

# Stomatološka skrb prije i nakon transplantacije bubrega

---

**Rakocija, Lucija**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:127:201701>

*Rights / Prava:* [Attribution-NonCommercial 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno 4.0 međunarodna](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-04-15**



*Repository / Repozitorij:*

[University of Zagreb School of Dental Medicine Repository](#)





Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Lucija Rakocija

# **STOMATOLOŠKA SKRB PRIJE I NAKON TRANSPLANTACIJE BUBREGA**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2022.

Rad je ostvaren na Zavodu za oralnu medicinu Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Danica Vidović Juras, Zavod za oralnu medicinu

Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Lektor hrvatskog jezika: Jasmina Škoda, prof. lingvistike i hrvatskog jezika i književnosti

Lektor engleskog jezika: Juraj Holec, mag. educ. philol. angl. et croat.

Sastav Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. \_\_\_\_\_
2. \_\_\_\_\_
3. \_\_\_\_\_

Datum obrane rada: \_\_\_\_\_

Rad sadrži: 44 stranice

0 tablica

0 slika

1CD

Rad je vlastito autorsko djelo, koje je u potpunosti samostalno napisano uz naznaku izvora drugih autora i dokumenata korištenih u radu. Osim ako nije drukčije navedeno, sve ilustracije (tablice, slike i dr.) u radu izvorni su doprinos autora diplomskog rada. Autor je odgovoran za pribavljanje dopuštenja za korištenje ilustracija koje nisu njegov izvorni doprinos, kao i za sve eventualne posljedice koje mogu nastati zbog nedopuštenog preuzimanja ilustracija odnosno propusta u navođenju njihovog podrijetla.

## **Zahvala**

Zahvaljujem mentorici izv. prof. dr. sc. Danici Vidović Juras na pomoći, stručnosti i susretljivosti koje mi je pružila prilikom pisanja ovog rada.

Hvala mojim kolegama i prijateljima na svim uspomenama i zajedništvu tijekom ovih divnih šest godina.

I na kraju najljepša hvala mojoj obitelji, majci Sandri, ocu Damiru i bratu Marku na bezuvjetnoj podršci i ljubavi.

## **STOMATOLOŠKA SKRB PRIJE I NAKON TRANSPLANTACIJE BUBREGA**

### **Sažetak**

Transplantacija bubrega najučinkovitija je metoda nadomještanja bubrežne funkcije. Napredovanjem transplantacijske medicine i imunosupresivne terapije sve je bolja prognoza preživljenja bolesnika s presađenim bubregom. Posljedično se povećava i broj takvih pacijenata koji će tražiti stomatološku pomoć. Stomatolozi imaju aktivnu ulogu u pripremi pacijenata za transplantaciju, kao i u liječenju i praćenju pacijenata dugoročno nakon transplantacije. Zbog visoke imunosupresije nakon transplantacije, znatno je povećana podložnost infekcijama, reducirana obrana od njih i povećana opasnost od sistemskog širenja, stoga oralni fokusi za ove bolesnike mogu biti fatalni. Cilj je transplantaciji pristupiti sa zdravom oralnom šupljinom. Imajući na umu sve komplikacije kronične bubrežne bolesti i hemodijalize koje mogu utjecati na zahvate u oralnoj šupljini, stomatolog se konzultira s nadležnim specijalistom. Dogovaraju se mjere opreza vezane uz krvarenje, potencijalna primjena antibiotske profilakse te koje lijekove i u kojoj dozi primijeniti. Potrebno je dijagnosticirati i liječiti sve oralne bolesti, a naročito one koje bi mogle rezultirati infekcijom ili potrebom za oralno kirurškim zahvatom neposredno nakon transplantacije kada su pacijenti najugroženiji. Šest mjeseci nakon transplantacije pacijenti primaju najviše doze imunosupresivnih lijekova jer su pod višim rizikom od odbacivanja transplantata, također su češće su ostale komplikacije i skloni su infekcijama. Stoga je uloga stomatologa u ovom razdoblju palijativne i preventivne naravi, ne radi se ništa elektivno, a hitni zahvati obavljaju se u bolničkim uvjetima nakon konzultacije s nadležnim liječnikom. Kada se pacijentovo stanje stabilizira, stomatološki zahvati mogu se sigurno obavljati. U dogovoru s timom koji vodi pacijenta u posttransplantacijskom razdoblju definira se potreba za antibiotskom profilaksom, nadomjesnom kortikosteroidnom terapijom, hematološkim testovima i ostalim modifikacijama liječenja ovisnih o pacijentovu općem stanju. Pacijenti se uključuju u aktivni recall program i naručuju svakih tri do šest mjeseci kako bi se na vrijeme dijagnosticirale i liječile sve promjene. Na svakom pregledu pacijentu se ponavljaju upute u oralnu higijenu, pregledava kompletna oralna šupljina i traže znakovi infekcije ili maligniteta.

**Ključne riječi:** transplantacija; bubreg; imunosupresivna terapija; stomatološka skrb

## **DENTAL MANAGEMENT BEFORE AND AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION**

### **Summary**

Kidney transplantation is the most effective method of replacing kidney function. With the advancement of transplantation medicine and immunosuppressive therapy, the survival prognosis of kidney transplant patients is getting better. As a result, the number of such patients who will seek dental care is also increasing. Dentists play an active role in the preparation of patients for transplantation as well as in the treatment and monitoring of patients in the long term after transplantation. Due to high immunosuppression after transplantation, the susceptibility to infections is significantly increased, the defense against them is reduced and the risk of systemic spread is enlarged, therefore oral foci can be fatal for these patients. The main aim is to approach the transplantation with a healthy oral cavity. Bearing in mind all the complications of chronic kidney disease and hemodialysis that can affect procedures in the oral cavity, the dentist consults with a competent specialist. Precautions related to bleeding, the potential use of antibiotic prophylaxis and which drugs to use and in what dose are agreed upon. It is necessary to diagnose and treat all oral diseases, especially those which could result in infection or the need for oral surgery immediately after transplantation, when patients are most vulnerable. During the period of 6 months after transplantation, patients receive the highest doses of immunosuppressive drugs because they are at a higher risk of transplant rejection, other complications are also more common and they are prone to infections. Therefore, the dentist's role in this period is of a palliative and preventive nature, nothing elective is done and emergency procedures are performed in hospital conditions after consultation with the competent doctor. When the patient's condition is stabilized, dental procedures can be performed safely. In agreement with the team managing the patient in the post-transplant period, the need for antibiotic prophylaxis, additional corticosteroid therapy, hematological tests and other treatment modifications depending on the patient's general condition are defined. Patients are included in the active recall program with appointments every 3 to 6 months in order to diagnose and treat any changes in time. At each examination, the patient is given repeated oral hygiene instructions, the entire oral cavity is examined and signs of infection or malignancy are looked for.

**Keywords:** transplantation; kidney; immunosuppressive therapy; dental care

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Transplantacija bubrega .....	2
1.2. Imunologija transplantacije .....	3
1.3. Imunosupresivna terapija .....	4
1.4. Komplikacije transplantacije .....	5
1.4.1. Odbacivanje .....	5
1.4.2. Lijekovima izazvane komplikacije .....	6
1.5. Prognoza .....	8
2. STOMATOLOŠKA SKRB PRIJE TRANSPLANTACIJE .....	9
2.1. Pristup bolesniku s kroničnom renalnom insuficijencijom .....	10
2.1.1. Hematološke manifestacije i hipertenzija .....	11
2.1.2 Metabolizam i primjena lijekova .....	12
2.1.3. Oralne manifestacije kronične bubrežne bolesti .....	14
2.1.4. Parodontitis i bubrežni bolesnik .....	15
2.2. Pristup bolesniku na dijalizi .....	15
2.3. Stomatološka obrada prije transplantacije .....	18
3. STOMATOLOŠKA SKRB NAKON TRANSPLANTACIJE .....	20
3.1. Stomatološka skrb neposredno nakon transplantacije .....	21
3.1.1. Specifične infekcije .....	21
3.2. Stomatološka skrb u stabilnom posttransplantacijskom razdoblju .....	24
3.2.1. Rizik od krvarenja i hipertenzije .....	24
3.2.2. Antibiotiska profilaksa .....	25
3.2.3. Adrenalna kriza .....	26
3.2.4. Oralne manifestacije i komplikacije .....	27
3.3. Stomatološka skrb u razdoblju odbacivanja transplantata .....	29

4. RASPRAVA .....	30
5. ZAKLJUČAK .....	33
6. LITERATURA .....	35
7. ŽIVOTOPIS .....	43



## **Popis skraćenica**

AHA – Američko kardiološko udruženje (eng. American Heart Association)

APD – automatizirana peritonejska dijaliza

APTV – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme

CAPD – kontinuirana ambulantna peritonejska dijaliza (engl. continuous ambulatory peritoneal dialysis)

CKD-EPI – (eng. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)

CMV – citomegalovirus

CNI – inhibitor kalcineurina (engl. calcineurin inhibitors)

EBV – Epstein-Barrov virus

eGFR – procijenjena brzina glomerularne filtracije (engl. estimated glomerular filtration rate)

GFR - brzina glomerularne filtracije (eng. glomerular filtration rate)

HD - hemodijaliza

HHV-8 – Human Herpesvirus-8

HIV – virus humane imunodeficijencije (eng. human immunodeficiency virus)

HLA – ljudski leukocitni antigen (engl. Human Leukocyte Antigen)

HSV – Herpes simplex virus

IE – infektivni endokarditis

INR – internacionalni normalizirani omjer (eng. international normalized ratio)

KBB – kronična bubrežna bolest

KDIGO – bubrežna bolest: poboljšanje globalnih ishoda (engl. Kidney disease: Improving global outcome)

KKS – kompletna krvna slika

KVB – kardiovaskularna bolest

LA – lokalni anestetik

MHC – glavni sustav tkivne podudarnosti (engl. major histocompatibility complex)

mTOR – engl. mammalian Target of Rapamicin

NSAID – nesteroidni protuupalni lijekovi (eng. non-steroidal anti-inflammatory drugs)

OFP – odgođena funkcija presatka

PCR- polimerazna lančana reakcija (eng. polymerase chain reaction )

PD – peritonejska dijaliza

PTLB- posttransplantacijska limfoproliferativna bolest

PV – protrombinsko vrijeme

VZV – Varicella zoster virus

vWČ – von Willebrandov čimbenik

ZSKBB – završni stadij kronične bubrežne bolesti

## 1. UVOD

## 1.1. Transplantacija bubrega

Završni stadij kronične bubrežne bolesti (ZSKBB) zahtijeva liječenje nadomještanjem bubrežne funkcije. Dostupne metode su hemodijaliza, peritonealna dijaliza i transplantacija bubrega. Transplantacija bubrega najučinkovitija je metoda nadomještanja bubrežne funkcije, a primjena suvremenih lijekova protiv odbacivanja omogućuje dobru prognozu preživljenja bolesnika s presađenim bubregom (1). Uspješno presađivanje bubrega znatno pridonosi poboljšanju kvalitete života i smanjuje rizik od smrti u usporedbi s bolesnicima koji se liječe dijalizom. Zbog toga svi bolesnici koji su potencijalni primatelji organa moraju na vrijeme dobiti sve informacije o ovoj vrsti liječenja te ako se na nju odluče, pod vodstvom liječnika iz centra za dijalizu i s nadležnim transplantacijskim centrom obaviti detaljnu obradu i procjenu u svrhu prijave na listu čekanja. Obrada više raznih specijalista uključujući i stomatologa potrebna je da bi se definiralo opće zdravstveno stanje i potencijalno patološko stanje koje bi moglo ugroziti preživljenje pacijenta i presatka (1, 2). Kontraindikacije transplantaciji su teška bolest srca i/ili krvnih žila kada je sigurnije liječenje dijalizom, proširena maligna bolest, aktivna infektivna bolest te bilo koja bolest s očekivanim trajanjem života manjim od dvije godine. Nakon što je obrada završena, multidisciplinarni tim određuje može li se bolesnik uvrstiti na listu čekanja kako bi dobio bubreg. Bubreg se dobiva (razmjenjuje) putem Eurotransplanta, a uvijek se bira najpogodniji primatelj bez obzira na to u kojoj je državi. Darivatelj organa može biti preminula osoba s dokazanom moždanom smrću ili nekucajućim srcem te živa srodna ili nesrodna osoba. U usporedbi s mrtvima, živi darivatelji dobrog su zdravlja pa je i kvaliteta presatka u pravilu bolja (2). Prostorna i vremenska usklađenost eksplantacije i implantacije i kraće trajanje ishemije također pridonose boljem preživljenju i funkciji presatka. Transplantirani bubrezi većinski su dobiveni od preminulih darivatelja. Sam zahvat transplantacije sastoji se od kirurškog vađenja zdravog bubrega iz tijela darivatelja, to jest nefrektomije, koji se premješta u tijelo primatelja, točnije u donji dio trbušne šupljine. Krvne žile primatelja i krvne žila darivateljeva bubrega se spoje, a mokraćovod darovanog bubrega ugradi u primateljev mjehur. Vlastiti bubrezi najčešće se ne uklanjaju. U svrhu sprječavanja odbacivanja presatka potrebno je nakon transplantacije doživotno uzimati imunosupresijsku terapiju (2, 3).

