

Transplantacija srca u djece

Bratić, Tomica

Master's thesis / Diplomski rad

2019

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:169638>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-22**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Tomica Bratić

Transplantacija srca u djece

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2019.

„Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za pedijatriju, KBC Zagreb, Zavod za pedijatrijsku kardiologiju pod vodstvom doc. dr. sc. Daniela Dilbera i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.“.

POPIS KRATICA

PHTSG	- eng. "Pediatric Heart Transplant Study Group"
CHD	- eng. "congenital heart defect", prirođena srčana greška
ACE	- eng. "angiotensin-converting enzyme", angiotenzin-konvertirajući enzim
ISHLT	- eng. "International Society for Heart and Lung Transplantation"
CTR	- eng. "Cardiac Transplant Research Database"
OHT	- eng. "orthotopic heart transplant", ortotopična transplantacija srca
HLHS	- eng. "hypoplastic left heart syndrome", sindrom hipoplastičnog lijevog srca
UNOS	- eng. "United Network for Organ Sharing"
ACC	- eng. "American College of Cardiology"
AHA	- eng. "American Heart Association"
PVRI	- eng. "pulmonary vascular resistance index", indeks plućne vaskularne rezistencije
CMV	- citomegalovirus
HBV	- virus Hepatitisa B
HBsAG	- eng. "Hepatitis B surface antigen", površinski antigen Hepatitisa B
EBV	- Epstein Barr virus
HIV	- virus humane imunodeficijencije
HAART	- eng. "Highly Active Antiretroviral Treatment", visoko-aktivno antiretrovirusno liječenje
KOPB	- kronična opstruktivna plućna bolest
KVB	- kardiovaskularne bolesti
VAD	- eng. "ventricular assist device", sustav potpore ventrikulu
LVAD	- eng. "left ventricular assist device", sustav potpore lijevom ventrikulu
RVAD	- eng. "right ventricular assist device", sustav potpore desnom ventrikulu
ECMO	- eng. "extracorporeal membrane oxygenation", sustav izvantjelesne membranske oksigenacije
IABP	- eng. "intra-aortic ballon pump", intraaortalna balonska pumpa
IRI	- eng. "ischaemia reperfusion injury", ishemičko-reperfuzijska ozljeda
AFP	- eng. "anti-freeze proteins"
LV	- lijevi ventrikul
APC	- eng. "antigen presenting cell", antigen prezentirajuća stanica
TCR	- eng. "T-cell receptor", T-stanični receptor

MHC	- eng. "major histocompatibility complex, glavni kompleks tkivne podudarnosti"
NK stanice	- eng. "Natural killer cells"
IL	- interleukin
CNI	- eng. "Calcineurin inhibitors", inhibitori kalcineurina
NFAT	- eng. "Nuclear factor of activated T-cells", nuklearni faktor aktiviranih limfocita T
FKBP	- eng. "FK506 binding protein", FK506 vežući protein
MMF	- mikofenolat mofetil
MPA	- eng. "Mycophenolic acid", mikofenolična kiselina
IMDPH	- inozin-monofosfat dehidrogenaza
DNA	- deoksiribonukleinska kiselina
UDP	- uridin difosfat
PSI	- eng. "proliferation signal inhibitors", inhibitori proliferacijskog signala
mTOR	- eng. "mammalian target of rapamycin"
MDR	- eng. "multidrug resistance protein"
ATG	- eng. "Anti-thymocyte globulin"
TNF	- eng. "Tumor necrosis factor"
CAV	- eng. "cardiac allograft vasculopathy", vaskulopatija srčanog presatka
LCA	- eng. "left coronary artery", lijeva koronarna arterija
LAD	- eng. "left anterior descending" artery
RCX	- lat. "ramus circumflexus"
UZV	- ultrazvuk
MDCT	- eng. "multiple detector computed tomography", multidetektorska kompjuterizirana tomografija
HRV	- eng. "heart rate variability", varijabilnost srčane frekvencije
CAD	- eng. "coronary artery disease", koronarna bolest srca

Sadržaj:

