajućih neutrofila, a ne lokalno od infiltrirajućih neutrofila u crijevima (350). Kalprotektin je bolji prediktor relapsa od ANCA protutijela u ANCA vaskulitisima i može pomoći u stratificiranju rizika i identificiranju bolesnika kojima je potrebna intenzivnija ili dugotrajnija induksijska terapija (350,353). Također, kalprotektin je neovisni prediktor aterosklerotske KVB koji korelira s tradicionalnim rizičnim

čimbenicima KVB poput hiperglikemije, inzulinske rezistencije i pretilosti (349,354,355). Poznato je kako je kalprotektin povišen i u sindromu policističnih jajnika i preeklampsiji (356,357). Proinflamatorni učinci kalprotektina i interakcija s RAGE predstavlja vezu upale i ateroskleroze (354,358).

Nadalje, kalprotektin se pokazao markerom nestabilnosti aterosklerotskog plaka (358). Broj neutrofila i kalprotektin su neovisni prognostički čimbenici kardiovaskularnih ishoda u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom prije i nakon koronarne revaskularizacije. U TIMI 22 studiji serumski kalprotektin i visokoosjetljivi CRP (engl. *High-sensitive C-reactive protein, hsCRP*) mjereni 30 dana nakon akutnog koronarnog sindroma bili su prediktori velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja (engl. *Major adverse cardiovascular event, MACE*) sljedećih 18 do 36 mjeseci (358). Međutim, kalprotektin u aterosklerotskom plaku ima osim proupalnih i apoptotičnih funkcija reparativnu i zaštitnu ulogu (358). Budući da je osjetljiviji na oksidaciju od lipoproteina niske gustoće kalprotektin doprinosi oksidativnom čišćenju i zaštiti tkiva od oksidativnog stresa u upali te potiče pretvorbu i maturaciju reparativnih makrofaga (358).

Iz ranije navedenog proizlazi kako je kalprotektin marker ishemijsko-reperfuzijske ozljede koji omogućava rano razlikovanje primarne intrinzičke i prerenalne akutne ozljede bubrega (359). Izvješća o cirkulirajućem kalprotektinu u bolesnika s transplantiranim bubregom su oskudna. U ovoj populaciji bolesnika kalprotektin se istraživao u zajedničkim modelima s prokalcitoninom na malim uzorcima ispitanika kao dijagnostički marker odbacivanja presatka (360,361).

Kalprotektin, surogatni marker aktivacije neutrofila, pokazao se obećavajućim prediktorom rizika za razvoj teške bolesti, potrebe za mehaničkom ventilacijom i prijemom u JIL u ranim fazama COVID-19 bolesti u hitnim službama (362). Aktivacija neutrofila je ključna u imunopatologiji COVID-a (362). Aberantan imunološki odgovor sastoji se od povećanog broja neutrofila na račun populacije nezrelih neutrofila te deplecije limfocita i NK stanica (349). NETs su odgovorne za ozljede endotela i tromboze kapilarne cirkulacije (351). Međuodnos neutrofila, kalprotektina, trombocita i endotelnih stanica igra ključnu ulogu u patofiziologiji trombotskih komplikacija COVID-19 infekcije (363).

Iako nema čvrste povezanosti između anti-SARS-CoV-2 humoralnog odgovora i težine simptoma dugog COVID-a autoantitijela protiv kalprotektina znak su kliničkog oporavka i normalnog osjećanja nakon preboljenja infekcije, sugerirajući prisutnost autoantigena (364).

## **2. HIPOTEZE I CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

## **2.1. Glavni ciljevi istraživanja**

1. ispitati prevalenciju sindroma dugog COVID-a u odnosu na vrijeme proteklo od COVID-19 bolesti u bolesnika s transplantiranim bubregom
2. ispitati prediktore sindroma dugog COVID-a u bolesnika s transplantiranim bubregom
3. ispitati povezanost aktivacije neutrofila sa sindromom dugog COVID-a u bolesnika s transplantiranim bubregom
4. ispitati povezanost upalnih i koagulacijskih parametara sa sindromom dugog COVID-a u bolesnika s transplantiranim bubregom
5. ispitati povezanost krutosti krvnih žila sa sindromom dugog COVID-a u bolesnika s transplantiranim bubregom
6. ispitati povezanost promjene ( $\Delta$ ) proteinurije i albuminurije nakon preboljenja COVID-bolesti sa sindromom dugog COVID-a i serumskim kalprotektinom u bolesnika s transplantiranim bubregom

## **2.2. Sporedni ciljevi istraživanja**

1. ispitati spolne razlike u prevalenciji i prediktorima sindroma dugog COVID-a u bolesnika s transplantiranim bubregom
2. ispitati razlike u prevalenciji i prediktorima sindroma dugog COVID-a između hospitaliziranih i ambulantno liječenih COVID-19 bolesnika s transplantiranim bubregom
3. ispitati razlike u prevalenciji i prediktorima sindroma dugog COVID-a s obzirom na vrijeme proteklo od TB i modalitet nadomještanja bubrežne funkcije prije TB
4. ispitati prediktore serumskog kalprotektina u bolesnika s transplantiranim bubregom

### 2.3. Hipoteze istraživanja

1. Prevalencija sindroma dugog COVID-a veća je u bolesnika s transplantiranim bubregom nego u općoj populaciji.
2. Simptomi i znakovi dugog COVID-a perzistiraju duže od 6 mjeseci od preboljenja COVID-19 bolesti u bolesnika sa transplantiranim bubregom.
3. Postoje razlike u prediktorima sindroma dugog COVID-a u bolesnika s transplantiranim bubregom u usporedbi sa općom populacijom
4. Postoji povezanost upalnih parametara i parametara krutosti krvnih žila sa sindromom dugog COVID-a u bolesnika s transplantiranim bubregom.
5. Postoji povezanost serumskog kalprotektina, surogatnog markera aktivacije neutrofila, sa sindromom dugog COVID-a u bolesnika sa transplantiranim bubregom
6. Postoji povezanost promjene ( $\Delta$ ) proteinurije i albuminurije nakon preboljenja COVID-19 bolesti sa sindromom dugog COVID-a i serumskim kalprotektinom u bolesnika s transplantiranim bubregom
7. Postoje spolne razlike u učestalosti sindroma dugog COVID-a u bolesnika s transplantiranim bubregom.
8. Ne postoje razlike u učestalosti sindroma dugog COVID-a između hospitaliziranih i ambulantno liječenih COVID-19 bolesnika s transplantiranim bubregom
9. Ne postoje razlike u učestalosti sindroma dugog COVID-a s obzirom na vrijeme proteklo od TB ili modalitet nadomještanja bubrežne funkcije prije TB

### **3. ISPITANICI I POSTUPCI**



Istraživanje je provedeno u Dnevnoj bolnici za bolesnike s transplantiranim bubregom Zavoda za nefrologiju i dijalizu, Klinike za unutarnje bolesti te Zavodu za medicinsko-laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra (KBC) Split. Koordinator istraživanja je bila prof. prim. dr. sc. Josipa Radić, specijalist nefrolog. Laboratorijske analize stručno je nadzirala doc. dr. sc. Leida Tandara, mag. med. lab. diag. Istraživanje je trajalo tri mjeseca, od studenog 2022. do siječnja 2023. godine. Podaci su prikupljeni razgovorom s ispitanicima, pregledom dostupne medicinske dokumentacije, uporabom standardiziranih upitnika kvalitete života za procjenu simptoma dugog COVID-a, antropometrijskim mjerenjima, laboratorijskim analizama krvi i urina te mjerenjem parametara centralnog i perifernog krvnog tlaka te krutosti krvnih žila.

Protokol studije odobrilo je Etičko povjerenstvo KBC Split, Hrvatska, 31. listopada 2022. godine, klasa 500-03/22-01/179, ur.br. 2181-147/01/06/M.S.-22-02.

### **3.1. Ispitanici**

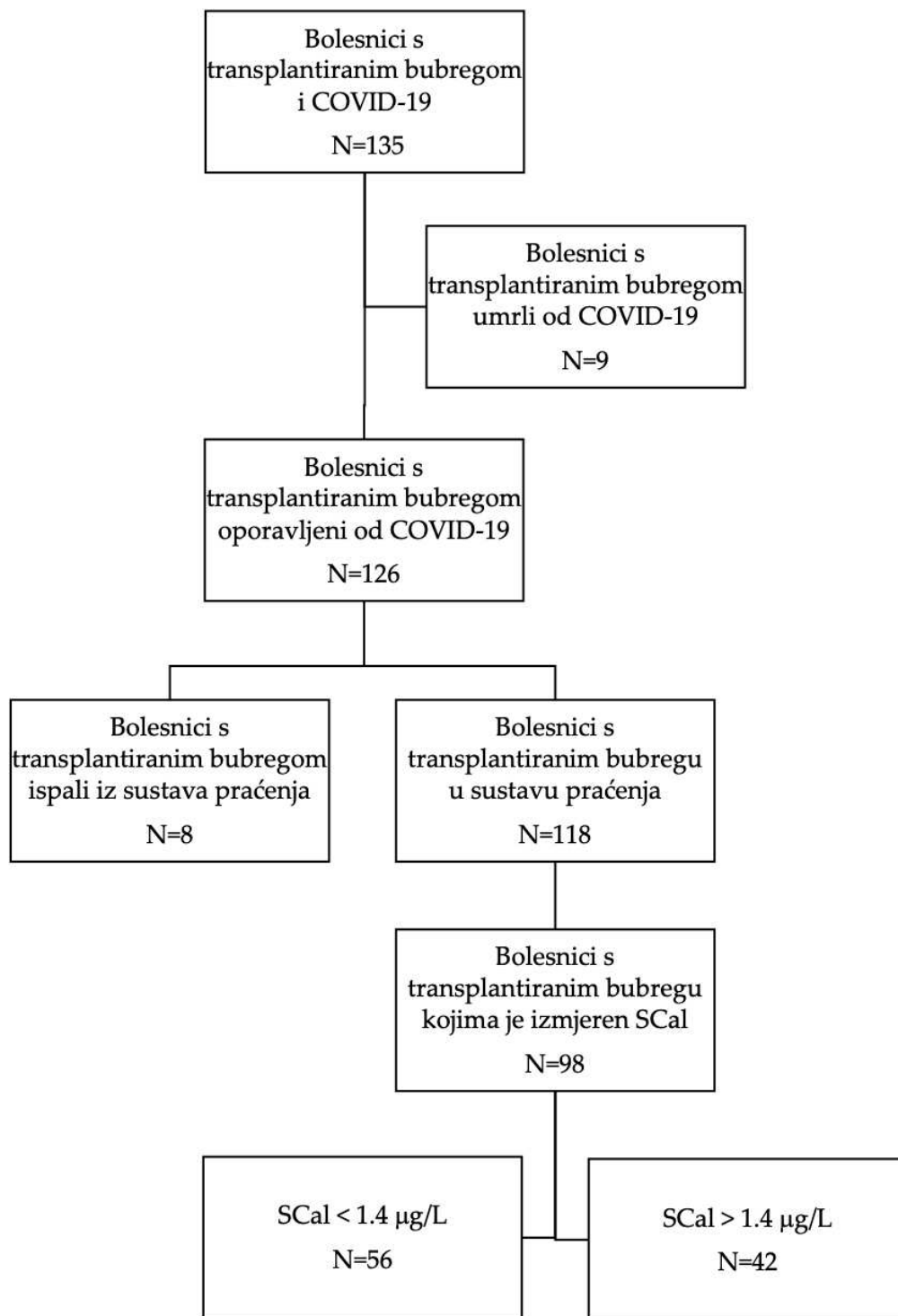
Ciljna populacija uključena u istraživanje su bolesnici s funkcionalnim transplantiranim bubregom ( $n = 98$ ), stariji od 18 godina, koji su preboljeli COVID-19 bolest potvrđenu pozitivnim nalazom reverzne transkripcije lančanom reakcijom polimeraze (engl. *Real-time reverse transcription–polymerase chain reaction*, RT-PCR) SARS-CoV-2 u brisu nazofarinksa, koji su ostali u sustavu kliničkog praćenja te su bili voljni sudjelovati nakon objašnjenja prirode i svrhe studije. Svi ispitanici su dobrovoljno pristupili istraživanju potpisom informiranog pristanka.

Kriteriji isključenja bolesnika iz istraživanja:

- aktivno odbacivanje bubrega
- simptomatska infekcija
- aktivna maligna bolest

Od 135 bolesnika s transplantiranim bubregom i potvrđenom SARS-CoV-2 infekcijom, njih 98 je uključeno u istraživanje.

Hodogram istraživanja je prikazan Slikom 5.



**Slika 5.** Hodogram istraživanja. Kratice; SCal, serumski kalprotektin.

### 3.1.1. Procjena veličine uzorka

S obzirom na dosadašnja istraživanja (346,364), za provedbu ovog istraživanja primijenjene su statističke metode izračuna odgovarajućega broja ispitanika kako slijedi:

- u razlici kontinuiranih varijabli između dvije nezavisne skupine za uočavanje efekta  $d = 0,6$ , uz razinu značajnosti od 0,05 i snagu 0,80, minimalna potrebna veličina uzorka je 90 ispitanika,
- za uočavanje srednjega efekta ( $q = 0,6$ ) kod povezanosti kontinuiranih varijabli, uz razinu značajnosti od 0,05 i snagu 0,85, minimalna potrebna veličina uzorka je 94 ispitanika,
- za regresijsku analizu minimalna potrebna veličina uzorka uz snagu testa od 80 % je 90 ispitanika.

Zaključno, minimalna veličina uzorka u istraživanju je 94 ispitanika (G\*Power inačica 3.1.2).

## 3.2. Postupci

### 3.2.1. Anamneza i klinički pregled

Iz dostupne medicinske dokumentacije i razgovorom s ispitanicima, prikupljeni su podaci o demografskim karakteristikama, vremenu proteklom od TB, modalitetima nadomještanja bubrežne funkcije prije TB, osnovnoj bubrežnoj bolesti i pridruženim bolestima (arterijska hipertenzija, šećerna bolest, dislipidemija, srčano popuštanje i KVB, KOPB, kožni te ostali solidni i hematološki malignomi), kroničnoj terapiji, vremenu preboljenja i težini kliničke slike COVID-19 bolesti, kliničkim komplikacijama, terapijskim intervencijama i modifikacijama imunosupresivne terapije u COVID-19 bolesti te cjepnom statusu protiv SARS-CoV-2.

Za svakog ispitanika izračunat je Charlsonov indeks komorbiditeta (engl. *Charlson Comorbidity Index, CCI*) koji se koristi u procjeni 10-godišnjeg preživljenja bolesnika s višestrukim komorbiditetima (365). Zbroj se sastoji od 17 varijabli koje uključuju dob, anamnezu

srčanog udara, kroničnog srčanog popuštanja, periferne vaskularne bolesti, moždanog udara ili prolazne ishemične epizode, hemiplegije, kroničnog kognitivnog deficita, KOPB, miješane bolesti vezivnog tkiva, peptičnog vrieda, jetrene bolesti, kronične bubrežne bolesti, šećerne bolesti, solidnih i hematoloških neoplazmi i sindroma stečene imunodeficijencije (engl. *Acquired immunodeficiency syndrome, AIDS*) (365). Svaka pojedina varijabla se ocjenjuje bodovima od 0 do 6 i viši ukupni zbroj znači više stope smrtnosti. Procijenjeno 10-godišnje preživljenje se može izračunati pomoću jednadžbe  $0.983^{(eCCI \times 0.9)}$ .

### 3.2.2. Standardizirani upitnici za procjenu simptoma dugog COVID-a

U probiru simptoma dugog COVID-a korišteni su standardizirani upitnici za procjenu kvalitete života:

- 5-level EuroQual group-5D (EQ-5D-5L) koji obuhvaća 5 dimenzija poput pokretljivosti, brige o sebi, uobičajenih aktivnosti, bolova/nelagode i anksioznosti/depresije
- EQ vizualno analogna skala (EQ VAS) kojom se ocjenjuje ispitanikovo mišljenje o vlastitom zdravlju na vertikalnoj vizualno analognoj skali između krajnjih točaka najboljeg i najlošijeg mogućeg zdravlja kao kvantitativna mjera ishoda zdravlja prema ispitanikovoj osobnoj prosudbi
- Modified Medical Research Council Dyspnea Scale (mMRC) kojom se procjenjuje stupanj funkcionalne nesposobnosti zbog teškoća s disanjem koja je validirana u populaciji bolesnika s respiratornim bolestima poput KOPB-a.

### 3.2.3. Mjerenje perifernog i centralnog krvnog tlaka te krutosti krvnih žila

Za mjerenja perifernog i centralnog krvnog tlaka te krutosti krvnih žila korišten je Agedio B900 (IEM, Stolberg, Njemačka) uređaj koji se temelji na tehnologiji oscilometrije. Za svakog ispitanika izabrana je prikladna veličina orukvice prema obujmu nadlaktice i uputama korisničkog priručnika. Sva mjerenja su provedena u mirnom okruženju dok su ispitanici udobno sjedili sa oslonjenim rukama i neprekriženim nogama položenim na tlu, na prazan mokraćni mjehur.

Prikupljeni su podaci o vrijednostima perifernog i centralnog krvnog tlaka te brzini pulsno vala (eng. *PWW* – pulse wave velocity; m/s).

#### **3.2.4. Laboratorijske analize**

Prikupljeni su uzorci krvi za analize kompletne krvne slike, koagulacijskog i biokemijskog profila te urina za analize sedimenta, protein-kreatinin omjera (PCR; mg/g), albumin-kreatinin omjera (ACR; mg/g) u Laboratoriju za medicinsku dijagnostiku kao i za urinokulturu u Zavodu za mikrobiologiju i parazitologiju KBC Split. Dio bolesnika je na predviđenu kontrolu u Dnevnoj bolnici za bolesnike s transplantiranim bubregom donio i 24 h urin koji je u tom slučaju analiziran.

Serum za mjerenje serumskog kalprotektina je pohranjen na  $-20^{\circ}\text{C}$  te je analiziran turbidimetrijskim imunološkim testom pojačanim česticima (BÜHLMANN Diagnostic Corp) na Roche Cobas 6000, c501 modulu. Rezultati su prikazani kao medijan (IQR) u  $\mu\text{g/L}$ . *hsCRP* ( $\text{mg/L}$ ) je određen imunoturbidimetrijskom metodom (Roche Cobas 6000; c501 modul). eGFR se računala pomoću CKD-EPI jednadžbe. Serumski kreatinin je mjereno kompenziranom Jaffe metodom. Pregledom dostupne medicinske dokumentacije prikupljeni su podaci o bazalnoj bubrežnoj funkciji transplantiranog bubrega prije preboljenja COVID-19 infekcije (kreatinin, eGFR CKD-EPI, proteinurija, albuminurija). Akutna ozljeda bubrega (AOB) je definirana sukladno KDIGO smjernicama kao porast serumskog kreatinina  $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$  ili  $\geq 1.5$  puta od bazalnih vrijednosti. Ishodi bubrežnog presatka definirani su kao oporavak, ozljeda i zatajenje.

#### **3.2.5. Statističke analize**

Kategorijski podatci bit će predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike kategorijskih varijabli bit će testirane  $\chi^2$  kvadrat testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli bit će testirana Shapiro-Wilkovim testom. Numerički podatci bit će opisani aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom u slučaju raspodjela koje slijede normalnu, a u ostalim slučajevima medijanom i granicama interkvartilnog

raspona. Razlike normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina bit će testirane Studentovim t testom, a u slučaju odstupanja od normalne raspodjele Mann-Whitneyevim U testom, a između tri i više skupina, također u ovisnosti o normalnosti raspodjele, analizom varijance (ANOVA) ili Kruskal Wallisovim testom. Povezanost normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli bit će ocijenjena Pearsonovim koeficijentom korelacije  $r$ , a u slučaju odstupanja od normalne raspodjele Spearmanovim koeficijentom korelacije  $\rho$  (rho). Logističkom regresijom ispitati će se koji čimbenici utječu na više vrijednosti serumskog kalprotektina. Razina značajnosti će biti postavljena na Alpha ( $\alpha$ ) = 0,05. Za statističku analizu koristiti će se statistički program MedCalc® Statistical Software version 22.006 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2023) i SPSS ver 23.

## **4. REZULTATI**

Serumski kalprotektin izmjeren je u 98 odraslih bolesnika s funkcionalnim transplantiranim bubregom prosječne dobi 62 (53 – 69) godine, 63 (64,3%) muškaraca, koji su preboljeli SARS-CoV-2 infekciju potvrđenu RT-PCR testom u brisu nazofarinksa, Medijan serumskog kalprotektina bio je 1,7 µg/L, intrekvartilnog raspona 1,1 do 3,45 µg/L, minimalnog i maksimalnog raspona 0,2 do 14,4 µg/L. Ispitanici su podijeljeni u dvije skupine s obzirom na prosječnu vrijednost serumskog kalprotektina od 1,4 µg/L koja je odabrana prema karakteristikama distribucije uzorka.

#### **4.1. Razlike u osnovnim karakteristikama ispitanika prema razini serumskog kalprotektina**

Nije bilo razlika u demografskim i antropometrijskim karakteristikama, vremenu proteklom od TB, duljini liječenja dijalizom prije TB, stupnju disfunkcije presatka, osnovnoj bubrežnoj i pridruženim bolestima među skupinama ispitanika s višom i nižom razinom serumskog kalprotektina (Tablice 3-5). Značajno više vrijednosti bazalne proteinurije ( $p=0,009$ ) i albuminurije ( $p=0,01$ ) koje se odnose na vrijeme prije preboljenja COVID-19 bolesti uočene su u skupini ispitanika s višim vrijednostima serumskog kalprotektina (Tablica 3.).



**Tablica 3.** Razlike u demografskim, antropometrijskim i karakteristikama bazalne bubrežne funkcije ispitanika s obzirom na razinu serumskog kalprotektina

	Medijan (interkvartilni raspon)			<i>p</i> *
	Nizak kalprotektin	Visok kalprotektin	Ukupno	
	≤ 1,4 µg/L ( <i>n</i> = 56)	> 1,4 µg/L ( <i>n</i> = 42)	( <i>n</i> = 98)	
Visina (cm)	174 (166,25–179)	178 (168,75–184,5)	176 (168–183)	0,10
Težina (kg)	76 (70–87,75)	83,5 (70–92)	80 (70–90)	0,18
ITM (kg/m <sup>2</sup> )	25,25 (23,1–28,4)	26,19 (23,68–28,7)	25,55 (23,48–28,4)	0,7
Dob (godine)	63,5 (53–69,75)	60 (51,75–67,25)	62 (53–69)	0,32
Vrijeme od TB (godine)	8 (4–12)	6 (3,6–12)	7 (4–12)	0,46
Trajanje dijalize (godine)	2,5 (1,5–5)	2 (0,96–4,75)	2,13 (1,15–5)	0,17
Bazalna proteinurija (mg/L)	165,5 (78–347,25)	248 (154,5–557)	218 (92–376)	<b>0,009</b>
Bazalna albuminurija (mg/L)	21 (8–138)	61 (19,5–384,5)	34,5 (11,25–163,75)	<b>0,01</b>
Bazalna eGFR CKD-EPI (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	54,33 (44,1–72,79)	46,17 (28,9–60)	50,9 (38,63–64)	0,25

\* Mann–Whitney U-test. Kratice: cm, centimetri; kg, kilogrami, ITM; indeks tjelesne mase; TB; transplantacija bubrega.; eGFR CKD-EPI; procijenjena glomerularna filtracija jednadžbom epidemiološke suradnje (engl. *estimated glomerular filtration rate chronic kidney disease epidemiology collaboration equation*)

**Tablica 4.** Razlike u spolu te učestalosti kronične bubrežne i osnovnih bubrežnih bolesti ispitanika s obzirom na razinu serumskog kalprotektina

	Broj (%) bolesnika			<i>P</i> *
	Nizak kalprotektin ≤ 1,4 µg/L (n = 56)	Visok kalprotektin > 1,4 µg/L (n = 42)	Ukupno (n = 98)	
Spol				
muškarci	34 (60,7)	29 (69)	63 (64,3)	0,39
žene	22 (39,3)	13 (31)	35 (35,7)	
GFR < 60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> i/ili albuminurija > 30 mg/dU				
ne	16 (30,8)	6 (16,7)	22 (25)	0,13
da	30 (69,2)	36 (83,3)	66 (75)	
Osnovna bubrežna bolest				
nepoznata	15 (26,8)	18 (42,9)	33 (33,7)	0,67 <sup>†</sup>
glomerulonefritisi	14 (25)	8 (19)	22 (22,4)	
ADPKD	11 (19,6)	5 (11,9)	16 (16,3)	
nefroangioskleroza	4 (7,1)	2 (4,8)	6 (6,1)	
šećerna bolest	2 (3,6)	3 (7,1)	5 (5,1)	
VUR	6 (11)	3 (7)	9 (9)	
vaskulitisi	1 (2)	0 (0)	1 (1)	
ostalo	3 (5)	3 (7)	6 (6)	

\* $\chi^2$  test; <sup>†</sup>Fisherov egzakti test. Kratice; GFR, glomerularna filtracija, ADPKD; autosomno dominantna policistična bolest bubrega, VUR; vezikoureteralni refluks

**Tablica 5.** Razlike u učestalosti pridruženih bolesti ispitanika s obzirom na razinu serumskog kalprotektina

	Broj (%) bolesnika			<i>P</i> *
	Nizak kalprotektin ≤ 1,4 µg/L  (n = 56)	Visok kalprotektin > 1,4 µg/L  (n = 42)	Ukupno  (n = 98)	
	Arterijska hipertenzija	50 (89,3)	40 (95,2)	
Šećerna bolest	13 (23,2)	14 (33,3)	27 (27,6)	0,27
Kardiovaskularna bolest				
ne	43 (76,8)	29 (69)	72 (73,5)	0,69 <sup>†</sup>
IM, PCI, CABG	6 (10,7)	6 (14,3)	12 (12,2)	
ICV	2 (3,6)	3 (7,1)	5 (5,1)	
periferna arterijska bolest	5 (8,9)	3 (7,1)	8 (8,2)	
aortna stenoza	0 (0)	1 (2,4)	1 (1)	
Srčano zatajenje	10 (17,9)	13 (31)	23 (23,5)	0,13
Hiperlipidemija	38 (67,9)	29 (69)	67 (68,4)	0,90
KOPB	6 (10,7)	1 (2,4)	7 (7,1)	0,23 <sup>†</sup>
Malignomi				
ne	38 (67,9)	32 (76,2)	70 (71,4)	0,95 <sup>†</sup>
solidni	5 (8,9)	3 (7,1)	8 (8,2)	
MGUS	2 (3,6)	1 (2,4)	3 (3,1)	
kožni	10 (17,9)	6 (14,3)	16 (16,3)	

\* $\chi^2$  test; <sup>†</sup>Fisherov egzaktni test. Kratice: IM; infarkt miokarda, PCI; perkutana koronarna intervencija, CABG; aortokoronarno premoštenje (engl. *Coronary artery bypass graft*), ICV, cerebrovaskularni inzult, KOPB, kronična opstruktivna bolest pluća, MGUS; monoklonalna gamapatija neodređenog značenja

## 4.2. Sindrom dugog COVID-a

Nije bilo razlika u simptomima dugog COVID-a procijenjenim standardiziranim upitnicima kvalitete života prema razini serumskog kalprotektina i vremenu proteklom od COVID-19 bolesti (Tablice 6-7). Trend češćih bolova/nelagode u ekstremitetima koji implicira perifernu neuropatiju, uočen je u prvih 6 mjeseci nakon COVID-19 bolesti, ali nije bio statistički značajan ( $p = 0,05$ ).