Prva uspješna transplantacija bubrega živog darivatelja u Hrvatskoj učinjena je 30. siječnja 1971. godine u Rijeci na Odjelu za urologiju Klinike za kirurgiju. Prva transplantacija bubrega od umrle osobe učinjena je 15. svibnja 1972. godine. Danas je presađivanje bubrega

u Hrvatskoj moguće napraviti u četiri transplantacijska centra: KBC Zagreb, KBC Rijeka, KB Merkur i KBC Osijek. Uz Belgiju, Nizozemsku, Luksemburg, Njemačku, Austriju, Sloveniju i Mađarsku, od 2007. godine Hrvatska je članica internacionalne neprofitne organizacije Eurotransplantat (4). Kao posrednik između darivatelja i primatelja, Eurotransplantat ima ključnu ulogu u dodjeli i distribuciji organa za transplantaciju, a glavni cilj je osigurati optimalno korištenje dostupnim organima. Prema izvješću Eurotransplantata u Hrvatskoj je 2021. godine transplantirano 132 bubrega mrtvog darivatelja (5).

S obzirom na razvoj transplantacijske medicine i sve veći broj transplantiranih bolesnika, svrha ovog rada je obuhvatiti sve informacije koje su potrebne stomatologu za razumijevanje problematike transplantacije i siguran pristup bubrežnom bolesniku prije i nakon transplantacije.

## **1.2. Imunologija transplantacije**

Imunološki sustav prirodna je obrana ljudskog tijela, sastavljena od mreže različitih stanica, tkiva i organa, koji visokospecifičnim imunskim odgovorom na strane antigene, uz istodobno nereagiranje na vlastite antigene štite čovjeka od štetnih stranih tijela poput bakterija, virusa, parazita, gljivica i bilo kojeg drugog tijela koje bi moglo narušiti zdravlje organizma. Jedna od glavnih problematika transplantacije je što imunološki sustav primatelja prepoznaje transplantat kao nešto strano i nastoji ga uništiti (6). Za regulaciju imunološkog odgovora i razlikovanje vlastitog od tuđeg zadužen je glavni sustav tkivne podudarnosti (engl. Major Histocompatibility Complex, MHC), koji se u čovjeka naziva sustav ljudskog leukocitnog antigena (engl. Human Leukocyte Antigen, HLA). Geni sustava HLA kodiraju molekule, koje dijelimo u dva razreda, HLA I (molekule HLA-A, HLA-B i HLA-C) i HLA II (molekule HLA-DR, HLA-DQ i HLA-DP) koja imaju različito djelovanje (6, 7). Molekule HLA razreda I predočuju unutarstanične antigene CD8<sup>+</sup> citotoksičnim limfocitima T, dok molekule HLA razreda II predočuju izvanstanične antigene CD4<sup>+</sup> pomoćničkim limfocitima T, koji onda potiču proizvodnju odgovarajućih protutijela usmjerenih na navedene izvanstanične antigene. Također nisu podjednako raspoređene na svim stanicama, tako su molekule HLA I prisutne na gotovo svim tjelesnim stanicama s jezgrom, dok je prisutnost molekula HLA II ograničena na antigen prezentirajuće stanice (6, 7). Važan čimbenik opstanka transplantata upravo je sustav HLA, odnosno što veća podudarnost u antigenima

HLA primatelja i davatelja. Stoga svaki potencijalni primatelj transplantata prolazi imunološku obradu, HLA tipizaciju, probir protutijela HLA, test autokrižne reakcije i test križne reakcije između primatelja i davatelja. Da bi se spriječilo odbacivanje transplantiranog organa, pacijentu se daje imunosupresivna terapija kojom se potiskuje aktivnost senzibiliziranih limfocita protiv presatka. Imunosupresivna terapija proširila je mogućnosti transplantacije te smanjenjem stope odbacivanja transplantata produžila život pacijentima (6).

### **1.3. Imunosupresivna terapija**

Imunosupresivna terapija nužna je za sve transplantirane pacijente te bi bez nje transplantacija bila gotovo nemoguća. No ona uz novu šansu za boljim životom nosi i nuspojave kao što su povećan rizik od pojave malignih bolesti i podložnost infekcijama, posebice oportunističkim. Stoga liječnici moraju pronaći balans u dozi ovih lijekova kako bi spriječili odbacivanje transplantata, a s druge strane što manje ugrozili pacijenta (8). Imunosupresivna terapija dijeli se na indukcijsku i terapiju održavanja, koja se nadalje dijeli na inicijalnu i dugoročnu. Indukcijska terapija uvodi se prije ili tijekom transplantacije, a njome se nastoji iscrpiti ili modulirati odgovor T-limfocita prilikom prezentacije antigena te tako smanjiti mogućnost za akutnim odbacivanjem. KDIGO (engl. Kidney disease: improving global outcomes) smjernice predlažu da antagonisti receptora interleukina 2 budu prva linija lijekova u indukcijskoj terapiji. Inicijalna terapija održavanja također se uvodi prije ili tijekom transplantacije te je ona dugotrajniji tretman protiv akutnog odbacivanja i pogoršanja funkcije presatka. Za nju KDIGO smjernice preporučuju upotrebu kombinacije inhibitora kalcineurina (engl. calcineurin inhibitors, CNI) i antiproliferativnog lijeka, s kortikosteroidima ili bez njih (9). Takrolimus se upotrebljava kao prvi lijek izbora u skupini CNI, opcija je i ciklosporin, no istraživanja su pokazala da je takrolimus povezan s manjom smrtnosti pacijenata, manjom učestalosti odbacivanja i gubitka transplantata. Moguća zamjena za inhibitore kalcineurina su mTOR (engl. mammalian Target of Rapamycin) inhibitori (sirolimus, everolimus). Kao antiproliferativni lijek, upotrebljava se mikofenolat. Budući da je rizik od akutnog odbacivanja najviši u prva tri mjeseca od transplantacije, tada se upotrebljavaju više doze lijekova koje se potom u terapiji održavanja kod stabilnih pacijenata smanjuju kako bi se minimalizirala toksičnost i nuspojave (8, 9).

## **1.4. Komplikacije transplantacije**

Nakon transplantacije bolesnika je potrebno kontinuirano pratiti kako bi se očuvala funkcija presatka i na vrijeme dijagnosticirale i liječile komplikacije. Neposredno nakon operativnog zahvata transplantacije bubrega moguće su kirurške komplikacije koje se dijele na vaskularne (krvarenje i hematoma, tromboza renalne arterije i vene, stenoza renalne arterije) i urološke (urinarna opstrukcija, krvarenje u mokraćni sustav i curenje urina) (10). Odgođena funkcija presatka (OFP) komplikacija je koja se najčešće definira kao potreba za dijalizom duže od tjedan dana nakon transplantacije. Brojni su rizični čimbenici vezani uz primatelja i darivatelja, a smatra se da OFP nastaje zbog akutne tubularne nekroze nastale nakon ishemijsko-reperfuzijske ozlijede ili tromboze te zbog imunološke reakcije (3). Imunološke reakcije odbacivanja jedne su od najneželjenijih ishoda transplantacije. Imunosupresivna terapija uzrok je povećane sklonosti infekcijama, malignom oboljenju i nosi dodatne komplikacije u vidu specifičnih nuspojava za različite lijekove. Za rano otkrivanje komplikacija nakon presađivanja bubrega potrebno je temeljito kliničko praćenje primatelja i funkcije presatka, koje uključuje redovite provjere rutinskih laboratorijskih nalaza, ultrazvučne pretrage, protokolne biopsije, određivanje razine imunosupresivnih lijekova u krvi, citološki pregled sedimenta urina, određivanje biljega specifičnih infekcija, preventivne preglede za otkrivanje maligniteta itd. Kontrolni pregledi najprije su česti, u prvom mjesecu od transplantacije dva do tri puta na tjedan, a kasnije se njihov broj smanjuje (9).

### **1.4.1. Odbacivanje**

Odbacivanje transplantata ozbiljna je komplikacija transplantacije, a razlikujemo hiperakutno, akutno i kronično odbacivanje. Hiperakutno odbacivanje je imedijatno odbacivanje presatka, posredovano prethodno stvorenim protutijelima protiv darivatelja. Protutijela su najčešće AB0 izoaglutinini ili anti-donor HLA protutijela. Provedba strožih imunoloških testiranja te upotreba AB0 kompatibilnih darivatelja i testa križne reakcije gotovo su eliminirali hiperakutno odbacivanje, no ako do njega ipak dođe, potrebno je učiniti nefrektomiju presatka (9, 10).

Akutno odbacivanje može biti posredovano protutijelima ili T-limfocitima. Najčešći oblik odbacivanja u ranom posttransplantacijskom razdoblju je akutno odbacivanje posredovano T-

limfocitima domaćina koji odgovaraju na MHC antigene na presađenom bubregu. Najveća incidencija odbacivanja je unutar prva tri mjeseca, a ukupna stopa odbacivanja varira od 5 do 25 % unutar prvih šest mjeseci ovisno o HLA podudarnosti i imunosupresivnom protokolu. Klinički se može posumnjati na reakciju odbacivanja ako dođe do povišenja vrijednosti serumskog kreatinina (10). Zlatni standard za dijagnostiku je biopsija i histološka analiza jer se na temelju samo kliničkih indikatora akutno odbacivanje ne može diferencirati od ostalih uzroka disfunkcije presatka (9). Moguć je i oblik supkliničkog akutnog odbacivanja kod kojeg nema klinički uočljivog pogoršanja bubrežne funkcije, a zbog njegova otkrivanja vrše se protokolne biopsije u prvom, trećem i šestom mjesecu nakon transplantacije (9, 10). Terapija ovisi o histološkom tipu, tako za T-limfocitima posredovano odbacivanje prva linija su kortikosteroidi, a nema li odgovora, prelazi se na liječenje antilimfocitnim protutijelima. U terapiji protutijelima posredovanog odbacivanja upotrebljavaju se imunoglobulini, terapijska izmjena plazme, imunoadsorpcija ili antilimfocitna terapija. Neliječeno akutno odbacivanje dovodi do destrukcije presatka (9, 10).

Kronično odbacivanje odnosi se na smanjivanje bubrežne funkcije i odbacivanje presatka godinu dana nakon transplantacije. Kao i akutno, kronično odbacivanje može biti uzrokovano protutijelima ili T-limfocitima. Liječenje je izazovno uglavnom zbog nepovratnosti kada se kasno dijagnosticira. Stoga su prevencija, kontrolni pregledi i pacijentovo pridržavanje terapije ključni (9, 10).

#### **1.4.2. Lijekovima izazvane komplikacije**

Infekcije su česta komplikacija i posljedica nespecifičnog imunosupresivnog liječenja te su značajan uzrok smrti u primatelja bubrežnog transplantata. Velika je sklonost bakterijskim, virusnim i gljivičnim infekcijama koje mogu biti fatalne ako se na vrijeme ne dijagnosticiraju i ne liječe. Naime znakovi i simptomi infekcije mogu biti suptilni ili čak nepostojeći zbog suprimiranog imunološkog odgovora, stoga je potrebna detaljna obrada i pregled za postavljanje dijagnoze. U svrhu prevencije infekcija i njihovih komplikacija preporučuju se cijepljenja, vrše testovi probira na specifične infekcije te upotrebljava antimikrobna profilaksa (9, 11).

Transplantirani bolesnici pod povećanim su rizikom od malignog oboljenja, naročito od maligniteta povezanih s virusnom infekcijom. Rizični čimbenici vezani uz transplantaciju su



smanjen imunološki nadzor neoplastičnih stanica i podložnost viralnim infekcijama, pa tako i za čovjeka onkogenim virusima (Epstein-Barrov virus (EBV), cytomegalovirus (CMV), herpes simplex virus (HSV), hepatitis B, hepatitis C i HPV). Maligni tumori koji se s većom incidencijom javljaju kod transplantiranih pacijenata su karcinom kože i usne, limfomi i Kaposijev sarkom (12).

Ostale neželjene posljedice imunosupresivne terapije su neurotoksičnost, nefrotoksičnost, povišeni arterijski tlak, šećerna bolest, povišenje masnoća u krvi i osteoporoza.