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD	1
2. INDIKACIJE ZA TRANSPLANTACIJU SRCA	2
2.1. KARDIOMIOPATIJE	2
Dilatacijska kardiomiopatija	2
Hipertrofična kardiomiopatija	3
Restriksijska kardiomiopatija	3
Aritmogena displazija desne klijetke	3
2.2. PRIROĐENE SRČANE GREŠKE	4
Sindrom hipoplastičnog lijevog srca (HLHS)	4
2.3. KIRURŠKI TRETIRANE PRIROĐENE SRČANE GREŠKE	5
2.4. RETRANSPLANTACIJE	5
2.5. ZATAJENJE SRCA U PEDIJATRIJSKIM BOLESTIMA SRCA	6
3. KONTRAINDIKACIJE TRANSPLANTACIJI SRCA	10
3.1. INFEKCIJE	10
3.2. MALIGNOMI	11
3.3. ZATAJENJE ORGANA	12
3.4. PLUĆNA HIPERTENZIJA	12
3.5. SENZITIZACIJA PRIMATELJA	13
3.6. PSIHO SOCIJALNA PROCJENA	15
4. KIRURŠKI ASPEKTI TRANSPLANTACIJE SRCA	16
4.1. SUSTAVI MEHANIČKE POTPORE CIRKULACIJE	16
Sustav za potporu ventrikulu – VAD	16
4.2. EKSPLANTACIJA SRCA	18
4.3. PREZERVACIJA DONORSKOG SRCA	19
4.4. TRANSPLANTACIJA SRCA	20
5. POSTOPERACIJSKO LIJEČENJE	21
5.1. NEPOSREDNO POSTOPERACIJSKO LIJEČENJE	21
5.2. IMUNOSUPRESIJA	21
Inhibitori kalcineurina (CNI)	23
Mikofenolat mofetil (MMF)	24

Glukokortikoidi	25
Inhibitori proliferacijskih signala	25
Poliklonska antilimfocitna protutijela	27
Monoklonska antilimfocitna protutijela (MAB)	27
Strategija imunosupresivne terapije	28
6. KOMPLIKACIJE U POSTTRANSPLANTACIJSKOM RAZDOBLJU	29
6.1. ODBACIVANJE PRESATKA	29
6.2. VASKULOPATIJA SRČANOG PRESATKA (CAV).....	30
6.3. ZATAJENJE BUBREGA	34
6.4. MALIGNOMI	34
6.5. INFEKCIJE	35
7. FIZIOLOGIJA TRANSPLANTIRANOG SRCA	35
8. PROGNOZA	37
9. ZAKLJUČAK	38
10. ZAHVALE	39
11. LITERATURA	40
12. ŽIVOTOPIS	45

SAŽETAK: TRANSPLANTACIJA SRCA U DJECE

Tomica Bratić

Samo 3 dana od prve transplantacije srca u Cape Town-u, koju je izveo Christian Barnard 1967. godine, napravljena je prva transplantacija srca na dojenčetu u New Yorku, koju je izveo Adrian Kantrowitz. Dijete je bolovalo od Ebsteinove malformacije te su nažalost oba pacijenta umrla ubrzo nakon operacije. Ovi i drugi nepovoljni ishodi su usporili korištenje transplantacije solidnih organa sve do 80-ih godina 20. stoljeća i početka imunosupresije, otkrićem ciklosporina. Uspješna imunosupresija dovela je do porasta broja transplantacija srca u pedijatrijske populacije te je on od 1990. godine relativno stalan i iznosi oko 400 slučajeva godišnje prema International Society for Heart and Lung Transplantation. Do danas je izvedeno više od 12 000 transplantacija srca u pedijatrijske populacije. Slično porastu broja transplantacija, došlo je i do porasta preživljenja u transplantiranih pacijenata. Dulje preživljenje postignuto je razrađivanjem složenih smjernica za probir donora i primatelja organa, kao i iznimnim napretkom u njezi bolesnika u vremenu do transplantacije i nakon nje. Bolje preživljenje omogućilo je proširenje indikacija za transplantaciju, a napredak u njezi smanjio je broj kontraindikacija. Razvojem novih i kompleksnijih sustava potpore cirkulaciji povećala se uspješnost premoštenja perioda do transplantacije, kao i neposredne brige nakon nje. Transplantacija srca ostaje zlatni standard liječenja za bolesnike s terminalnom fazom zatajenja srca, no sve dulje preživljenje otvara neke nove poteškoće u ovoj grupi pacijenata, poput zatajenja drugih organa, malignoma, te gotovo neizbježnog zatajenja presatka i potrebe za retransplantacijom. Nažalost, manjak dostupnih organa u odnosu na njihovu potrebu i dalje je jedan od glavnih ograničavajućih čimbenika rasta broja transplantacija.