### 4.2.1. Razlike u simptomima dugog COVID-a procijenjenim standardiziranim upitnicima kvalitete života s obzirom na razinu serumskog kalprotektina

**Tablica 6.** Razlike u simptomima dugog COVID-a procijenjenim standardiziranim upitnicima kvalitete života s obzirom na razinu serumskog kalprotektina

	Medijan (interkvartilni raspon)		Ukupno (n = 98)	P*
	Nizak kalprotektin $\leq 1,4 \mu\text{g/L}$ (n = 56)	Visok kalprotektin $> 1,4 \mu\text{g/L}$ (n = 42)		
EQ-5D-5L pokretljivost	1 (1 - 3)	1 (1 - 2,5)	1 (1 - 3)	0,33
EQ-5D-5L odijevanje i higijena	1 (1 - 1)	1 (1 - 1)	1 (1 - 1)	0,20
EQ-5D-5L uobičajene aktivnosti	1 (1 - 3)	1 (1 - 2)	1 (1 - 2)	0,27
EQ-5D-5L bolovi/nelagoda	2 (1 - 3)	1 (1 - 3)	2 (1 - 3)	0,22
EQ-5D-5L anksioznost i depresija	1 (1 - 2)	1 (1 - 1)	1 (1 - 2)	0,16
VAS (%)	79 (52,5 - 80)	80 (62,5 - 90)	80 (60 - 90)	0,12
mMRC skala dispneje	1 (0 - 1)	0 (0 - 1)	0 (0 - 1)	0,51

\*Mann Whitney U test. Kratice: EQ-5D-5L; 5 razina 5 dimenzija EuroQual grupe (engl. *5-level EuroQual group-5D*), VAS; vizualno analogna skala, mMRC, modificirana medicinskog istraživačkog vijeća (engl. *Modified Medical Research Council*).

#### 4.2.2. Razlike u simptomima dugog COVID-a procijenjenim standardiziranim upitnicima kvalitete života s obzirom na vrijeme proteklo od COVID-19 bolesti

**Tablica 7.** Razlike u simptomima dugog COVID-a procijenjenim standardiziranim upitnicima kvalitete života s obzirom na vrijeme proteklo od COVID-19 bolesti

	Medijan (interkvartilni raspon)				P*
	< 6 mj. (n = 26)	6 – 12 mj. (n = 45)	> 12 mj. (n = 25)	Ukupno (n = 96)	
EQ-5L-5D pokretljivost	2 (1 - 3)	1 (1 - 2)	1 (1 - 3)	1 (1 - 3)	0,13
EQ-5L-5D odijevanje	1 (1 - 1)	1 (1 - 1)	1 (1 - 1)	1 (1 - 1)	0,20
EQ-5L-5D uobičajene aktivnosti	1 (1 - 2)	1 (1 - 2)	1 (1 - 3)	1 (1 - 2)	0,67
EQ 5L-5D bolovi/nelagoda	3 (1 - 3)	1 (1 - 3)	2 (1 - 3)	2 (1 - 3)	0,18
EQ-5L-5D anksioznost i depresija	1 (1 - 2)	1 (1 - 1)	1 (1 - 2)	1 (1 - 2)	0,67
VAS (%)	80 (60 - 91,25)	80 (60 - 90)	75 (50 - 85)	80 (60 - 90)	0,64
mMRC skala dispneje	0,5 (0 - 1)	0 (0 - 1)	1 (0 - 1)	0 (0 - 1)	0,51

\*Kruskal Wallis test. Kratice: mj.; mjeseci, EQ-5D-5L; 5 razina 5 dimenzija EuroQual grupe (engl. *5-level EuroQual group-5D*), VAS; vizualno analogna skala, mMRC, modificirana medicinskog istraživačkog vijeća (engl. *Modified Medical Research Council*).

#### 4.2.3. Spolne razlike u simptomima dugog COVID-a procijenjenim standardiziranim upitnicima kvalitete života

Žene su statistički značajno češće prijavljivale poteškoće s pokretljivošću ( $p=0,04$ ) i brigom o sebi ( $p=0,03$ ) (Tablica 8).

**Tablica 8.** Spolne razlike u simptomima dugog COVID-a procijenjene 5-level EuroQual group-5D (EQ-5D-5L) upitnikom

	Broj (%) bolesnika			<i>P</i> *
	Muškarci (n = 63)	Žene (n = 35)	Ukupno (n = 98)	
<b>Pokretljivost</b>				
nema ograničenja	38 (60)	16 (47)	54 (56)	<b>0,04</b>
blaga ograničenja	8 (13)	8 (24)	16 (16)	
umjerena ograničenja	13 (21)	3 (9)	16 (16)	
teška ograničenja	4 (6)	7 (21)	11 (11)	
<b>Odijevanje i osobna higijena</b>				
nema ograničenja	61 (97)	30 (88)	91 (94)	<b>0,03</b>
blaga ograničenja	0	3 (9)	3 (3)	
umjerena ograničenja	2 (3)	0	2 (2)	
teška ograničenja	0	1 (3)	1 (1)	
<b>Uobičajene aktivnosti</b>				
nema ograničenja	43 (68)	20 (59)	63 (65)	0,52 <sup>†</sup>
blaga ograničenja	7 (11)	6 (17)	13 (14)	
umjerena ograničenja	9 (14)	7 (21)	16 (16)	
teška ograničenja	4 (6)	1 (3)	5 (5)	
<b>Bolovi/nelagoda</b>				
nema	31 (49)	15 (44)	46 (47)	0,73
blagi/a	13 (21)	6 (17)	17 (20)	
umjereni/a	14 (22)	8 (24)	22 (23)	
jaki/a	5 (8)	5 (15)	10 (10)	
<b>Anksioznost i depresija</b>				
nema	48 (76)	23 (68)	71 (73)	0,75 <sup>†</sup>
blage	10 (16)	8 (24)	18 (19)	
umjerene	4 (6)	3 (9)	7 (7)	
jake	1 (2)	0	1 (1)	

\* $\chi^2$  test; <sup>†</sup>Fisherov egzaktni test

**Tablica 9.** Spolne razlike u simptomima dugog COVID-a procijenjenim standardiziranim upitnicima kvalitete života

	Medijan (interkvartilni raspon)			P*
	Muškarci (n = 63)	Žene (n = 35)	Ukupno (n = 98)	
EQ-5L-5D pokretljivost	1 (1 - 3)	2 (1 - 3)	1 (1 - 3)	0,20
EQ-5L-5D odijevanje i osobna higijena	1 (1 - 1)	1 (1 - 1)	1 (1 - 1)	0,10
EQ-5L-5D uobičajene aktivnosti	1 (1 - 2)	1 (1 - 3)	1 (1 - 2)	0,39
EQ-5L-5D bolovi/nelagoda	2 (1 - 3)	2 (1 - 3)	2 (1 - 3)	0,35
EQ-5L-5D anksioznost i depresija	1 (1 - 1)	1 (1 - 2)	1 (1 - 2)	0,41
VAS (%)	80 (60 - 90)	74 (50 - 85)	80 (60 - 90)	0,15
mMRC skala dispenje	0 (0 - 1)	1 (0 - 1)	0 (0 - 1)	0,84

\*Mann Whitney U test. Kratice: EQ-5D-5L; 5 razina 5 dimenzija EuroQual grupe (engl. *5-level EuroQual group-5D*), VAS; vizualno analogna skala, mMRC, modificirana medicinskog istraživačkog vijeća (engl. *Modified Medical Research Council*).

#### **4.2.4. Razlike u simptomima dugog COVID-a procijenjenim standardiziranim upitnicima kvalitete života s obzirom na potrebu za hospitalizacijom u COVID-19 bolesti, vrijeme proteklo od TB te modalitet nadomještanja završnog stadija bubrežnog zatajenja prije TB**

Hospitalizirani zbog COVID-19 bolesti su, u usporedbi s bolesnicima koji su liječeni ambulantno, imali statistički značajno više zbrojeve na standardiziranoj mMRC skali dispneje nakon oporavka ( $p=0,009$ ) (Tablica 10).

Rezultati ukazuju na statistički značajnu povezanost vremena proteklog od TB s lošijim promatranim ishodima pokretljivosti ( $p=0,001$ ), uobičajenih fizičkih aktivnosti ( $p<0,001$ ), procjene vlastitog zdravlja na vizualno analognoj skali ( $p=0,04$ ) i respiracijskog kapaciteta izraženog standardiziranom mMRC dispneja skalom ( $p=0,004$ ) (Tablica 11).

Bolesnici liječeni HD prije TB imali su najlošije sposobnosti u kategorijama uobičajenih fizičkih aktivnosti ( $p=0,04$ ) i najlošije procjene vlastitog zdravlja na vizualno analognoj skali ( $p=0,01$ ) (Tablica 12).

**Tablica 10.** Razlike u simptomima dugog COVID-a procijenjenim standardiziranim upitnicima kvalitete života između ambulantno i hospitalno liječenih zbog COVID-19 bolesti

	Medijan (interkvartilni raspon)			P*
	Ambulantni (n = 48)	Hospitalizirani (n = 45)	Ukupno (n = 93)	
EQ-5L-5D pokretljivost	1 (1 - 2)	2 (1 - 3)	1 (1 - 3)	0,22
EQ-5L-5D odijevanje i osobna higijena	1 (1 - 1)	1 (1 - 1)	1 (1 - 1)	0,91
EQ-5L-5D uobičajene aktivnosti	1 (1 - 2)	1 (1 - 3)	1 (1 - 2)	0,07
EQ-5L-5D bolovi/nelagoda	1 (1 - 3)	2 (1 - 3)	2 (1 - 3)	0,29
EQ-5L-5D anksioznost i depresija	1 (1 - 1)	1 (1 - 2)	1 (1 - 2)	0,58
VAS (%)	80 (60 - 90)	75 (50 - 85)	80 (60 - 90)	0,16
mMRC skala dispneje	0 (0 - 1)	1 (0 - 1)	0 (0 - 1)	<b>0,009</b>

\*Mann Whitney U test. Kratice: EQ-5D-5L; 5 razina 5 dimenzija EuroQual grupe (engl. *5-level EuroQual group-5D*), VAS; vizualno analogna skala, mMRC, modificirana medicinskog istraživačkog vijeća (engl. *Modified Medical Research Council*).

**Tablica 11.** Povezanost vremena proteklog od TB sa simptomima dugog COVID-a procijenjenim standardiziranim upitnicima kvalitete života

	Spearmanov koeficijent korelacije vremena od TB prema simptomima dugog COVID-a	
	Rho	P
EQ-5L-5D pokretljivost	<b>0,343</b>	<b>0,001</b>
EQ-5L-5D odijevanje i osobna higijena	0,031	0,76
EQ-5L-5D uobičajene aktivnosti	<b>0,363</b>	<b>&lt;0,001</b>
EQ-5L-5D bolovi/nelagoda	0,145	0,16
EQ-5L-5D anksioznost i depresija	0,168	0,09
VAS (%)	<b>-0,214</b>	<b>0,04</b>
mMRC skala dispneje	<b>0,289</b>	<b>0,004</b>

Kratice: TB; transplantacija bubrega, EQ-5D-5L; 5 razina 5 dimenzija EuroQual grupe (engl. *5-level EuroQual group-5D*), VAS; vizualno analogna skala, mMRC, modificirana medicinskog istraživačkog vijeća (engl. *Modified Medical Research Council*).



**Tablica 12.** Razlike u simptomima dugog COVID-a procijenjenim standardiziranim upitnicima kvalitete života između 4 skupine bolesnike s obzirom na modalitet nadomještanja bubrežne funkcije prije TB.

	Medijan (interkvartilni raspon) prema modalitetu				P*
	Preemptivna	HD	CAPD	HD +	
	TB (n = 4)	(n = 58)	(n = 21)	HD + CAPD (n = 14)	
EQ-5L-5D pokretljivost	1 (1 - 1)	1,5 (1 - 3)	2 (1 - 2,5)	1 (1 - 1,3)	0,07
EQ-5L-5D odijevanje i osobna higijena	1 (1 - 1)	1 (1 - 1)	1 (1 - 1)	1 (1 - 1)	0,24
EQ-5L-5D uobičajene aktivnosti	1 (1 - 1)	2 (1 - 3)	1 (1 - 2)	1 (1 - 1)	<b>0,04</b>
EQ-5L-5D bolovi/nelagoda	1,5 (1 - 3,5)	2 (1 - 3)	2 (1 - 3)	1 (1 - 2)	0,11
EQ-5L-5D anksioznost i depresija	1 (1 - 3,3)	1 (1 - 2)	1 (1 - 1)	1 (1 - 2)	0,55
VAS (%)	87,5 (58,8 - 90)	75 (50 - 82,5)	75 (60 - 80)	91,5 (80 - 100)	<b>0,01</b>
mMRC skala dispneje	0 (0 - 0,8)	0 (0 - 1)	1 (0 - 1)	0 (0 - 1)	0,17

\*Kruskal Wallisov test. Kratice: TB; transplantacija bubrega, HD; hemodijaliza, CAPD; kontinuirana ambulantna peritonejska dijaliza, EQ-5D-5L; 5 razina 5 dimenzija EuroQual grupe (engl. *5-level EuroQual group-5D*), VAS; vizualno analogna skala, mMRC, modificirana medicinskog istraživačkog vijeća (engl. *Modified Medical Research Council*).

#### 4.2.5. Značajne povezanosti simptoma dugog COVID-a procijenjenim standardiziranim upitnicima kvalitete života s kliničkim i laboratorijskim parametrima ispitanika

Analizom prediktora sindroma dugog COVID-a utvrđena je pozitivna povezanost s akutnim simptomima umora ( $p=0,02$ ) i algickog sindroma ( $p=0,04$ ), dobi ( $p<0,001$ ), vremenom proteklom od TB ( $p<0,001$ ), proteinurijom ( $p=0,002$ ) i albuminurijom ( $p=0,001$ ) prije preboljenja COVID-19 bolesti, višestrukim pridruženim bolestima izraženih Charlsonovim indeksom ( $p=0,001$ ), srčanim popuštanjem ( $p=0,008$ ), KOPB-om ( $p<0,001$ ), RAS blokadom ( $p=0,002$ ), heparinskom profilaksom u akutnoj bolesti ( $p<0,001$ ), upalnim, koagulacijskim i laboratorijskim parametrima ozljede tkiva poput omjera neutrofila i limfocita ( $p=0,02$ ), eozinofila ( $p=0,002$ ),

upalnih karakteristika urina ( $p=0,003$ ), D dimera ( $p=0,003$ ), LDH ( $p=0,02$ ), omjera D dimera i neutrofila ( $p<0,001$ ) i omjera LDH i leukocita ( $p=0,001$ ) te PWV ( $p=0,006$ ) u presjeku. Negativna povezanost utvrđena je s prosječnim volumenom eritrocita ( $p=0,01$ ), serumskim albuminima ( $p=0,005$ ) i bubrežnom funkcijom ( $p<0,001$ ) u presjeku te bazalnom imunosupresijom kalcineurinskim inhibitorima ( $p=0,01$ ).

Multivarijatnom linearnom regresijom izdvojeni su predikcijski modeli pojedinih kategorija sindroma dugog COVID-a prema standardiziranim upitnicima kvalitete života (Tablica 13.) Naj snažnijim prediktorima pokazali su se zajednički modeli algičkog sindroma i kalcineurinskih inhibitora koji predviđaju probleme s pokretljivošću u 45,9% slučajeva te klirensa kreatinina i omjera LDH i leukocita koji predviđaju lošije funkcionalne respiracijske kapacitete ispitanika u 51,3% slučajeva.

**Tablica 13.** Regresije – značajni prediktori pojedinih simptoma dugog COVID-a (multivarijatna linearna regresija)

	<b>B</b>	<b>P</b>	95% raspon pouzdanosti	Sažetak modela
<b>EQ-5L-5D pokretljivost</b>				
Algički sindrom	1,48	<b>0,001</b>	0,63 do 2,32	$R^2 = 0,439$ , $R_{\text{corr}}^2 = 0,397$
Kalcineurinski inhibitori	-0,71	<b>0,006</b>	-1,19 do -0,22	$F(2,26)=10,2$ , $P = 0,001$
<b>EQ-5L-5D odijevanje i osobna higijena</b>				
Kasirivimab/imdevimab	0,385	<b>0,003</b>	0,14 do 0,65	$R^2 = 0,221$ , $R_{\text{corr}}^2 = 0,195$
Eozinofili (%)	0,071	<b>0,005</b>	0,02 do 0,12	$F(2,59)=8,39$ , $P=0,001$
<b>EQ-5L-5D uobičajene aktivnosti</b>				
Vrijeme od Tx (godine)	0,062	<b>0,01</b>	0,02 do 0,11	$R^2 = 0,333$ , $R_{\text{corr}}^2 = 0,288$
Periferni MAP (mmHg)	-0,022	<b>0,02</b>	-0,04 do -0,004	$F(2,30)=8,48$ , $P=0,002$
<b>EQ-5L-5D bolovi/nelagoda</b>				
D dimeri/neutrofili	0,279	<b>0,02</b>	0,05 do 0,51	
Proljev	0,695	<b>0,04</b>	0,03 do 1,36	$R^2 = 0,278$ , $R_{\text{corr}}^2 = 0,234$
TIBC ( $\mu\text{mol/L}$ )	-0,036	<b>0,01</b>	-0,06 do -0,008	$F(3,67)=6,27$ , $P=0,001$
Charlson CI	0,155	<b>0,02</b>	0,02 do 0,29	
<b>EQ-5L-5D anksioznost i depresija</b>				
Sediment – leukociti (broj/VP)	0,102	<b>&lt;0,001</b>	0,05 do 0,16	$R^2 = 0,374$ , $R_{\text{corr}}^2 = 0,348$
Bazalna albuminurija (mg/dU)	0,001	<b>0,001</b>	0 do 0,001	$F(2,48)=14,3$ , $P<0,001$
<b>VAS (%)</b>				
Klirens kreatinina (ml/min)	0,408	<b>0,005</b>	0,14 do 0,67	$R^2 = 0,253$ , $R_{\text{corr}}^2 = 0,226$ $F(1,28)=9,5$ , $P=0,005$
<b>mMRC skala dispneje</b>				
Klirens reatinina (ml/min)	-0,02	<b>0,006</b>	-0,03 do -0,005	$R^2 = 0,513$ , $R_{\text{corr}}^2 = 0,476$
LDH/leukociti	0,01	<b>0,008</b>	0,004 do 0,02	$F(1,27)=14,2$ , $P<0,005$

$R^2$  – ukupni doprinos objašnjenjanoj varijanci;  $R_{\text{kor}}^2$  – korigirani ukupni doprinos objašnjenjanoj varijanci

Kratice: EQ-5D-5L; 5 razina 5 dimenzija EuroQual grupe (engl. *5-level EuroQual group-5D*), VAS; vizualno analogna skala, mMRC, modificirana medicinskog istraživačkog vijeća (engl. *Modified Medical Research Council*), Tx; transplantacija, MAP; srednji arterijski tlak (engl. *Median arterial pressure*), TIBC; ukupni kapacitet vezanja željeza (engl. *Total iron-binding capacity*), CI; indeks komorbiditeta, VP; vidno polje

Nadalje, rezultati ukazuju na statistički značajnu negativnu povezanost promjene ( $\Delta$ ) albuminurije nakon preboljenja COVID-19 bolesti sa simptomima anksioznosti i depresije ( $p=0.01$ ) (Tablica 14).

**Tablica 14.** Povezanost  $\Delta$  proteinurije i  $\Delta$  albuminurije nakon preboljenja COVID-19 bolesti sa simptomima dugog COVID-a procijenjenim standardiziranim upitnicima kvalitete života

	Spearmanov koeficijent korelacije prema simptomima dugog COVID-a Rho (P vrijednost)	
	$\Delta$ proteinurija	$\Delta$ albuminurija
EQ-5L-5D pokretljivost	-0,082 (0,70)	-0,009 (0,97)
EQ-5L-5D odijevanje i osobna higijena	-0,165 (0,44)	0,168 (0,43)
EQ-5L-5D uobičajene aktivnosti	-0,294 (0,16)	-0,156 (0,47)
EQ-5L-5D bolovi/nelagoda	-0,080 (0,71)	-0,112 (0,60)
EQ-5L-5D anksioznost i depresija	-0,246 (0,25)	<b>-0,497 (0,01)</b>
VAS (%)	0,129 (0,55)	0,264 (0,21)
mMRC skala dispneje	-0,023 (0,92)	0,080 (0,71)

Kratice: EQ-5D-5L; 5 razina 5 dimenzija EuroQual grupe (engl. *5-level EuroQual group-5D*), VAS; vizualno analogna skala, mMRC, modificirana medicinskog istraživačkog vijeća (engl. *Modified Medical Research Council*).

### 4.3. Razlike u vremenu proteklom od COVID-19 bolesti i cjepnom statusu protiv SARS-CoV-2 s obzirom na razinu serumskog kalprotektina

Više vrijednosti serumskog kalprotektina slijede bimodalnu distribuciju s obzirom na vrijeme proteklo od COVID-19 bolesti. Najviše su u prvih 6 mjeseci i nakon 12 mjeseci od akutne bolesti ( $p=0,009$ ) (Tablica 15).

Također, 40 (41,2%) ispitanika je bilo SARS-CoV-2 naivno. Nisu uočene razlike u cjepnom statusu protiv SARS-CoV-2 s obzirom na razinu serumskog kalprotektina (Tablica 16).

**Tablica 15.** Razlike u vremenu proteklom od COVID-19 bolesti s obzirom na razinu serumskog kalprotektina u presjeku

	Broj (%) bolesnika			<i>P</i> *
	Nizak kalprotektin ≤ 1,4 µg/L (n = 56)	Visok kalprotektin > 1,4 µg/L (n = 42)	Ukupno (n = 98)	
Vrijeme od COVID-19				
< 6 mjeseci	11 (20)	15 (35,7)	26 (26,8)	<b>0,009</b>
6 – 12 mjeseci	33 (60)	12 (28,6)	45 (46,4)	
> 12 mjeseci	11 (20)	15 (35,7)	26 (26,8)	

\* $\chi^2$  test; †Fisherov egzakti test.

**Tablica 16.** Razlike u cjepnom statusu protiv SARS-CoV-2 s obzirom na razinu serumskog kalprotektina u presjeku

	Broj (%) bolesnika			P*
	Nizak kalprotektin ≤ 1,4 µg/L (n = 56)	Visok kalprotektin > 1,4 µg/L (n = 42)	Ukupno (n = 98)	
Cjepni status prije COVID-19				
necijepljeni	22 (39,3)	18 (43,9)	40 (41,2)	0,35 <sup>†</sup>
mRNA x 1	2 (3,6)	4 (9,8)	6 (6,2)	
mRNA x 2	18 (32,1)	8 (19,5)	26 (26,8)	
vektorsko cjepivo x 2	2 (3,6)	0	2 (2,1)	
booster cjepivo	12 (21,4)	11 (26,8)	23 (23,7)	
Cjepni status poslije COVID-19				
necijepljeni	49 (87,5)	32 (78)	81 (83,5)	0,32 <sup>†</sup>
mRNA x 1	1 (1,8)	2 (4,9)	3 (3,1)	
mRNA x 2	4 (7,1)	3 (7,3)	7 (7,2)	
booster cjepivo	1 (1,8)	4 (9,8)	5 (5,2)	
4 x	1 (1,8)	0	1 (1)	

\* $\chi^2$  test; <sup>†</sup>Fisherov egzaktni test. Kratice: mRNA; glasnička ribonukleinska kiselina.

#### 4.4. Razlike u karakteristikama, terapijskim intervencijama i ishodima COVID-19 bolesti s obzirom na vrijeme preboljenja i razinu serumskog kalprotektina u presjeku

Teže kliničke slike virusne upale pluća bile su statistički značajno češće u prvim valovima COVID-19 pandemije ( $p=0,008$ ) (Tablica 17).

Zaduha je jedini simptom iz kliničkog spektra COVID-19 bolesti koji je bio statistički značajno češći u skupini bolesnika s višim vrijednostima serumskog kalprotektina u presjeku ( $p=0,005$ ) (Tablica 18).

Nije bilo statistički značajnih razlika u modifikacijama kronične imunosupresivne terapije (Tablica 19) niti ostalim terapijskim intervencijama (Tablica 20) u COVID-19 bolesti među skupinama ispitanika s obzirom na razinu serumskog kalprotektina u presjeku.

Nije bilo statistički značajne razlike u bubrežnim ishodima i učestalosti trombotičkih komplikacija COVID-19 bolesti s obzirom na razinu serumskog kalprotektina u presjeku. (Tablica 21).

**Tablica 17.** Razlike u kliničkoj prezentaciji COVID-19 bolesti s obzirom na vrijeme preboljenja COVID-19 bolesti

	Broj (%) bolesnika			Ukupno (n = 97)	P*
	< 6 mj. (n = 26)	6 – 12 mj. (n = 45)	>12 mj. (n = 26)		
<b>Upala pluća</b>					
nema	18 (72)	24 (54,5)	10 (38,5)	52 (54,7)	<b>0,008<sup>†</sup></b>
blaga infiltracija	5 (20)	9 (20,5)	2 (7,7)	16 (16,8)	
obostrani infiltrate	2 (8)	10 (22,7)	14 (53,8)	26 (27,4)	
teška obostrana upala pluća sa zahvaćanjem većine plućnog parenhima	0	1 (2,3)	0 (0)	1 (1,1)	
<b>Upala pluća</b>					
nema	18 (72)	24 (54,5)	10 (38,5)	52 (54,7)	<b>0,007<sup>†</sup></b>
blaga infiltracija	5 (20)	9 (20,5)	2 (7,7)	16 (16,8)	
obostrani infiltrati +					
teška obostrana upala pluća sa zahvaćanjem većine plućnog parenhima	2 (8)	11 (25)	14 (53,8)	27 (28,4)	

\* $\chi^2$  test; <sup>†</sup>Fisherov egzaktni test. Kratice: mj.; mjeseci.

**Tablica 18.** Razlike u akutnim simptomima COVID-19 bolesti s obzirom na razinu serumskog kalprotektina u presjeku

	Broj (%) bolesnika			<i>P</i> *
	Nizak kalprotektin ≤ 1,4 µg/L (n = 56)	Visok kalprotektin > 1,4 µg/L (n = 42)	Ukupno (n = 98)	
Kašalj	24 (45,3)	15 (38,5)	39 (42,4)	0,51
Zaduha	0	6 (15,4)	6 (6,5)	<b>0,005</b> <sup>†</sup>
Tax (°C)				
afebrilan	13 (25)	11 (28,2)	24 (26,4)	0,53
subfebrilan	13 (25)	13 (33,3)	26 (28,6)	
febrilan	26 (50)	15 (38,5)	41 (45,1)	
Algički sindrom	36 (69,2)	24 (61,5)	60 (65,9)	0,44
Anosmia	6 (11,5)	2 (5,1)	8 (8,8)	0,46 <sup>†</sup>
Umor	32 (61,5)	22 (56,4)	54 (59,3)	0,62
Proljev	9 (17,3)	9 (23,1)	18 (19,8)	0,49
Kognitivne smetnje	4 (12,1)	3 (13)	7 (12,5)	>0,99 <sup>†</sup>

\* $\chi^2$  test; <sup>†</sup>Fisherov egzaktni test. Kratice: Tax; aksilarna temperatura, °C; Celzijev stupanj



**Tablica 19.** Razlike u modifikacijama imunosupresivne terapije u COVID-19 bolesti s obzirom na razinu serumskog kalprotektina u presjeku

	Broj (%) bolesnika			P*
	Nizak kalprotektin ≤ 1,4 µg/L (n = 56)	Visok kalprotektin > 1,4 µg/L (n = 42)	Ukupno (n = 98)	
Kalcineurinski inhibitori				
ciklosporin	12 (21,4)	12 (30)	24 (25)	0,43
tacrolimus	34 (60,7)	24 (60)	58 (60,4)	
mTOR inhibitor	10 (17,9)	4 (10)	14 (14,6)	
Mikofenolat mofetil/mTOR inhibitor				
nepromijenjena doza	19 (34,5)	8 (20,5)	27 (28,7)	0,16 <sup>†</sup>
prepolovljena doza	12 (21,8)	6 (15,4)	18 (19,1)	
minimalna doza	16 (29,1)	12 (30,8)	28 (29,8)	
izostavljen	8 (14,5)	12 (30,8)	20 (21,3)	
nije propisan	0 (0)	1 (2,6)	1 (1,1)	
Kortikosteroidi				
Doza kortikosteroida				
nepromijenjena (5 mg)	20 (36,4)	5 (12,5)	25 (26,3)	0,06 <sup>†</sup>
10 mg	7 (13)	6 (15)	13 (14)	
15 mg	2 (4)	6 (15)	8 (8)	
20 mg	12 (22)	7 (18)	19 (20)	
> 20 < 32 mg	4 (7,3)	3 (7,5)	7 (7,4)	
> 32 < 125 mg	8 (14,5)	5 (12,5)	13 (13,7)	
>125 mg	2 (3,6)	4 (10)	6 (6,3)	
> 250 mg	0	2 (5)	2 (2,1)	
nepoznato	0	1 (3)	1 (1)	
nije propisan	0	1 (2,5)	1 (1,1)	
IVIg	2 (3,6)	4 (10,3)	6 (6,4)	0,23 <sup>†</sup>

\* $\chi^2$  test; <sup>†</sup>Fisherov egzaktni test. Kratice: mTOR; meta rapamicina kod sisavaca (engl. *Mammalian target of rapamycin*), mg; miligrami, IVIG; intravenski imunoglobulini.