Neurotoksičnost je nuspojava CNI-ja (ciklosporina i takrolimusa), a simptomi mogu biti tremor, hiperrefleksija, nesanica, glavobolja, poremećaji raspoloženja i dr. (10).

Iako čine osnovu imunosupresijskih protokola, CNI kao nuspojavu imaju nefrotoksičnost. Klinički je vidljiv nagli porast serumskog kreatinina, nodularna hijalinoza arteriola i poremećena homeostaza bez morfoloških promjena, što može rezultirati akutnim reverzibilnim i/ili kroničnim ireverzibilnim lezijama presatka. Stoga doze ovih lijekova moraju biti individualizirane i kontinuirano praćene kako bi se našao balans između visokih doza i nefrotoksičnosti te niskih i rizika za odbacivanjem (9, 10).

Hipertenzija se javlja kao nuspojava CNI-ja i kortikosteroida. Poznato je da je hipertenzija u posttransplantacijskom razdoblju povezana s lošijim ishodom pacijenta i presatka te ju je potrebno liječiti. Trenutne smjernice nalažu da se tlak održava ispod 130/80 mmHg, a da bi se ta razina postigla, mnogi pacijenti zahtijevaju terapiju s više od jednog antihipertenziva (9, 13).

Čest je novonastali diabetes mellitus nakon transplantacije, a uzročnici su mu kortikosteroidi s nuspojavom inzulinske rezistencije te CNI, naročito takrolimus koji reducira sekreciju inzulina. Nužan je probir na diabetes mellitus u posttransplantacijskom razdoblju te detektira li se stroga glikemijska kontrola (9, 13).

Dislipidemija je također komplikacija imunosupresivne terapije. Kortikosteroidi uzrokuju povećanje ukupnog i LDL kolesterola, triglicerida i HDL kolesterola; CNI ciklosporin i, u manjoj mjeri, takrolimus povećavaju ukupni i LDL kolesterol; mTOR inhibitori sirolimus i everolimus povećavaju ukupni kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol i trigliceride (10, 13).

Dugotrajna upotreba kortikosteroida povećava incidenciju osteoporoze (10).

### **1.5. Prognoza**

Transplantacija bubrega optimalna je nadomjesna bubrežna terapija za bubrežne bolesnike u završnom stadiju zatajenja bubrega. Dugoročno može smanjiti visoku smrtnost uočenu kod ovih pacijenata i poboljšava kvalitetu života. Desetogodišnje preživljenje nakon transplantacije je 78 %, a glavni uzroci smrti su infekcije, maligne i kardiovaskularne bolesti (14). Kako znanost i transplantacijska medicina napreduju, očekivano trajanje života transplantiranih pacijenata se povećava. Isto tako povećava se i broj takvih pacijenata koji će tražiti stomatološku pomoć. Stomatolozi imaju aktivnu ulogu u pripremi pacijenata za transplantaciju, kao i u liječenju i praćenju pacijenata dugoročno nakon transplantacije. Stoga bi svaki stomatolog morao imati osnovno znanje o stanju ovih pacijenata, mogućim rizicima i komplikacijama u usnoj šupljini (15, 16).

## **2. STOMATOLOŠKA SKRB PRIJE TRANSPLANTACIJE**

## 2.1. Pristup bolesniku s kroničnom renalnom insuficijencijom

Kronična bubrežna bolest (KBB) definira se kao abnormalnost u strukturi i/ili funkciji bubrega koja je prisutna dulje od tri mjeseca i utječe na zdravlje pojedinca (17). KBB započinje asimptomatskim smanjenjem funkcije bubrega, a progresivno može dovesti do zatajenja organa i potrebe za nadomjesnom terapijom ili transplantacijom. Etiologija nastanka KBB-a je heterogena, a kao najčešći uzroci navode se dijabetes i hipertenzija (1, 18). Prema izvještaju Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju 2018. godine, uzrok KBB bolesnika koji su na nadomjesnoj bubrežnoj terapiji bila je dijabetička nefropatija u 28 % slučajeva, vaskularna bolest u 25 %, glomerulonefritis 12 % i pijelonefritis 4 %. Kao ostali, manje učestali uzroci navode se policistična bolest bubrega, intersticijski nefritis, endemska nefropatija i tumor bubrega (19). Prema KDIGO smjernicama za liječenje bubrežne bolesti, KBB se klasificira u pet stupnjeva ovisno o brzini glomerularne filtracije (GFR, eng. Glomerular filtration rate ) te u tri stupnja s obzirom na albuminuriju (17). Klasifikacija je bitna kako bi se pratila progresija bolesti te na vrijeme planirala nadomjesna terapija. Za pobliže definiranje KBB-a korisni su i laboratorijski nalazi seruma u kojem se mjeri razina kreatinina i dušična urea, a vrijednosti su u korelaciji sa smanjenjem GFR-a. Pacijenti su najčešće asimptomatski dok ne dođu do trećeg stupnja. Kod KBB-a ocijenjenog stupnjem od jedan do tri ne dolazi do problema prilikom pružanja stomatološke skrbi ako pacijent prima terapiju i bolest je pod kontrolom, dok stupnjevi četiri i pet (GFR < 30 mL/min, serumna dušična urea > 50 mg/dL, serumski kreatinin > 5 mg/dL) zahtijevaju konzultaciju s pacijentovim nefrologom i poseban pristup prije i tijekom stomatološkog zahvata (20, 21). Naime, progresijom ireverzibilnog oštećenja nefrona bubrezi sve lošije obavljaju svoju endokrinu, metaboličku i ekskretornu funkciju i gube sposobnost održavanja homeostaze, što se klinički očituje skupom raznih simptoma zajednički zvanih uremijski sindrom. Posljedice se odražavaju na multiple organske sustave, a uključuju hipertenziju, anemiju, hemoragijsku dijatezu, renalnu osteodistrofiju, sklonost infekcijama, metaboličku acidozu, promijenjen metabolizam lijekova i dr. (18). Sve navedeno utječe i na zdravlje oralne šupljine te stvara potencijalne probleme za stomatologa u liječenju ovih pacijenata (20).

### **2.1.1. Hematološke manifestacije i hipertenzija**

Hematološke manifestacije kronične bubrežne bolesti uključuju anemiju, poremećaje zgrušavanja krvi i leukocitnu disfunkciju. Dijateza krvarenja je višekomponentna, a pripisuje se endotelnoj disfunkciji zbog promijenjene morfologije krvnih žila, anemiji, trombocitopeniji, uremijskom poremećaju adhezije i agregacije trombocita, koagulacije i fibrinolize (22). Smanjena proizvodnja trombocita rezultat je toga što se hormon trombopoetin koji stimulira sazrijevanje megakariocita u trombocite osim u jetri stvara i u stanicama proksimalnog zavijenog tubula. Adhezija trombocita oslabljena je zbog defektnog von Willebrandova čimbenika (vWČ), smanjen je trombocitni čimbenik 3 (tromboksan) koji ometa pretvorbu protrombina u trombin te je povišena razina prostaciklina (prostaglandin I) koji uzrokuje vazodilataciju (23). Anemija je uzrokovana toksičnom supresijom koštane srži, nedostatkom bubrežne proizvodnje eritropoetina i/ili manjkom željeza te također doprinosi hemoragijskoj diatezi (24).

Stoga je potrebno prije liječenja napraviti kompletnu krvnu sliku (KKS) koja će definirati anemiju i trombocitopeniju. Također potrebno je napraviti testove koagulacije kao što su aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (APTV), test funkcije trombocita, vrijeme krvarenja te protrombinsko vrijeme (PV), to jest internacionalni normalizirani omjer (eng. international normalized ratio, INR). Vrijeme krvarenja dulje od 10 do 15 minuta predstavlja visok rizik za hemoragiju (25). Prema rezultatima navedenih testova i u konzultaciji s nefrologom određuju se odgovarajuće mjere hemostaze. Preporučuju se lokalne mjere hemostaze kao što su: šivanje, upotreba traneksamične kiseline, gelatinske spužve, fibrinskog ljepila (23). Ako je rizik za krvarenjem visok i potrebni su kirurški zahvati, može se u perioperativnom razdoblju upotrijebiti dezmpresin i/ili konjugirani estrogen. Dezmpresin je sintetski antidiuretički hormon vazopresin, privremeno smanjuje vrijeme krvarenja mobilizacijom vWČ-a, pomaže hemostazu do četiri sata te ga prepisuje pacijentov nefrolog. Konjugirani estrogen može poništiti disfunkciju trombocita te se upotrebljava za dugotrajniju hemostazu do dva tjedna (25).

Obrana domaćina može biti ugrožena disfunkcijom leukocita, hipogamaglobulinemijom, oslabljenom staničnom imunosti i deficijencijom u prehrani. Posljedično može doći do smanjene granulocitne kemotaksije, fagocitoze i baktericidne aktivnosti, što pacijenta čini podložnijim infekcijama. Zbog toga je potrebno agresivno liječiti odontogene infekcije (20).

Hipertenzija je uz dijabetes vodeći uzrok nastanka KBB-a, s druge strane KBB može sam uzrokovati nastanak hipertenzije. Glavni razlozi su nemogućnost adekvatnog izlučivanja soli (natrijeva klorida) i vode te poremećen renin-angiotenzin sustav. Stoga je potrebno prije i tijekom stomatoloških zahvata izmjeriti i kontrolirati krvni tlak pacijenata, a posebno anksiozni pacijenti mogu se sedirati (20, 21).

### **2.1.2 Metabolizam i primjena lijekova**

Mnogi lijekovi izlučuju se putem bubrega, stoga stomatolog treba biti na oprezu prilikom propisivanja istih bubrežnim bolesnicima. Poremećena bubrežna eliminacija, apsorpcija, distribucija i promijenjen metabolizam lijekova rezultat su patofizioloških promjena bubrega. Ove promjene u farmakokinetici lijekova mogu dovesti do njihova nakupljanja i toksičnosti. Doze lijekova potrebno je prilagoditi stupnju zatajenja bubrega, a nefrotoksične lijekove izbjegavati. Procjena funkcije bubrega određuje se definiranjem GFR-a s pomoću CKD-EPI (od eng. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) formule koja za izmjeru upotrebljava serumski kreatinin i/ili serumski cistatin C. Prema rezultatima testa i u konzultaciji s nefrologom doze se mogu prilagoditi smanjenjem jedinične doze bez utjecaja na interval uzimanja lijeka (kod „vremenski ovisnih antibiotika“) ili održavanjem jedinične doze a povećanjem intervala primjene lijeka (kod „antibiotika ovisnih o koncentraciji“). Aciklovir, aminoglikozidi, tetraciklini i nesteroidni protuupalni lijekovi (eng. non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID) nefrotoksični su i treba ih izbjegavati (26, 27).

Upute za antibiotike koje se najčešće primjenjuju u stomatološkoj ordinaciji su sljedeće: amoksicilin i amoksicilin u kombinaciji s klavulonskom kiselinom zahtijevaju prilagodbu doziranja ako je GFR < 30 mL/min, metronidazol ako je GFR < 15 mL/min a klindamicin ne zahtijeva prilagodbu (17, 26).

Analgetik izbora za umjeren do srednji bol je paracetamol. Nije potrebna prilagodba doze, ali preporučuje se upotreba  $\leq 4$  g na dan. NSAID lijekovi povezani su s brojnim rizicima za pacijente s kroničnom bolesti bubrega, remete funkciju trombocita i oštećuju želučanu sluznicu, što može povećati rizik od krvarenja, pogotovo u uremičkih bolesnika. Imaju nefrotoksične učinke uključujući smanjenje GFR-a smanjenjem o prostaglandinima ovisnog bubrežnog krvotoka. Također mogu pogoršati hipertenziju, edem i hiperkalijemiju. Stoga se ne preporučuje upotreba NSAID lijekova, kontraindicirani su kod eGFR-a < 15 mL/min/1,73

m<sup>2</sup>, za eGFR15 do 29 mL/min/1,73 m mogu se upotrijebiti jedino uz individualnu procjenu i praćenje pacijenta. Kod eGFR-a 30 do 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> dopuštena je kratkoročna upotreba po potrebi, niže doze su preporučene, a za dugotrajnu upotrebu potrebna je individualna procjena i praćenje pacijenta (27).

Kod bubrežnih bolesnika s umjerenim do jakim bolom koji se ne može kontrolirati neopioidnim alternativama, opioidni analgetici se mogu upotrijebiti. Preferirani opioidi uključuju hidromorfon, fentanil, metadon. Iako se ovi lijekovi metaboliziraju putem jetre, treba ih se upotrebljavati s oprezom i prilagoditi dozu kod GFR-a < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (27).