KLJUČNE RIJEČI : transplantacija srca; imunosupresija; terminalna faza zatajenja srca; retransplantacija

SUMMARY: HEART TRANSPLANTATION IN CHILDREN

Tomica Bratić

Just 3 days after the first heart transplantation in Cape Town was performed by Christian Barnard in 1967, Adrian Kantrowitz carried out first heart transplantation on infant in New York. That child suffered from Ebstein malformation, and both patients died soon after the operation. This and other unsuccessful outcomes slowed down transplantation of solid organs up until the 80s and beginning of immunosuppression, after the introduction of cyclosporine. Successful immunosuppression led to increasing number of heart transplantations in pediatric population, which reached its peak in the 90s of about 400 cases per year reported to International Society for Heart and Lung Transplantation. More than 12 000 heart transplantations were performed in pediatric patients, until this day. Similar to the rise of the number of heart transplantations performed, improvement in survival has been observed over time. Longer survival had been achieved by development of complex guidelines for screening of donors and recipients and advancements in preoperative and postoperative patient care. Better survival rates enabled more indications for consideration for heart transplantation and reduced the number of contraindications. Development of new and complex mechanical circulatory support devices led them to be used as a successful bridge to transplantation, or as a support after the operation. Heart transplantation remains the golden standard in treatment of patients with end-stage heart failure, but longer survival opens up some new difficulties in these patients, like other organ failures, malignancies and almost inevitable graft failure and need for retransplantation. Unfortunately, lack of organ availability in relation to those in need of transplantation remains one of the main limiting factors for increasing the number of heart transplantations.

KEY WORDS: heart transplantation; immunosuppression; end-stage heart failure; retransplantation

1. UVOD

Transplantacija srca danas je nezamjenjiva metoda u liječenju svih pacijenata s terminalnom fazom zatajenja srca. Od svojih početaka krajem 60-ih godina, postupak je iznimno napredovao te danas nije rijetkost preživljenje pedijatrijskih pacijenata i više od 20 godina nakon operacije. (1) Pedijatrijski pacijenti čine posebnu skupinu bolesnika, sa specifičnim indikacijama za transplantaciju srca, kao i specifičnoj postoperacijskoj skrbi. U ovoj grupi najčešći razlozi koji dovode do potrebe za transplantacijom su kardiomiopatije i kongenitalne bolesti srca. (2) Iznimni naponi se ulažu u unapređenje svakog koraka u transplantaciji, bilo predoperacijske skrbi, transporta presatka, same operacije ili postoperacijske skrbi. Usavršavanjem operacijskih postupaka, kao i razvojem novih tehnologija podrške pacijentima te imunosupresije, vidimo samo porast preživljenja ovih pacijenata. (3) Najveći napredak napravljen je u smanjenju rane postoperacijske smrtnosti, ali slabiji rezultati uočeni su u smanjenju kasne postoperacijske smrtnosti. (4) Napredak imunosupresije od otkrića ciklosporina u 80-ima, omogućio je brojne nove modalitete u postoperacijskoj imunosupresiji te kombinaciju više različitih sinergističkih skupina lijekova u manjim dozama i s manje nuspojava. (5,6) Kao najbolji dokaz uspješnosti i napretka transplantacije srca, nameće se visok stupanj samostalnosti i socijalne integracije ovih pacijenata, koji bi inače ostali prikovani za bolnički krevet. (7)

2. INDIKACIJE ZA TRANSPLANTACIJU SRCA

Napretkom tehnike transplantacije i imunosupresivnog liječenja indikacije za transplantaciju srca se šire. Godine 1995. postavljeni su kriteriji koji se u velikom obujmu poštuju i danas, a oni uključuju: (2)

- potrebu za intravenskom primjenom inotropa ili mehaničke potpore cirkulaciji
- teške kongenitalne srčane anomalije kod kojih bi palijativni i kurativni kirurški zahvati imali veću smrtnost od transplantacije
- progresivno popuštanje ventrikularne funkcije, unatoč terapiji digitalisom, diureticima i ACE-inhibitorima
- maligne aritmije i srčani zastoj rezistentni na liječenje farmakoterapijom, elektroablacijom ili uporabom implantanta automatskog defibrilatora
- progresivna pulmonalna hipertenzija koja bi mogla onemogućiti transplantaciju srca kasnije u životu
- sekundarni zastoj u rastu zbog kongestivnog zatajenja srca, koji ne odgovara na druge forme liječenja
- neprihvatljivo loša kvaliteta života