**Tablica 20.** Razlike ostalih terapijskih intervencija u COVID-19 bolesti s obzirom na razinu serumskog kalprotektina u presjeku

	Broj (%) bolesnika			<i>P</i> *
	Nizak kalprotektin ≤ 1,4 µg/L (n = 56)	Visok kalprotektin > 1,4 µg/L (n = 42)	Ukupno (n = 98)	
Kasirivimab/imdevimab	3 (7)	2 (8)	5 (7,4)	>0,99 <sup>†</sup>
Remdesivir	20 (36,4)	15 (38,5)	35 (37,2)	>0,99 <sup>†</sup>
Azitromicin	28 (57,1)	23 (62,2)	51 (59,3)	0,64
Antibiotici				
ne	29 (59,2)	12 (32,4)	41 (47,7)	0,08 <sup>†</sup>
jedan	12 (24,5)	18 (48,6)	30 (34,9)	
dva	5 (10,2)	5 (13,5)	10 (11,6)	
tri	3 (6,1)	2 (5,4)	5 (5,8)	
ACEI/ARB	9 (16,7)	7 (17,5)	16 (17)	0,92
Diuretik	32 (58,2)	26 (65)	58 (61,1)	0,50
Heparin				
ne	38 (69,1)	20 (51,3)	58 (61,7)	0,11 <sup>†</sup>
profilaktička doza	13 (23,6)	12 (30,8)	25 (26,6)	
terapijska doza	3 (5,5)	4 (10,3)	7 (7,4)	
nepoznato	0	3 (7,7)	3 (3,2)	
alternativni atikoagulans	1 (1,8)	0	1 (1,1)	

\* $\chi^2$  test; <sup>†</sup>Fisherov egzaktni test. Kratice: ACEI; inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima, ARB; blokatori angiotenzinskih receptora.

**Tablica 21.** Razlike u bubrežnim ishodima i učestalosti trombotskih komplikacija COVID-19 bolesti s obzirom na razinu serumskog kalprotektina u presjeku

	Broj (%) bolesnika			P*
	Nizak kalprotektin ≤ 1,4 µg/L (n = 56)	Visok kalprotektin > 1,4 µg/L (n = 42)	Ukupno (n = 98)	
Ishod				
oporavak	51 (94,4)	33 (89,2)	84 (92,3)	0,51 <sup>†</sup>
pogoršanje funkcije grafta	3 (5,6)	3 (8,1)	6 (6,6)	
zatajenje grafta	0	1 (2,7)	1 (1,1)	
ASCVD/DVT/PE/FAP				
Ne	50 (90,9)	38 (97,4)	88 (93,6)	>0,99 <sup>†</sup>
ICV	1 (1,8)	1 (2,6)	2 (2,1)	
DVT	1 (1,8)	0	1 (1,1)	
PE	1 (1,8)	0	1 (1,1)	
FAP	1 (1,8)	0	1 (1,1)	
cijanoza prstiju šake	1 (1,8)	0	1 (1,1)	

\* $\chi^2$  test; <sup>†</sup>Fisherov egzaktni test. Kratice: ASD; aterosklerotska bolest (engl. *Atherosclerotic disease*), ICV; cerebrovaskularni inzult, DVT; duboka venska tromboza, PE; plućna embolija, FAP; parokozimalna fibrilacija atrijsa

#### 4.5. Razlike u ostalim laboratorijskim parametrima, krutosti krvnih žila i Charlsonovom indeksu komorbiditeta u presjeku s obzirom na razinu serumskog kalprotektina

Statistički značajno više vrijednosti leukocita ( $p = 0,02$ ) i neutrofila ( $p = 0,004$ ), CRP ( $p = 0,02$ ) i hsCRP ( $p = 0,005$ ), LDH ( $p = 0,009$ ), dušičnih parametara bubrežne funkcije, ureje ( $p = 0,003$ ) i kreatinina ( $p = 0,003$ ), te fosfora ( $p=0,04$ ) zabilježene su u presjeku u skupini bolesnika s višim serumskim kalprotektinom. Suprotno, broj limfocita ( $p = 0,005$ ), lipoprotein visoke gustoće

(engl. *High density lipoprotein, HDL*) ( $p = 0,01$ ), eGFR CKD-EPI ( $p = 0,007$ ) i klirens kreatinina ( $p = 0,04$ ) bili su statistički značajno niži u skupini bolesnika s višim vrijednostima serumskog kalprotektina (Tablica 22).

Nije bilo razlika u presječnim parametrima centralnog i perifernog krvnog tlaka, krutosti krvnih žila i Charlsonovog indeksa komorbiditeta s obzirom na razinu serumskog kalprotektina (Tablica 23).

**Tablica 22.** Statistički značajne razlike u ispitivanim laboratorijskim parametrima u presjeku s obzirom na razinu serumskog kalprotektina

	Medijan (interkvartilni raspon)			<i>P</i> *
	Nizak kalprotektin ≤ 1,4 µg/L (n = 56)	Visok kalprotektin > 1,4 µg/L (n = 42)	Ukupno (n = 98)	
Leukociti (x 10 <sup>9</sup> /L)	6,7 (5,73 - 7,5)	8 (5,78 - 10,5)	6,95 (5,78 - 8,73)	<b>0,02</b>
Neutrofili (%)	56,6 (49,7 - 65,9)	64,05 (57,05 - 69,68)	60,7 (53,75 - 67,25)	<b>0,004</b>
Limfociti (%)	30,2 (21,9 - 36)	24,6 (17,3 - 31,03)	27,9 (20,75 - 34,05)	<b>0,005</b>
Ureja (mmol/L)	7,55 (5,93 - 10,8)	10,6 (8,08 - 17,48)	9,1 (6,43 - 12,35)	<b>0,003</b>
Kreatinin (µmol/L)	118,5 (94,5 - 147)	144 (112,75 - 210,75)	123,5 (100 - 169)	<b>0,003</b>
eGFR CKD-EPI (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	51,6 (39,63 - 66,15)	41,75 (25,33 - 56,65)	44,3 (34,58 - 63,6)	<b>0,007</b>
LDH (U/L)	187,5 (170,75 - 213,75)	210 (185,5 - 250,5)	198 (174 - 229)	<b>0,009</b>
HDL (mmol/L)	1,55 (1,3 - 1,8)	1,3 (1 - 1,65)	1,5 (1,2 - 1,7)	<b>0,01</b>
Fosfor (mmol/L)	0,99 (0,82 - 1,15)	1,11 (0,91 - 1,32)	1,04 (0,87 - 1,21)	<b>0,04</b>
CRP (mg/L)	1,7 (1 - 4,85)	3,1 (1,7 - 8,5)	2,5 (1,2 - 5,95)	<b>0,02</b>
hsCRP (mg/L)	1,65 (0,73 - 4,53)	3,43 (1,58 - 8,9)	1,98 (0,93 - 5,79)	<b>0,005</b>
Klirens kreatinina (ml/min)	58,4 (50,6 - 78,35)	49,07 (25,22 - 60,41)	57,63 (45 - 72,73)	<b>0,04</b>

\*Mann Whitney U test. Kratice: eGFR CKD-EPI; procijenjena glomerularna filtracija jednadžbom epidemiološke suradnje (engl. *estimated glomerular filtration rate chronic kidney disease epidemiology collaboration equation*), LDH; laktat dehidrogenaza, HDL; lipoprotein velike gustoće (engl. *High-density lipoprotein*), CRP; C-reaktivni protein; hsCRP; visokoosjetljivi C-reaktivni protein (engl. *High-sensitivity C-reactive protein*).

**Tablica 23.** Razlike u presječnim vrijednostima perifernog i centralnog krvnog tlaka, krutosti krvnih žila te Charlsonovog indeksa komorbiditeta s obzirom na razinu serumskog kalprotektina

	Medijan (interkvartilni raspon)			P*
	Nizak kalprotektin ≤ 1,4 µg/L (n = 56)	Visok kalprotektin > 1,4 µg/L (n = 42)	Ukupno (n = 98)	
Periferni SBP (mmHg)	139 (129,5 - 149,25)	143 (131 - 155,5)	139 (130 - 151)	0,40
Periferni DBP (mmHg)	88,5 (81 - 96,5)	88 (79 - 101)	88 (81 - 99)	0,59
Periferni MAP (mmHg)	111,5 (104 - 120,5)	113 (105,5 - 125)	112 (104 - 123)	0,42
Periferni PP (mmHg)	51 (41 - 60)	52 (44 - 60)	51,5 (42,75 - 59,5)	0,67
Centralni SBP (mmHg)	141 (127,5 - 155)	144 (131 - 156)	141,5 (128,5 - 155,25)	0,62
Centralni DBP (mmHg)	90 (83,5 - 98)	90 (81 - 102)	90 (82,25 - 100)	0,64
Centralni PP (mmHg)	51 (42 - 66)	52 (39 - 62)	51 (39 - 62,75)	0,94
HR/min	72 (65 - 81)	79 (69 - 86)	74 (66 - 83)	0,05
Augmentacijski tlak (mmHg)	13 (7 - 19,5)	10 (5 - 17)	12 (7 - 18,75)	0,60
Augmentacijski indeks (%)	24 (15 - 32)	24 (18 - 31,5)	24 (17 - 32)	0,70
Koeficijent refleksije (%)	64 (57 - 72)	63 (51 - 68)	63 (56 - 70)	0,08
PWV (m/s)	9,6 (7,98 - 10,7)	8,8 (7,65 - 10,2)	9,3 (7,7 - 10,5)	0,30
CCI	5 (4 - 7)	5 (3 - 6)	5 (3 - 7)	0,44

\*Mann Whitney U test. Kratice: SBP; sistolički krvni tlak (engl. *Systolic blood pressure*), DBP; dijastolički krvni tlak (engl. *Diastolic blood pressure*), MAP; srednji arterijski tlak (engl. *Mean arterial pressure*), PP, tlak pulsa (engl. *Pulse pressure*), HR; srčana frekvencija (engl. *Heart rate*), PWV; brzina pulsnog vala (engl. *Pulse wave velocity*), CCI; Charlsonov indeks komorbiditeta (engl. *Charlson Comorbidity index*).

#### 4.6. Značajne razlike u laboratorijskim parametarima, krutosti krvnih žila i Charlsonovom indeksu komorbiditeta u presjeku s obzirom na vrijeme proteklo od COVID-19 bolesti

Analizom laboratorijskih parametara prikazanih Tablicom 22. uočena je statistički značajna bimodalna distribucija tek LDH ( $p=0,03$ ) i serumskog kalprotektina ( $p=0,005$ ) s višim vrijednostima u prvih 6 mjeseci i nakon 12 mjeseci od COVID-19 bolesti (Tablica 24).

Istovjetnu bimodalnu distribuciju prate više vrijednosti centralnog ( $p=0,008$ ) i perifernog tlaka pulsa ( $p=0,02$ ), PWV ( $p=0,04$ ) i Charlsonovog indeksa komorbiditeta ( $p=0,03$ ) (Tablica 25).

**Tablica 24.** Statistički značajne razlike u laboratorijskim parametrima s obzirom na vrijeme proteklo od COVID-19 bolesti

	Medijan (interkvartilni raspon)			Ukupno (n=97)	P*
	< 6 mj. (n=26)	6 – 12 mj. (n=45)	>12 mj. (n=26)		
LDH (U/L)	209,5 (188,5 - 236)	186,5 (170,7 - 203,2)	207,5 (171,25 - 254,5)	198 (174 - 229)	<b>0,03<sup>†</sup></b>
Kalprotektin ( $\mu\text{g/L}$ )	2,25 (1,45 - 4,53)	1,4 (0,95 - 2,13)	2,4 (1,55 - 4,58)	1,7 (1,1 - 3,45)	<b>0,005<sup>‡</sup></b>

\*Kruskal Wallis test (post hoc Conover). Kratice: mj.; mjeseci, LDH; laktat dehidrogenaza

<sup>†</sup>na razini  $P < 0,05$  značajno su više vrijednosti u skupini kojima je prošlo < 6 mj. u odnosu na bolesnike kojima je prošlo 6 – 12 mj.

<sup>‡</sup>na razini  $P < 0,05$  značajno su niže vrijednosti kalprotektina u skupini bolesnika kojima je prošlo 6 – 12 mj. u odnosu na obje ostale skupine (< 6 mj. ili > 12 mj.)

**Tablica 25.** Razlike u vrijednostima perifernog i centralnog krvnog tlaka, krutosti krvnih žila i Charlsonovog indeksa komorbiditeta s obzirom na vrijeme proteklo od COVID-19 bolesti

	Medijan (interkvartilni raspon)				P*
	< 6 mj. (n=26)	6 – 12 mj. (n=45)	>12 mj. (n=26)	Ukupno (n=97)	
Periferni SBP (mmHg)	144 (133 - 155,5)	136 (128 - 150)	139 (131,5 - 154,2)	139 (130 - 151)	0,23
Periferni DBP (mmHg)	88 (78,5 - 98)	91 (83 - 100)	88 (82 - 98,2)	88 (81 - 99)	0,64
Periferni MAP (mmHg)	114 (105,5 - 123,5)	112 (104 - 123)	111,5 (107,7 - 121,7)	112 (104 - 123)	0,89
Periferni PP (mmHg)	57 (50 - 66,7)	46 (37 - 54)	52 (42,75 - 62)	51,5 (42,75 - 59,5)	<b>0,008<sup>†</sup></b>
Centralni SBP (mmHg)	148,5 (135,75 - 161,7)	139,5 (123,7 - 152,2)	142 (128 - 151)	141,5 (128,5 - 155,25)	0,21
Centralni DBP (mmHg)	89,5 (80,75 - 99,2)	91 (84 - 101,25)	89 (84 - 102)	90 (82,25 - 100)	0,68
Centralni PP (mmHg)	61,5 (45,5 - 70,5)	48 (36 - 56,5)	51 (43 - 60)	51 (39 - 62,75)	<b>0,02<sup>†</sup></b>
HR/min	72 (61,5 - 82)	74 (67 - 83)	76 (69 - 86,25)	74 (66 - 83)	0,39
Augmentacijski tlak (mmHg)	16 (8 - 24)	10 (5 - 15)	13 (7 - 19)	12 (7 - 18,75)	<b>0,04<sup>†</sup></b>
Augmentacijski indeks (%)	25 (20,5 - 32)	23 (12 - 29)	30 (20,75 - 35)	24 (17 - 32)	0,20
Koeficijent refleksije (%)	67 (57 - 70)	62 (51 - 71)	63,5 (57,5 - 69)	63 (56 - 70)	0,42
PWV (m/s)	10,3 (8,45 - 11,15)	8,6 (6,9 - 10,1)	9,45 (8,08 - 10,2)	9,3 (7,7 - 10,5)	<b>0,04<sup>†</sup></b>
CCI	6 (5 - 7,25)	4 (3 - 6)	5 (3,75 - 7)	5 (3 - 7)	<b>0,03<sup>†</sup></b>

\*Kruskal Wallis test (post hoc Conover). Kratice: mj.; mjeseci, SBP; sistolički krvni tlak (engl. *Systolic blood pressure*), DBP; dijastolički krvni tlak (engl. *Diastolic blood pressure*), MAP; srednji arterijski tlak (engl. *Mean arterial pressure*), PP, tlak pulsa (engl. *Pulse pressure*), HR; srčana frekvencija (engl. *Heart rate*), PWV; brzina pulsog vala (engl. *Pulse wave velocity*), CCI; Charlsonov indeks komorbiditeta (engl. *Charlson Comorbidity index*).

<sup>†</sup>na razini P<0,05 značajno su više vrijednosti u skupini kojima je prošlo <6 mj. u odnosu na bolesnike kojima je prošlo od 6 – 12 mj.

#### 4.7. Povezanosti serumskog kalprotektina s ostalim ispitivanim laboratorijskim parametrima u presjeku (n=98)

**Tablica 26.** Povezanosti serumskog kalprotektina s ostalim ispitivanim laboratorijskim parametrima u presjeku (n=98)

	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P vrijednost)
	Kalprotektin ( $\mu\text{g/L}$ )
Proteinurija bazalna (mg/dU)	0,181 (0,17)
Albuminurija bazalna (mg/dU)	0,245 (0,07)
Leukociti ( $\times 10^9$ )	<b>0,279 (0,01)</b>
Neutrofili (%)	<b>0,384 (&lt;0,001)</b>
Limfociti (%)	<b>-0,373 (&lt;0,001)</b>
Glukoza (mmol/L)	<b>0,222 (0,03)</b>
Ureja (mmol/L)	<b>0,378 (&lt;0,001)</b>
Kreatinin ( $\mu\text{mol/L}$ )	<b>0,321 (&lt;0,001)</b>
eGFR CKD-EPI (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	<b>-0,295 (&lt;0,001)</b>
Laktat dehidrogenaza (U/L)	<b>0,395 (&lt;0,001)</b>
HDL (mmol/L)	<b>-0,344 (&lt;0,001)</b>
Trigliceridi (mmol/L)	0,178 (0,08)
CRP (mg/L)	<b>0,330 (&lt;0,001)</b>
hsCRP (mg/L)	<b>0,414 (&lt;0,001)</b>
Proteinurija (mg/dU)	<b>0,434 (0,01)</b>
Klirens kreatinina (mL/min)	<b>-0,496 (&lt;0,001)</b>

Kratice: eGFR CKD-EPI; procijenjena glomerularna filtracija jednadžbom epidemiološke suradnje (engl. *estimated glomerular filtration rate chronic kidney disease epidemiology collaboration equation*), HDL; lipoprotein velike gustoće (engl. *High-density lipoprotein*), CRP; C-reaktivni protein, hsCRP; visokoosjetljivi C-reaktivni protein (engl. *High-sensitivity C-reactive protein*).



#### **4.8. Predviđanje viših vrijednosti serumskog kalprotektina bivarijatnom i multivarijatnom logističkom regresijom**

Rezultati pokazuju kako su najteži klinički fenotipovi COVID-19 bolesti, respiratorna insuficijencija ( $p=0.03$ ) i akutno bubrežno zatajenje ( $0,03$ ), zatim vremenski okviri prvih 6 mjeseci i nakon 12 mjeseci od COVID-19 bolesti ( $p=0,01$ ), kronična antihipertenzivna terapija blokatorima kalcijevih kanala ( $p=0,03$ ), moksonidinom ( $p=0,007$ ) i urapidilom ( $p=0,03$ ), te laboratorijski parametri u rekonvalescenata poput viših vrijednosti leukocita ( $p=0,009$ ), neutrofila ( $p=0,003$ ), omjera neutrofila i limfocita ( $p=0,02$ ), dušičnih parametara bubrežne funkcije, ureje ( $p=0,009$ ) i kreatinina ( $p=0,02$ ), te LDH ( $p=0,009$ ) ali i nižih vrijednosti limfocita ( $p=0,005$ ), HDL ( $p=0,02$ ), eGFR CKD-EPI ( $p=0,006$ ) i klirensa kreatinina ( $p=0,04$ ) prediktivni za više vrijednosti serumskog kalprotektina (Tablica 27).

**Tablica 27.** Predviđanje vjerojatnosti viših vrijednosti serumskog kalprotektina (>1,4 µg/L) bivarijatom logističkom regresijom.

Bivarijatna logistička regresija	β	P	OR (95% CI)
Respiratorna insuficijencija	2,39	<b>0,03</b>	11 (1,30 – 93,3)
Akutno bubrežno zatajenje	1,09	<b>0,03</b>	3 (1,10 – 8,17)
Vrijeme od COVID < 6 mjeseci			
6 – 12 mjeseci	-1,32	<b>0,01</b>	0,27 (0,096 – 0,74)
> 12 mjeseci	-	>0,99	-
Blokator kalcijevih kanala	1,09	<b>0,03</b>	3 (1,13 – 7,96)
Moksonidin	1,16	<b>0,007</b>	3,2 (1,38 – 7,4)
Urapidil	1,06	<b>0,03</b>	2,9 (1,12 – 7,52)
Leukociti (×10 <sup>9</sup> /L)	0,26	<b>0,009</b>	1,29 (1,07 – 1,59)
Neutrofili (%)	0,07	<b>0,003</b>	1,07 (1,02 – 1,12)
Limfociti (%)	-0,07	<b>0,005</b>	0,93 (0,88 – 0,98)
Ureja (mmol/L)	0,10	<b>0,009</b>	1,11 (1,03 – 1,20)
Kreatinin (µmol/L)	0,007	<b>0,02</b>	1,01 (1,001 – 1,01)
eGFR CKD-EPI (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	-0,03	<b>0,006</b>	0,97 (0,95 – 0,99)
Laktat dehidrogenaza (U/L)	0,01	<b>0,009</b>	1,01 (1,003 – 1,02)
HDL (mmol/L)	-1,22	<b>0,02</b>	0,29 (0,10 – 0,83)
Klirens kreatinina (mL/min)	-0,03	<b>0,04</b>	0,96 (0,94 – 0,99)
Omjer neutrofili/ limfociti	0,41	<b>0,02</b>	1,50 (1,07 – 2,09)

Kratice: Ž; žene, mTOR; meta rapamicina kod sisavaca (engl. *Mammalian target of rapamycin*), eGFR CKD-EPI; procijenjena glomerularna filtracija jednadžbom epidemiološke suradnje (engl. *estimated glomerular filtration rate chronic kidney disease epidemiology collaboration equation*), HDL; lipoprotein velike gustoće (engl. *High-density lipoprotein*), CRP; C-reaktivni protein; hsCRP; visokoosjetljivi C-reaktivni protein (engl. *High-sensitivity C-reactive protein*).

Ispitanici s višim brojem leukocita imaju 1.62 x veću vjerojatnost za više vrijednosti serumskog kalprotektina. Nasuprot, niža eGFR povećava vjerojatnost za više vrijednosti serumskog kalprotektina. Model je u cijelosti značajan, objašnjava do 35% (prema Negelkerke R<sup>2</sup>) varijance viših vrijednosti serumskog kalprotektina i točan je u 74% slučajeva (Tablica 28).

**Tablica 28.** Predviđanje vjerojatnosti viših vrijednosti kalprotektina (>1,4 ) multivarijatnom logističkom regresijom – *Stepwise metoda*.

Multivarijatna logistička regresija	$\beta$	P	OR (95% CI)
Leukociti ( $\times 10^9/L$ )	0,48	<b>0,03</b>	1,62 (1,03 – 2,6)
eGFR CKD-EPI (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	-0,05	<b>0,04</b>	0,95 (0,90 – 0,98)
Konstanta	-1,01	<b>0,04</b>	

Kratice:  $\beta$  – regresijski koeficijent. Kratice: eGFR CKD-EPI; procijenjena glomerularna filtracija jednadžbom epidemiološke suradnje (engl. *estimated glomerular filtration rate chronic kidney disease epidemiology collaboration equation*).

#### **4.9. Predviđanje viših vrijednosti serumskog kalprotektina bivarijatnom logističkom regresijom prema vremenu proteklom od COVID-19 bolesti.**

Bolesnici koji su imali obostrane plućne infiltrate u odnosu na one koji nisu imali upalu pluća imaju 6 (OR = 6) puta veću šansu za više vrijednosti serumskog kalprotektina 6 - 12 mjeseci nakon COVID-19 bolesti (Tablica 29).

**Tablica 29.** Predviđanje viših vrijednosti serumskog kalprotektina 6 -12 mjeseci nakon COVID-19 bolesti bivarijatnom logističkom regresijom

<b>Bivarijatna logistička regresija</b>	$\beta$	P	OR (95% CI)
Dob (godine)	0	0,99	1,00 (0,95 – 1,05)
Upala pluća (ne)			
blaga infiltracija	-0,47	0,69	0,63 (0,06 – 6,48)
obostrani infiltrati + teška obostrana upala	1,79	<b>0,02</b>	6,0 (1,21 – 29,7)
Tax (afebrilan)			
subfebrilan (°C)	0,69	0,44	2,0 (0,35 – 11,5)
febrilan (°C)	-0,82	0,34	0,44 (0,08 – 2,38)
Periferni PP (mmHg)	0,02	0,60	1,01 (0,97 – 1,06)
Centralni PP (mmHg)	-0,001	0,98	0,99 (0,96 – 1,04)
Augmentacijski tlak (mmHg)	0,02	0,55	1,02 (0,94 – 1,10)
PWV (m/s)	0,04	0,79	1,05 (0,74 – 1,49)
Charlsonov indeks komorbiditeta	-0,30	0,12	0,74 (0,50 – 1,08)
Laktat dehidrogenaza (U/L)	0,02	0,06	1,02 (0,99 – 1,03)

Kratice:  $\beta$ ; regresijski koeficijent, OR; omjer izgleda (engl. *Odds ratio*), CI; interval pouzdanosti (engl. *Confidence interval*), Tax; aksilarna temperatura, °C; Celzijev stupanj, PP; tlak pulsa (engl. *Pulse pressure*), mmHg; milimetri žive, PWV; brzina pulsog vala (engl. *Pulse wave velocity*), m/s; metri u sekundi.

Značajnim prediktorom viših vrijednosti serumskog kalprotektina > 12 mjeseci nakon COVID-19 bolesti pokazao se obrnuto proporcionalan odnos s PWV-om ( $p=0,02$ ) i (Tablica 30).

**Tablica 30.** Predviđanje viših vrijednosti serumskog kalprotektina > 12 mjeseci nakon COVID-19 bolesti bivarijatom logističkom regresijom

<b>Bivarijatna logistička regresija</b>	$\beta$	$P$	OR (95% CI)
Dob (godine)	-0,06	0,27	0,94 (0,86 – 1,04)
Upala pluća (ne)			
blaga infiltracija	-20,1	0,99	-
obostrani infiltrati + teška obostrana upala	-0,55	0,52	0,57 (0,10 – 3,18)
Tax (afebrilan)			
subfebrilan (°C)	0	>0,99	0,99 (0,08 – 12,6)
febrilan (°C)	0,51	0,65	1,67 (0,18 – 15,1)
Remdesivir	-1,09	0,24	0,33 (0,05 – 2,11)
Diuretik	-0,31	0,69	0,72 (0,15 – 3,47)
Periferni PP (mmHg)	-0,01	0,63	0,98 (0,93 – 1,04)
Centralni PP (mmHg)	-0,01	0,61	0,98 (0,94 – 1,04)
Augmentacijski tlak (mmHg)	-0,01	0,88	0,99 (0,90 – 1,09)
PWV (m/s)	-0,93	<b>0,02</b>	0,32 (0,17 – 0,90)
Charlsonov indeks komorbiditeta	0,02	0,93	1,02 (0,66 – 1,58)
Laktat dehidrogenaza (U/L)	0,03	0,52	1,003 (0,99 – 1,01)

Kratice: Kratice:  $\beta$ ; regresijski koeficijent, OR; omjer izgleda (engl. *Odds ratio*), CI; interval pouzdanosti (engl. *Confidence interval*), Tax; aksilarna temperatura, °C; Celzijev stupanj, PP; tlak pulsa (engl. *Pulse pressure*), PWV; brzina pulsog vala (engl. *Pulse wave velocity*), m/s; metri u sekundi

PWV, mjera krutosti krvnih žila, nije se pokazala statistički značajno povezana s nijednim antihipertenzivom, antidijabetikom, hipolipemikom ili urikozurikom u kroničnoj terapiji.