Za perioperativnu kontrolu bola upotrebljavaju se lokalni anestetici (LA). Treba imati na umu da se aktivni metaboliti LA-a mogu nakupiti i uzrokovati toksičnost unatoč tomu što izlučivanje putem bubrega nije prevladavajući način izlučivanja ovih sredstava. Većina LA-a može se sigurno primijeniti u bubrežnih bolesnika. Amidni LA imaju prednost naprama esterskim jer se oni pretvaraju u neaktivne metabolite u jetri prije izlučivanja. Artikain je anestetik izbora za dentalne zahvate kod bubrežnih bolesnika. Metabolizira se putem nespecifičnih plazma esteraza i u krvi i u tkivima, što rezultira brzim klirensom. Također, brza razgradnja artikaina na neaktivne metabolite povezana je s vrlo niskom sistemskom toksičnošću i posljedično mogućnošću ponavljanja injekcije (28).

Kod anksioznih pacijenata kao premedikacija u stomatologiji česta je upotreba anksiolitika. Benzodiazepini su velika skupina lijekova primijenjena za anksioznost i slične tegobe. Na tržištu postoje brojni lijekovi iz ove skupine, a svi se biotransformiraju u jetri, što ih čini relativno sigurnima za primjenu kod bubrežnih bolesnika, ali ipak zahtijevaju kritičnost prilikom primjene. Naime farmakokinetika nevezanog midazolama nije izmijenjena u bolesnika s kroničnim teškim oštećenjem bubrežne funkcije. No, farmakološki blago aktivan glavni metabolit midazolama, koji se izlučuje putem bubrega, akumulira se u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega. Ta akumulacija izaziva produljenu sedaciju i postoji veća opasnost od nuspojava. Stoga peroralni midazolam treba pažljivo primjenjivati i titrirati tako da se postigne željeni učinak. S druge strane upute za diazepam navode da nije potrebna prilagodba doze, samo uobičajene mjere opreza (29). Prije intravenozne sedacije potrebno je izmjeriti hemoglobin i hematokrit kako bi se ustanovila razina oksigenacije (20).

### 2.1.3. Oralne manifestacije kronične bubrežne bolesti

KBB se manifestira i u usnoj šupljini, naročito u završnom stadiju i uremijskom sindromu. Zbog visoke koncentracije uree u slini i njezine razgradnje na amonijak, prisutan je zadah i miris na amonijak. Moguć je promijenjen okus po amonijaku ili metalni okus (21, 30). Relativno rijetka manifestacija je uremijski stomatitis, povezan s visokim razinama uree u krvi. Klinički je prisutno pečenje i crvenilo sluznice koja je prekrivena eksudatom i sivkastim pseudomembranama, a moguće su i ulceracije. Lezije najčešće cijele spontano po povratku razine uree u normalu stoga je terapija od strane stomatologa simptomatska. Nadalje hidrolizom uree u slini povisuje se pH i puferski kapacitet sline, što prevenira pad pH i kariogenu aktivnost zbog čega su ovi pacijenti manje podložni nastanku karijesa (21).

Hemoragijska dijateza i anemija rezultiraju blijedom sluznicom i čestim petehijama, ekhimozama i gingivalnim krvarenjem (21).

Kserostomija je učestala zbog niza razloga; smanjen je salivarni protok, parenhim malih žlijezda slinovnica atrofičan i zahvaćen fibrozom, unos tekućine je ograničen (zbog održavanja volumena tekućine u balansu), visoka dob, disanje na usta i upotreba lijekova s nuspojavom kserostomije (25, 30).

Bubrezi imaju ključnu ulogu u regulaciji mineralno-koštanog metabolizma sa svojom egzokrinom i endokrinom funkcijom. Napredovanjem KBB-a zbog nemogućnosti bubrega da pretvori vitamin D u njegov aktivni metabolit smanjuje se apsorpcija kalcija iz crijeva, što uzrokuje hipokalcemiju, a retencija fosfata također utječe na hipokalcemiju (31). Te promjene rezultiraju sekundarnim hiperparatireoidizmom, povećava se urinarna ekskrecija fosfata, a smanjuje kalcija te se kalcij pojačano oslobađa iz kosti. Različiti poremećaji kostiju koji nastaju se zajednički nazivaju renalnom osteodistrofijom. Tipične promjene vidljive i na čeljusnim kostima su demineralizacija, gubitak i stanjenje koštanih trabekula i povećanje intertrabekularnih prostora, što rezultira izgledom poput „mliječnog stakla“ (20). Karakteristični su i takozvani smeđi tumori, to jest radiolucetne lezije s gigantocelularnim stanicama. Moguće su spontane frakture ili frakture tijekom stomatološkog zahvata, cijeljenje ekstrakcijske rane je otežano sklerozom alveole. Nadalje, dolazi do stanjenja kortikalne kosti, gubitka lamine dure, povećane mobilnosti zuba, malokluzije, hipoplazije cakline, smanjenja kavuma pulpe i pulpolita (21, 31).



#### **2.1.4. Parodontitis i bubrežni bolesnik**

Pacijenti s kroničnom bubrežnom bolešću su pod povećanim rizikom od razvitka parodontne bolesti te je udio parodontitisa veći kod bubrežnih bolesnika nego u općoj populaciji. Sve je više dokaza i znanstvenih istraživanja koji pokazuju da kronični parodontitis može negativno utjecati na bubrežnu funkciju, povećava rizik od kardiovaskularnih bolesti i skraćuje ukupno preživljenje bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću (32, 33). Prolazna bakterijemija i upalni status uzrokovan parodontitisom smatraju se krivcem za pogoršanje funkcije bubrega i razvoj sistemskih komorbiditeta (32). Isto tako postoje poveznice između akumulacije plaka i netretiranih karijesnih lezija s povećanom smrtnošću pacijenata na hemodijalizi (34). Posljedično tim saznanjima istraživao se utjecaj preventivnog čišćenja, parodontnog tretmana i održavanja bolje oralne higijene na ishode kronične bubrežne bolesti. Premda su potrebna dodatna istraživanja na ovu temu, očigledna je potreba za uključivanjem stomatologa u liječenje ovih pacijenata. Uz potencijalno smanjenje životno ugrožavajućih rizika, pravovremenom obradom bubrežnih bolesnika i edukacijom o oralnoj higijeni povećava se kvaliteta života i olakšava buduća priprema bolesnika za transplantaciju (32 – 34).

#### **2.2. Pristup bolesniku na dijalizi**

Progresijom KBB-a u četvrti stupanj pacijenti se upućuju specijalistu kako bi se započele pripreme za nadomjesnu bubrežnu terapiju. Nadomjesna bubrežna terapija indicirana je u petom stadiju KBB-a koji se još naziva i završni stadij bubrežne bolesti, kada preopterećenje tekućinom i krvni tlak više ne odgovaraju na medikamentoznu terapiju, pogoršava se nutritivni status, elektroliti (hiperkalijemija) i acidobazna ravnoteža (metabolička acidoza) ne mogu se korigirati konzervativnom terapijom te razina GFR-a pada ispod 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Metode nadomještanja bubrežne funkcije uključuju peritonejsku dijalizu (PD), hemodijalizu (HD) i transplantaciju bubrega (1, 18). Dijaliza je medicinski postupak otklanjanja otpadnih tvari i viška vode iz tijela, umjetnom filtracijom krvi, a temelji se na osmozi, difuziji i ultrafiltraciji. U metodi PD peritoneum služi kao polupropusna membrana za izmjenu tvari, a peritonejska šupljina kao rezervoar dijalizata. Dijalizat je kemijska otopina sastava sličnog krvnoj plazmi koja se putem mekanog katetera utiče u peritonejsku šupljinu. Otpadne tvari iz krvi prelaze u dijalizat niz koncentracijski gradijent postupkom difuzije, a istovremeno hiperosmolarni dijalizat utiče na prolazak vode. Dvije su vrste PD-a, automatizirana peritonejska dijaliza (APD) i kontinuirana ambulantna peritonejska dijaliza (engl. continuous

ambulatory peritoneal dialysis, CAPD). APD se koristi vremenski podešenom spravom koja automatski upumpava tekućinu u peritonealnu šupljinu i ispumpava ju iz nje, najčešće tri do šest puta tijekom noći. CAPD zahtijeva ručna razdoblja izmjene dijalizata četiri do pet puta tijekom budnih sati (1, 18).

HD također uklanja višak dušikovih spojeva i vode iz tijela, izlaganjem pacijentove krvi preko semipermeabilne membrane hipotoničnoj otopini (dijalizatu). Semipermeabilna membrana nalazi se u aparatu zvanom dijalizator, a pristup pacijentovu krvotoku i spajanje s dijalizatorom ostvaruje se najčešće putem arteriovenske fistule. Arteriovenska fistula kirurški je stvorena anastomoza između cefalične vene i radijalne arterije. Pristup krvotoku moguć je i putem vaskularnih graftova ili katetera (supkutano na internu jugularnu venu), no oni su povezani s većim rizikom od infekcije. Zgrušavanje krvi u izvantjelesnom optoku sprječava se heparinizacijom. Zbog kontinuirane akumulacije toksičnih metabolita u završnom stadiju bubrežne bolesti, HD je potrebno provoditi prosječno tri do četiri sata na dan, tri puta na tjedan (1, 18).

Treba napomenuti da je efikasnost HD-a puno niža od funkcionalnog bubrega, stoga su ovi pacijenti u konstantnom stadiju zatajenja bubrega i hiperuremiji. Zbog toga stomatološki pristup bolesniku na dijalizi obuhvaća sve mjere opreza i postupke kao i za pacijenta s kroničnom renalnom insuficijencijom. PD ne zahtijeva dodatne modifikacije, s druge strane HD nosi određene rizike i komplikacije (20).

Iako postupak HD djelomično korigira trombocitnu disfunkciju i posljedično smanjuje krvarenje, s druge strane može pridonijeti krvarenju. To se objašnjava činjenicom da ponavljana, učestala aktivacija trombocita zbog izlaganja krvi hemodijaliznim membranama (i cijevima) dovodi do njihove degranulacije i gubitka glikoproteinskih receptora (35). Pacijenti na hemodijalizi primaju antikoagulantnu terapiju kako bi se olakšao sam zahvat i filtracija otrovnih spojeva krvi kao što je urea, kroz membranu dijalizatora. Najčešće upotrebljavani antikoagulantni lijekovi su heparin niske molekularne težine koji ima vrijeme poluživota četiri sata i heparin koji ima vrijeme poluživota jedan do dva sata, pa njegovo djelovanje prestaje već nakon šest sati ako je primijenjen intravenski. Stoga je preporuka da se stomatološki zahvati obavljaju dan nakon hemodijalize kada nema učinka heparina te je krvotok očišćen od otrovnih spojeva. U slučaju potrebe za hitnim zahvatom povezanim s mogućnošću krvarenja, djelovanje heparina može se antagonizirati upotrebom protamin sulfata (24, 25).

Kao i kod pacijenata s KBB-om prije i tijekom stomatoloških zahvata potrebno je kontrolirati krvni tlak, no to treba učiniti na ruci na kojoj nije AV fistula. Isto tako ruka na kojoj je AV fistula izbjegava se i u slučaju intravenske primjene lijekova (20, 21, 24).

Stomatolog treba uzeti u obzir i virusni status pacijenta jer su pacijenti na hemodijalizi pod povećanim rizikom od krvlju prenošenih virusnih infekcija kao što su virus humane imunodeficiencije (eng. human immunodeficiency virus HIV), hepatitis B i hepatitis C (20, 24, 36).

Hemodijaliza je identificirana kao rizik za razvoj infektivnog endokarditisa (IE) te je prevalencija IE-a kod bolesnika na hemodijalizi 2,7 do 3,1 % te 9 % kod onih koji su već imali infekciju krvožilnog pristupa. Glavni uzrok je infekcija zbog učestale upotrebe intravaskularnog pristupa putem AV-fistule, vaskularnog grafta ili katetera. Sojevi stafilokoka imaju središnju ulogu u bakterijemiji povezanoj s dijalizom koja može dovesti do IE-a te su dio normalne flore usne šupljine (37). Iako stomatološki zahvati predstavljaju nizak rizik za infekciju AV-fistule, antibiotska profilaksa smatra se opravdanom unutar šest mjeseci od kirurški stvorenog pristupa krvotoku (naročito centralnog venskog katetera) (21). Smjernice Američkog kardiološkog udruženja (eng. American Heart Association, AHA) iz 2003. godine ne uključuju preporuku antibiotske profilakse prije stomatoloških zahvata osim u slučaju incizije i drenaže apscesa (20). Budući da je glavni razlog brige stafilokokna infekcija intravaskularnog pristupa, kao profilaksa daju se antistafilokokni antibiotici (cefaleksin, klindamicin, azitromicin ili klaritromicin) vodeći pritom računa o potencijalnoj toksičnosti, doziranju i eventualnim kontraindikacijama (38). Kada su potrebni multipli invazivni stomatološki zahvati u kratkom razdoblju, a indicirano je ordinirati antibiotsku profilaksu, racionalno je pacijentima pri dijalizi ordinirati vankomicin intravenski koji ostaje u krvotoku pet do sedam dana (38).