STANJA KOJA MOGU DOVESTI DO ZATAJENJA SRCA

2.1. KARDIOMIOPATIJE

Dilatacijska kardiomiopatija

Dilatacijska kardiomiopatija je najčešći oblik kardiomiopatije u djece, gdje čini više od 50% svih kardiomiopatija, s incidencijom u populaciji od 0.58 na 100 000 djece. (8,9)
Očituje se progresivnim zastojnim zatajenjem srca zbog stanjenja stijenke i slabije

kontraktilnosti lijeve ili obje klijetke. (10) Prema statistici PHTSG 76% svih transplantacija zbog kardiomiopatija otpada na dilatacijske kardiomiopatije. (2)

Hipertrofična kardiomiopatija

Hipertrofična kardiomiopatija čini drugu najčešću skupinu kardiomiopatija s udjelom od 25-42% ovisno o podneblju. (8,9) Uzrok joj je gotovo redovito monogeni nasljedna bolest, zbog čega nastaje hipertrofija lijevog, desnog ili obje ventrikula, a katkad nastaje asimetrična hipertrofija koja uključuje samo interventrikularni septum. (10) Po statistici PHTSG-a samo 5% bolesnika s kardiomiopatijom koji su prošli transplantaciju u podlozi je imalo hipertrofičnu kardiomiopatiju. (2)

Restriksijska kardiomiopatija

Restriksijska kardiomiopatija sa samo 2,5% do 3% predstavlja najrjeđu kardiomiopatiju u pedijatrijskoj populaciji. (8,9) Obilježena je smanjenim punjenjem klijetke kao i njihovim ograničenim dijastoličkim volumenom. (10) Niz studija pokazalo je da iako najrjeđa, zbog loših kirurških i farmakoloških rezultata liječenja, ona po PHTSG čini čak 12% transplantacija zbog kardiomiopatija. (2) Neki autori smatraju da bi zbog visoke incidencije plućne hipertenzije, tromboembolijskih incidenta i nagle smrti povezanih s restriksijskom kardiomiopatijom, ti pacijenti trebali biti hitno stavljani na listu za transplantaciju. (11,12)

Aritmogena displazija desne klijetke

Aritmogena displazija desne klijetke rijetka je kardiomiopatija s incidencijom u populaciji od 1 na 5000. (13) Većina slučajeva je sporadična, ali postoji jaka povezanost s naslijeđem (najčešće autosomno-dominantno). (13,14) Istraživanja govore da se radi o stečenom degenerativnom procesu, u kojem zbog propadanja

dezmosoma dolazi do oštećenja miocita te njihove zamjene masnim i fibroznim tkivom. Kao mogući uzrok spominju se upalni procesi i infekcije *Coxsackievirus*-om B3 ili adenovirusima. Bolest može postati manifestna u bilo kojoj dobi, no najčešće se dijagnosticira prije dvadesete godine. Pacijenti najčešće osjećaju palpitacije, imaju neobjašnjive sinkope, a ponekad i iznenadna smrt može biti prvi znak ove kardiomiopatije. Dijagnoza se postavlja endomiokardijalnom biopsijom ili slikovnim metodama poput UZV-a te sve više MRI-om srca. Velik broj pacijenata s aritmogenom displazijom desne klijetke umire prije pete godine života od kroničnog zatajenja srca ili poremećaja ritma. (14)

2.2. PRIROĐENE SRČANE GREŠKE

Zbog razvoja palijativnih zahvata, udio prirođenih srčanih greški (CHD) u ukupnom broju transplantacija srca pedijatrijske populacije je u padu, u odnosu na broj transplantacija zbog kardiomiopatija. Pa ipak, prema nekim izvješćima, CHD je razlog gotovo polovice transplantacija u dobi do 5 godina, trećine u onih od 6-10 godina i manje od četvrtine u adolescenata. (3)

Sindrom hipoplastičnog lijevog srca (HLHS)

Ovaj sindrom karakteriziran je nerazvijenošću struktura lijevog srca, pa tako vidimo hipoplaziju lijevog ventrikula, hipoplaziju mitralnog zaliska te stenozu ili atreziju aortalne valvule i uzlaznog dijela aorte. (10,15) Incidencija je 0,16-0,36 na 1000 živorođenih i čini 1,4-3,8% svih kongenitalnih bolesti srca. (15) Ovaj sindrom bio je jedan od razloga razvoja transplantacije srca u pedijatrijske populacije, ali danas je mnogo rjeđa indikacija. (2) Razlog tome je velika uspješnost palijativnog zahvata po