Međutim, rezultati ukazuju na statistički značajnu negativnu povezanost PWV-a i liječenja valganciklovirom. (Tablica 31).

Također, statistički značajno viša vrijednost PWV zabilježena je u skupini bolesnika koji uzimaju diuretike u usporedbi sa onima koji ih ne uzimaju (Tablica 32).

**Tablica 31.** Povezanost brzine pulsnog vala i kronične terapije

	<b>Pearsonov koeficijent korelacije R (P vrijednost) PWV</b>
ACEI/ARB	0,047 (0,65)
Beta blokator	0,002 (0,99)
Blokator kalcijjskih kanala	0,091 (0,38)
Diuretik	0,108 (0,30)
Moksonidin	0,047 (0,65)
Urapidil	-0,018 (0,86)
Minoksidil	-0,021 (0,84)
Antidijabetici	0,124 (0,23)
Statini	0,187 (0,07)
Inhibitor ksantin oksidaze	0,187 (0,07)
Valganciklovir	<b>-0,204 (0,04)</b>

Kratice: PWV; brzina pulsnog vala (engl. *Pulse wave velocity*), ACEI; inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima, ARB; blokator angiotenzinskih receptora

**Tablica 32.** Razlike u brzini pulsog vala prema kroničnoj peroralnoj terapiji

	Medijan (interkvartilni raspon ) PWV s obzirom na terapiju		P*
	Ne uzima	Uzima	
ACEI/ARB	6,45 (7,6 – 10,55)	8,80 (7,9 – 10,2)	0,92
Beta blokator	9,05 (7,95 – 10,55)	9,40 (7,7 – 10,48)	0,96
Blokator kalcijjskih kanala	8,60 (7,23 – 10,43)	9,60 (8,0 – 10,45)	0,29
Diuretik	8,70 (7,20 – 10,05)	9,75 (8,05 – 10,70)	<b>0,03</b>
Moksonidin	9,30 (7,6 – 10,42)	9,50 (7,90 – 10,5)	0,71
Urapidil	9,3 (7,6 – 10,65)	9,60 (8,1 – 10,08)	0,76
Minoksidil	9,3 (7,8 – 10,5)	10 (-)	0,71
Antidijabetici	8,85 (7,6 – 10,25)	9,80 (8,28 – 11,34)	0,11
Statini	8,3 (6,85 – 10,6)	9,60 (8,05 – 10,43)	0,21
Inhibitor ksantin oksidaze	8,95 (7,30 – 10,2)	9,55 (7,9 – 10,55)	0,21
Valganciklovir	9,6 (8,1 – 10,65)	8,0 (7,05 – 9,65)	<b>0,04</b>

\*Mann Whitney U test. Kratice: PWV; brzina pulsog vala (engl. *Pulse wave velocity*), ACEI; inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima, ARB; blokator angiotenzinskih receptora

#### **4.10. Karakteristike bazalne bubrežne funkcije prije COVID-19 bolesti i promjene bubrežne funkcije nakon COVID-19 bolesti ispitanika s obzirom na razinu serumskog kalprotektina u presjeku**

Zabilježene su statistički značajno više vrijednosti proteinurije ( $p=0,009$ ) i albuminurije ( $p=0,01$ ) prije preboljenja COVID-19 bolesti u skupini ispitanika s višim vrijednostima serumskog kalprotektina u presjeku (Tablica 33).

Rezultati ukazuju na statistički značajnu povezanost promjene ( $\Delta$ ) albuminurije ( $p=0,04$ ) nakon preboljenja COVID-19 bolesti i serumskog kalprotektina (Tablica 34).

Nisu uočene razlike u upalnim karakteristikama sedimenta urina ili nalazima mikrobioloških kultura urina između skupina ispitanika s višom i nižom razinom serumskog kalprotektina. (Tablica 35).

**Tablica 33.** Razlike u bazalnoj bubrežnoj funkciji (prije COVID 19 bolesti) s obzirom na razinu serumskog kalprotektina u presjeku

	Medijan (interkvartilni raspon)			P*
	Nizak kalprotektin $\leq 1,4 \mu\text{g/L}$ (n = 56)	Visok Kalprotektin $> 1,4 \mu\text{g/L}$ (n = 42)	Ukupno (n = 98)	
Proteinurija bazalna (mg/dU)	165,5 (78 - 347,25)	248 (154,5 - 557)	218 (92 - 376)	<b>0,009</b>
Albuminurija bazalna (mg/dU)	21 (8 - 138)	61 (19,5 - 384,5)	34,5 (11,25 - 163,75)	<b>0,01</b>
eGFR CKD-EPI bazalna (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	54,33 (44,1 - 72,79)	46,17 (28,9 - 60)	50,9 (38,63 - 64)	0,25

\*Mann Whitney U test. Kratice: eGFR CKD-EPI; procijenjena glomerularna filtracija jednadžbom epidemiološke suradnje (engl. *estimated glomerular filtration rate chronic kidney disease epidemiology collaboration equation*).

**Tablica 34.** Povezanost  $\Delta$  proteinurije i  $\Delta$  albuminurije nakon COVID-19 bolesti sa serumskim kalprotektinom

	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P vrijednost)
	Kalprotektin ( $\mu\text{g/L}$ )
$\Delta$ proteinurije (mg/dU)	0,189 (0,37)
$\Delta$ albuminurije (mg/dU)	<b>0,398 (0,04)</b>

Kratice:  $\Delta$ ; delta



**Tablica 35.** Razlike u upalnim karakteristikama sedimenta urina s obzirom na razinu serumskog kalprotektina

	Broj (%) bolesnika			<i>P</i> *
	Nizak kalprotektin	Visok kalprotektin	Ukupno (n = 98)	
	≤ 1,4 µg/L (n = 56)	> 1,4 µg/L (n = 42)		
Nativni urin – LE				
neg	45 (80,4)	35 (85,4)	80 (82,5)	0,78 <sup>†</sup>
+/-	5 (8,9)	1 (2,4)	6 (6,2)	
+	2 (3,6)	2 (4,9)	4 (4,1)	
++	3 (5,4)	2 (4,9)	5 (5,2)	
+++	1 (1,8)	1 (2,4)	2 (2,1)	
Urinokultura				
sterilna	40 (71,4)	27 (65,9)	67 (69,1)	0,56
nesterilna	16 (28,6)	14 (34,1)	30 (30,9)	

\* $\chi^2$  test; <sup>†</sup>Fisherov egzaktini test. Kratice: LE; leukocitna esteraza

## **5. RASPRAVA**

Prema našim spoznajama, ovo je prvo istraživanje uopće, a ne samo na populaciji bolesnika s transplantiranim bubregom, koje je ispitalo povezanost serumskog kalprotektina i sindroma dugog COVID-a.

Glavni cilj istraživanja bilo je ispitati povezanost serumskog kalprotektina, surogatnog markera tinjajuće aktivacije neutrofila niskog inteziteta, sa sindromom dugog COVID-a.

Infekcija SARS-CoV-2 rezultira aktivacijom prirođenog i stečenog imunološkog odgovora koji kada je neuravnotežen uzrokuje lokalnu i sistemsku ozljedu tkiva (349). Ozljeda tkiva potiče autokrinu proizvodnju kalprotektina koja podržava hiperinfamatornu petlju što onemogućava njegovo zaštitno djelovanje i rezultira formiranjem NETs s arterijskim i venskim trombozama (349).

Aktivacija neutrofila je ključna u imunopatologiji COVID-19 bolesti (362). Vodeća hipoteza našeg istraživanja bila je da se tinjajuća aktivacija neutrofila niskog inteziteta nastavlja i nakon akutne bolesti te da se nalazi u osnovi patofiziologije sindroma dugog COVID-a.

U našoj kohorti nije bilo razlika u simptomima dugog COVID-a procijenjenih standardiziranim europskim upitnicima kvalitete života i skalom zaduhe validiranom na bolesnicima s KOPB-om, s obzirom na razinu serumskog kalprotektina. Analizirajući vremensku crtu serumskog kalprotektina uočena je bimodalna distribucija s dva vrška u prvih 6 mjeseci i nakon 12 mjeseci od COVID-19 bolesti.

Zanimljivo je da su iste obrasce slijedili parametri krutosti krvnih žila. Iako nisu uočene razlike u navedenim parametrima prema razini serumskog kalprotektina, pratila se jednaka bimodalna distribucija centralnog i perifernog tlaka pulsa i augmentacijskog tlaka s vršnim vrijednostima u prvih 6 mjeseci i nakon 12 mjeseci od akutne SARS-CoV-2 infekcije. Ipak, u regresijskim modelima niže vrijednosti PWV bile su prediktivne za više vrijednosti serumskog kalprotektina nakon 12 mjeseci od COVID-19 bolesti. Sličan, iako statistički neznačajan, obrazac slijedila je i dob, stoga je moguće da se radilo o mlađim bolesnicima snažnijeg imunološkog odgovora.

Nadalje, nismo utvrdili povezanost PWV, mjere krutosti krvnih žila, s nijednim antihipertenzivom, antidijabetikom, hipolipemikom ili urikozurikom u kroničnoj terapiji. Logično, PWV je bila veća u bolesnika ovisnim o diureticima. Iako nema čvrstih dokaza o superiornom učinku pojedinih klasa antihipertenziva na smanjenje krutosti krvnih žila, prednost diuretika u

populaciji bolesnika s KBB objašnjava se volumnim opterećenjem i nereguliranom arterijskom hipertenzijom (366–368).

Smanjena ekspresija ACE2 receptora nakon infekcije sa SARS-CoV-2 dovodi do neravnoteže RAS-a koja rezultira aktivacijom proinflammatoryh mehanizama i hiperaktivnošću simpatikusa (339). Aktivacija RAS-a sudjeluje u patofiziologiji autonomne disfunkcije povećavajući rizik kardiovaskularnih i metaboličkih bolesti (339). Proces vazokonstrukcije, hipertenzije, upale, oksidativnog stresa, hipertrofije srca i fibroze tkiva prate ubikvitarnu raspodjelu ACE2 receptora koja se nalazi u osnovi pleotropizma virusa (329).

Varijacije krutosti krvnih žila mogu biti pasivne i aktivne (369). Pasivne varijacije krutosti krvnih žila rezultat su omjera elastina i kolagena te varijabilnosti srčane frekvencije dok su aktivne varijacije posredovane dušičnim oksidom, endotelinom i tonusom glatkih mišića (369).

Sistemska hiperinflammatoryna odgovor smanjuje biodostupnost dušičnog oksida (369). Oksidativni stres podržava endotelnu disfunkciju i kroničnu subintimalnu upalu koje rezultiraju akceleriranom fragmentacijom i zamjenom vlakana parijetalnog elastina rigidnim fibroznim tkivom (369). Posljedično maligno remodeliranje srčanog mišića i krvožilja može precipitirati srčano zatajenje s očuvanom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke (337).

Pretpostavlja se da porast krutosti krvnih žila i vaskularno starenje mogu biti dugoročna posljedica u većine bolesnika neovisno o težini COVID-19 bolesti (369). Međutim, prema izvješćima iz literature opisane promjene endotelne disfunkcije, kronične koagulopatije i povišene krutosti krvnih žila uglavnom su reverzibilne tijekom 6 do 12 mjeseci iako ostaju promijenjene prema zdravim kontrolama (337,338).

Krutost krvnih žila prirodno se mijenja starenjem (369). Ubrzavaju je respiratorne, metaboličke i kardiovaskularne pridružene bolesti (369). Naša kohorta ispitanika sastavljena je većinski od starije populacije prosječne dobi 62 godine visokog kardiovaskularnog rizika s obzirom na završni stadij KBB i transplantirani bubreg. Međutim, usporedbom parametara krutosti krvnih žila prije i nakon preboljenja blage COVID-19 na populaciji zdravih mlađih ispitanika prosječne dobi  $36 \pm 12.6$  godina bolesti demaskiralo se klinički značajno progresivno vaskularno starenje mjereno PWV-om, augmetacijskim indeksom, centralnim i perifernim dijastoličkim te srednjim arterijskim tlakom tri mjeseca nakon akutne infekcije (370).

Analizirajući prediktore serumskog kalprotektina u kohorti ispitanika s transplantiranim bubregom uočili smo pozitivnu povezanost s leukocitima i neutrofilima, upalnim i metaboličkim

parametrima poput CRP-a i glikemije te negativnu povezanost s limfocitima, HDL-om i bubrežnom funkcijom. Navedeno podržava činjenicu prema kojoj je kalprotektin neovisni prediktor aterosklerotske kardiovaskularne bolesti koji predstavlja vezu upale i ateroskleroze interakcijom s RAGE (354,355,358).

Osobito je zanimljiv pozitivan odnos serumskog kalprotektina s porastom albuminurije nakon preboljenja COVID-19 bolesti. Također, više vrijednosti bazalne proteinurije i albuminurije koje se odnose na vrijeme prije preboljenja COVID-19 bolesti zabilježene su u skupini ispitanika s višim vrijednostima serumskog kalprotektina. Ipak, nije bilo značajnih razlika u osnovnoj bubrežnoj i pridruženim bolestima s obzirom na razinu serumskog kalprotektina.

Do sada su svega tri istraživanja na malim uzorcima ispitivala serumski kalprotektin u ulozi surogatnog markera odbacivanja bubrega. Pilot studija koja je ispitivala povezanost subkličkog odbacivanja presatka i leukocitne transendotelne migracije pokazala je kako kalprotektin kao surogatni marker prethodi konvencionalnim kliničkim metodama, porastu serumskog kreatinina ili smanjenju dnevne diureze, za prosječno 5 dana (346). Zaključeno je da visoka prediktivna vrijednost serumskog kalprotektina za subkličko odbacivanje presatka potječe od minimalnog utjecaja drugih varijabli tijekom DGF u prva četiri tjedna nakon TB (346). Našim istraživanjem također nije utvrđena povezanost serumskog kalprotektina s upalnim karakteristikama urina, potencijalnim zbunjujućim čimbenikom, budući da su već dizajnom istraživanja isključeni bolesnici sa simptomatskom infekcijom.

Međutim, značajna povezanost serumskog kalprotektina s kroničnom antihipertenzivnom terapijom blokatorima kalcijevih kanala ali i metabolički neutralnim moksonidinom i urapidilom, osim što sugerira veću prevalenciju rezistentne hipertenzije u bolesnika s višim vrijednostima serumskog kalprotektina može biti znak subkličkog odbacivanja presatka prije nego sastavnica sindroma dugog COVID-a. Drugi vršak serumskog kalprotektina zabilježen nakon 12 mjeseci od COVID-19 bolesti podržava navedenu hipotezu osobito u kontekstu prethodnih modifikacija imunosupresivne terapije i imunomodulatornosti virusa. Ali u našoj kohorti nijedna terapijska intervencija pa tako niti modifikacija imunosupresivne terapije u akutnoj bolesti nisu bile povezane sa serumskim kalprotektinom u longitudinalnom presjeku.

Iako nismo našli značajnu povezanosti težine virusne pneumonije sa serumskim kalprotektinom nakon oporavka subanalizama je otkriveno da oni s bilateralnim plućnim infiltratima imaju šest puta veću vjerojatnost za više vrijednosti serumskog kalprotektina između

6 i 12 mjeseci nakon akutne bolesti. Međutim, jasna pozitivna povezanost utvrđena je za najteže kliničke fenotipe akutne bolesti, respiratornu insuficijenciju i akutnu ozljedu bubrega. Iznenađujuće, trombotske komplikacije SARS-CoV-2 infekcije nisu korelirale sa serumskim kalprotektinom nakon oporavka premda je dobro poznata patofiziološka osnova pozitivnih sprega upale i tromboze na sučelju NETs u akutnoj bolesti (290). I sami smo ranijim istraživanjem uočili prediktivnu vrijednost D dimera za kliničke komplikacije COVID-19 bolesti, rehospitalizacije i sindrom dugog COVID-a (371).

Liberalniji pristup doziranju kortikosteroida u akutnoj bolesti na počecima pandemije kada su predominantni bili patogeniji sojevi virusa rezultirao je češćom pojavom novonastale šećerne bolesti ili disregulacije glikemije. Osim jatrogenih predloženi su alternativni mehanizmi kao što su deficiti lučenja inzulina zbog direktne virusne ozljede  $\beta$  stanica gušterače putem izražaja ACE2 receptora ili neizravnih učinaka upalnog miljea koji inducira hormone stresa s inzulinskom rezistencijom i molekularnu mimikriju. NODAT je opisana u sindromu dugog COVID-a u 14% hospitaliziranih zbog COVID-19 bolesti na uzorku od preko 3500 ispitanika (329).

Ne postoji konsenzus o optimalnom dijagnostičkom algoritmu sindroma dugog COVID-a. Opći i usmjereni standardizirani upitnici te kvalitativni i kvantitativni testovi odabiru se prema individualnoj kliničkoj procjeni. Različite metodologije otežavaju usporedivost rezultata.

Podaci u literaturi o sindromu dugog COVID-a na populaciji bolesnika s transplantiranim bubregom su oskudni. U našoj kohorti, 44,3% ispitanika imalo je neki oblik problema s pokretljivošću, 6,2% sa samostalnom brigom o sebi, 36,1% s uobičajenim dnevnim aktivnostima, 52,6% s bolovima u ekstremitetima i 26,8% s anksioznošću i depresivnim raspoloženjem. Rezultati su slični ranijim iz najvećih kohorti bolesnika s transplantiranim bubregom u Brazilu (322,324,325).

Razvojem novih sojeva virusa i cjepiva kliničke slike akutne bolesti i sindroma dugog COVID-a su blaže s manjim utjecajem na radnu sposobnost i socijalno funkcioniranje rekonvalescenata (325). Paralelno se smanjivala i prosječna prevalencija sindroma dugog COVID-a koja se za Omicron varijantu virusa kreće najviše do 25% (372,373).

Omicron varijanta virusa nakon vezanja za ACE2 receptor domaćina koristi furin za cijepanje proteina šiljka, zbog mutacijom razvijene rezistencije na TMPRSS2 serinsku proteazu, čime se djelomično objašnjavaju pomak predominantnog mjesta infekcije prema gornjim dišnim putevima i blaže kliničke slike (260).

S obzirom na vodeće hipoteze patofiziologije sindroma dugog COVID-a smatra se da preventivni i kurativni učinak cjepiva proizlazi iz čišćenja rezidualnih virusnih čestica čime se otklanja uzrok kronične upale ili cjepivom inducirani citokini reprogramiraju autoreaktivne i patogene limfocite zatvarajući začarani krug (291).

U našoj kohorti 41,2% ispitanika je bilo naivno za SARS-CoV-2. Njih 58,8% cijepljeno je prije i 16,5% nakon infekcije sa SARS-CoV-2 predominantno mRNA cjepivima. Nismo utvrdili povezanost cjepnog statusa protiv SARS-CoV-2 i serumskog kalprotektina.

Veća učestalost sindroma dugog COVID-a u bolesnika s transplantiranim bubregom može se barem djelomično objasniti slabijim odgovorom humoralnog i celularnog imuniteta nakon cijepljenja protiv SARS-CoV koji se provodi prema istom kalendaru kao i u općoj populaciji (374,375).

Najkonzistentniji rizični čimbenici sindroma dugog COVID-a su ženski spol i višestruke pridružene bolesti (320,321,376). Prirodno se nameće sumnja da bi multimorbiditetni bolesnici na ljestvicama osobnog doživljaja vlastitog zdravlja imali slične ishode neovisno o COVID-19 bolesti.

U našoj kohorti nije bilo razlika u simptomima dugog COVID-a s obzirom na vrijeme proteklo od COVID-19 bolesti, analizirano u rasponu duljem od godinu dana, što podržava navedeno razmišljanje. Uočen je tek trend češćih bolova i nelagode u ekstremitetima, implicirajući perifernu neuropatiju, u prvih 6 mjeseci nakon COVID-19 bolesti koji nije bio statistički značajan. Periferna neuropatija je inače karakteristika bolesnika s uznapredovalom KBB, ali i šećernom bolesti koja je najčešći uzrok uznapredovale KBB što predstavlja zbujujući čimbenik za opće zaključke (377). S druge strane, neurotropizam virusa i znakovi neuromišićnog zahvaćanja opisani su u asimptomatskih COVID-19 rekonvalescenata (332).

Ipak, istraživanja na populacijama zdravih ispitanika potvrđuju postojanje sindroma dugog COVID-a koji se razvija neovisno o težini COVID-19 bolesti. Sportaši i vojnici koji nemaju pridruženih bolesti i najčešće razvijaju blage kliničke slike COVID-19 bolesti svejedno imaju sličnu prevalenciju sindroma dugog COVID-a kao opća populacija (318).

Na istom tragu je istraživanje na populaciji 2596 bolesnika s uznapredovalom kroničnom bubrežnom bolesti stadija 4 i 5 te liječenih dijalizom i TB, koji su svi bili cijepljeni protiv SARS-CoV-2, kojim se pokazalo da je simptome dugog COVID-a razvilo 24% ispitanika koji su

preboljeli SARS-CoV-2 infekciju, u 83% slučajeva uzrokovanu Omicron varijantom virusa, prema 17% ispitanika koji nisu preboljeli SARS-CoV-2 infekciju (378).

U našem istraživanju među značajnim prediktorima sindroma dugog COVID-a, u gotovo svim kategorijama kvalitete života i kategoriji funkcionalnog respiracijskog kapaciteta, naj snažnija je obrnuto proporcionalna povezanost s bubrežnom funkcijom. Slijede pozitivne povezanosti s dobi, vremenom proteklim od TB, bazalnom proteinurijom i albuminurijom, višestrukim pridruženim bolestima, srčanim popuštanjem, KOPB-om, RAS blokadom, heparinskom profilaksom u akutnoj infekciji te upalnim, prokoagulantnim i laboratorijskim parametrima ozljede tkiva koji perzistiraju povišeni i nakon oporavka poput D dimera, eozinofila, omjera D dimera i neutrofila, omjera neutrofila i limfocita i omjera LDH i leukocita te krutosti krvnih žila izražene PWV-om. Logično, mikrocitna anemija precipitala je simptome dugog COVID-a.

Odnos SARS-CoV-2 i kardiovaskularno-renalnog kontinuuma je dvosmjernan i međusobno se amplificira (379,380). Između ostalog, ekspresija ACE2 RNA je gotovo 100 puta veća u bubrežima nego u plućima (379). Istraživanjem na 2212 bolesnika sa sindromom dugog COVID-a, među kojima je polovica ispitanika imala normalnu eGFR > 90 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, uočen je značajan pad eGFR nakon godinu dana koji je prosječno iznosio 2.96 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> ili 3.39% te je bio najveći, 6.72% u hospitaliziranih zbog COVID-19 bolesti i 6.15% u bolesnika sa šećernom bolesti (381). Sličan trend potvrdila je i druga studija na manjem broju ispitanika kojom su se dodatno analizirali profili citokina 6 mjeseci nakon akutne infekcije Omicron varijantom SARS-CoV-2 pri čemu su uočeni tek porast TGF-β povezano sa slabljenjem bubrežne funkcije, osobito u mlađih sudionika, te smanjenje većine ostalih mjerenih citokina (382).

Naši rezultati, na populaciji bolesnika s transplantiranim bubregom analizirani nakon oporavka od akutne infekcije, uglavnom su komplementarni općim predikcijskim modelima sindroma dugog COVID-a dobivenim na populacijama hospitaliziranih zbog COVID-19 bolesti u Omicron eri pandemije, prvenstveno u kategorijama povišenih proupalnih i prokoagulantnih laboratorijskih parametara čime se naglašava patofiziološka osnova perzistentne upale niskog inteziteta (383,384). Nastavno, pojedina istraživanja naglašavaju upravo produljeno otpuštanje virusnih čestica u imunokompromitiranih bolesnika, čak i bolesnika sa šećernom te kroničnom bubrežnom bolesti (383).



Suprotno očekivanjima, eozinofilija se pokazala prediktorom sindroma dugog COVID-a u kategoriji samostalne brige o sebi. Eozinofili su sastavnica prirodnog imunološkog sustava važna u borbi protiv virusnih infekcija (385). Međutim, prema literaturi eozinopenija je pretkazatelj kritične COVID-19 bolesti i mortaliteta (385,386). Aktivacija eozinofila je karakteristika i sindroma dugog COVID-a (385,387). U istraživanjima eozinopenija korelira s biomarkerima koagulacijskih poremećaja i ozljede tkiva, među kojima i bubrega (386). Zaštitnu ulogu eozinofila u SARS-CoV-2 infekciji potvrđuju i izvješća o povoljnim ishodima bolesnika s alergijskom astmom (385).

Našim istraživanjem, multivarijatom linearnom regresijom istaknut je protektivan učinak kalcineurinskih inhibitora, osnove kronične trojne imunosupresivne terapije u bolesnika s transplantiranim bubregom, doduše tek u jednoj kategoriji kvalitete života koja se odnosi na pokretljivost. Rezultat je u skladu s pretpostavljenim patofiziološkim mehanizmima sindroma dugog COVID-a gdje pozitivna uloga imunosupresije niskog inteziteta prevladava rizik produljenog klirensa virusa i virusnih antigena (291,388). Konkretno, kalcineurinski inhibitori preveniraju lučenje IL-2 i aktivaciju, proliferaciju i diferencijaciju T limfocita te posljedično aktivaciju B limfocita ovisnu o T limfocitima (55).

Najznačajnije su pozitivne povezanosti bazalne proteinurije i albuminurije prije preboljenja COVID-19 bolesti sa simptomima dugog COVID-a u kategorijama anksioznosti i depresije te funkcionalnog respiracijskog kapaciteta. Neočekivano, promjena ( $\Delta$ ) albuminurije nakon preboljenja COVID-19 bolesti pokazala se obrnuto proporcionalnom simptomima anksioznosti i depresije što objašnjavamo biasom uzorka. Opće je poznato kako su albuminurija i smanjenja bubrežna funkcija povezane s kognitivnim smetnjama i depresijom u bolesnika s KBB (389,390). Jednako tako postoje izvješća o povezanosti albuminurije s lošijim plućnim kapacitetima u bolesnika sa šećernom bolesti i urednom bubrežnom funkcijom, već u ranim fazama dijabetičke nefropatije (391). Isti rezultati dobiveni su i probirima opće populacije (392).

KOPB je najsnažnije, osim s funkcionalnim respiracijskim kapacitetom, povezan s bolovima u ekstremitetima. Također, zanimljiva je pozitivna povezanost proljeva u akutnoj bolesti s bolovima u ekstremitetima u longitudinalnom praćenju. Pretpostavljeni patofiziološki mehanizam je aktivacija osovine pluća-crijeva-mozak s dizbiozom crijeva, proinflamatornom učincima i autonomnom disfunkcijom (393).

U našoj kohorti statistički značajna bila je povezanost vremena od TB s lošijim ishodima fizičke kondicije i funkcionalnog respiracijskog kapaciteta te lošijim procjenama vlastitog zdravlja na vizualno analognoj skali koje objašnjavamo starijom dobi i stoga višestrukim pridruženim bolestima. Bolesnici liječeni HD prije TB imali su najlošije ishode u kategorijama fizičke aktivnosti i procjene vlastitog zdravlja na vizualno analognoj skali. Inače su bolesnici koji se liječe PD-om, zbog osobitosti modaliteta nadomještanja bubrežne funkcije, uglavnom mlađe dobi te boljih fizičkih i kognitivnih performansi.

Pretraživanjem literature nismo naišli na komparativna istraživanja sindroma dugog COVID-a prema modalitetu nadomještanja bubrežne funkcije, ali je već spomenutim istraživanjem na 2596 ispitanika s uznapredovanom bubrežnom bolesti stadija 4 i 5 te liječenih dijalizom i TB, koji su svi bili cijepljeni protiv SARS-CoV-2, uočena visoka prevalencija sindroma dugog COVID-a od 29%, 21% i 24% premda se u 83% slučajeva radilo o infekciji Omicron varijantom virusa, dok su identificirani rizični faktori bili niska razina SARS-CoV-2 zaštitnih protutijela i hospitalizacija zbog COVID-19 bolesti (378).