Kao i kod KBB-a, tako se za pacijente na dijalizi doze lijekova koji se primarno izlučuju putem bubrega po potrebi modificiraju, a nefrotoksični lijekovi izbjegavaju. Bubrežna nadomjesna terapija dodatno komplicira već složeno doziranje lijekova bubrežnim bolesnicima. Klirens dijaliziranih lijekova značajno se razlikuje tijekom vremena na dijalizi u odnosu na razdoblje kada pacijent nije podvrgnut dijalizi (27). Karakteristike lijeka kao što su nisko proteinsko vezanje, hidrofilnost, nizak volumen distribucije i nenabijenost povećavaju šansu za uklanjanjem lijeka dijalizom. Razlike postoje i među vrstama dijaliza pa tako peritonealna dijaliza najmanje, a intermitentna hemodijaliza najviše uklanja lijekove. Zbog kratkog trajanja hemodijalize, APD i CAPD najefektivnije su u uklanjanju lijeka tijekom

tjedna. Zato stomatolog treba konzultirati pacijentova nefrologa prije propisivanja terapije (27).

### **2.3. Stomatološka obrada prije transplantacije**

Standardna praksa prije stavljanja bolesnika na listu za transplantaciju jest detaljna medicinska obrada u cilju definiranja njegova općeg zdravstvenog stanja, to jest otkrivanja patoloških stanja koja bi mogla ugroziti pacijenta i preživljenje presatka. Uz brojna laboratorijska testiranja i preglede niza specijalista, stomatolog također treba dati svoje mišljenje i pripremiti pacijenta (3). Zbog visoke imunosupresije nakon transplantacije, znatno je povećana podložnost infekcijama, obrana od njih je reducirana i povećana je opasnost od sistemskog širenja, stoga oralni fokusi za ove bolesnike mogu biti fatalni. Temeljita stomatološka obrada nužna je kako bi se dijagnosticirale i liječile oralne bolesti, posebice one koje bi mogle rezultirati infekcijom ili potrebom za oralno-kirurškim zahvatom neposredno nakon transplantacije kada su pacijenti najugroženiji. Cilj je pristupiti transplantaciji sa zdravom usnom šupljinom (15, 16, 39).

Imajući na umu sve komplikacije kronične bubrežne bolesti koje mogu utjecati na zahvate u oralnoj šupljini, stomatolog se konzultira s nefrologom. Dogovaraju se mjere opreza vezane uz krvarenje, potencijalna primjena antibiotske profilakse te koje lijekove i u kojoj dozi primijeniti ako budu potrebni (40).

Pregled treba uključivati detaljnu stomatološku anamnezu, radiološke slikovne metode, testove vitaliteta i senzibiliteta, sveobuhvatnu evaluaciju mekih tkiva, po potrebi biopsiju i bris te parodontološki pregled. Sve karijesne lezije trebale bi se restaurirati, a prioritetne su one simptomatske. Pulpne infekcije sa simptomatologijom spontanog bola, bola na perkusiju i periapikalnim radiolucencijom tretiraju se endodontskim zahvatom ili ekstrakcijom (15, 16). Ako postoji parodontna bolest, pacijent treba proći parodontološku obradu i uklanjanje supragingivnih i subgingivnih naslaga (struganje i poliranje korjenova). Zube s lošom ili neizvjesnom prognozom potrebno je izvaditi, a to se odnosi na mobilne zube s parodontnim džepovima dubljim od 5 do 6 mm i zahvaćenom furkacijom, endo-paro lezije, zube s ekstenzivnim dubokim karijesom, zube s periapikalnim procesom upitnog ishoda liječenja. Djelomično iznikli treći molari s anamnezom čestog rekurentnog perikoronitisa trebaju biti

razmotreni za ekstrakciju. Ponekad je odluka o ekstrakciji nejasna te treba uzeti u obzir i motiviranost pacijenta te razinu oralne higijene. Kod loše oralne higijene i slabe motiviranosti za njezinim popravljanjem, ekstrakcija je bolji i sigurniji izbor. Svi lokalni iritansi koji mogu uzrokovati traumu uklanjaju se (proteze, ortodontski aparati), poliraju se ispuni (15, 40, 41).

Stomatolog treba informirati i educirati pacijenta o važnosti oralnog zdravlja, potencijalnim komplikacijama za njegovo opće zdravlje koje mogu nastati ako se ne pridržava uputa, također pripremiti ga za sve nuspojave i probleme imunosupresije koji zahvaćaju usnu šupljinu. Za održavanje oralne higijene preporučuje se upotreba mekih četkica, fluoridiranih zubnih pasta, čišćenje koncem i interdentalnim četkicama minimalno dva puta na dan i dodatne metode kao što su topikalna fluoridacija i njega usana. Za pacijente s gingivitisom i parodontitisom povremena upotreba otopine klorheksidina može biti od pomoći. Na kraju se dogovaraju redovni kontrolni pregledi tijekom kojih će stomatolog ponavljati ove upute, motivirati i pregledavati pacijenta (15, 40, 41).

### **3. STOMATOLOŠKA SKRB NAKON TRANSPLANTACIJE**

### **3.1. Stomatološka skrb neposredno nakon transplantacije**

Prvih šest mjeseci nakon transplantacije je najkritičnije je razdoblje za pacijenta zbog prevencije i suzbijanja akutne reakcije odbacivanja indicirane su visoke doze imunosupresiva. Stoga je u ovoj fazi stomatološka skrb palijativne i preventivne prirode. Potrebno je pacijentu ponoviti upute za oralnu higijenu (upotreba meke četkice za zube, fluoridirane zubne paste, antiseptičke otopine za ispiranje), motivirati ga za uklanjanje rizičnih čimbenika (pušenje i konzumacija alkohola) i modifikaciju prehrane (konzumacija mekane, a izbjegavanje kariogene i vruće hrane). Ako već nisu, uklanjaju se proteze i ortodontske naprave (15, 41, 42). Cilj preventive i motivacije je smanjenje ukupnog broja patogenih organizama. Sva rutinska stomatološka liječenja odgađaju se za stabilno razdoblje, obavljaju se jedino hitni zahvati. Hitni zahvati zahtijevaju radikalni pristup stomatološkog tima kako bi se infekcija što prije sanirala, a liječenje se odvija u bolničkim uvjetima nakon konzultacije s nadležnim liječnikom (15, 40, 42).

#### **3.1.1. Specifične infekcije**

Tijekom vremena kada su pacijenti pod najvećom imunosupresijom postoji visok rizik od oportunističkih infekcija i reaktivacije latentnih. Infekcije mogu napredovati brzo i širiti se sistemski, stoga su rana dijagnoza i točna terapija ključne. Postavljanje dijagnoze može biti otežano zbog umanjениh znakova i simptoma upale te su često indicirane dodatne pretrage poput mikrobiološke kulture, biopsije i antibiograma (15). Preventivne strategije uz isključenje infekcija prije transplantacije uključuju cijepljenje i antimikrobnu profilaksu. Infektivne komplikacije u primatelja bubrega mogu se podijeliti s obzirom na vrijeme pojavnosti na rane infektivne komplikacije, komplikacije na vrhuncu imunosupresije i kasne. Rane infekcije javljaju se do 30 dana nakon transplantacije te je većina tih infekcija karakteristična i vezana uz kirurški zahvat i kirurško mjesto, javljaju se pneumonije, bakterijemije, infekcije urinarnog trakta te kolitis uzrokovan bakterijom *Clostridium difficile* (11). Mogu se manifestirati i infekcije koje su bile u razdoblju inkubacije kod kandidata tijekom pripreme za transplantaciju, a nisu bile prepoznate. Također postoji rizik i od donorskih infekcija, to jest infekcija prisutnih kod donora koje se prenose primatelju putem transplantiranog organa. U drugom razdoblju nakon transplantacije tijekom vrhunca imunosupresije obično se javljaju oportunističke infekcije i dolazi do reaktivacija latentnih

infekcija primatelja kao što su infekcije BK virusom, CMV-om, HSV, Varicella zoster virusom (VZV), hepatitisom B i C (11).

Od osobitog značaja za oralno zdravlje su HSV infekcija i orofaringealna kandidijaza. Rizični čimbenici transplantiranih pacijenata za nastanak orofaringealne kandidijaze uz imunosupresiju su kserostomija (kao nuspojava lijekova) i nošenje mobilne proteze (15). Najčešće kliničke manifestacije su eritematozna, pseudomembranozna i hiperplastična kandidijaza, a moguće su i netipične kliničke slike. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike i pozitivnog nalaza brisa, a citološke pretrage i biopsija upotrebljavaju se u slučaju nejasnog nalaza (43). KDIGO smjernice predlažu antimikrobnu profilaksu za oralnu i ezofagealnu Candidu s pastilama klotrimazola, nistatinom ili flukonazolom jedan do tri mjeseca nakon transplantacije. Upotreba oralnih pastila klotrimazola ili nistatina omogućuje efektivnu profilaksu bez sistemske apsorpcije i posljedične mogućnosti za nuspojavama. Nasuprot tomu s upotrebom flukonazola treba biti na oprezu, naime ciklosporin, takrolimus i sirolimus metaboliziraju se preko citokrom p450 puta, stoga terapija flukonazolom može dovesti do povišene razine ovih lijekova u krvi (9). Smjernice Američkog društva za transplantaciju zajednica prakse za infektivne bolesti tvrde da nema potrebe za profilaksom protiv Candide kod transplantacije bubrega. Za liječenje orofaringealne infekcije preporučuju topikalne antimikotike kao što su klotrimazol i nistatin, a za teže oblike sistemski antimikotik flukonazol (44). Preporučuje se ispiranje usne šupljine klorheksidinom, a čišćenje i dezinfekcija mobilne proteze preko noći je obavezna (43).

Infekcija ili reaktivacija latentnog oblika HSV-a česta je nakon transplantacije. Klinička slika varira od infekcije ograničene na kožu i sluznicu u vidu bolnih vezikula na eritematoznoj podlozi do diseminiranog sistemskog oblika kada su zahvaćeni i visceralni organi. Serološka prisutnost HSV1 i HSV2 česta je u općoj populaciji, stoga su i periodičke reaktivacije učestala pojava te su najčešće samoograničavajuće za imunokompetentne osobe. Transplantirane osobe na imunosupresivnoj terapiji pod povećanim su rizikom od razvoja sistemskog oblika HSV-a koji može zahvatiti pluća, jetru, centralni živčani sustav i ostale visceralne organe, te je to potencijalno životno ugrožavajuća komplikacija (45). Infekcija HSV-om kod imunokompromitiranih se može prezentirati i atipičnim lezijama, stoga se u svrhu dijagnostike upotrebljavaju viralna kultura i test polimerazne lančane reakcije (eng. polymerase chain reaction, PCR). Sistemski oblik potrebno je liječiti intravenoznom primjenom aciklovira i redukcijom imunosupresivne terapije. Ograničena površinska infekcija liječi se oralnom primjenom aciklovira ili valaciklovira minimalno pet do sedam dana. Budući



da su ovi lijekovi sigurni i efikasni, preporučuje se njihovo uzimanje sve dok nema novih aktivnih lezija kako bi se prevenirala diseminacija. Rezistenciju na aciklovir treba razmotriti kod pacijenata čije lezije klinički ne odgovaraju na primijenjenu terapiju, u tom slučaju upotrebljava se foskarnet ili cidofovir (46). Za pacijente s čestim reaktivacijama infekcije predlaže se upotreba antiviralne profilakse (9, 45).

Infekcija CMV-om najčešća je ozbiljna virusna infekcija koja pogađa pacijente nakon transplantacije bubrega. Rizik za infekciju ovisi o serostatusu primatelja i davatelja organa, a upotrebom lijekova koji smanjuju broj limfocita u indukcijskoj terapiji ili terapiji akutnog odbacivanja organa znatno se povećava rizik za infekciju. Sindrom CMV-a je klinička slika infekcije CMV-om karakterizirana temperaturom, mialgijom, slabosti i leukopenijom, također ova infekcija može imati invazivni oblik koji zahvaća organe, najčešće gastrointestinalni trakt, pluća, jetru (11, 47). Na oralnoj sluznici manifestacija ove infekcije karakterizirana je velikim nepravilnim ulceracijama koje ne cijele tjednima, a u svrhu dijagnostike potrebna je biopsija i PCR test (15). CMV ima imunomodulacijski učinak te može povisiti rizik od infekcije ostalim herpes virusima, EBV-om, oportunističkim infekcijama te je povezan s većom smrtnošću i gubitkom transplantata (11,47). Zbog toga u praksu je uvedena primjena profilakse oralnim ganciklovirom ili valganciklovirom najmanje 3 mjeseca nakon transplantacije. Prednosti profilakse su što je njome pacijent zaštićen i od HSV-a i VZV-a te je smanjen rizik za odbacivanjem transplantata. Treba imati na umu da se ove infekcije mogu pojaviti nakon ukidanja antiviralne profilakse, no smanjenjem imunosupresivne terapije u kasnijem razdoblju omogućena je borba imunološkog sustava protiv replikacije virusa te su šanse za komplikacijama niže (9, 11, 45).

Epstein-Barrov virus ljudski je herpes virus sa seroprevalencijom višom od 90 % kod odrasle populacije. EBV ostaje latentan u limfocitima B te se može reaktivirati nakon transplantacije. Klinička slika varira od asimptomatske viremije, sindroma infektivne mononukleoze, može zahvatiti ostale organe te uzrokovati hepatitis, miokarditis i pankreatitis. Ipak najviše zabrinjava pojava posttransplantacijske limfoproliferativne bolesti (PTLB) za koju je EBV status pacijenta (prije transplantacije) rizičan čimbenik (11, 47). PTLB je heterogena skupina neoplazmi najčešće nastala iz B limfocita kao posljedica imunosupresije. U oralnoj šupljini PTLB se može manifestirati kao nespecifična masa ili ulceracija te predstavlja ozbiljnu komplikaciju transplantacije. Prva linija liječenja PTLB-a je smanjenje imunosupresije, a može uključivati i antilimfocitne lijekove, kemoterapiju i radioterapiju (11, 12, 15). Za stomatologa značajna promjena povezana s infekcijom EBV-om je vlasasta leukoplakija.

Vlasasta leukoplakija klinički se očituje kao asimptomatska hiperkeratoza, najčešće lokalizirana na rubovima jezika. Za razliku od ostalih oblika leukoplakije vlasasta je infektivne etiologije te nema maligni potencijal. Prolazi po poboljšanju imunostatusa i ne zahtijeva terapiju (15, 43).

### **3.2. Stomatološka skrb u stabilnom posttransplantacijskom razdoblju**

Nakon što se spriječila mogućnost nastanka akutnog odbacivanja te je uspostavljena funkcija transplantiranog organa, pacijent ulazi u stabilnu fazu. Šest mjeseci nakon operacije smatra se idealnim za sigurno obavljanje stomatoloških zahvata. Svakako prije bilo kakvog liječenja nužna je konzultacija stomatologa s timom koji vodi pacijenta u razdoblju nakon transplantacije kako bi se dogovorile potrebne modifikacije u obavljanju stomatoloških zahvata. Razmatra se potreba za antibiotskom profilaksom, dodatnim kortikosteroidima te hematološkim testovima (15, 16). Pacijenti nakon transplantacije obično primaju višestruke lijekove, uz imunosupresive česti su antikoagulansi, beta-blokatori, blokatori kalcijevih kanala, diuretici i drugi. Treba imati na umu moguće interakcije primijenjenih lijekova te njihove nuspojave. Nefrotoksični lijekovi poput NSAID-a se izbjegavaju, a lijekovima koji se izlučuju putem bubrega se prilagođava doza (15, 40, 42). Prilikom svakog posjeta u oralnoj šupljini traže se znakovi infekcije, maligniteta i ostalih lezija povezanih uz posttransplantacijsko razdoblje. Pacijenti se uključuju u aktivni recall program, a na redovne kontrolne preglede naručuju se u razmacima od tri do šest mjeseci ovisno o općem zdravstvenom stanju i statusu oralnog zdravlja. Redovne kontrole iznimno su bitne kako bi se održavalo oralno zdravlje, na vrijeme dijagnosticirale i liječile sve promjene te pacijenta motiviralo na održavanje oralne higijene (15, 16, 41).

#### **3.2.1. Rizik od krvarenja i hipertenzije**

Kardiovaskularne bolesti (KVB) jedan su od vodećih uzroka smrti pacijenata nakon transplantacije bubrega. Iako pacijenti na dijalizi imaju veći rizik od KVB-a te se on smanjuje transplantacijom bubrega, i dalje ostaje visok te predstavlja važan izazov u skrbi za ove pacijente. Hipertenzija, dislipidemija i dijabetes predstavljaju konvencionalne rizične čimbenike koji doprinose razvoju KVB-a nakon transplantacije, dok su sistemska upala,

rekurentne infekcije i imunosupresivni lijekovi specifični rizični čimbenici vezani uz samu transplantaciju (9, 13).

Prevalencija hipertenzije nakon transplantacije bubrega je visoka, a pojavljuje se kao nuspojava imunosupresivnih lijekova, posebice kortikosteroida i CNI-a, također može biti posljedica loše funkcije presatka, što vodi retenciji vode i soli. Mnogi pacijenti zahtijevaju liječenje s više od jednog antihipertenzivnog lijeka i unatoč terapiji kod nekih se ne postigne ciljana razina krvnog tlaka. U skladu s tim, prije i tijekom svakog stomatološkog zahvata potrebno je kontrolirati krvni tlak i s oprezom primjenjivati lokalne anestetike koji sadrže vazokonstriktor (9, 13, 42).

Velik broj pacijenata prima antikoagulantu ili antitrombocitnu terapiju zbog KVB-a, stoga je prisutna podložnost krvarenju. Česte su i hematološke abnormalnosti trombocitopenija, anemija i neutropenija koje nastaju kao nuspojava imunosupresivne terapije (10, 45). Stoga, prije svakog zahvata koji može uključivati krvarenje stomatolog treba provesti određene mjere opreza. Nakon provedenih testova koagulacije i izvađenog KKS-a u dogovoru s doktorom koji pacijentu vodi terapiju, uzimanje lijekova po potrebi se modificira, trombocitna transfuzija razmatra se ako je broj trombocita manji od 50 000 u mikrolitri, a mjere lokalne hemostaze svakako se preporučuju (15, 16).

### **3.2.2. Antibiotiska profilaksa**

Zbog terapije koju primaju u posttransplantacijskom razdoblju, pacijenti imaju oslabljeni imunološki odgovor, stoga su pod većim rizikom od razvoja bakterijemije koja može prijeći u septikemiju. Posebnu opasnost predstavlja nastanak subakutnog bakterijskog peritonitisa (40, 42). Zato se kod izvođenja stomatoloških zahvata prilikom kojih se manipulira oko gingivne i periapikalne regije zuba i/ili se probija sluznica razmatra upotreba antibiotiske profilakse. Treba imati na umu da imunosupresivna terapija mijenja i oralnu mikrofloru, što otežava odabir antibiotika najpovoljnijeg za profilaksu. Zbog manjka smjernica i znanstvenih dokaza koji bi opravdali upotrebu antibiotiske profilakse kod transplantiranih pacijenata prije stomatoloških zahvata, odluka treba biti donesena s nadležnim liječnikom i individualna za svakog pacijenta (16, 42). U obzir se uzimaju doze imunosupresiva, stabilnosti presatka, stanje oralne higijene i parodonta. Ako je potrebno, antibiotiska profilaksa daje se nešto drugačije od smjernica za prevenciju IE-a. Osnovni profilaktički režim sastoji se od 2 g

amoksicilina i 500 mg metronidazola sat vremena prije zahvata, a u slučaju alergije na amoksicilin daje se 1 g vankomicina ili imipenema intravenski. Klindamicin se ne preporučuje zbog nefrotoksičnosti (42).

### **3.2.3. Adrenalna kriza**

Transplantirani pacijenti na dugoročnoj kortikosteroidnoj terapiji mogu razviti sekundarnu adrenalnu insuficijenciju zbog koje se možda neće moći prilagoditi stresu nekih stomatoloških zahvata. Perioperativno sekundarna adrenalna insuficijencija može rezultirati adrenalnom krizom. Adrenalna kriza životno je ugrožavajuća komplikacija zbog koje se razmatraju dodatne doze kortikosteroida prije stomatoloških zahvata. Prema najnovijim znanstvenim dokazima nema potrebe za nadoknadnom steroidnom terapijom prije zahvata kod pacijenata sa sekundarnom adrenalnom insuficijencijom, no postoje neslaganja u literaturi gdje neki tvrde da je puno veća važnost prevencije adrenalne krize nego što je štetnost kratkotrajnog pretjeranog doziranja. Rutinski stomatološki zahvati poput pregleda, ortodontije, jednostavnih restauracija ne zahtijevaju nadomjesnu terapiju, no potreba njom raste kod kirurškog liječenja, tretmana koji traju dulje od sat vremena i kada se očekuje postoperativni bol ili komplikacije (48, 49). Pacijenti koji su liječeni bilo kojom dozom glukokortikoida kraće od tri tjedna, jutarnjim dozama prednizona od 5 mg/dan ili prednison 10 mg/dan-svaki drugi dan smatraju se pod niskim rizikom za adrenalnu krizu te ne zahtijevaju modificiranje terapije. Pacijenti kojima je dijagnosticiran Cushingov sindrom i koji su na terapiji duže od tri tjedna (20 mg/dan prednison) imaju veći rizik od adrenalne krize te se razmatra dodatna doza kortikosteroida prije invazivnih zahvata (49). Svakako je potrebno svaki posjet učiniti što manje stresnim jer strah i anksioznost povećavaju potrebu za kortizolom, omogućiti dobru perioperativnu i postoperativnu kontrolu bola, pacijente naručiti ujutro kada je razina kortizola najviša i uputiti ih da uzmu svoju klasičnu terapiju unutar dva sata prije zahvata. Uz sve mjere opreza poželjno je kontrolirati i krvni tlak kako bi se na vrijeme uočila hipotenzija i na pacijentu pratiti pojavu ostalih simptoma adrenalne krize kao što su slabost, mučnina, promijenjen mentalni status, to stanje zahtijeva hitnu hospitalizaciju (48, 49).

### 3.2.4. Oralne manifestacije i komplikacije

Oralne manifestacije i komplikacije mogu biti posljedica immunosuprimiranog stanja u vidu infekcija ili nuspojave lijekova. Transplantirani pacijenti podložni su bakterijskim, virusnim i gljivičnim infekcijama. Na vrhuncu immunosupresije tijekom šest mjeseci od transplantacije pacijenti su skloniji oportunističkim infekcijama i reaktivacijama latentnih (11). Za oralno zdravlje najznačajnije su infekcija HSV-om i orofaringealna kandidijaza, a javljaju se i infekcije VZV-om i EBV-om. Kliničke slike mogu biti atipične, a zbog smanjenog upalnog odgovora znakovi i simptomi infekcije prigušeni. Budući da se nalaz razlikuje naprema imunokompetentnim osobama, često je potrebna točna identifikacija i antibiogram. Infekcije je potrebno agresivno liječiti kako bi se preveniralo sustavno širenje (15). Šest mjeseci nakon transplantacije smatra se razdobljem kasnih infekcija, naime rizik za infekcije smanjuje se jer se reducira immunosupresivna terapija kada je presađak stabilan i zadovoljavajuće funkcije. Tada su pacijenti pod rizikom od infekcija stečenih u zajednici, no kod nekih se unatoč smanjenju immunosupresije javljaju rekurentne infekcije, a naročito kod onih koji su primali antiviralnu profilaksu (11).

Brojni lijekovi koje ovi pacijenti uzimaju utječu na protok sline, što često rezultira kserostomijom (50, 51). Produljeno cijeljenje rana i osteoporoza moguće su posljedice dugotrajne kortikosteroidne terapije. Potiskujući koštanu formaciju glukokortikoidi pridonose gubitku koštane mase. Ova promjena ireverzibilna je, stoga je potreban oprez prilikom invazivnih zahvata (42).