Slično općoj populaciji, hospitalizirani zbog COVID-19 bolesti u našoj kohorti imali su više zbrojeve na standardiziranoj skali dispneje nakon oporavka (325). Žene su značajno češće prijavljivale poteškoće s pokretljivošću i samostalnom brigom o sebi. Izvješća iz literature sugeriraju kako se simptomi dugog COVID-a mogu razlikovati prema subgrupama bolesnika pa su tako žene češće patile od glavobolja, mialgija i gastrointestinalnih smetnji dok su stariji i hospitalizirani zbog COVID-19 bolesti češće manifestirali kognitivne smetnje, poteškoće s disanjem i kronični umor (318).

Pozitivna povezanost liječenja heparinom i antibioticima u akutnoj bolesti s lošijom fizičkom kondicijom i funkcionalnim respiracijskim kapacitetom u longitudinalnom praćenju objašnjava se težinom akutne bolesti i potrebom za hospitalizacijom. (393)

Negativna povezanost perifernog krvnog tlaka i fizičke kondicije je vjerojatna posljedica autonomne disfunkcije multifaktorijalne etiologije. Ipak, nepostojanje kontrolne skupine imunokompromitiranih bolesnika sličnog profila pridruženih bolesti otežava opće zaključke.

RAS blokada pokazala se značajnim prediktorom više kategorija simptoma dugog COVID-a procijenjenih standardiziranim upitnicima kvalitete života i funkcionalnim respiracijskim kapacitetom iako najsnažnije s pokretljivošću.

Opće stajalište je da se RAS blokada može sigurno nastaviti u bolesnika s COVID-19 bolesti i bubrežnim zatajenjem budući da ne povećava vjerojatnost težih kliničkih slika ili lošijih ishoda (394). Međutim, u kritičnoj COVID-19 bolesti RAS blokada osim što nema protektivan učinak pogoršava neželjene ishode (395).

S obzirom na inverzan odnos ACE i ACE2, suprostavljenih sastavnica RAS sustava, smatralo se kako RAS blokada može preusmjeriti metaboličku aktivnost s proupalne na protuupalnu posredovanu ACE2 (329). Međutim, rezultat može biti i pojačana aktivnosti ACE2 (329).

Pojačana aktivnost ACE2, karakteristika infekcije sa SARS-CoV-2, uočena je u sindromu dugog COVID-a i u asimptomatskih rekonvalescenata te iščezava osam mjeseci nakon akutne bolesti (329).

Četiri su podgrupe angiotenzinskih receptora koje ostvaruju različite učinke RAS-a (329). U moždanoj kori i hipokampusu posreduju procese pamćenja, viših kognitivnih funkcija, otpuštanja dopamina i acetilkolina a difuzno procese aksonalne regeneracije i cijeljenja, vazodilatacije i kontrole upale (329).

Metabolička aktivnost frontalnih područja mozga manja je uz liječenje ACEI i poboljšava se na primjenu nazalnih dekongestiva sugerirajući propagaciju i neurotropizam virusa iz nosa za ACE2 receptore široko rasprostranjene u olfaktornom bulbusu (329).

Istraživanjima neurotropizma virusa utvrđena je hipometabolička aktivnost područja mozga bogatih ACE2 receptorima u bolesnika s moždanom maglom i kroničnim umorom (289,329). Hipometabolizam malog mozga povezuje se sa simptomima hiposmije i anosmije te deficitima kognitivnih funkcija i pamćenja u okvirima izvršnih funkcija i radne memorije (329). Nadalje, hipometabolizam frontalnog korteksa, moždanog debla i malog mozga povezuje se s bolnim sindromima a moždanog debla i malog mozga dodatno s nesanicom i disautonomijom (329).

Nedostatak našeg istraživanja je što dizajnom nije bila predviđena analiza replikacija EBV i CMV herpesvirusa, česte patologije u populacijama imunokompromitiranih bolesnika kod kojih samo serološki status nije informativan. Smatra se da ne samo reaktivacija EBV već imunološki odgovor na reaktivaciju EBV uzrokuje simptome mijalgичnog encefalomijelitisa ili sindroma kroničnog umora u okviru sindroma dugog COVID-a (335,396). U našoj kohorti liječenje valganciklovirom značajno je češće propisivano bolesnicima s višim vrijednostima serumskog

kalprotektina, ali je značajnost izgubljena u regresijskim modelima. Kontradiktorno, uočena je negativna povezanost liječenja valganciklovirom s PWV. Statistički značajno više PWV imala je skupina bolesnika koji nisu liječeni valganciklovirom. S druge strane, liječenje valganciklovirom nije bilo povezano s vremenom proteklom od COVID-19 bolesti, gledano u rasponu duljem od godine dana, iako su kliničke slike COVID-19 bolesti bile teže na počecima pandemije kada se poticala i liberalnija eskalacija doziranja kortikosteroidne terapije koja je teoretski mogla predisponirati reaktivaciju latentnih herpesvirusa. Osim toga, latencija herpesvirusa je u osnovi posredovana interferonom koji se mijenja u kritičnoj COVID-19 bolesti (334).

Kortikosteroidi imaju različite imunološke učinke ovisno o dozi (397). Visoke doze za razliku od niskih doza kortikosteroida utječu na agregaciju leukocita i funkciju fagocita uzrokujući promptnu depleciju većine cirkulirajućih T limfocita i inhibiciju signalnih puteva ovisnih o IL-2 (397). Stoga su visoke doze kortikosteroida korisne u kontroli hiperinflamatornog odgovora i citokinske oluje u teškoj COVID-19 bolesti (397). Niske doze kortikosteroida mijenjaju funkcije prirođenog i adaptivnog imuniteta direktnim učincima na gensku transkripciju i posttranslacijske promjene ovisno o kumulativnoj dozi (397). Navedeno je osobito važno u kontekstu infektivnog rizika i imunološke obrane u ranim stadijima infekcije (397).

Glavna ograničenja našeg istraživanja proizlaze iz presječnog dizajna koji prevenira donošenje uzročnih zaključaka. Mali uzorak ispitanika omogućava uočavanje tek umjereno snažnih povezanosti. Ključan nedostatak je nepostojanje kontrolne skupine bolesnika s transplantiranim bubregom koji nisu prebolili SARS-CoV-2 infekciju. S obzirom na opsege pandemije nije bilo moguće formirati niti kontrolnu skupinu drugačije imunokompromitiranih bolesnika, kojima nije transplantiran bubreg, usporedivih pridruženih bolesti, koji nisu preboljeli SARS-CoV-2 infekciju. Iako su nam bili poznati podatci o vremenima SARS-CoV-2 infekcija i reinfekcija nedostajala su genomska sekvencioniranja varijanti virusa. Prikupljeni su i podatci o vrsti cjepiva i vremenu cijepljenja protiv SARS-CoV-2 u ovisnosti o vremenu prirodno stečenog imuniteta preboljenjem COVID-19 bolesti ali mali uzorak je prevenirao zaključke o utjecaju cijepljenja na sindrom dugog COVID-a. Nadalje, ograničenja istraživanja su i nedostatak podataka o viremiji i titrovima antitijela protiv herpesvirusa, ali i donor specifičnim antitijelima (DSA). Dizajnom istraživanja nije bila predviđena analiza hiperinflamatornih citokina, primarno IL-6, za koji je poznato da pozitivno korelira s brojem neutrofila i omjerom netrofila i limfocita zbog čega nismo mogli komentirati uzročno-posljedični međuodnos prirođenog i stečenog imuniteta.

Ipak, mišljenja smo da su uvidi u patofiziologiju sindroma dugog COVID-a vrijedni. Osobito su vrijedni rezultati koji sugeriraju nastavak istraživanja serumskog kalprotektina u ulozi obećavajućeg biomarkera subkliničkog odbacivanja bubrega. U mnogim transplantacijskim centrima nadzor dd-cfDNA zamijenio je protokolarne biopsije budući da porast dd-cfDNA prethodi tri do četiri mjeseca klinički manifestnom odbacivanju presatka (121,122). Ipak, nema podataka da rutinski nadzor dd-cfDNA poboljšava bubrežne ishode.

Danas nam i dalje nedostaju jednostavni, dostupni i pouzdani biomarkeri akutne ozljede bubrega koji bi vodili optimalno imunosupresivno i suportivno liječenje. Periodički probiri s pouzdanom sumnjom na subkliničko odbacivanje transplantiranog bubrega omogućili bi pravovremenu i optimalnu modifikaciju imunosupresivne terapije s boljim bubrežnim ishodima.

## **6. ZAKLJUČCI**

1. Prevalencija sindroma dugog COVID-a veća je u bolesnika s transplantiranim bubregom nego u općoj populaciji.

2. Simptomi i znakovi dugog COVID-a perzistiraju duže od 6 mjeseci od COVID-19 bolesti u bolesnika sa transplantiranim bubregom.

Nije bilo razlika u simptomima dugog COVID-a procijenjenim standardiziranim upitnicima kvalitete života i funkcionalnog respiracijskog kapaciteta prema vremenu proteklom od COVID-19 bolesti analizirano u razdoblju duljem od godine dana. Trend češćih bolova/nelagode u ekstremitetima koji implicira perifernu neuropatiju, uočen je u prvih 6 mjeseci nakon COVID-19 bolesti, ali nije bio statistički značajan. S druge strane, zabilježena je bimodalna distribucija PVW-a, s dva vrška, u prvih 6 mjeseci i nakon 12 mjeseci od COVID-19 bolesti.

3. Prediktori sindroma dugog COVID-a u bolesnika s transplantiranim bubregom razlikovali su se prema općoj populaciji, prvenstveno u specifičnostima populacije imunokompromitiranih bolesnika.

Značajni prediktor sindroma dugog COVID-a u gotovo svim kategorijama kvalitete života i kategoriji funkcionalnog respiracijskog kapaciteta bila je obrnuto proporcionalna povezanost s bubrežnom funkcijom.

Slijede pozitivne povezanosti s dobi, vremenom proteklom od TB, bazalnom proteinurijom i albuminurijom, višestrukim pridruženim bolestima, srčanim popuštanjem, KOPB-om, RAS blokadom, heparinskom profilaksom u akutnoj infekciji, mikrocitnom anemijom te prouplanim, prokoagulantnim i laboratorijskim parametrima ozljede tkiva koji perzistiraju povišeni i nakon oporavka. S druge strane, zaštitnom se pokazala imunosupresivna terapija kalcineurinskim inhibitorima u kategoriji pokretljivosti sindroma dugog COVID-a.

4. Postoji povezanost sindroma dugog COVID-a sa perzistentno povišenim upalnim parametrima poput omjera neutrofila i limfocita te eozinofila i PVW-om, markerom krutosti krvnih žila, u rekonvalescenata s transplantiranim bubregom.

5. Ne postoji povezanost sindroma dugog COVID-a i serumskog kalprotektina. Ipak, zabilježena je bimodalna distribucija serumskog kalprotektina s dva vrška, u prvih 6 mjeseci i nakon 12 mjeseci od COVID-19 bolesti.

Vršci serumskog kalprotektina, LDH i PWV-a nakon 12 mjeseci od COVID-19 bolesti mogu, zajedno s većom prevalencijom rezistentne hipertenzije, pozitivnom povezanosti serumskog kalprotektina s porastom albuminurije nakon COVID-19 bolesti te kontekstom imunomodulatornosti virusa i modifikacijama imunosupresivne terapije u akutnoj infekciji, biti znak subkliničkog odbacivanja presatka prije nego sindroma dugog COVID-a.

6. Prediktor sindroma dugog COVID-a bolesnika s transplantiranim bubregom u gotovo svim kategorijama kvalitete života i funkcionalnog respiracijskog kapaciteta je smanjena bubrežna funkcija. Prediktori sindroma dugog COVID-a u kategorijama anksioznosti i depresije te funkcionalnog respiracijskog kapaciteta bile su više vrijednosti bazalne proteinurije i albuminurije. Serumski kalprotektin značajno je povezan sa smanjenom bubrežnom funkcijom i većom promjenom albuminurije nakon preboljenja COVID-19 bolesti u bolesnika s transplantiranim bubregom.

Ostali prediktori serumskog kalprotektina u bolesnika s transplantiranim bubregom bili su najteži klinički fenotipovi COVID-19 bolesti, respiratorna insuficijencija i akutna bubrežna ozljeda, vremenski okviri prvih 6 mjeseci i nakon 12 mjeseci od COVID-19 bolesti, kronična antihipertenzivna terapija blokatorima kalcijevih kanala, moksonidinom i urapidilom, te perzistentno promijenjeni proupalni, metabolički i laboratorijski parametri ozljede tkiva u rekonvalescenata.

7. Žene su značajno češće prijavljivale probleme s pokretljivošću i samostalnom brigom o sebi.

8. Hospitalizirani zbog COVID-19 bolesti imali su lošije rezultate funkcionalnog respiracijskog kapaciteta nakon oporavka u usporedbi sa ambulantno liječenim bolesnicima s transplantiranim bubregom.

9. Vrijeme proteklo od TB bilo je značajno povezano s lošijim ishodom pokretljivosti, fizičke kondicije i funkcionalnog respiracijskog kapaciteta te lošijim procjenama vlastitog zdravlja na



vizualno analognoj skali. Bolesnici koji su liječeni HD prije TB imali su najlošije ishode zdravlja u kategorijama fizičke kondicije i procjene vlastitog zdravlja na vizualno analognoj skali.

## **7. SAŽETAK**

UVOD: Cilj istraživanja bio je ispitati povezanosti sindroma dugog COVID-a sa serumskim kalprotektinom, surogatnim markerom aktivacije neutrofila, i krutosti krvnih žila u bolesnika s transplantiranim bubregom.

MATERIJALI I METODE: U presječno istraživanje slučajeva i kontrola uključeno je 98 bolesnika prosječne dobi 62 godine, 64.3% muškaraca, s funkcionalnim transplantiranim bubregom koji su preboljeli SARS-CoV-2 infekciju potvrđenu RT-PCR-om u brisu nazofarinksa. Simptomi dugog COVID-a procijenjeni su standardiziranim upitnicima kvalitete života i funkcionalnog respiracijskog kapaciteta. Krutost krvnih žila mjerena je tehnologijom oscilometrije. Serumski kalprotektin određen je turbidimetrijskom metodom. Za svakog ispitanika prikupljeni su anamnestički podatci te klinički i laboratorijski parametri iz vremena COVID-19 bolesti i longitudinalnog presjeka.

REZULTATI: Poteškoće s pokretljivošću imalo je 44.3%, samostalnom brigom o sebi 6.2%, uobičajenim fizičkim aktivnostima 35.1%, bolovima/nelagodnom u ekstremitetima 52.5% te anksioznosti i depresijom 26.8% ispitanika. Nije bilo razlika u simptomima sindroma dugog COVID-a s obzirom na serumski kalprotektin ( $p=0,12$ ) i vrijeme proteklo od COVID-19 bolesti ( $p=0,09$ ). Najsnažnija je bila povezanost sindroma dugog COVID-a s oštećenom bubrežnom funkcijom ( $p<0,001$ ). Prediktori viših vrijednosti serumskog kalprotektina bili su najteži klinički fenotipovi COVID-19 bolesti ( $p=0,03$ ), vremenski okviri prvih 6 mjeseci i nakon godinu dana od COVID-19 bolesti ( $p=0,01$ ), kronična antihipertenzivna terapija ( $p=0,007$ ), te upalni ( $p=0,009$ ) i metabolički ( $p=0,006$ ) laboratorijski parametri u rekonvalescenata. Povezanost serumskog kalprotektina i bubrežne funkcije obrnuto je proporcionalna ( $p<0,001$ ). Osobito je zanimljiva pozitivna povezanost serumskog kalprotektina s porastom albuminurije nakon preboljenja COVID-19 bolesti ( $p=0,04$ ). Serumski kalprotektin ( $p=0,005$ ), laktat dehidrogenaza ( $p=0,03$ ) i krutost krvnih žila ( $p=0,04$ ) slijede bimodalnu longitudinalnu raspodjelu s najvišim vrijednostima u prvih 6 mjeseci i nakon godine dana od COVID-19 bolesti.

ZAKLJUČAK: Sindrom dugog COVID-a češći je u bolesnika s transplantiranim bubregom nego u općoj populaciji. Nismo dokazali povezanosti sindroma dugog COVID-a sa serumskim kalprotektinom ili vremenom proteklom od COVID-19 bolesti. Sindrom dugog COVID-a i

serumski kalprotektin povezani su s parametrima oštećene bubrežne funkcije ispitanika. Drugi vršak serumskog kalprotektina, laktat dehidrogenaze i krutosti krvnih žila nakon godinu dana od COVID-19 bolesti može biti znak subkličkog odbacivanja trasnplantiranog bubrega prije nego sindroma dugog COVID-a. Potrebna su daljnja randomizirana kontrolirana istraživanja serumskog kalprotektina u ulozi biomarkera subkličkog odbacivanja bubrega, alternativnog izbora dd-cfDNA i protokolarnim biopsijama.

Ključne riječi: sindrom dugog COVID-a, aktivacija neutrofila, serumski kalprotektin, krutost krvnih žila, transplantacija bubrega, odbacivanje bubrega

## **8. SUMMARY**

## TITLE: ASSOCIATIONS OF SERUM CALPROTECTIN, ARTERIAL STIFFNESS AND LONG COVID SYNDROME IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS

**INTRODUCTION:** The aim of this study was to investigate long COVID symptoms, serum calprotectin levels as a surrogate for neutrophil activation, arterial stiffness parameters and their possible correlations in kidney transplant recipients.

**MATERIALS AND METHODS:** A cross-sectional and case-control study was conducted in 98 kidney transplant recipients with a mean age of 62 years and 64.3% men with functioning grafts who had recovered from SARS-CoV-2 infection detected by RT-PCR in nasopharyngeal swabs. Long COVID symptoms were assessed with standardized quality of life questionnaires. Arterial stiffness was measured by oscillometry. Serum calprotectin was measured using a particle-enhanced turbidimetric immunoassay. The medical history, clinical and laboratory parameters of COVID-19 disease and long-term follow-up were recorded for each study participant.

**RESULTS:** Of 98 kidney transplant recipients with an average age of 62 years, 64.3% were men. There were difficulties with mobility in 44.3%, with self-care in 6.2%, with usual activities in 35.1%, with pain in the extremities in 52.5%, and with anxiety and depression in 26.8% of those examined. No differences were found in long COVID symptoms with respect to serum calprotectin levels ( $p=0.12$ ) and time elapsed since COVID-19 ( $p=0.09$ ). The association of long COVID symptoms was strongest with impaired renal function ( $p<0.001$ ). Predictors of higher serum calprotectin levels were the most severe clinical phenotypes of COVID-19 disease ( $p=0.03$ ), periods of the first 6 months and beyond one year of COVID-19 disease ( $p=0.01$ ), chronic antihypertensive therapy ( $p=0.007$ ) and proinflammatory ( $p=0.009$ ) and metabolic ( $p=0.006$ ) laboratory parameters of convalescents. The relationship between serum calprotectin and renal function parameters was inverse ( $p<0.001$ ). Most interesting was the relationship between serum calprotectin and the change in albuminuria after COVID-19 disease ( $p=0.04$ ). Serum calprotectin ( $p=0.005$ ), lactate dehydrogenase ( $p=0.03$ ) and arterial stiffness ( $p=0.04$ ) followed a bimodal longitudinal distribution with the highest values in the first 6 months and after 12 months of COVID-19 disease.

CONCLUSION: Long COVID syndrome is more common in kidney transplant recipients than in the general population. There were no correlations between long COVID syndrome and serum calprotectin levels or time elapsed since COVID-19 disease. Both long COVID syndrome and serum calprotectin are associated with impaired renal function parameters in the subjects. The second peak values of serum calprotectin, lactate dehydrogenase and arterial stiffness one year after COVID-19 disease could be a marker for subclinical rejection rather than long COVID syndrome. Further randomised controlled trials using serum calprotectin as a surrogate for subclinical rejection as an alternative screening to dd-cfDNA and protocol biopsies, are needed.

Keywords: long COVID syndrome, neutrophil activation, serum calprotectin, arterial stiffness, kidney transplantation, kidney rejection

## **9. LITERATURA**



1. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S1-266.
2. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2005 Jun;67(6):2089–100.
3. Levey AS, Stevens LA, Coresh J. Conceptual Model of CKD: Applications and Implications. *American Journal of Kidney Diseases.* 2009 Mar;53(3):S4–16.
4. Stevens PE. Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2012 Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med.* 2013 Jun 4;158(11):825.
5. Stevens PE, Ahmed SB, Carrero JJ, Foster B, Francis A, Hall RK, et al. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024 Apr;105(4):S117–314.
6. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl* (2011). 2013 Jan;3(1):19–62.
7. Remuzzi G. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. *Journal of Clinical Investigation.* 2006 Jan 19;116(2):288–96.
8. Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, Venkatachalam MA, Brenner BM. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *American Journal of Physiology-Renal Physiology.* 1981 Jul 1;241(1):F85–93.
9. Hemmelgarn BR. Nephrology Visits and Health Care Resource Use Before and After Reporting Estimated Glomerular Filtration Rate. *JAMA.* 2010 Mar 24;303(12):1151.
10. Stefanski A, Schmidt KG, Waldherr R, Ritz E. Early increase in blood pressure and diastolic left ventricular malfunction in patients with glomerulonephritis. *Kidney Int.* 1996 Oct;50(4):1321–6.
11. Fink JC, Brown J, Hsu VD, Seliger SL, Walker L, Zhan M. CKD as an Underrecognized Threat to Patient Safety. *American Journal of Kidney Diseases.* 2009 Apr;53(4):681–8.
12. James MT, Quan H, Tonelli M, Manns BJ, Faris P, Laupland KB, et al. CKD and Risk of Hospitalization and Death With Pneumonia. *American Journal of Kidney Diseases.* 2009 Jul;54(1):24–32.
13. Hailpern SM, Melamed ML, Cohen HW, Hostetter TH. Moderate Chronic Kidney Disease and Cognitive Function in Adults 20 to 59 Years of Age. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2007 Jul;18(7):2205–13.

14. Wilhelm-Leen ER, Hall YN, Tamura MK, Chertow GM. Frailty and Chronic Kidney Disease: The Third National Health and Nutrition Evaluation Survey. *Am J Med.* 2009 Jul;122(7):664-671.e2.
15. Snyder JJ, Collins AJ. Association of Preventive Health Care with Atherosclerotic Heart Disease and Mortality in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2009 Jul;20(7):1614–22.
16. Sarnak MJ, Bloom R, Muntner P, Rahman M, Saland JM, Wilson PWF, et al. KDOQI US Commentary on the 2013 KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD. *American Journal of Kidney Diseases.* 2015 Mar;65(3):354–66.
17. Inker LA, Grams ME, Levey AS, Coresh J, Cirillo M, Collins JF, et al. Relationship of Estimated GFR and Albuminuria to Concurrent Laboratory Abnormalities: An Individual Participant Data Meta-analysis in a Global Consortium. *American Journal of Kidney Diseases.* 2019 Feb;73(2):206–17.
18. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int.* 2011 Jul;80(1):17–28.
19. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *The Lancet.* 2012 Jan;379(9811):165–80.
20. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2004 May;43(5 Suppl 1):S1-290.
21. Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, Smith M, Abdoli A, Abebe M, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet.* 2020 Feb;395(10225):709–33.
22. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O’Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016 Jul 6;11(7):e0158765.
23. Bello AK, Levin A, Tonelli M, Okpechi IG, Feehally J, Harris D, et al. Assessment of Global Kidney Health Care Status. *JAMA.* 2017 May 9;317(18):1864.
24. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl (2011).* 2022 Apr;12(1):7–11.

25. McCullough KP, Morgenstern H, Saran R, Herman WH, Robinson BM. Projecting ESRD Incidence and Prevalence in the United States through 2030. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2019 Jan;30(1):127–35.
26. Brück K, Stel VS, Gambaro G, Hallan S, Völzke H, Ärnlöv J, et al. CKD Prevalence Varies across the European General Population. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2016 Jul;27(7):2135–47.
27. Parsa A, Kao WHL, Xie D, Astor BC, Li M, Hsu C yuan, et al. *APOLI* Risk Variants, Race, and Progression of Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine*. 2013 Dec 5;369(23):2183–96.
28. Obrador GT, Levin A. Introduction: CKD Hotspots. *Semin Nephrol*. 2019 May;39(3):227–9.
29. Correa-Rotter R, Wesseling C, Johnson RJ. CKD of Unknown Origin in Central America: The Case for a Mesoamerican Nephropathy. *American Journal of Kidney Diseases*. 2014 Mar;63(3):506–20.
30. Jain AK, Blake P, Cordy P, Garg AX. Global Trends in Rates of Peritoneal Dialysis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2012 Mar;23(3):533–44.
31. Li PKT, Chow KM, Van de Luitgaarden MWM, Johnson DW, Jager KJ, Mehrotra R, et al. Changes in the worldwide epidemiology of peritoneal dialysis. *Nat Rev Nephrol*. 2017 Feb 28;13(2):90–103.
32. Neovius M, Jacobson SH, Eriksson JK, Elinder CG, Hylander B. Mortality in chronic kidney disease and renal replacement therapy: a population-based cohort study. *BMJ Open*. 2014 Feb;4(2):e004251.
33. Harris DCH, Davies SJ, Finkelstein FO, Jha V, Donner JA, Abraham G, et al. Increasing access to integrated ESKD care as part of universal health coverage. *Kidney Int*. 2019 Apr;95(4):S1–33.
34. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2018 Nov;392(10159):1789–858.
35. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C yuan. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *New England Journal of Medicine*. 2004 Sep 23;351(13):1296–305.

36. Denic A, Mathew J, Lerman LO, Lieske JC, Larson JJ, Alexander MP, et al. Single-Nephron Glomerular Filtration Rate in Healthy Adults. *New England Journal of Medicine*. 2017 Jun 15;376(24):2349–57.
37. Poggio ED, Rule AD, Tanchanco R, Arrigain S, Butler RS, Srinivas T, et al. Demographic and clinical characteristics associated with glomerular filtration rates in living kidney donors. *Kidney Int*. 2009 May;75(10):1079–87.
38. Levey AS, Coresh J, Tighiouart H, Greene T, Inker LA. Measured and estimated glomerular filtration rate: current status and future directions. *Nat Rev Nephrol*. 2020 Jan 16;16(1):51–64.
39. Jones C, McQuillan G, Kusek J, Eberhardt M, Herman W, Coresh J, et al. Serum creatinine levels in the US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *American Journal of Kidney Diseases*. 1998 Dec;32(6):992–9.
40. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Li L, Beck GJ, Joffe MM, et al. Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels. *Kidney Int*. 2009 Mar;75(6):652–60.
41. Wang Y, Levey AS, Inker LA, Jessani S, Bux R, Samad Z, et al. Performance and Determinants of Serum Creatinine and Cystatin C–Based GFR Estimating Equations in South Asians. *Kidney Int Rep*. 2021 Apr;6(4):962–75.
42. Branten AJW, Vervoort G, Wetzels JFM. Serum creatinine is a poor marker of GFR in nephrotic syndrome. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2005 Apr 1;20(4):707–11.
43. Delgado C, Baweja M, Crews DC, Eneanya ND, Gadegbeku CA, Inker LA, et al. A Unifying Approach for GFR Estimation: Recommendations of the NKF-ASN Task Force on Reassessing the Inclusion of Race in Diagnosing Kidney Disease. *American Journal of Kidney Diseases*. 2022 Feb;79(2):268-288.e1.
44. Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, Tighiouart H, Wang D, Sang Y, et al. New Creatinine- and Cystatin C–Based Equations to Estimate GFR without Race. *New England Journal of Medicine*. 2021 Nov 4;385(19):1737–49.
45. Shafi T, Zhu X, Lirette ST, Rule AD, Mosley T, Butler KR, et al. Quantifying Individual-Level Inaccuracy in Glomerular Filtration Rate Estimation. *Ann Intern Med*. 2022 Aug;175(8):1073–82.
46. Sherman DS, Fish DN, Teitelbaum I. Assessing renal function in cirrhotic patients: Problems and pitfalls. *American Journal of Kidney Diseases*. 2003 Feb;41(2):269–78.
47. 2 The initiation of dialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2005 Dec 1;20(suppl\_9):ix3–7.