Ciklosporin kao nuspojavu uzrokuje gingivnu hiperplaziju, to jest upalno fibroznu promjenu gingive koja djeluje edematozno, natečeno i „preraslo“. To stanje posljedično onemogućava dobru oralnu higijenu, uzrokuje bolno i otežano žvakanje te narušava estetiku osmijeha. Promjena se uglavnom javlja na području interdentalnih papila koje bezbolno rastu po vestibularnim i lingvalnim ploham kruna zuba. Uvećanje gingive je generalizirano, ali obično izraženije u frontalnoj regiji, dok bezube grebene ne zahvaća (15, 52, 53). Bakterijski plak navodi se kao čimbenik koji doprinosi nastanku, a težina gingivne hiperplazije je izravno povezana s količinom plaka i upalom induciranom naslagama. Kod pacijenata koji uz ciklosporin uzimaju i blokatore kalcijevih kanala znatno je veća pojavnost gingivne hiperplazije. Kontrola plaka prvi je korak u terapiji gingivne hiperplazije, potrebno je poboljšati oralnu higijenu i profesionalno ukloniti kamenac i plak. Ako pacijentovo stanje dozvoljava, može se razmotriti zamjena ciklosporina za takrolimus koji je manje toksičan i

uzrokuje blaži rast gingive. U posljednje vrijeme sve se više ističe upotreba azitromicina zbog njegove sposobnosti poboljšanja gingivne hiperplazije kod pacijenata koji uzimaju ciklosporin bez potrebe za zamjenom lijeka. Kirurška terapija dolazi u obzir ako navedeni tretmani ne dovedu do poboljšanja. U kiruršku terapiju spadaju gingivoplastika, gingivektomija skalpelom, laserom ili elektrokirurški te operacija režnja (52 – 54).

Takrolimus se povezuje s nastankom negingivnih upalno-fibroznih polipa mekog tkiva koji nalikuju piogenom granulomu. Ove lezije vide se kao egzofitične fibrozne lobulirane mase koje mogu ulcerirati, a terapija je kirurška ekscizija. Također, u literaturi se spominju lezije slične orofacijalnoj granulomatozi nastale tijekom terapije takrolimusom. Sama patofiziologija i veza takrolimusa s ovim lezijama je nejasna te su potrebna daljnja istraživanja (15).

Kao nuspojava terapije mTOR inhibitorima može nastati stomatitis karakteriziran bolnim aftoznim ulceracijama (55). Lezije se javljaju na nekeratiniziranoj sluznici, a vermilion usne nikada nije zahvaćen, što omogućava razlikovanje od rekurentne infekcije HSV-om (15). Uz rekurentnu infekciju HSV-om, u diferencijalnoj dijagnozi treba se razmotriti i mogućnost traumatskih ulceracija, infekcije CMV-om i ulceracija kao posljedica neutropenije. Ulceracije imaju tendenciju nestajanja s vremenom, no neki bolesnici ipak zahtijevaju terapiju topikalnim i/ili intralezijskim kortikosteroidima ili smanjenje doze lijeka (55).

Imunosuprimirani pacijenti su pod povećanim rizikom od nastanka sekundarnog maligniteta. Tumorske tvorbe su komplikacija imunosupresije same po sebi, a razvoju pridonose perzistentne viralne infekcije i kronična upalna stanja (12). S povećanom učestalošću naprema općoj populaciji kod imunosuprimiranih bolesnika javljaju se nemelanomski karcinom kože, karcinom skvamoznih stanica usne, Kaposijev sarkom te PTLB. Rutinski pregledi oralne šupljine i pretraživanje znakova maligniteta trebaju biti dio stomatološke kontrole kako bi se na vrijeme dijagnosticirale i liječile tumorske tvorbe (15, 56).

Kaposijev sarkom tumor je vaskularnog podrijetla, a etiološki se povezuje s herpes virusom tipa 8 (HHV-8). Lezije se najčešće javljaju na koži i sluznici oralne šupljine gdje pokazuju sklonost nastanku na tvrdom i mekom nepcu te gingivi. Klinički se u usnoj šupljini vide crvene ili crveno-plave makule koje rastu te mogu postati nodularne, egzulcerirati i lokalno destruirati tkivo (43, 57, 58). Kaposijev sarkom jedan je od najčešćih novonastalih tumora nakon transplantacije, a prema nekim istraživanjima incidencija nastanka mu je i do 300 puta viša naprema općoj populaciji (56). U direktnoj je vezi s imunosupresijom koja omogućuje

nekontroliranu replikaciju onkogenog virusa HHV-8, što posljedično može dovesti do nastanka ovog sarkoma. S obzirom na etiologiju, u terapiji se razmatra smanjenje doze imunosupresiva ili prebacivanje na terapiju mTOR inhibitorima, za koje se smatra da imaju antitumorsko djelovanje (12, 57, 58).

### **3.3. Stomatološka skrb u razdoblju odbacivanja transplantata**

Ako nastupi odbacivanje transplantata, stomatološko liječenje se odgađa. Hitni zahvati obavljaju se nakon konzultacije s nadležnim liječnikom u bolničkim uvjetima (16, 40, 41). Zbog visokih doza imunosupresiva koji se upotrebljavaju u terapiji odbacivanja, pacijenti su ponovno pod značajnim rizikom od infekcija. Prilikom kroničnog odbacivanja ovisno o stupnju kompromitiranosti funkcioniranja organa, klinička slika pacijenta može odgovarati onoj prije transplantacije u ZSKBB-u. Ako lezije u oralnoj šupljini u posttransplantacijskom razdoblju odgovaraju onima tipičnim za ZSKBB, stomatolog treba pacijenta uputiti na evaluaciju moguće reakcije odbacivanja organa (42).

#### **4. RASPRAVA**



Potreban kompleksan pristup stomatologa bubrežnom bolesniku koji se priprema za transplantaciju te pristup po obavljenoj transplantaciji dodatno otežava manjak službenih i općeprihvaćenih smjernica za stomatologa, premda raste broj znanstvenih članaka koji istražuju utjecaj oralnog zdravlja na bubrežnog bolesnika.

Santos-Paul i sur. u svom istraživanju zaključili su da parodontni tretman kod pacijenata koji čekaju transplantaciju smanjuje pojavnost kardiovaskularnih incidenata ili kardiovaskularne smrti (33), u skladu s njima Chung i sur. u svojoj su kohortnoj studiji zaključili da je uklanjanje zubnog kamena kroničnim bubrežnim bolesnicima povezano sa smanjenjem rizika od progresije u ZSKBB-u, kardiovaskularnog incidenta te smrtnosti (32). Mehrotra i suradnici su u randomizirano kontroliranoj studiji dokazali da je dobra oralna higijena kod primatelja transplantata poboljšala upalni status te smanjila markere upale, što može imati pozitivan učinak na ishode transplantacije (59). U prospektivnoj kohortnoj studiji Sarmiento i sur. pronašli su poveznicu između oralnog fokusa i prijema/boravka u bolnici nakon transplantacije, no njihova metoda nije dala konačan dokaz uzročnosti (60). U sistematskom pregledu Schmalz i sur. zaključili su da pacijenti na nadomjesnoj bubrežnoj terapiji pate od smanjene kvalitete života vezane uz oralno zdravlje (61). Svim ovim radovima zajedničko je to što naglašavaju važnost oralnog zdravlja i uključivanja stomatologa u skrb za kronične bubrežne bolesnike i primatelje transplantata (32, 33, 59 – 61).

Stomatološka skrb vezana uz zahvat transplantacije bubrega može se podijeliti na skrb prije i nakon same transplantacije. Cilj je transplantaciji pristupiti sa zdravom usnom šupljinom i to zdravlje održavati tijekom posttransplantacijskog razdoblja. Prije transplantacije pacijenti su u ZSKBB-u, primaju brojne lijekove i/ili terapiju nadomještanja funkcije bubrega. Stomatolog treba kao mjere opreza prije liječenja kontrolirati krvni tlak, provjeriti sklonost krvarenju, definirati doze lijekova, a ako je pacijent na hemodijalizi, razmotriti antibiotsku profilaksu te naručiti pacijenta dan nakon hemodijalize (15, 21). Razlikujemo tri razdoblja nakon transplantacije; imedijatno, stabilno i razdoblje odbacivanja organa, a za svako od njih stomatološki pristup se razlikuje. U imedijatnom razdoblju stomatološka skrb je palijativne i preventivne prirode, svi zahvati odgađaju se za stabilno razdoblje, osim onih hitnih koje je potrebno rješavati u bolničkim uvjetima s nadležnim liječnikom. Scully, kao i Fabuel i sur. navode da je minimalno tri mjeseca od transplantacije potrebno izbjegavati elektivne stomatološke zahvate, dok Little i sur. te Georgakopoulou i sur. razdoblje od šest mjeseci nakon transplantacije smatraju imedijatnim (15, 16, 24, 41). Da je pacijent u stabilnom razdoblju, treba svakako potvrditi s nadležnim liječnikom. U stabilnom razdoblju obavljaju se

svi zahvati uz mjere opreza kao što su kontrola krvnog tlaka i potencijala krvarenja, a razmatraju se i antibiotska profilaksa i nadomjesna kortikosteroidna terapija. Kontrolni pregledi kod stomatologa trebali bi biti učestali, a na svakom se obavlja detaljan pregled te traže znakovi infekcije, maligniteta, nuspojava lijekova te znakovi odbacivanja organa (15, 16, 24).

Najviše se ističe potreba za točnim definiranjem upotrebe antibiotske profilakse u predtransplantacijskom i posttransplantacijskom razdoblju. U predtransplantacijskom razdoblju smatra se opravdanom zbog nekontrolirane sistemske bolesti, naročito kod pacijenata na hemodijalizi jer je hemodijaliza rizični čimbenik za nastanak IE-a. Ipak istraživanja su pokazala da nema potrebe za antibiotskom profilaksom prije invazivnih stomatoloških zahvata za pacijente na hemodijalizi osim u slučaju incizije i drenaže apscesa ili unutar šest mjeseci od formiranja pristupa krvotoku (20, 21). Povećan rizik od infekcije u posttransplantacijskom razdoblju čini se opravdanim razlogom za primjenu antibiotske profilakse prije invazivnog zahvata. Zbog manjka znanstvenih dokaza i smjernica koji bi opravdali upotrebu antibiotske profilakse, Little i sur. isto kao i Georgakopoulou i sur. preporučuju konzultaciju s nadležnim liječnikom (16, 42)

Adrenalna kriza također je predmet brige stomatologa prilikom liječenja transplantiranih pacijenta jer su često na kortikosteroidnoj terapiji. Sve se više teži manjoj premedikaciji pacijenata pa se tako i za nadomjesnu kortikosteroidnu terapiju sužavaju indikacije. Liu i sur. za dentalnu operaciju smatraju da je dovoljna samo uobičajena dnevna doza kortikosteroidne terapije i kod pacijenata s dijagnosticiranom sekundarnom adrenalnom insuficijencijom i kod onih kojima je dijagnosticiran Cushingov sindrom ili su na terapiji dulje od tri tjedna (20 mg/dan prednison) (49). Little i sur. ističu važnost trajanja zahvata i pojavnost postoperativnog bola na odluku o dodatnoj suplementaciji, naime trajanje zahvata dulje od sat vremena te neadekvatna kontrola bola povisuju rizik od adrenalne krize. Svakako se preporučuje naručiti pacijente u jutarnjim satima kada je razina kortizola najviša i pratiti znakove adrenalne krize na pacijentu (48).

## 5. ZAKLJUČAK

Transplantacijska medicina grana je medicine koja se sve više razvija i daje bolje rezultate. Poznata je potreba za stomatološkom procjenom prije transplantacije, kao i za skrbi za pacijenta u posttransplantacijskom razdoblju. Za ove pacijente dobra stomatološka skrb može biti od životne važnosti. Prije transplantacije ključno je detektirati postojanje oralnog fokusa koji se može proširiti sistemski u razdoblju visoke imunosupresije i ugroziti pacijenta i transplantirani organ, nadalje nakon zahvata visoka je sklonost infekcijama koje mogu biti fatalne, a imaju svoje manifestacije i u oralnoj šupljini. Izrazito je bitno da svaki stomatologima barem osnovna saznanja o ovoj temi, uvidi važnost vlastite uključenosti u zahvat transplantacije te u suradnji s ostalim stručnjacima omogući ovim pacijentima što bolju kvalitetu života.