48. Chen S. Retooling the Creatinine Clearance Equation to Estimate Kinetic GFR when the Plasma Creatinine Is Changing Acutely. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2013 Jun;24(6):877–88.
49. Soveri I, Berg UB, Björk J, Elinder CG, Grubb A, Mejare I, et al. Measuring GFR: A Systematic Review. *American Journal of Kidney Diseases*. 2014 Sep;64(3):411–24.
50. Suthanthiran M, Strom TB. Renal Transplantation. *New England Journal of Medicine*. 1994 Aug 11;331(6):365–76.
51. Schnuelle P, Lorenz D, Trede M, Van Der Woude FJ. Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1998 Nov;9(11):2135–41.
52. Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA, Foster BJ, Kasiske BL, Kher V, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2020 Apr;104(4S1):S11–103.
53. Poggio ED, Augustine JJ, Arrigain S, Brennan DC, Schold JD. Long-term kidney transplant graft survival—Making progress when most needed. *American Journal of Transplantation*. 2021 Aug;21(8):2824–32.
54. Abramowicz D, Cochat P, Claas FHJ, Heemann U, Pascual J, Dudley C, et al. European Renal Best Practice Guideline on kidney donor and recipient evaluation and perioperative care: FIGURE 1. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2015 Nov;30(11):1790–7.
55. Eckardt KU, Kasiske BL, Zeier MG. Special Issue: KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation*. 2009 Nov;9:S1–155.
56. Irish W, Nickerson P, Astor BC, Chong E, Wiebe C, Moreso F, et al. Change in Estimated GFR and Risk of Allograft Failure in Patients Diagnosed With Late Active Antibody-mediated Rejection Following Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2021 Mar 22;105(3):648–59.
57. Garg N, Mandelbrot DA, Parajuli S, Aziz F, Astor BC, Chandraker A, et al. The clinical value of donor-derived cell-free DNA measurements in kidney transplantation. *Transplant Rev*. 2021 Dec;35(4):100649.
58. Loupy A, Lefaucheur C, Vernerey D, Chang J, Hidalgo LG, Beuscart T, et al. Molecular Microscope Strategy to Improve Risk Stratification in Early Antibody-Mediated Kidney Allograft Rejection. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2014 Oct;25(10):2267–77.

59. Hohage H, Kleyer U, Bruckner D, August C, Zidek W, Spieker C. Influence of Proteinuria on Long-Term Transplant Survival in Kidney Transplant Recipients. *Nephron*. 1997;75(2):160–5.
60. Roodnat JJ, Mulder PGH, Rischen-Vos J, van Riemsdijk IC, van Gelder T, Zietse R, et al. PROTEINURIA AFTER RENAL TRANSPLANTATION AFFECTS NOT ONLY GRAFT SURVIVAL BUT ALSO PATIENT SURVIVAL. *Transplantation*. 2001 Aug;72(3):438–44.
61. Fernandez-Fresnedo G, Escallada R, Rodrigo E, de Francisco ALM, Cotorruelo JG, Sanz de Castro S, et al. The risk of cardiovascular disease associated with proteinuria in renal transplant patients. *Transplantation*. 2002 Apr;73(8):1345–8.
62. Knoll GA. Proteinuria in Kidney Transplant Recipients: Prevalence, Prognosis, and Evidence-Based Management. *American Journal of Kidney Diseases*. 2009 Dec;54(6):1131–44.
63. Aubert O, Loupy A, Hidalgo L, Duong van Huyen JP, Higgins S, Viglietti D, et al. Antibody-Mediated Rejection Due to Preexisting versus De Novo Donor-Specific Antibodies in Kidney Allograft Recipients. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2017 Jun;28(6):1912–23.
64. Mehta R, Cherikh W, Sood P, Hariharan S. Kidney allograft surveillance biopsy practices across US transplant centers: A UNOS survey. *Clin Transplant*. 2017 May;31(5):e12945.
65. Furness PN, Philpott CM, Chorbadjian MT, Nicholson ML, Bosmans JL, Corthouts BL, et al. Protocol biopsy of the stable renal transplant: a multicenter study of methods and complication rates. *Transplantation*. 2003 Sep;76(6):969–73.
66. Schwarz A, Gwinner W, Hiss M, Radermacher J, Mengel M, Haller H. Safety and Adequacy of Renal Transplant Protocol Biopsies. *American Journal of Transplantation*. 2005 Aug;5(8):1992–6.
67. Hill P, Cross NB, Barnett ANR, Palmer SC, Webster AC. Polyclonal and monoclonal antibodies for induction therapy in kidney transplant recipients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017 Jan 11;2017(1).
68. Kim JM, Jang HR, Kwon CHD, Huh WS, Kim GS, Kim SJ, et al. Rabbit Antithymocyte Globulin Compared with Basiliximab in Kidney Transplantation: A Single-Center Study. *Transplant Proc*. 2012 Jan;44(1):167–70.
69. Vo AA, Choi J, Cisneros K, Reinsmoen N, Haas M, Ge S, et al. Benefits of Rituximab Combined With Intravenous Immunglobulin for Desensitization in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation*. 2014 Aug 15;98(3):312–9.

70. Fuchinoue S, Ishii Y, Sawada T, Murakami T, Iwadoh K, Sannomiya A, et al. The 5-Year Outcome of ABO-Incompatible Kidney Transplantation With Rituximab Induction. *Transplantation*. 2011 Apr 27;91(8):853–7.
71. Cassuto JR, Levine MH, Reese PP, Bloom RD, Goral S, Najj A, et al. The Influence of Induction Therapy for Kidney Transplantation after a Non-Renal Transplant. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2012 Jan;7(1):158–66.
72. Lim WH, Eris J, Kanellis J, Pussell B, Wiid Z, Witcombe D, et al. A Systematic Review of Conversion From Calcineurin Inhibitor to Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors for Maintenance Immunosuppression in Kidney Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation*. 2014 Sep;14(9):2106–19.
73. Vincenti F, Rostaing L, Grinyo J, Rice K, Steinberg S, Gaite L, et al. Belatacept and Long-Term Outcomes in Kidney Transplantation. *New England Journal of Medicine*. 2016 Jan 28;374(4):333–43.
74. Gumprich M, Woeste G, Kohlhaw K, Epplen JT, Bechstein WO. Living related kidney transplantation between identical twins. *Transplant Proc*. 2002 Sep;34(6):2205–6.
75. Aydingoz SE, Takemoto SK, Pinsky BW, Salvalaggio PR, Lentine KL, Willoughby L, et al. The impact of human leukocyte antigen matching on transplant complications and immunosuppression dosage. *Hum Immunol*. 2007 Jun;68(6):491–9.
76. Guerra G, Ciancio G, Gaynor JJ, Zarak A, Brown R, Hanson L, et al. Randomized Trial of Immunosuppressive Regimens in Renal Transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2011 Sep;22(9):1758–68.
77. Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. *BMJ*. 2005 Oct 8;331(7520):810.
78. Atkison P, Joubert G, Barron A, Grant D, Wall W, Rosenberg H, et al. Hypertrophic cardiomyopathy associated with tacrolimus in paediatric transplant patients. *The Lancet*. 1995 Apr;345(8954):894–6.
79. De Rycke A, Dierickx D, Kuypers DR. Tacrolimus-Induced Neutropenia in Renal Transplant Recipients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2011 Mar;6(3):690–4.

80. van Hest RM, Mathot RAA, Pescovitz MD, Gordon R, Mamelok RD, van Gelder T. Explaining Variability in Mycophenolic Acid Exposure to Optimize Mycophenolate Mofetil Dosing. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2006 Mar;17(3):871–80.
81. Langone A, Steinberg SM, Gedaly R, Chan LK, Shah T, Sethi KD, et al. Switching <scp>ST</scp> udy of Kidney TRansplant <scp>PA</scp> tients with Tremor to <scp>LCP</scp> -TacrO ( <scp>STRATO</scp> ): an open-label, multicenter, prospective phase 3b study. *Clin Transplant*. 2015 Sep 6;29(9):796–805.
82. Hougardy JM, Broeders N, Kianda M, Massart A, Madhoun P, Le Moine A, et al. Conversion From Prograf to Advagraf Among Kidney Transplant Recipients Results in Sustained Decrease in Tacrolimus Exposure. *Transplantation*. 2011 Mar 15;91(5):566–9.
83. Kovarik JM, Mueller EA, Kutz K, Van Bree JB, Tetzloff W. Reduced Inter- and Intraindividual Variability in Cyclosporine Pharmacokinetics from a Microemulsion Formulation. *J Pharm Sci*. 1994 Mar;83(3):444–6.
84. Schiff J, Cole E, Cantarovich M. Therapeutic Monitoring of Calcineurin Inhibitors for the Nephrologist. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2007 Mar;2(2):374–84.
85. Langone AJ, Chan L, Bolin P, Cooper M. Enteric-Coated Mycophenolate Sodium Versus Mycophenolate Mofetil in Renal Transplant Recipients Experiencing Gastrointestinal Intolerance: A Multicenter, Double-Blind, Randomized Study. *Transplantation*. 2011 Feb 27;91(4):470–8.
86. Gabardi S, Olyaei A. Evaluation of Potential Interactions between Mycophenolic Acid Derivatives and Proton Pump Inhibitors. *Annals of Pharmacotherapy*. 2012 Jul 1;46(7–8):1054–64.
87. Leroy C, Rigot JM, Leroy M, Decanter C, Le Mapihan K, Parent AS, et al. Immunosuppressive drugs and fertility. *Orphanet J Rare Dis*. 2015 Dec 21;10(1):136.
88. Ragab AH, Gilkerson E, Myers M. The effect of 6-mercaptopurine and allopurinol on granulopoiesis. *Cancer Res*. 1974 Sep;34(9):2246–9.
89. Kuypers DRJ, Meur Y Le, Cantarovich M, Tredger MJ, Tett SE, Cattaneo D, et al. Consensus Report on Therapeutic Drug Monitoring of Mycophenolic Acid in Solid Organ Transplantation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2010 Feb;5(2):341–58.



90. Midtvedt K, Hjelmesæth J, Hartmann A, Lund K, Paulsen D, Egeland T, et al. Insulin Resistance after Renal Transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2004 Dec;15(12):3233–9.
91. Kukla A, Chen E, Spong R, Weber M, El-Shahawi Y, Gillingham K, et al. Recurrent Glomerulonephritis Under Rapid Discontinuation of Steroids. *Transplantation*. 2011 Jun 27;91(12):1386–91.
92. Buell JF, Gross TG, Woodle ES. Malignancy after Transplantation. *Transplantation*. 2005 Oct;80(Supplement):S254–64.
93. Shahinian VB, Muirhead N, Jevnikar AM, Leckie SH, Khakhar AK, Luke PP, et al. Epstein-Barr virus seronegativity is a risk factor for late-onset posttransplant lymphoproliferative disorder in adult renal allograft recipients<sup>1</sup>. *Transplantation*. 2003 Mar;75(6):851–6.
94. Fishman JA. Infection in Solid-Organ Transplant Recipients. *New England Journal of Medicine*. 2007 Dec 20;357(25):2601–14.
95. Lubetzky M, Tantisattamo E, Molnar MZ, Lentine KL, Basu A, Parsons RF, et al. The failing kidney allograft: A review and recommendations for the care and management of a complex group of patients. *American Journal of Transplantation*. 2021 Sep;21(9):2937–49.
96. Moers C, Smits JM, Maathuis MHJ, Treckmann J, van Gelder F, Napieralski BP, et al. Machine Perfusion or Cold Storage in Deceased-Donor Kidney Transplantation. *New England Journal of Medicine*. 2009 Jan;360(1):7–19.
97. Jani V, Ingulli E, Mekeel K, Morris GP. Root cause analysis of limitations of virtual crossmatch for kidney allocation to highly-sensitized patients. *Hum Immunol*. 2017 Feb;78(2):72–9.
98. Humar A, Matas AJ. Surgical Complications After Kidney Transplantation. *Semin Dial*. 2005 Nov 29;18(6):505–10.
99. Lucewicz A, Wong G, Lam VWT, Hawthorne WJ, Allen R, Craig JC, et al. Management of Primary Symptomatic Lymphocele After Kidney Transplantation: A Systematic Review. *Transplantation*. 2011 Sep 27;92(6):663–73.
100. Makiyama K, Tanabe K, Ishida H, Tokumoto T, Shimmura H, Omoto K, et al. Successful renovascular reconstruction for renal allografts with multiple renal arteries. *Transplantation*. 2003 Mar;75(6):828–32.
101. Ripple MG, Charney D, Nadasdy T. CHOLESTEROL EMBOLIZATION IN RENAL ALLOGRAFTS. *Transplantation*. 2000 May;69(10):2221–5.

102. Sewpaul A, Sayer JA, Mohamed MAS, Ahmed A, Shaw M, Prabhu VR, et al. Rapid onset intratubular calcification following renal transplantation requiring urgent parathyroidectomy. *Clin Nephrol*. 2007 Jul 1;68(07):47–51.
103. Tarplin S, Ganesan V, Monga M. Stone formation and management after bariatric surgery. *Nat Rev Urol*. 2015 May 7;12(5):263–70.
104. Andersson H, Bosaeus I, Fasth S, Hellberg R, Hultén L. Cholelithiasis and Urolithiasis in Crohn's Disease. *Scand J Gastroenterol*. 1987 Jan 8;22(2):253–6.
105. Lefaucheur C, Nochy D, Amrein C, Chevalier P, Guillemain R, Cherif M, et al. Renal Histopathological Lesions After Lung Transplantation in Patients with Cystic Fibrosis. *American Journal of Transplantation*. 2008 Sep;8(9):1901–10.
106. Lentine KL, Smith JM, Miller JM, Bradbrook K, Larkin L, Weiss S, et al. OPTN/SRTR 2021 Annual Data Report: Kidney. *American Journal of Transplantation*. 2023 Feb;23(2):S21–120.
107. Pham PTT, Peng A, Wilkinson AH, Gritsch HA, Lassman C, Pham PCT, et al. Cyclosporine and tacrolimus–associated thrombotic microangiopathy. *American Journal of Kidney Diseases*. 2000 Oct;36(4):844–50.
108. Brennan DC, Agha I, Bohl DL, Schnitzler MA, Hardinger KL, Lockwood M, et al. Incidence of BK with Tacrolimus Versus Cyclosporine and Impact of Preemptive Immunosuppression Reduction. *American Journal of Transplantation*. 2005 Mar;5(3):582–94.
109. CHADBAN SJ. Glomerulonephritis Recurrence in the Renal Graft. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2001 Feb;12(2):394–402.
110. Ponticelli C, Moroni G, Glassock RJ. De Novo Glomerular Diseases after Renal Transplantation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2014 Aug;9(8):1479–87.
111. Wilson CH, Rix DA, Manas DM. Routine intraoperative ureteric stenting for kidney transplant recipients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013 Jun 17;
112. Schwarz A, Hiss M, Gwinner W, Becker T, Haller H, Keberle M. Course and Relevance of Arteriovenous Fistulas After Renal Transplant Biopsies. *American Journal of Transplantation*. 2008 Apr;8(4):826–31.
113. Fuss A, Hope CM, Deayton S, Bennett GD, Holdsworth R, Carroll RP, et al. C4d-negative antibody-mediated rejection with high anti-angiotensin II type I receptor antibodies in absence of donor-specific antibodies. *Nephrology*. 2015 Jul 9;20(7):467–73.

114. Pinsky BW, Takemoto SK, Lentine KL, Burroughs TE, Schnitzler MA, Salvalaggio PR. Transplant Outcomes and Economic Costs Associated with Patient Noncompliance to Immunosuppression. *American Journal of Transplantation*. 2009 Nov;9(11):2597–606.
115. Solez K, Axelsen RA, Benediktsson H, Burdick JF, Cohen AH, Colvin RB, et al. International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: The Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney Int*. 1993 Aug;44(2):411–22.
116. Loupy A, Haas M, Roufosse C, Naesens M, Adam B, Afrouzian M, et al. The Banff 2019 Kidney Meeting Report (I): Updates on and clarification of criteria for T cell– and antibody-mediated rejection. *American Journal of Transplantation*. 2020 Sep;20(9):2318–31.
117. Mauiyyedi S, Crespo M, Collins AB, Schneeberger EE, Pascual MA, Saidman SL, et al. Acute Humoral Rejection in Kidney Transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2002 Mar;13(3):779–87.
118. Haas M. C4d-negative antibody-mediated rejection in renal allografts: evidence for its existence and effect on graft survival. *Clin Nephrol*. 2011 Apr 1;75(04):271–8.
119. Nankivell BJ, Chapman JR. The Significance of Subclinical Rejection and the Value of Protocol Biopsies. *American Journal of Transplantation*. 2006 Sep;6(9):2006–12.
120. Loupy A, Vernerey D, Tinel C, Aubert O, Duong van Huyen JP, Rabant M, et al. Subclinical Rejection Phenotypes at 1 Year Post-Transplant and Outcome of Kidney Allografts. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2015 Jul;26(7):1721–31.
121. Stites E, Kumar D, Olaitan O, John Swanson S, Leca N, Weir M, et al. High levels of dd-cfDNA identify patients with TCMR 1A and borderline allograft rejection at elevated risk of graft injury. *American Journal of Transplantation*. 2020 Sep;20(9):2491–8.
122. Bu L, Gupta G, Pai A, Anand S, Stites E, Moinuddin I, et al. Clinical outcomes from the Assessing Donor-derived cell-free DNA Monitoring Insights of kidney Allografts with Longitudinal surveillance (ADMIRAL) study. *Kidney Int*. 2022 Apr;101(4):793–803.
123. Zhang Q, Liang LW, Gjertson DW, Lassman C, Wilkinson AH, Kendrick E, et al. Development of Posttransplant Antidonator HLA Antibodies Is Associated with Acute Humoral Rejection and Early Graft Dysfunction. *Transplantation*. 2005 Mar 15;79(5):591–8.
124. Lefaucheur C, Loupy A, Hill GS, Andrade J, Nochy D, Antoine C, et al. Preexisting Donor-Specific HLA Antibodies Predict Outcome in Kidney Transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2010 Aug;21(8):1398–406.

125. Lefaucheur C, Viglietti D, Bentelejewski C, Duong van Huyen JP, Vernerey D, Aubert O, et al. IgG Donor-Specific Anti-Human HLA Antibody Subclasses and Kidney Allograft Antibody-Mediated Injury. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2016 Jan;27(1):293–304.
126. Loupy A, Lefaucheur C, Vernerey D, Prugger C, van Huyen JPD, Mooney N, et al. Complement-Binding Anti-HLA Antibodies and Kidney-Allograft Survival. *New England Journal of Medicine*. 2013 Sep 26;369(13):1215–26.
127. Parajuli S, Joachim E, Alagusundaramoorthy S, Aziz F, Blazel J, Garg N, et al. Donor-Specific Antibodies in the Absence of Rejection Are Not a Risk Factor for Allograft Failure. *Kidney Int Rep*. 2019 Aug;4(8):1057–65.
128. Gray D, Daar A, Shepherd H, Oliver DO, Morris PJ. ORAL VERSUS INTRAVENOUS HIGH-DOSE STEROID TREATMENT OF RENAL ALLOGRAFT REJECTION. *The Lancet*. 1978 Jan;311(8056):117–8.
129. Boothpur R, Hardinger KL, Skelton RM, Lluca B, Koch MJ, Miller BW, et al. Serum Sickness After Treatment With Rabbit Antithymocyte Globulin in Kidney Transplant Recipients With Previous Rabbit Exposure. *American Journal of Kidney Diseases*. 2010 Jan;55(1):141–3.
130. Lefaucheur C, Nochy D, Andrade J, Verine J, Gautreau C, Charron D, et al. Comparison of Combination Plasmapheresis/IVIg/ Anti-CD20 Versus High-Dose IVIg in the Treatment of Antibody-Mediated Rejection. *American Journal of Transplantation*. 2009 May;9(5):1099–107.
131. Yamada C, Ramon DS, Cascalho M, Sung RS, Leichtman AB, Samaniego M, et al. Efficacy of plasmapheresis on donor-specific antibody reduction by <scp>HLA</scp> specificity in post-kidney transplant recipients. *Transfusion (Paris)*. 2015 Apr 11;55(4):727–35.
132. Eskandary F, Regele H, Baumann L, Bond G, Kozakowski N, Wahrmann M, et al. A Randomized Trial of Bortezomib in Late Antibody-Mediated Kidney Transplant Rejection. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2018 Feb;29(2):591–605.
133. Böhmig G, Wahrmann M, Regele H, Exner M, Robl B, Derfler K, et al. Immunoabsorption in Severe C4d-Positive Acute Kidney Allograft Rejection: A Randomized Controlled Trial. *American Journal of Transplantation*. 2007 Jan;7(1):117–21.
134. Kaplan B, Gangemi A, Thielke J, Oberholzer J, Sankary H, Benedetti E. Successful Rescue of Refractory, Severe Antibody Mediated Rejection with Splenectomy. *Transplantation*. 2007 Jan;83(1):99–100.

135. Choi J, Aubert O, Vo A, Loupy A, Haas M, Puliyaanda D, et al. Assessment of Tocilizumab (Anti-Interleukin-6 Receptor Monoclonal) as a Potential Treatment for Chronic Antibody-Mediated Rejection and Transplant Glomerulopathy in HLA-Sensitized Renal Allograft Recipients. *American Journal of Transplantation*. 2017 Sep;17(9):2381–9.
136. Parajuli S, Joachim E, Alagusundaramoorthy S, Blazel J, Aziz F, Garg N, et al. Subclinical Antibody-mediated Rejection After Kidney Transplantation: Treatment Outcomes. *Transplantation*. 2019 Aug;103(8):1722–9.
137. Nankivell BJ, Agrawal N, Sharma A, Taverniti A, P'Ng CH, Shingde M, et al. The clinical and pathological significance of borderline T cell-mediated rejection. *American Journal of Transplantation*. 2019 May;19(5):1452–63.
138. Briggs JD. Causes of death after renal transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2001 Aug 1;16(8):1545–9.
139. 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 Sep 28;33(9).
140. Lee JR, Bang H, Dadhania D, Hartono C, Aull MJ, Satlin M, et al. Independent Risk Factors for Urinary Tract Infection and for Subsequent Bacteremia or Acute Cellular Rejection. *Transplantation*. 2013 Oct 27;96(8):732–8.
141. Thirion A, Sempels M. [Management of native kidneys in renal transplant recipients with autosomal dominant polycystic kidney]. *Rev Med Liege*. 2021 Dec;76(12):850–4.
142. 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.
143. Singh R, Bemelman FJ, Hodiamont CJ, Idu MM, ten Berge IJM, Geerlings SE. The impact of trimethoprim-sulfamethoxazole as *Pneumocystis jiroveci* pneumonia prophylaxis on the occurrence of asymptomatic bacteriuria and urinary tract infections among renal allograft recipients: a retrospective before-after study. *BMC Infect Dis*. 2016 Dec 25;16(1):90.
144. Thompson ER, Hosgood SA, Nicholson ML, Wilson CH. Early versus late ureteric stent removal after kidney transplantation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018 Jan 29;2018(1).
145. Säemann M, Hörl WH. Urinary tract infection in renal transplant recipients. *Eur J Clin Invest*. 2008 Oct 24;38(s2):58–65.

146. Santos CAQ, Brennan DC, Olsen MA. Accuracy of Inpatient International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification Coding for Cytomegalovirus After Kidney Transplantation. *Transplant Proc.* 2015 Jul;47(6):1772–6.
147. Luan FL, Samaniego M, Kommareddi M, Park JM, Ojo AO. Choice of induction regimens on the risk of cytomegalovirus infection in donor-positive and recipient-negative kidney transplant recipients. *Transplant Infectious Disease.* 2010 Dec;12(6):473–9.
148. Ruenroengbun N, Numthavaj P, Sapankaew T, Chaiyakittisophon K, Ingsathit A, Mckay GJ, et al. Efficacy and safety of conventional antiviral agents in preventive strategies for cytomegalovirus infection after kidney transplantation: a systematic review and network meta-analysis. *Transplant International.* 2021 Dec 28;34(12):2720–34.
149. Limaye AP, Budde K, Humar A, Vincenti F, Kuypers DRJ, Carroll RP, et al. Letermovir vs Valganciclovir for Prophylaxis of Cytomegalovirus in High-Risk Kidney Transplant Recipients. *JAMA.* 2023 Jul 3;330(1):33.
150. Sen P, Wilkie AR, Ji F, Yang Y, Taylor IJ, Velazquez-Palafox M, et al. Linking indirect effects of cytomegalovirus in transplantation to modulation of monocyte innate immune function. *Sci Adv.* 2020 Apr 24;6(17).
151. Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients—Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019 Sep 28;33(9).
152. Sagedal S, Hartmann A, Nordal KP, Osnes K, Leivestad T, Foss A, et al. Impact of early cytomegalovirus infection and disease on long-term recipient and kidney graft survival. *Kidney Int.* 2004 Jul;66(1):329–37.
153. Asberg A, Humar A, Rollag H, Jardine AG, Mouas H, Pescovitz MD, et al. Oral Valganciclovir Is Noninferior to Intravenous Ganciclovir for the Treatment of Cytomegalovirus Disease in Solid Organ Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation.* 2007 Sep;7(9):2106–13.
154. Limaye AP. Ganciclovir-Resistant Cytomegalovirus in Organ Transplant Recipients. *Clinical Infectious Diseases.* 2002 Oct;35(7):866–72.
155. Dubrawka CA, Progar KJ, January SE, Hagopian JC, Nesselhauf NM, Malone AF. Impact of antimetabolite discontinuation following cytomegalovirus or BK polyoma virus infection in kidney transplant recipients. *Transplant Infectious Disease.* 2022 Dec 26;24(6).

156. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation*. 2018 Jun;102(6):900–31.
157. Thorley-Lawson DA, Gross A. Persistence of the Epstein–Barr Virus and the Origins of Associated Lymphomas. *New England Journal of Medicine*. 2004 Mar 25;350(13):1328–37.
158. Bustami RT, Ojo AO, Wolfe RA, Merion RM, Bennett WM, McDiarmid S V, et al. Immunosuppression and the Risk of Post-Transplant Malignancy Among Cadaveric First Kidney Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation*. 2004 Jan;4(1):87–93.
159. Fishman JA. Prevention of Infection Caused by *Pneumocystis carinii* in Transplant Recipients. *Clinical Infectious Diseases*. 2001 Oct 15;33(8):1397–405.
160. Gallino A, Maggiorini M, Kiowski W, Martin X, Wunderli W, Schneider J, et al. Toxoplasmosis in heart transplant recipients. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 1996 May;15(5):389–93.
161. Lederman ER, Crum NF. A Case Series and Focused Review of Nocardiosis. *Medicine*. 2004 Sep;83(5):300–13.
162. Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, Hadley S, Kauffman CA, Freifeld A, et al. Invasive Fungal Infections among Organ Transplant Recipients: Results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clinical Infectious Diseases*. 2010 Apr 15;50(8):1101–11.
163. Eschenauer GA, Kwak EJ, Humar A, Potoski BA, Clarke LG, Shields RK, et al. Targeted Versus Universal Antifungal Prophylaxis Among Liver Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation*. 2015 Feb;15(1):180–9.
164. Chong PP, Avery RK. A Comprehensive Review of Immunization Practices in Solid Organ Transplant and Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Clin Ther*. 2017 Aug;39(8):1581–98.
165. Danziger-Isakov L, Kumar D. Vaccination of solid organ transplant candidates and recipients: Guidelines from the American society of transplantation infectious diseases community of practice. *Clin Transplant*. 2019 Sep 5;33(9).
166. Kobayashi M, Farrar JL, Gierke R, Britton A, Childs L, Leidner AJ, et al. Use of 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among U.S.

- Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022 Jan 28;71(4):109–17.
167. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *Clinical Infectious Diseases.* 2014 Feb 1;58(3):e44–100.
168. Darweesh SK, Gad AA, Akroof K, ElLatif ZA. Entecavir and other nucleos(t)ide analogs prophylaxis in hepatitis B virus-related liver transplantation: long-term efficacy and safety. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2019 May;31(5):607–12.
169. Feng Z, Zhang J, Tan W, Wang C, Chen Q, Shen C, et al. Efficacy and Safety of Direct-Acting Antivirals in Kidney Transplantation From HCV-Viremic Donors to Negative Recipients: A Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne).* 2022 May 18;9.
170. Yuan Q, Hong S, Perez-Ortiz A, Roth E, Chang DC, Madsen JC, et al. Effect of Recipient Hepatitis C Status on Outcomes of Deceased Donor Kidney Transplantation. *J Am Coll Surg.* 2020 Jun;230(6):853-861e3.
171. Zarinsefat A, Gulati A, Shui A, Braun H, Rogers R, Hirose R, et al. Long-term Outcomes Following Kidney and Liver Transplant in Recipients With HIV. *JAMA Surg.* 2022 Mar 1;157(3):240.
172. Sawinski D, Shelton BA, Mehta S, Reed RD, MacLennan PA, Gustafson S, et al. Impact of Protease Inhibitor–Based Anti-Retroviral Therapy on Outcomes for HIV+ Kidney Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation.* 2017 Dec;17(12):3114–22.
173. Horne DJ, Narita M, Spitters CL, Parimi S, Dodson S, Limaye AP. Challenging Issues in Tuberculosis in Solid Organ Transplantation. *Clinical Infectious Diseases.* 2013 Nov 15;57(10):1473–82.
174. Aguado JM, Torre-Cisneros J, Fortún J, Benito N, Meije Y, Doblaz A, et al. Tuberculosis in Solid-Organ Transplant Recipients: Consensus Statement of the Group for the Study of Infection in Transplant Recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. *Clinical Infectious Diseases.* 2009 May;48(9):1276–84.
175. Chong S, Antoni M, Macdonald A, Reeves M, Harber M, Magee CN. BK virus: Current understanding of pathogenicity and clinical disease in transplantation. *Rev Med Virol.* 2019 Jul 8;29(4).



176. Helle F, Brochot E, Handala L, Martin E, Castelain S, Francois C, et al. Biology of the BKPyV: An Update. *Viruses*. 2017 Nov 3;9(11):327.
177. Ambalathingal GR, Francis RS, Smyth MJ, Smith C, Khanna R. BK Polyomavirus: Clinical Aspects, Immune Regulation, and Emerging Therapies. *Clin Microbiol Rev*. 2017 Apr;30(2):503–28.
178. Manzano Sánchez D, Jimeno García L, Manzano Sánchez D, López Jiménez I, Saura Luján IM, González Soriano MJ, et al. Renal Function Impairment in Kidney Transplantation: Importance of Early BK Virus Detection. *Transplant Proc*. 2019 Mar;51(2):350–2.
179. Brochot E, Descamps V, Handala L, Faucher J, Choukroun G, Helle F, et al. BK polyomavirus in the urine for follow-up of kidney transplant recipients. *Clinical Microbiology and Infection*. 2019 Jan;25(1):112.e1-112.e5.
180. Elfadawy N, Yamada M, Sarabu N. Management of BK Polyomavirus Infection in Kidney and Kidney-Pancreas Transplant Recipients. *Infect Dis Clin North Am*. 2018 Sep;32(3):599–613.
181. Dharnidharka VR, Cherikh WS, Abbott KC. An OPTN Analysis of National Registry Data on Treatment of BK Virus Allograft Nephropathy in the United States. *Transplantation*. 2009 Apr 15;87(7):1019–26.
182. Imlay H, Whitaker K, Fisher CE, Limaye AP. Clinical characteristics and outcomes of late-onset BK virus nephropathy in kidney and kidney-pancreas transplant recipients. *Transplant Infectious Disease*. 2018 Aug 22;20(4).
183. Baek CH, Kim H, Yu H, Yang WS, Han DJ, Park SK. Risk Factors of Acute Rejection in Patients with BK Nephropathy After Reduction of Immunosuppression. *Ann Transplant*. 2018 Oct 9;23:704–12.
184. Mannon RB, Hoffmann SC, Kampen RL, Cheng OC, Kleiner DE, Ryschkewitsch C, et al. Molecular Evaluation of BK Polyomavirus Nephropathy. *American Journal of Transplantation*. 2005 Dec;5(12):2883–93.
185. Benotmane I, Solis M, Velay A, Cognard N, Olagne J, Gautier Vargas G, et al. Intravenous immunoglobulin as a preventive strategy against BK virus viremia and BKV-associated nephropathy in kidney transplant recipients—Results from a proof-of-concept study. *American Journal of Transplantation*. 2021 Jan;21(1):329–37.
186. Leeaphorn N, Thongprayoon C, Chon WJ, Cummings LS, Mao MA, Cheungpasitporn W. Outcomes of kidney retransplantation after graft loss as a result of BK virus nephropathy in the

- era of newer immunosuppressant agents. *American Journal of Transplantation*. 2020 May;20(5):1334–40.
187. Kerbauy LN, Kerbauy MN, Bautzer V, Chapchap EC, de Mattos VRP, da Rocha JDA, et al. Severe hemorrhagic cystitis caused by the BK polyomavirus is associated with decreased survival post-allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant Infectious Disease*. 2019 Oct 2;21(5).
188. Abend JR, Jiang M, Imperiale MJ. BK virus and human cancer: Innocent until proven guilty. *Semin Cancer Biol*. 2009 Aug;19(4):252–60.
189. Awan AA, Niu J, Pan JS, Erickson KF, Mandayam S, Winkelmayr WC, et al. Trends in the Causes of Death among Kidney Transplant Recipients in the United States (1996–2014). *Am J Nephrol*. 2018;48(6):472–81.
190. Ojo AO. Cardiovascular Complications After Renal Transplantation and Their Prevention. *Transplantation*. 2006 Sep;82(5):603–11.
191. Lentine KL, Rey LAR, Kolli S, Bacchi G, Schnitzler MA, Abbott KC, et al. Variations in the Risk for Cerebrovascular Events after Kidney Transplant Compared with Experience on the Waiting List and after Graft Failure. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2008 Jul;3(4):1090–101.
192. de Mattos AM, Prather J, Olyaei AJ, Shibagaki Y, Keith DS, Mori M, et al. Cardiovascular events following renal transplantation: Role of traditional and transplant-specific risk factors. *Kidney Int*. 2006 Aug;70(4):757–64.
193. Ducloux D, Kazory A, Chalopin JM. Predicting coronary heart disease in renal transplant recipients: A prospective study. *Kidney Int*. 2004 Jul;66(1):441–7.
194. Abedini S, Holme I, Ma[Combining Diaeresis]rz W, Weihrauch G, Fellstro[Combining Diaeresis]m B, Jardine A, et al. Inflammation in Renal Transplantation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2009 Jul;4(7):1246–54.
195. De Vries APJ, Bakker SJL, Van Son WJ, Van Der Heide JJH, Ploeg RJ, The HT, et al. Metabolic Syndrome Is Associated with Impaired Long-term Renal Allograft Function; Not All Component criteria Contribute Equally. *American Journal of Transplantation*. 2004 Oct;4(10):1675–83.

196. van den Ham ECH, Kooman JP, Christiaans MHL, van Hooff JP. RELATION BETWEEN STEROID DOSE, BODY COMPOSITION AND PHYSICAL ACTIVITY IN RENAL TRANSPLANT PATIENTS. *Transplantation*. 2000 Apr;1591–8.
197. Lentine KL, Rocca-Rey LA, Bacchi G, Wasi N, Schmitz L, Salvalaggio PR, et al. Obesity and Cardiac Risk After Kidney Transplantation: Experience at One Center and Comprehensive Literature Review. *Transplantation*. 2008 Jul 27;86(2):303–12.
198. Hernández D, Rufino M, Bartolomei S, González-Rinne A, Lorenzo V, Cobo M, et al. Clinical impact of preexisting vascular calcifications on mortality after renal transplantation. *Kidney Int*. 2005 May;67(5):2015–20.
199. Kasiske BL, Anjum S, Shah R, Skogen J, Kandaswamy C, Danielson B, et al. Hypertension after kidney transplantation. *American Journal of Kidney Diseases*. 2004 Jun;43(6):1071–81.
200. Hoorn EJ, Walsh SB, McCormick JA, Fürstenberg A, Yang CL, Roeschel T, et al. The calcineurin inhibitor tacrolimus activates the renal sodium chloride cotransporter to cause hypertension. *Nat Med*. 2011 Oct 2;17(10):1304–9.
201. Voiculescu A, Schmitz M, Hollenbeck M, Braasch S, Braasch S, Sandmann W, et al. Management of Arterial Stenosis Affecting Kidney Graft Perfusion: A Single-Centre Study in 53 Patients. *American Journal of Transplantation*. 2005 Jul;5(7):1731–8.
202. Guidi E, Cozzi MG, Minetti E, Bianchi G. Donor and recipient family histories of hypertension influence renal impairment and blood pressure during acute rejections. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1998 Nov;9(11):2102–7.
203. Hernandez D. Left ventricular hypertrophy after renal transplantation: new approach to a deadly disorder. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2004 Jul 1;19(7):1682–6.
204. Jennings DL, Taber DJ. Use of Renin—Angiotensin—Aldosterone System Inhibitors Within the First Eight to Twelve Weeks After Renal Transplantation. *Annals of Pharmacotherapy*. 2008 Jan 4;42(1):116–20.
205. Cross NB, Webster AC, Masson P, O’Connell PJ, Craig JC. Antihypertensive treatment for kidney transplant recipients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009 Jul 8;
206. Philipp T, Martinez F, Geiger H, Moulin B, Mourad G, Schmieder R, et al. Candesartan improves blood pressure control and reduces proteinuria in renal transplant recipients: results from SECRET. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2010 Mar 1;25(3):967–76.

207. Henning BF, Kuchlbauer S, Böger CA, Obed A, Farkas S, Zülke C, et al. Percutaneous transluminal angioplasty as first-line treatment of transplant renal artery stenosis. *Clin Nephrol.* 2009 May;71(5):543–9.
208. Wissing KM, Abramowicz D, Broeders N, Vereerstraeten P. HYPERCHOLESTEROLEMIA IS ASSOCIATED WITH INCREASED KIDNEY GRAFT LOSS CAUSED BY CHRONIC REJECTION IN MALE PATIENTS WITH PREVIOUS ACUTE REJECTION. *Transplantation.* 2000 Aug;70(3):464–72.
209. Krämer BK, Montagnino G, del Castillo D, Margreiter R, Sperschneider H, Olbricht CJ, et al. Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporin A microemulsion in renal transplantation: 2 year follow-up results. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2005 May 1;20(5):968–73.
210. Schena FP, Pascoe MD, Alberu J, del Carmen Rial M, Oberbauer R, Brennan DC, et al. Conversion From Calcineurin Inhibitors to Sirolimus Maintenance Therapy in Renal Allograft Recipients: 24-Month Efficacy and Safety Results From the CONVERT Trial. *Transplantation.* 2009 Jan 27;87(2):233–42.
211. Kasiske B, Cosio FG, Beto J, Bolton K, Chavers BM, Grimm R, et al. Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients: a report from the Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease Work Group of the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. *American Journal of Transplantation.* 2004 Mar;4:13–53.
212. Kohnle M, Pietruck F, Kribben A, Philipp Th, Heemann U, Witzke O. Ezetimibe for the Treatment of Uncontrolled Hypercholesterolemia in Patients with High-Dose Statin Therapy After Renal Transplantation. *American Journal of Transplantation.* 2006 Jan;6(1):205–8.
213. Angeles C, Lane BP, Miller F, Nord EP. Fenofibrate-associated reversible acute allograft dysfunction in 3 renal transplant recipients: biopsy evidence of tubular toxicity. *Am J Kidney Dis.* 2004 Sep;44(3):543–50.
214. Sharif A, Hecking M, de Vries APJ, Porrini E, Hornum M, Rasoul-Rockenschaub S, et al. Proceedings From an International Consensus Meeting on Posttransplantation Diabetes Mellitus: Recommendations and Future Directions. *American Journal of Transplantation.* 2014 Sep;14(9):1992–2000.

215. Martinez Cantarin MP. Diabetes in Kidney Transplantation. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2021 Nov;28(6):596–605.
216. Burroughs TE, Swindle J, Takemoto S, Lentine KL, Machnicki G, Irish WD, et al. Diabetic Complications Associated With New-Onset Diabetes Mellitus in Renal Transplant Recipients. *Transplantation*. 2007 Apr 27;83(8):1027–34.
217. Hur KY, Kim MS, Kim YS, Kang ES, Nam JH, Kim SH, et al. Risk Factors Associated With the Onset and Progression of Posttransplantation Diabetes in Renal Allograft Recipients. *Diabetes Care*. 2007 Mar 1;30(3):609–15.
218. Huang JW, Famure O, Li Y, Kim SJ. Hypomagnesemia and the Risk of New-Onset Diabetes Mellitus after Kidney Transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2016 Jun;27(6):1793–800.
219. Bloom RD, Lake JR. Emerging Issues in Hepatitis C Virus-Positive Liver and Kidney Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation*. 2006 Oct;6(10):2232–7.
220. Dai C, Walker JT, Shostak A, Padgett A, Spears E, Wisniewski S, et al. Tacrolimus- and sirolimus-induced human  $\beta$  cell dysfunction is reversible and preventable. *JCI Insight*. 2020 Jan 16;5(1).
221. Murakami N, Riella LV, Funakoshi T. Risk of Metabolic Complications in Kidney Transplantation After Conversion to mTOR Inhibitor: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Transplantation*. 2014 Oct;14(10):2317–27.
222. Drachenberg CB, Klassen DK, Weir MR, Wiland A, Fink JC, Bartlett ST, et al. ISLET CELL DAMAGE ASSOCIATED WITH TACROLIMUS AND CYCLOSPORINE: MORPHOLOGICAL FEATURES IN PANCREAS ALLOGRAFT BIOPSIES AND CLINICAL CORRELATION<sup>1</sup>. *Transplantation*. 1999 Aug;68(3):396–402.
223. Klein CL, Brennan DC. The Tradeoff Between the Risks of Acute Rejection and New-Onset Diabetes After Kidney Transplant. *American Journal of Kidney Diseases*. 2010 Dec;56(6):1026–8.
224. Woodward RS, Flore MC, Machnicki G, Brennan DC. The Long-Term Outcomes and Costs of Diabetes Mellitus among Renal Transplant Recipients: Tacrolimus versus Cyclosporine. *Value in Health*. 2011 Jun;14(4):443–9.
225. Galindo RJ, Fried Martin, Breen Tracy, Tamler Ronald. Hyperglycemia Management In Patients With Posttransplantation Diabetes. *Endocrine Practice*. 2016 Apr;22(4):454–65.

226. Bae J, Lee MJ, Choe EY, Jung CH, Wang HJ, Kim MS, et al. Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors on Hyperglycemia and Blood Cyclosporine Levels in Renal Transplant Patients with Diabetes: A Pilot Study. *Endocrinology and Metabolism*. 2016;31(1):161.
227. Pihlstrøm H, Dahle DO, Mjøen G, Pilz S, März W, Abedini S, et al. Increased Risk of All-Cause Mortality and Renal Graft Loss in Stable Renal Transplant Recipients With Hyperparathyroidism. *Transplantation*. 2015 Feb;99(2):351–9.
228. Finnerty BM, Chan TW, Jones G, Khader T, Moore M, Gray KD, et al. Parathyroidectomy versus Cinacalcet in the Management of Tertiary Hyperparathyroidism: Surgery Improves Renal Transplant Allograft Survival. *Surgery*. 2019 Jan;165(1):129–34.
229. Cianciolo G, Galassi A, Capelli I, Angelini ML, La Manna G, Cozzolino M. Vitamin D in Kidney Transplant Recipients: Mechanisms and Therapy. *Am J Nephrol*. 2016;43(6):397–407.
230. Bouquegneau A, Salam S, Delanaye P, Eastell R, Khwaja A. Bone Disease after Kidney Transplantation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2016 Jul;11(7):1282–96.
231. Perrin P, Caillard S, Javier RM, Braun L, Heibel F, Borni-Duval C, et al. Persistent Hyperparathyroidism Is a Major Risk Factor for Fractures in the Five Years After Kidney Transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2013 Oct;13(10):2653–63.
232. Ledeganck KJ, Boulet GA, Horvath CA, Vinckx M, Bogers JJ, Van Den Bossche R, et al. Expression of renal distal tubule transporters TRPM6 and NCC in a rat model of cyclosporine nephrotoxicity and effect of EGF treatment. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2011 Sep;301(3):F486–93.
233. Ambühl PM. Posttransplant metabolic acidosis: a neglected factor in renal transplantation? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2007 Jul;16(4):379–87.
234. Abbott KC, Kimmel PL, Dharnidharka V, Oglesby RJ, Agodoa LY, Caillard S. New-Onset Gout after Kidney Transplantation: Incidence, Risk Factors and Implications. *Transplantation*. 2005 Nov 27;80(10):1383–91.
235. Vlahakos D V., Marathias KP, Agroyannis B, Madias NE. Posttransplant erythrocytosis. *Kidney Int*. 2003 Apr;63(4):1187–94.
236. Kiberd BA. Post-transplant erythrocytosis: a disappearing phenomenon? *Clin Transplant*. 2009 Nov;23(6):800–6.

237. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C. Cancer after Kidney Transplantation in the United States. *American Journal of Transplantation*. 2004 Jun;4(6):905–13.
238. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF, Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, et al. Spectrum of Cancer Risk Among US Solid Organ Transplant Recipients. *JAMA*. 2011 Nov 2;306(17):1891.
239. Buell JF, Gross TG, Woodle ES. Malignancy after Transplantation. *Transplantation*. 2005 Oct;80(Supplement):S254–64.
240. Qunibi W, Al-Furayh O, Almeshari K, Lin SF, Sun R, Heston L, et al. SEROLOGIC ASSOCIATION OF HUMAN HERPESVIRUS EIGHT WITH POSTTRANSPLANT KAPOSI'S SARCOMA IN SAUDI ARABIA<sup>1</sup>. *Transplantation*. 1998 Feb;65(4):583–5.
241. Birkeland SA, Storm HH. Risk for tumor and other disease transmission by transplantation: a population-based study of unrecognized malignancies and other diseases in organ donors. *Transplantation*. 2002 Nov;74(10):1409–13.
242. Trappe R, Hinrichs C, Appel U, Babel N, Reinke P, Neumayer HH, et al. Treatment of PTLD with Rituximab and CHOP Reduces the Risk of Renal Graft Impairment after Reduction of Immunosuppression. *American Journal of Transplantation*. 2009 Oct;9(10):2331–7.
243. Parker A, Bowles K, Bradley JA, Emery V, Featherstone C, Gupte G, et al. Management of post-transplant lymphoproliferative disorder in adult solid organ transplant recipients - BCSH and BTS Guidelines. *Br J Haematol*. 2010 Feb 9;149(5):693–705.
244. Murakami N, Mulvaney P, Danesh M, Abudayyeh A, Diab A, Abdel-Wahab N, et al. A multi-center study on safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors in cancer patients with kidney transplant. *Kidney Int*. 2021 Jul;100(1):196–205.
245. Maluccio M, Sharma V, Lagman M, Vyas S, Yang H, Li B, et al. Tacrolimus enhances transforming growth factor- $\beta$ 1 expression and promotes tumor progression. *Transplantation*. 2003 Aug 15;76(3):597–602.
246. Swann PF, Waters TR, Moulton DC, Xu YZ, Zheng Q, Edwards M, et al. Role of Postreplicative DNA Mismatch Repair in the Cytotoxic Action of Thioguanine. *Science (1979)*. 1996 Aug 23;273(5278):1109–11.
247. Robson R, Cecka JM, Opelz G, Budde M, Sacks S. Prospective Registry-Based Observational Cohort Study of the Long-Term Risk of Malignancies in Renal Transplant Patients Treated with Mycophenolate Mofetil. *American Journal of Transplantation*. 2005 Dec;5(12):2954–60.

248. Guba M, Graeb C, Jauch KW, Geissler EK. PRO- AND ANTI-CANCER EFFECTS OF IMMUNOSUPPRESSIVE AGENTS USED IN ORGAN TRANSPLANTATION. *Transplantation*. 2004 Jun;77(12):1777–82.
249. Huber S, Bruns CJ, Schmid G, Hermann PC, Conrad C, Niess H, et al. Inhibition of the mammalian target of rapamycin impedes lymphangiogenesis. *Kidney Int*. 2007 Apr;71(8):771–7.
250. Craig FE, Johnson LR, Harvey SAK, Nalesnik MA, Luo JH, Bhattacharya SD, et al. Gene Expression Profiling of Epstein-Barr Virus-positive and -negative Monomorphic B-cell Posttransplant Lymphoproliferative Disorders. *Diagnostic Molecular Pathology*. 2007 Sep;16(3):158–68.
251. Dahle DO, Skauby M, Langberg CW, Brabrand K, Wessel N, Midtvedt K. Renal Cell Carcinoma and Kidney Transplantation: A Narrative Review. *Transplantation*. 2022 Jan 19;106(1):e52–63.
252. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin Cancers after Organ Transplantation. *New England Journal of Medicine*. 2003 Apr 24;348(17):1681–91.
253. Hellemans R, Pengel LHM, Choquet S, Maggiore U, for ESOT Workstream 3 of the TLJ (Transplant Learning Journey) project. Managing immunosuppressive therapy in potentially cured post-kidney transplant cancer (excluding non-melanoma skin cancer): an overview of the available evidence and guidance for shared decision-making. *Transpl Int*. 2021 Oct;34(10):1789–800.
254. Wong G, Chapman JR, Craig JC. Cancer screening in renal transplant recipients: what is the evidence? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Mar;3 Suppl 2(Suppl 2):S87–100.
255. EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.6.2. Cancer risk after renal transplantation. Skin cancers: prevention and treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17 Suppl 4:31–6.
256. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020 Mar 2;5(4):536–44.
257. Perlman S. Another Decade, Another Coronavirus. *New England Journal of Medicine*. 2020 Feb 20;382(8):760–2.
258. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020 Mar 12;579(7798):270–3.



259. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Apr;181(2):271-280.e8.
260. Chappell MC. Renin-Angiotensin System and Sex Differences in COVID-19: A Critical Assessment. *Circ Res*. 2023 May 12;132(10):1320–37.
261. Nyberg T, Ferguson NM, Nash SG, Webster HH, Flaxman S, Andrews N, et al. Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) and delta (B.1.617.2) variants in England: a cohort study. *The Lancet*. 2022 Apr;399(10332):1303–12.
262. McMahan K, Giffin V, Tostanoski LH, Chung B, Siamatu M, Suthar MS, et al. Reduced pathogenicity of the SARS-CoV-2 omicron variant in hamsters. *Med*. 2022 Apr;3(4):262-268.e4.
263. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, Tso E, Liu R, et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2020 Jul;159(1):81–95.
264. Azzolini C, Donati S, Premi E, Baj A, Siracusa C, Genoni A, et al. SARS-CoV-2 on Ocular Surfaces in a Cohort of Patients With COVID-19 From the Lombardy Region, Italy. *JAMA Ophthalmol*. 2021 Sep 1;139(9):956.
265. Li D, Jin M, Bao P, Zhao W, Zhang S. Clinical Characteristics and Results of Semen Tests Among Men With Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw Open*. 2020 May 7;3(5):e208292.
266. Kute VB, Fleetwood VA, Meshram HS, Guenette A, Lentine KL. Use of Organs from SARS-CoV-2 Infected Donors: Is It Safe? A Contemporary Review. *Curr Transplant Rep*. 2021 Dec 26;8(4):281–92.
267. Koval CE, Eltemamy M, Poggio ED, Schold JD, Wee AC. Comparative outcomes for over 100 deceased donor kidney transplants from SARS-CoV-2 positive donors: A single-center experience. *American Journal of Transplantation*. 2022 Dec;22(12):2903–11.
268. Wu Y, Kang L, Guo Z, Liu J, Liu M, Liang W. Incubation Period of COVID-19 Caused by Unique SARS-CoV-2 Strains. *JAMA Netw Open*. 2022 Aug 22;5(8):e2228008.
269. Bouton TC, Atarere J, Turcinovic J, Seitz S, Sher-Jan C, Gilbert M, et al. Viral Dynamics of Omicron and Delta Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Variants With Implications for Timing of Release from Isolation: A Longitudinal Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2023 Feb 8;76(3):e227–33.

270. Tarhini H, Recoing A, Bridier-nahmias A, Rahi M, Lambert C, Martres P, et al. Long-Term Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infectiousness Among Three Immunocompromised Patients: From Prolonged Viral Shedding to SARS-CoV-2 Superinfection. *J Infect Dis.* 2021 May 20;223(9):1522–7.
271. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature.* 2020 May 28;581(7809):465–9.
272. Ma Q, Liu J, Liu Q, Kang L, Liu R, Jing W, et al. Global Percentage of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infections Among the Tested Population and Individuals With Confirmed COVID-19 Diagnosis. *JAMA Netw Open.* 2021 Dec 14;4(12):e2137257.
273. Esper FP, Adhikari TM, Tu ZJ, Cheng YW, El-Haddad K, Farkas DH, et al. Alpha to Omicron: Disease Severity and Clinical Outcomes of Major SARS-CoV-2 Variants. *J Infect Dis.* 2023 Feb 1;227(3):344–52.
274. Katsoularis I, Fonseca-Rodríguez O, Farrington P, Jerndal H, Lundevaller EH, Sund M, et al. Risks of deep vein thrombosis, pulmonary embolism, and bleeding after covid-19: nationwide self-controlled cases series and matched cohort study. *BMJ.* 2022 Apr 6;e069590.
275. Liotta EM, Batra A, Clark JR, Shlobin NA, Hoffman SC, Orban ZS, et al. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol.* 2020 Nov 5;7(11):2221–30.
276. Patel P, DeCuir J, Abrams J, Campbell AP, Godfred-Cato S, Belay ED. Clinical Characteristics of Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults. *JAMA Netw Open.* 2021 Sep 22;4(9):e2126456.
277. Kurra N, Woodard PI, Gandrakota N, Gandhi H, Polisetty SR, Ang SP, et al. Opportunistic Infections in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus.* 2022 Mar 31;
278. Menni C, Valdes AM, Polidori L, Antonelli M, Penamakuri S, Nogal A, et al. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. *The Lancet.* 2022 Apr;399(10335):1618–24.
279. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Rodríguez-Villa Lario A, et al. Classification of the cutaneous manifestations of <sc>COVID</sc> -19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *British Journal of Dermatology.* 2020 Jul 10;183(1):71–7.

280. Caillard S, Anglicheau D, Matignon M, Durrbach A, Greze C, Frimat L, et al. An initial report from the French SOT COVID Registry suggests high mortality due to COVID-19 in recipients of kidney transplants. *Kidney Int.* 2020 Dec;98(6):1549–58.
281. Agrawal U, Bedston S, McCowan C, Oke J, Patterson L, Robertson C, et al. Severe COVID-19 outcomes after full vaccination of primary schedule and initial boosters: pooled analysis of national prospective cohort studies of 30 million individuals in England, Northern Ireland, Scotland, and Wales. *The Lancet.* 2022 Oct;400(10360):1305–20.
282. Steenkamp L, Saggars RT, Bandini R, Stranges S, Choi YH, Thornton JS, et al. Small steps, strong shield: directly measured, moderate physical activity in 65 361 adults is associated with significant protective effects from severe COVID-19 outcomes. *Br J Sports Med.* 2022 May;56(10):568–77.
283. Hadi YB, Naqvi SFZ, Kupec JT, Sofka S, Sarwari A. Outcomes of COVID-19 in Solid Organ Transplant Recipients: A Propensity-matched Analysis of a Large Research Network. *Transplantation.* 2021 Jun 5;105(6):1365–71.
284. Liao D, Zhou F, Luo L, Xu M, Wang H, Xia J, et al. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol.* 2020 Sep;7(9):e671–8.
285. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, Beckmann ND, Nirenberg S, Wang B, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med.* 2020 Oct 24;26(10):1636–43.
286. Requião-Moura LR, Modelli de Andrade LG, de Sandes-Freitas TV, Cristelli MP, Viana LA, Nakamura MR, et al. The Mycophenolate-based Immunosuppressive Regimen Is Associated With Increased Mortality in Kidney Transplant Patients With COVID-19. *Transplantation.* 2022 Oct 29;106(10):e441–51.
287. Munshi R, Hussein MH, Toraih EA, Elshazli RM, Jardak C, Sultana N, et al. Vitamin D insufficiency as a potential culprit in critical COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2021 Feb 10;93(2):733–40.
288. Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, Buti M, Albillos A, Invernizzi P, et al. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. *New England Journal of Medicine.* 2020 Oct 15;383(16):1522–34.