## **6. LITERATURA**

1. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. Interna medicina. 4th ed. Zagreb: Ljevak; 2008. p. 1087-102.
2. Nacionalne smjernice za obradu i odabir primatelja i darivatelja bubrega-2.izdanje [Internet]. Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju Hrvatskog liječničkog zbora. 2016 [cited 2022 Jun 26]. Available from: <https://www.hdndt.org/smjernice>
3. Pasini J. Kirurški principi transplantacije bubrega. In: Bašić Jukić N, Kaštelan Ž, editors. Transplantacija bubrega. Zagreb: Medicinska naklada; 2016. p.116-132.
4. Knežević Tamara. Povijest nefrologije [Internet]. Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju Hrvatskog liječničkog zbora. [cited 2022 Jun 26]. Available from: <https://www.hdndt.org/o-nama>
5. Yearly Statistics Overview Eurotransplant, 2021. [Internet]. Eurotransplant. 2021 [cited 2022 Jun 26]. Available from: <https://www.eurotransplant.org/statistics/yearly-statistics/>
6. Žunec R. Imunobiologija transplantacije. In: Bašić Jukić N, Kaštelan Ž, editors. Transplantacija bubrega. Zagreb: Medicinska naklada; 2016. p. 21-35.
7. Fuggle SV, Taylor CJ. Histocompatibility in Renal Transplantation. In: Knechtle SJ, Marson LP, Morris, PJ, editors. Kidney transplantation: principles and practice. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019. p. 139–57.
8. Bašić Jukić N, Likić R. Imunosupresivni lijekovi. In: Bašić Jukić N, Kaštelan Ž, editors. Transplantacija bubrega. Zagreb: Medicinska naklada; 2016. p. 144-175.
9. Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, Craig JC, Ekberg H, Garvey CA et al. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients 2009. [Internet]. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). [cited 2022 Jul 01]. Available from: <https://kdigo.org/guidelines/transplant-recipient/>
10. Schroder PM, Marson LP, Knechtle SJ. Early Course of the Patient With a Kidney Transplant. In: Knechtle SJ, Marson LP, Morris PJ, editors. Kidney transplantation: principles and practice. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019. p. 198–211.

11. Agrawal A, Ison MG, Danziger-Isakov L. Long-Term Infectious Complications of Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022 Feb;17(2):286–95.
12. Webster AC, Rosales BM, Thompson JF. Cancer in Dialysis and Transplant Patients. In: Knechtle SJ, Marson LP, Morris PJ, editors. *Kidney transplantation: principles and practice*. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019. p. 591-603.
13. Rao NN, Coates PT. Cardiovascular Disease After Kidney Transplant. *Semin Nephrol*. 2018 May;38(3):291–7.
14. Scheffner I, Gietzelt M, Abeling T, Marschollek M, Gwinner W. Patient Survival After Kidney Transplantation: Important Role of Graft-sustaining Factors as Determined by Predictive Modeling Using Random Survival Forest Analysis. *Transplantation*. 2020 May;104(5):1095–107.
15. Little JW, Miller CS, Rhodus NL. Dental management of the medically compromised patient: Immunologic Disease. 9th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier, Inc; 2017. 21, Organ Transplantation p. 370-389.
16. Georgakopoulou EA, Ahtari MD, Afentoulide N. Dental management of patients before and after renal transplantation. *Stomatologija*. 2011;13(4):107–12.
17. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease [Internet]. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*. [cited 2022 Jun 18]. Available from: <https://kdigo.org/guidelines/ckd-evaluation-and-management/>
18. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison Principi interne medicine : priručnik*. 4th ed. Split: Placebo; 2019. p. 752-56.
19. Katičić D, Grbić P, Papac I, Prodanović G, Vidović L. Hrvatski registar nadomještanja bubrežne funkcije | Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju [Internet]. 2017 [cited 2022 Jun 23]. Available from: <https://www.hdndt.org/registar>
20. Little JW, Miller CS, Rhodus NL. Dental management of the medically compromised patient: Genitourinary Disease. 9th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier, Inc; 2017. 12, Chronic Kidney Disease and Dialysis, p. 193-208.

21. Costantinides F, Castronovo G, Vettori E, Frattini C, Artero ML, Bevilacqua L, et al. Dental Care for Patients with End-Stage Renal Disease and Undergoing Hemodialysis. *Int J Dent*. 2018;2018:1–8.
22. Gäckler A, Rohn H, Lisman T, Benkö T, Witzke O, Kribben A, et al. Evaluation of hemostasis in patients with end-stage renal disease. *PLoS ONE*. 2019 Feb;14(2):e0212237.
23. Moosajee S, Rafique S. Dental Management of Patients With Acquired and Congenital Bleeding Disorders. *Prim Dent J*. 2020;9(2):47–55.
24. Scully C. *Scully's Medical Problems in Dentistry*. 7th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2014. p. 337-344.
25. Yuan Q, Xiong QC, Gupta M, López-Pintor RM, Chen XL, Seriwatanachai D, et al. Dental implant treatment for renal failure patients on dialysis: a clinical guideline. *Int J Oral Sci*. 2017;9(3):125–32.
26. Aloy B, Launay-Vacher V, Bleibtreu A, Bortolotti P, Faure E, Filali A, et al. Antibiotics and chronic kidney disease: Dose adjustment update for infectious disease clinical practice. *Med Mal Infect*. 2020 Jun;50(4):323–31.
27. Vondracek SF, Teitelbaum I, Kiser TH. Principles of Kidney Pharmacotherapy for the Nephrologist: Core Curriculum 2021. *Am J Kidney Dis*. 2021 Sep;78(3):442–58.
28. Uppal NN, Jhaveri M, Hong S, Shore-Lesserson L, Jhaveri KD, Izzedine H. Local anesthetics for the Nephrologist. *Clin Kidney J*. 2022 Feb;15(2):186–93.
29. DORMICUM-SPC\_1.pdf [Internet]. HALMED. [cited 2022 Jun 19]. Available from: [https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Dormicum-SPC\\_1.pdf](https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Dormicum-SPC_1.pdf)
30. Abed H, Burke M, Shaheen F. The integrated care pathway of nephrology and dental teams to manage complex renal and postkidney transplant patients in dentistry: A holistic approach. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2018;29(4):766.
31. Pontes FSC, Lopes MA, de Souza LL, dos Santos da Mata Rezende D, Santos-Silva AR, Jorge J, et al. Oral and maxillofacial manifestations of chronic kidney disease—mineral



- and bone disorder: a multicenter retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018 Jan;125(1):31–43.
32. Chung YH, Kuo HC, Liu HY, Wu MY, Chang WJ, Chen JT, et al. Association between Dental Scaling and Reduced Risk of End-Stage Renal Disease: A Nationwide Matched Cohort Study. *IJERPH.* 2021 Aug;18(17):8910.
33. Santos-Paul MA, Neves RS, Gowdak LHW, de Paula FJ, David-Neto E, Bortolotto LA, et al. Cardiovascular risk reduction with periodontal treatment in patients on the waiting list for renal transplantation. *Clin Transplant [Internet].* 2019 Aug [cited 2022 Jun 24.];33(8). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ctr.13658>
34. Mizutani K, Mikami R, Gohda T, Gotoh H, Aoyama N, Matsuura T, et al. Poor oral hygiene and dental caries predict high mortality rate in hemodialysis: a 3-year cohort study. *Sci Rep.* 2020 Dec;10(1):21872.
35. Goluzza E, Topalović MG, Hudolin T, Konosić S, Kocman IB, Perić M. Disorders of hemostasis in chronic renal failure and renal transplantation. *Acta Med Croatica.* 2011;65(4):337–47.
36. Garthwaite E, Reddy V, Douthwaite S, Lines S, Tyerman K, Eccles J. Clinical practice guideline management of blood borne viruses within the haemodialysis unit. *BMC Nephrol.* 2019 Dec;20(1):388.
37. Sadeghi M, Behdad S, Shahsanaei F. Infective Endocarditis and Its Short and Long-Term Prognosis in Hemodialysis Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Probl Cardiol.* 2021 Mar;46(3):100680.
38. Sonis ST, Fazio R, Fang LST. *Oral medicine secrets.* Philadelphia: Hanley & Belfus; 2003. p. 147.
39. Kwak EJ, Kim DJ, Choi Y, Joo DJ, Park W. Importance of oral health and dental treatment in organ transplant recipients. *Int Dent J.* 2020 Dec;70(6):477–81.
40. Scully C. *Scully's Medical Problems in Dentistry.* 7th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone/Elsevier; 2014. p. 774-783.

41. Carlos Fabuel L, Gavalda Esteve C, Sarrion Perez Mg. Dental management in transplant patients. *J Clin Exp Dent*. 2011;e43–52.
42. Little JW, Falace DA, Miller CS, Rhodus NL. Dental management of the medically compromised patient. 8th ed. St. Louis, Mo: Elsevier/Mosby; 2012. 21, Organ and Bone Marrow Transplantation; p. 347-369.
43. Levarda-Hudolin K. ORAL LESIONS IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS. *acc*. 2016.;459–63.
44. Aslam S, Rotstein C, AST Infectious Disease Community of Practice. Candida infections in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019 Sep;33(9):e13623.
45. Post-operative care of the kidney transplant recipient (RA; endorsed by BTS) [Internet]. British Transplantation Society. [cited 2022. Aug 10]. Available from: <https://bts.org.uk/>
46. Lee DH, Zuckerman RA, on behalf of the AST Infectious Diseases Community of Practice. Herpes simplex virus infections in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* [Internet]. 2019 Sep [cited 2022 Aug 11];33(9). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ctr.13526>
47. Vanichanan J, Udomkarnjananun S, Avihingsanon Y, Jutivorakool K. Common viral infections in kidney transplant recipients. *Kidney Res Clin Pract*. 2018 Dec;37(4):323–37.
48. Little JW, Miller CS, Rhodus NL. Dental management of the medically compromised patient: Endocrine and Metabolic Disease. 9th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier, Inc; 2017. 15, Adrenal Insufficiency; p. 255–66.
49. Liu MM, Reidy AB, Saatee S, Collard CD. Perioperative Steroid Management. *Anesthesiology*. 2017 Jul;127(1):166–72.

50. Ruokonen H, Nylund K, Meurman JH, Heikkinen AM, Furuholm J, Sorsa T, et al. Oral symptoms and oral health-related quality of life in patients with chronic kidney disease from predialysis to posttransplantation. *Clin Oral Invest*. 2019 May;23(5):2207–13.
51. Nylund KM, Meurman JH, Heikkinen AM, Furuholm JO, Ortiz F, Ruokonen HM. Oral health in patients with renal disease: a longitudinal study from predialysis to kidney transplantation. *Clin Oral Invest*. 2018 Jan;22(1):339–47.
52. Tungare S, Paranjpe AG. Drug Induced Gingival Overgrowth. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 May 21]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538518/>
53. Zoheir N, Hughes FJ. The Management of Drug-Influenced Gingival Enlargement. *Prim Dent J*. 2019 Dec;8(4):34–9.
54. Nazhvani A, Azar M, Ansari E, Rezvani G, Davarmanesh M, Salehipour M, et al. Oral manifestations of allograft recipients before and after renal transplantation. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2014;25(2):278.
55. Sarmiento DJ de S, Aires Antunes RSCC, Cristelli M, Braz-Silva PH, Maciel R, Pestana JOM de A, et al. Oral manifestations of allograft recipients immediately before and after kidney transplantation. *Acta Odontol Scand*. 2020 Apr;78(3):217–22.
56. Au E, Wong G, Chapman JR. Cancer in kidney transplant recipients. *Nat Rev Nephrol*. 2018 Aug;14(8):508–20.
57. Lebbe C, Garbe C, Stratigos AJ, Harwood C, Peris K, Marmol V del, et al. Diagnosis and treatment of Kaposi's sarcoma: European consensus-based interdisciplinary guideline (EDF/EADO/EORTC). *Eur J Cancer*. 2019 Jun;114:117–27.
58. Delyon J, Rabate C, Euvrard S, Harwood CA, Proby C, Güleç AT, et al. Management of Kaposi sarcoma after solid organ transplantation: A European retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Aug;81(2):448–55.
59. Mehrotra S, Sharma L, Sharma RK, Pradhan D, Reddy VK. EFFECT OF GOOD DENTAL CARE ON ORAL INFLAMMATION, CYTOKINES AND CHEMOKINES

LEVELS IN RENAL TRANSPLANT PATIENTS: A RANDOMIZED CONTROLLED STUDY. *Transplantation*. 2020 Sep;104(S3):S430–1.

60. Sarmento DJ de S, Caliento R, Maciel RF, Braz-Silva PH, Pestana JOM de A, Lockhart PB, et al. Poor oral health status and short-term outcome of kidney transplantation. *Spec Care Dentist*. 2020 Nov;40(6):549–54.
61. Schmalz G, Patschan S, Patschan D, Ziebolz D. Oral health-related quality of life in adult patients with end-stage kidney diseases undergoing renal replacement therapy – a systematic review. *BMC Nephrol*. 2020 Dec;21(1):154.

## **7.ŽIVOTOPIS**

Lucija Rakocija rođena je 29. ožujka 1998. godine u Splitu. Nakon završene osnovne škole i opće gimnazije Vladimira Nazora u Splitu 2016. godine upisuje Stomatološki fakultet u Zagrebu. Tijekom studiranja pohađala je brojne simpozije i kongrese iz područja dentalne medicine. Od četvrte godine studija aktivno je asistirala u više privatnih stomatoloških ordinacija gdje je stekla dodatno stručno znanje. Tijekom studija bila je stipendistica grada Splita na temelju izvrsnosti.