289. Castanares-Zapatero D, Chalon P, Kohn L, Dauvrin M, Detollenaere J, Maertens de Noordhout C, et al. Pathophysiology and mechanism of long COVID: a comprehensive review. *Ann Med*. 2022 Dec 31;54(1):1473–87.
290. Jing H, Wu X, Xiang M, Liu L, Novakovic VA, Shi J. Pathophysiological mechanisms of thrombosis in acute and long COVID-19. *Front Immunol*. 2022 Nov 16;13.
291. Merad M, Blish CA, Sallusto F, Iwasaki A. The immunology and immunopathology of COVID-19. *Science (1979)*. 2022 Mar 11;375(6585):1122–7.
292. Chapin-Bardales J, Gee J, Myers T. Reactogenicity Following Receipt of mRNA-Based COVID-19 Vaccines. *JAMA*. 2021 Jun 1;325(21):2201.
293. Oster ME, Shay DK, Su JR, Gee J, Creech CB, Broder KR, et al. Myocarditis Cases Reported After mRNA-Based COVID-19 Vaccination in the US From December 2020 to August 2021. *JAMA*. 2022 Jan 25;327(4):331.
294. Pavord S, Scully M, Hunt BJ, Lester W, Bagot C, Craven B, et al. Clinical Features of Vaccine-Induced Immune Thrombocytopenia and Thrombosis. *New England Journal of Medicine*. 2021 Oct 28;385(18):1680–9.
295. Patone M, Handunnetthi L, Saatci D, Pan J, Katikireddi SV, Razvi S, et al. Neurological complications after first dose of COVID-19 vaccines and SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2021 Dec 25;27(12):2144–53.
296. Li J, Ayada I, Wang Y, den Hoed CM, Kamar N, Peppelenbosch MP, et al. Factors Associated With COVID-19 Vaccine Response in Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Transplantation*. 2022 Oct 28;106(10):2068–75.
297. Kantauskaite M, Müller L, Kolb T, Fischer S, Hillebrandt J, Ivens K, et al. Intensity of mycophenolate mofetil treatment is associated with an impaired immune response to SARS-CoV-2 vaccination in kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation*. 2022 Feb;22(2):634–9.
298. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga C, Ross R, Frydas I, et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents*. 34(2):327–31.
299. Takashita E, Yamayoshi S, Simon V, van Bakel H, Sordillo EM, Pekosz A, et al. Efficacy of Antibodies and Antiviral Drugs against Omicron BA.2.12.1, BA.4, and BA.5 Subvariants. *New England Journal of Medicine*. 2022 Aug 4;387(5):468–70.

300. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2022 Apr 14;386(15):1397–408.
301. Marzolini C, Kuritzkes DR, Marra F, Boyle A, Gibbons S, Flexner C, et al. Prescribing Nirmatrelvir–Ritonavir: How to Recognize and Manage Drug–Drug Interactions. *Ann Intern Med*. 2022 May;175(5):744–6.
302. Elens L, Langman LJ, Hesselink DA, Bergan S, Moes DJAR, Molinaro M, et al. Pharmacologic Treatment of Transplant Recipients Infected With SARS-CoV-2: Considerations Regarding Therapeutic Drug Monitoring and Drug–Drug Interactions. *Ther Drug Monit*. 2020 Jun;42(3):360–8.
303. Anderson AS, Caubel P, Rusnak JM. Nirmatrelvir–Ritonavir and Viral Load Rebound in Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2022 Sep 15;387(11):1047–9.
304. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *New England Journal of Medicine*. 2022 Jan 27;386(4):305–15.
305. Estcourt LJ, Cohn CS, Pagano MB, Iannizzi C, Kreuzberger N, Skoetz N, et al. Clinical Practice Guidelines From the Association for the Advancement of Blood and Biotherapies (AABB): COVID-19 Convalescent Plasma. *Ann Intern Med*. 2022 Sep;175(9):1310–21.
306. Drake TM, Fairfield CJ, Pius R, Knight SR, Norman L, Girvan M, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and outcomes of COVID-19 in the ISARIC Clinical Characterisation Protocol UK cohort: a matched, prospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2021 Jul;3(7):e498–506.
307. Lamontagne F, Agarwal A, Rochweg B, Siemieniuk RA, Agoritsas T, Askie L, et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ*. 2020 Sep 4;m3379.
308. Seethapathy R, Wang Q, Zhao S, Strohbahn IA, Long JD, Dinulos JE, et al. Effect of remdesivir on adverse kidney outcomes in hospitalized patients with COVID-19 and impaired kidney function. *PLoS One*. 2023 Feb 27;18(2):e0279765.
309. Schulman S, Sholzberg M, Spyropoulos AC, Zarychanski R, Resnick HE, Bradbury CA, et al. ISTH guidelines for antithrombotic treatment in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2022 Oct;20(10):2214–25.

310. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *Journal of Clinical Investigation*. 2020 Apr 13;130(5):2620–9.
311. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz J V. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis*. 2022 Apr;22(4):e102–7.
312. Fernández-de-las-Peñas C, Notarte KI, Peligro PJ, Velasco JV, Ocampo MJ, Henry BM, et al. Long-COVID Symptoms in Individuals Infected with Different SARS-CoV-2 Variants of Concern: A Systematic Review of the Literature. *Viruses*. 2022 Nov 25;14(12):2629.
313. Azzolini E, Levi R, Sarti R, Pozzi C, Mollura M, Mantovani A, et al. Association Between BNT162b2 Vaccination and Long COVID After Infections Not Requiring Hospitalization in Health Care Workers. *JAMA*. 2022 Aug 16;328(7):676.
314. Antonelli M, Pujol JC, Spector TD, Ourselin S, Steves CJ. Risk of long COVID associated with delta versus omicron variants of SARS-CoV-2. *The Lancet*. 2022 Jun;399(10343):2263–4.
315. Florescu S, Stanciu D, Zaharia M, Kosa A, Codreanu D, Kidwai A, et al. Long-term (180-Day) Outcomes in Critically Ill Patients With COVID-19 in the REMAP-CAP Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023 Jan 3;329(1):39.
316. Heesakkers H, van der Hoeven JG, Corsten S, Janssen I, Ewalds E, Simons KS, et al. Clinical Outcomes Among Patients With 1-Year Survival Following Intensive Care Unit Treatment for COVID-19. *JAMA*. 2022 Feb 8;327(6):559.
317. Annane D, Sharshar T. Cognitive decline after sepsis. *Lancet Respir Med*. 2015 Jan;3(1):61–9.
318. Astin R, Banerjee A, Baker MR, Dani M, Ford E, Hull JH, et al. Long COVID: mechanisms, risk factors and recovery. *Exp Physiol*. 2023 Jan 22;108(1):12–27.
319. Prins JB, van der Meer JW, Bleijenberg G. Chronic fatigue syndrome. *The Lancet*. 2006 Jan;367(9507):346–55.
320. Fernández-de-las-Peñas C, Martín-Guerrero JD, Pellicer-Valero ÓJ, Navarro-Pardo E, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, et al. Female Sex Is a Risk Factor Associated with Long-Term Post-COVID Related-Symptoms but Not with COVID-19 Symptoms: The LONG-COVID-EXP-CM Multicenter Study. *J Clin Med*. 2022 Jan 14;11(2):413.
321. Notarte KI, de Oliveira MHS, Peligro PJ, Velasco JV, Macaranas I, Ver AT, et al. Age, Sex and Previous Comorbidities as Risk Factors Not Associated with SARS-CoV-2 Infection for Long COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2022 Dec 9;11(24):7314.

322. Amorim CEN, Gomes VLT, Cristelli MP, Viana LA, de Luca Correa H, Lima GBB, et al. High Prevalence of Long-COVID Among Kidney Transplant Recipients: A Longitudinal Cohort Study. *Transplantation*. 2022 Dec 13;106(12):2408–15.
323. Basic-Jukic N, Juric I, Furic-Cunko V, Katalinic L, Radic J, Bosnjak Z, et al. Follow-up of renal transplant recipients after acute COVID-19—A prospective cohort single-center study. *Immun Inflamm Dis*. 2021 Dec 20;9(4):1563–72.
324. Amorim CEN, Cazetta GS, Cristelli MP, Requião-Moura LR, da Silva ER, Pinheiro Vale L, et al. Long COVID Among Kidney Transplant Recipients Appears to Be Attenuated During the Omicron Predominance. *Transplantation*. 2023 Nov 13;
325. Berto CG, Kotton CN. The Other Pandemic From the Pandemic: A Higher Frequency of Long COVID After Omicron in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation*. 2023 Nov 13;
326. Sherif ZA, Gomez CR, Connors TJ, Henrich TJ, Reeves WB. Pathogenic mechanisms of post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC). *Elife*. 2023 Mar 22;12.
327. Xiong Q, Xu M, Li J, Liu Y, Zhang J, Xu Y, et al. Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: a single-centre longitudinal study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021 Jan;27(1):89–95.
328. Vojdani A, Vojdani E, Saidara E, Maes M. Persistent SARS-CoV-2 Infection, EBV, HHV-6 and Other Factors May Contribute to Inflammation and Autoimmunity in Long COVID. *Viruses*. 2023 Jan 31;15(2):400.
329. Khazaal S, Harb J, Rima M, Annweiler C, Wu Y, Cao Z, et al. The Pathophysiology of Long COVID throughout the Renin-Angiotensin System. *Molecules*. 2022 May 2;27(9).
330. Liu YH, Chen Y, Wang QH, Wang LR, Jiang L, Yang Y, et al. One-Year Trajectory of Cognitive Changes in Older Survivors of COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2022 May 1;79(5):509.
331. Qureshi AI, Baskett WI, Huang W, Naqvi SH, Shyu CR. New-Onset Dementia Among Survivors of Pneumonia Associated With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *Open Forum Infect Dis*. 2022 Apr 1;9(4).
332. Saif DS, Ibrahim RA, Eltabl MA. Prevalence of peripheral neuropathy and myopathy in patients post- COVID-19 infection. *Int J Rheum Dis*. 2022 Nov;25(11):1246–53.
333. Iwasaki A, Putrino D. Why we need a deeper understanding of the pathophysiology of long COVID. *Lancet Infect Dis*. 2023 Apr;23(4):393–5.

334. Banko A, Miljanovic D, Cirkovic A. Systematic review with meta-analysis of active herpesvirus infections in patients with COVID-19: Old players on the new field. *International Journal of Infectious Diseases*. 2023 May;130:108–25.
335. Leng A, Shah M, Ahmad SA, Premraj L, Wildi K, Li Bassi G, et al. Pathogenesis Underlying Neurological Manifestations of Long COVID Syndrome and Potential Therapeutics. *Cells*. 2023 Mar 6;12(5):816.
336. Rohrhofer J, Graninger M, Lettenmaier L, Schweighardt J, Gentile SA, Koidl L, et al. Association between Epstein-Barr-Virus reactivation and development of Long-COVID fatigue. *Allergy*. 2023 Jan 23;78(1):297–9.
337. Oikonomou E, Lampsas S, Theofilis P, Souvaliotis N, Papamikroulis GA, Katsarou O, et al. Impaired left ventricular deformation and ventricular-arterial coupling in post-COVID-19: association with autonomic dysregulation. *Heart Vessels*. 2023 Mar 28;38(3):381–93.
338. Zanolli L, Gaudio A, Mikhailidis DP, Katsiki N, Castellino N, Lo Cicero L, et al. Vascular Dysfunction of COVID-19 Is Partially Reverted in the Long-Term. *Circ Res*. 2022 Apr 29;130(9):1276–85.
339. Jammoul M, Naddour J, Madi A, Reslan MA, Hatoum F, Zeineddine J, et al. Investigating the possible mechanisms of autonomic dysfunction post-COVID-19. *Autonomic Neuroscience*. 2023 Mar;245:103071.
340. Antoniou KM, Vasarmidi E, Russell AM, Andrejak C, Crestani B, Delcroix M, et al. European Respiratory Society statement on long COVID follow-up. *European Respiratory Journal*. 2022 Aug;60(2):2102174.
341. Mikkelsen ME, Still M, Anderson BJ, Bienvenu OJ, Brodsky MB, Brummel N, et al. Society of Critical Care Medicine’s International Consensus Conference on Prediction and Identification of Long-Term Impairments After Critical Illness. *Crit Care Med*. 2020 Nov;48(11):1670–9.
342. Cheshire WP, Goldstein DS. Autonomic uprising: the tilt table test in autonomic medicine. *Clinical Autonomic Research*. 2019 Apr 5;29(2):215–30.
343. Wulf Hanson S, Abbafati C, Aerts JG, Al-Aly Z, Ashbaugh C, Ballouz T, et al. Estimated Global Proportions of Individuals With Persistent Fatigue, Cognitive, and Respiratory Symptom Clusters Following Symptomatic COVID-19 in 2020 and 2021. *JAMA*. 2022 Oct 25;328(16):1604.



344. Fernández-de-las-Peñas C, Navarro-Santana M, Plaza-Manzano G, Palacios-Ceña D, Arendt-Nielsen L. Time course prevalence of post-COVID pain symptoms of musculoskeletal origin in patients who had survived severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: a systematic review and meta-analysis. *Pain*. 2022 Jul;163(7):1220–31.
345. Hopkins C, Surda P, Whitehead E, Kumar BN. Early recovery following new onset anosmia during the COVID-19 pandemic – an observational cohort study. *Journal of Otolaryngology - Head & Neck Surgery*. 2020 Dec 4;49(1):26.
346. BURKHARDT K, RADESPIEL-TRÖGER M, RUPPRECHT HD, GOPPELT-STRUEBE M, RIESS R, RENDERS L, et al. An Increase in Myeloid-Related Protein Serum Levels Precedes Acute Renal Allograft Rejection. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2001 Sep;12(9):1947–57.
347. Shokri-Afra H, Moradi M, Musavi H, Moradi-Sardareh H, Moradi poodeh B, Kazemi Veisari A, et al. Serum calprotectin can indicate current and future severity of COVID-19. *J Clin Lab Anal*. 2023 Jan 16;37(1).
348. Udeh R, Advani S, de Guadiana Romualdo LG, Dolja-Gore X. Calprotectin, an Emerging Biomarker of Interest in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2021 Feb 15;10(4):775.
349. Mellett L, Khader SA. S100A8/A9 in COVID-19 pathogenesis: Impact on clinical outcomes. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2022 Feb;63:90–7.
350. Romand X, Bernardy C, Nguyen MVC, Courtier A, Trocme C, Clapasson M, et al. Systemic calprotectin and chronic inflammatory rheumatic diseases. *Joint Bone Spine*. 2019 Nov;86(6):691–8.
351. Hetland G, Fagerhol MK, Dimova-Svetoslavova VP, Mirlashari MR, Nguyen NT, Lind A, et al. Inflammatory markers calprotectin, NETs, syndecan-1 and neopterin in COVID-19 convalescent blood donors. *Scand J Clin Lab Invest*. 2022 Oct 3;82(6):481–5.
352. Inciarte-Mundo J, Frade-Sosa B, Sanmartí R. From bench to bedside: Calprotectin (S100A8/S100A9) as a biomarker in rheumatoid arthritis. *Front Immunol*. 2022 Nov 3;13.
353. Pepper RJ, Draibe JB, Caplin B, Fervenza FC, Hoffman GS, Kallenberg CGM, et al. Association of Serum Calprotectin (S100A8/A9) Level With Disease Relapse in Proteinase 3–Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis. *Arthritis & Rheumatology*. 2017 Jan 28;69(1):185–93.

354. Oesterle A, Hofmann Bowman MA. S100A12 and the S100/Calgranulins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015 Dec;35(12):2496–507.
355. Wang C, Kong Y, Ding Y, Sun J, Chen T. Serum Calprotectin Levels and Outcome Following Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *Medical Science Monitor.* 2019 Dec 13;25:9517–23.
356. Hancerliogullari N, Tokmak A, Guney G, Pekcan MK, Koc EM, Candar T, et al. Serum calprotectin levels as markers of inflammation, insulin resistance and hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome. *Medicine.* 2022 Dec 23;101(51):e32326.
357. Pergialiotis V, Prodromidou A, Pappa E, Vlachos GD, Perrea DN, Papantoniou N. An evaluation of calprotectin as serum marker of preeclampsia: a systematic review of observational studies. *Inflammation Research.* 2016 Feb 24;65(2):95–102.
358. Sreejit G, Abdel Latif A, Murphy AJ, Nagareddy PR. Emerging roles of neutrophil-borne S100A8/A9 in cardiovascular inflammation. *Pharmacol Res.* 2020 Nov;161:105212.
359. Jana S, Mitra P, Roy S. Proficient Novel Biomarkers Guide Early Detection of Acute Kidney Injury: A Review. *Diseases.* 2022 Dec 30;11(1):8.
360. Jung DY, Park JB, Lee EN, Lee HA, Joh JW, Kwon CH, et al. Combined use of myeloid-related protein 8/14 and procalcitonin as diagnostic markers for acute allograft rejection in kidney transplantation recipients. *Transpl Immunol.* 2008 Feb;18(4):338–43.
361. Stríz I, Jaresová M, Lácha J, Sedláček J, Vítko S. MRP 8/14 and procalcitonin serum levels in organ transplantations. *Ann Transplant.* 2001;6(2):6–9.
362. García de Guadiana-Romualdo L, Rodríguez Rojas C, Morell-García D, Andaluz-Ojeda D, Rodríguez Mulero MD, Rodríguez-Borja E, et al. Circulating levels of calprotectin, a signature of neutrophil activation in prediction of severe respiratory failure in COVID-19 patients: a multicenter, prospective study (CalCov study). *Inflammation Research.* 2022 Jan 30;71(1):57–67.
363. Shi H, Zuo Y, Yalavarthi S, Gockman K, Zuo M, Madison JA, et al. Neutrophil calprotectin identifies severe pulmonary disease in COVID-19. *J Leukoc Biol.* 2021 Jan 1;109(1):67–72.
364. Moody R, Sonda S, Johnston FH, Smith KJ, Stephens N, McPherson M, et al. Antibodies against Spike protein correlate with broad autoantigen recognition 8 months post SARS-CoV-2 exposure, and anti-calprotectin autoantibodies associated with better clinical outcomes. *Front Immunol.* 2022 Aug 11;13.

365. Charlson ME, Carrozzino D, Guidi J, Patierno C. Charlson Comorbidity Index: A Critical Review of Clinimetric Properties. *Psychother Psychosom.* 2022;91(1):8–35.
366. Cavero-Redondo I, Saz-Lara A, Lugones-Sánchez C, Pozuelo-Carrascosa DP, Gómez-Sánchez L, López-Gil JF, et al. Comparative effect of antihypertensive drugs in improving arterial stiffness in adults with hypertension (RIGIPREV study). A network meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2023 Sep 1;14.
367. Kheder-Elfekih R, Yannoutsos A, Blacher J, London GM, Safar ME. Hypertension and chronic kidney disease. *J Hypertens.* 2015 Oct;33(10):2010–5.
368. Hung SC, Kuo KL, Peng CH, Wu CH, Lien YC, Wang YC, et al. Volume overload correlates with cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2014 Mar;85(3):703–9.
369. Zota IM, Stătescu C, Sascău RA, Roca M, Anghel L, Maștaleru A, et al. Acute and Long-Term Consequences of COVID-19 on Arterial Stiffness—A Narrative Review. *Life.* 2022 May 25;12(6):781.
370. Podrug M, Koren P, Dražić Maras E, Podrug J, Čulić V, Perissiou M, et al. Long-Term Adverse Effects of Mild COVID-19 Disease on Arterial Stiffness, and Systemic and Central Hemodynamics: A Pre-Post Study. *J Clin Med.* 2023 Mar 8;12(6):2123.
371. Dogas T, Brkovic T, Novak I, Radic J. COVID-19 in kidney transplant recipients; a DALMATIAN single-center experience. *Therapeutic Apheresis and Dialysis.* 2023 Feb 19;27(1):107–16.
372. Fernández-de-las-Peñas C, Notarte KI, Peligro PJ, Velasco JV, Ocampo MJ, Henry BM, et al. Long-COVID Symptoms in Individuals Infected with Different SARS-CoV-2 Variants of Concern: A Systematic Review of the Literature. *Viruses.* 2022 Nov 25;14(12):2629.
373. Hernández-Aceituno A, García-Hernández A, Larumbe-Zabala E. COVID-19 long-term sequelae: Omicron versus Alpha and Delta variants. *Infect Dis Now.* 2023 Aug;53(5):104688.
374. Swai J, Gui M, Long M, Wei Z, Hu Z, Liu S. Humoral and cellular immune response to severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 vaccination in haemodialysis and kidney transplant patients. *Nephrology.* 2022 Jan 27;27(1):7–24.
375. Solera JT, Árbol BG, Mittal A, Hall V, Marinelli T, Bahinskaya I, et al. Longitudinal outcomes of COVID-19 in solid organ transplant recipients from 2020 to 2023. *American Journal of Transplantation.* 2024 Mar;

376. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis.* 2021 Oct 3;53(10):737–54.
377. Fenta ET, Eshetu HB, Kebede N, Bogale EK, Zewdie A, Kassie TD, et al. Prevalence and predictors of chronic kidney disease among type 2 diabetic patients worldwide, systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr.* 2023 Nov 28;15(1):245.
378. Bouwmans P, Malahe SRK, Messchendorp AL, Vart P, Imhof C, Sanders JSF, et al. Post COVID-19 condition imposes significant burden in patients with advanced chronic kidney disease: A nested case-control study. *International Journal of Infectious Diseases.* 2024 May;142:106990.
379. Tapoi L, Apetrii M, Dodi G, Nistor I, Voroneanu L, Siriteanu L, et al. Long-term cardio-vascular risk assessment in chronic kidney disease and kidney transplanted patients following SARS-COV-2 disease: protocol for multi-center observational match controlled trial. *BMC Nephrol.* 2022 Dec 6;23(1):176.
380. Schiff H, Lang SM. Long-term interplay between COVID-19 and chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol.* 2023 Feb 24;55(8):1977–84.
381. Atiquzzaman M, Thompson JR, Shao S, Djurdjev O, Bevilacqua M, Wong MMY, et al. Long-term effect of COVID-19 infection on kidney function among COVID-19 patients followed in post-COVID-19 recovery clinics in British Columbia, Canada. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2023 Nov 30;38(12):2816–25.
382. Teng L, Song X, Zhang M, Han Y, Chang G, Chang W, et al. The pattern of cytokines expression and dynamic changes of renal function at 6 months in patients with Omicron COVID-19. *J Med Virol.* 2023 Feb 16;95(2).
383. Fang LC, Ming XP, Cai WY, Hu YF, Hao B, Wu JH, et al. Development and validation of a prognostic model for assessing long COVID risk following Omicron wave—a large population-based cohort study. *Virol J.* 2024 May 31;21(1):123.
384. Nlandu Y, Tannor EK, Bafemika T, Makulo JR. Kidney damage associated with COVID-19: from the acute to the chronic phase. *Ren Fail.* 2024 Dec 31;46(1).
385. Macchia I, La Sorsa V, Urbani F, Moretti S, Antonucci C, Afferni C, et al. Eosinophils as potential biomarkers in respiratory viral infections. *Front Immunol.* 2023 Jul 6;14.
386. Yan B, Yang J, Xie Y, Tang X. Relationship between blood eosinophil levels and COVID-19 mortality. *World Allergy Organization Journal.* 2021 Mar;14(3):100521.

387. Bergamaschi G, Barteselli C, Calabretta F, Lenti MV, Merli S, Rossi CM, et al. Haematological sequelae in the post-acute phase of symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Intern Emerg Med*. 2024 Jan 24;19(1):125–33.
388. Bensaid K, Lamara Mohammed L, Habchi K, Saidani M, Allam I, Djidjik R. Evaluation of the Humoral and Cellular Immune Response Post COVID-19 Infection in Kidney Transplant Recipients. *J Clin Med*. 2023 Jun 7;12(12):3900.
389. Martens RJH, Kooman JP, Stehouwer CDA, Dagnelie PC, van der Kallen CJH, Kroon AA, et al. Albuminuria is associated with a higher prevalence of depression in a population-based cohort study: the Maastricht Study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2016 Dec 13;31(12):2137–44.
390. Drew DA, Weiner DE, Sarnak MJ. Cognitive Impairment in CKD: Pathophysiology, Management, and Prevention. *American Journal of Kidney Diseases*. 2019 Dec;74(6):782–90.
391. He YY, Chen Z, Fang XY, Chang J, Lu Y, Wang XJ. Relationship between pulmonary function and albuminuria in type 2 diabetic patients with preserved renal function. *BMC Endocr Disord*. 2020 Dec 23;20(1):112.
392. Oelsner EC, Balte PP, Grams ME, Cassano PA, Jacobs DR, Barr RG, et al. Albuminuria, Lung Function Decline, and Risk of Incident Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The NHLBI Pooled Cohorts Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Feb 1;199(3):321–32.
393. Silva Andrade B, Siqueira S, de Assis Soares WR, de Souza Rangel F, Santos NO, dos Santos Freitas A, et al. Long-COVID and Post-COVID Health Complications: An Up-to-Date Review on Clinical Conditions and Their Possible Molecular Mechanisms. *Viruses*. 2021 Apr 18;13(4):700.
394. Soler MJ, Jacobs-Cachá C. The COVID-19 pandemic: progress in nephrology. *Nat Rev Nephrol*. 2022 Feb 6;18(2):80–1.
395. Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators, Lawler PR, Derde LPG, van de Veerdonk FL, McVerry BJ, Huang DT, et al. Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor and Angiotensin Receptor Blocker Initiation on Organ Support-Free Days in Patients Hospitalized With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023 Apr 11;329(14):1183–96.
396. Gottschalk CG, Peterson D, Armstrong J, Knox K, Roy A. Potential molecular mechanisms of chronic fatigue in long haul COVID and other viral diseases. *Infect Agent Cancer*. 2023 Feb 7;18(1):7.

397. Gérard AO, Barbosa S, Anglicheau D, Couzi L, Hazzan M, Thaunat O, et al. Association Between Maintenance Immunosuppressive Regimens and COVID-19 Mortality in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation*. 2022 Oct 27;106(10):2063–7.

## **10. ŽIVOTOPIS**

Tina Đogaš, rođena je 24. ožujka 1985. godine u Splitu. Nakon završene 1. gimnazije u Splitu 2003. godine upisala je Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu na kojem je diplomirala 2009. godine. Nakon odrađenog pripravničkog staža u Kliničkom bolničkom centru Split položila je stručni ispit i stekla odobrenje za samostalan rad 2011. godine. Radila je pri Zavodu za hitnu medicinu Splitsko-dalmatinske županije u ispostavi Hvar do 2013. godine kada je započela specijalizaciju iz nefrologije u Kliničkom bolničkom centru Split. Specijalistički ispit iz nefrologije položila je 2018. godine te je od tada zaposlena kao specijalist nefrologije u Kliničkom bolničkom centru Split. Od 2018. godine vanjski je suradnik Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu na katedrama Kliničke propedeutike i Interne medicine na hrvatskom i engleskom jeziku. Član je Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju Hrvatskog liječničkog zbora, Hrvatskog društva za hipertenziju, Hrvatskog društva za bubrege i Europskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju. Autor je nekoliko znanstvenih i stručnih članaka.