Norwood-u, zbog kojeg sindrom hipoplastičnog lijevog srca danas ima preživljenje nakon operacije od 71-90% bez transplantacije. (16)

2.3. KIRURŠKI TRETIRANE PRIROĐENE SRČANE GREŠKE

Palijativni kirurški zahvati CHD-a rijetko su kurativni i često su praćeni progresivnom miokardijalnom i valvularnom disfunkcijom, plućnom hipertenzijom te aritmijama. Potreba za transplantacijom u ovih pacijenata može se javiti od novorođenačkog razdoblja do adolescentske pa i odrasle dobi. Prema CTRD i ISHLT ti pacijenti čine 1,6% svih transplantacija srca, ali taj trend pokazuje tendenciju porasta. Tako se predviđa da će u budućnosti ti pacijenti činiti čak 70-80% transplantacija srca zbog CHD-a. (1) Prirođene srčane greške koje nakon kirurškog zahvata najčešće zahtijevaju transplantaciju u kasnijoj dobi su lezije sa funkcionalno jednim ventrikulom (HLHS, pulmonalna i trikuspidna atrezija) te L i D-transpozicija velikih arterija. (1,3)

2.4. RETRANSPLANTACIJE

Retransplantacije u pedijatrijskoj populaciji su rijetke i prema ISHLT-u one čine samo 5% svih transplantacija srca u djece. (17) Trenutno samo 50 % pedijatrijskih pacijenata preživi 12,5 godina. To predstavlja velik problem iz razloga što se, u vrijeme kada najčešće dolazi do kasnog zatajenja presatka, pacijenti nalaze u adolescentnoj ili mlađoj odrasloj dobi. (2) Razlog zatajenja i indikacija za retransplantaciju u 58% slučajeva je vaskulopatija presatka, nakon čega slijedi odbacivanje presatka ili njihova kombinacija. (17) Nakon retransplantacije mortalitet u ranom razdoblju (< od 1 godine) je približno jednak onom nakon primarne

transplantacije - 81% naprema 84%. U kasnijem razdoblju (> od 1 godine) ta razlika postaje veća i mortalitet u pacijenata koji su retransplantirani je veći (63% naprema 72% nakon 5 godina i 46% naprema 60% nakon 10 godina). (17)

2.5. ZATAJENJE SRCA U PEDIJATRIJSKIM BOLESTIMA SRCA

Zatajenje srca je klinički sindrom u kojem srčana bolest smanjuje srčani minutni volumen, dolazi do porasta venskog tlaka i molekularnih abnormalnosti koje uzrokuju progresivno propadanje srca i preuranjenu smrt miocita. (18) Etiologija zatajenja bitno se razlikuje u odraslih i djece, pa dok u odraslih 60-70% zatajenja pripisujemo ishemijskom srca, u pedijatrijskoj populaciji najčešće uzroke razlikujemo po različitim dobnim skupinama, kako je prikazano u tablici 1: (19)

Tablica 1. Etiologija zatajenja srca po dobnim skupinama

DOB	UZROCI
pri rođenju	• fetalne kardiomiopatije • sepsa • hipoglikemija • hipokalcemija
prvi tjedan	• kongenitalne srčane greške kod kojih je sistemska cirkulacija ovisna o Ductus Botalli-u: • aortalna stenoza/koarktacija, • HLHS • Kongenitalne srčane greške kod kojih je pulmonalna cirkulacija ovisna o duktusu Botallo
prvi mjesec	• kongenitalne srčane bolesti s lijevo desnim pretokom: ○ ventrikularni septalni defekti ○ perzistirajući arterijski duktus ○ zajednički atrioventrikularni kanal ○ aortopulmonalni prozor ○ zajednički arterijski trunkus
adolescenti	• kardiomiopatije • miokarditisi

Zbog toga smjernice razvijene za zatajenje srca odrasle populacije ne mogu biti primijenjene u pedijatrijskih pacijenata. Stupnjevanje zatajenja srca pedijatrijske populacije dodatno je ograničeno njihovom relativno rijetkom pojavom, zbog čega je teže kritički analizirati rizične čimbenike, prediktore mortaliteta i procijeniti učinkovitost potencijalne terapije. (2) U odraslih je u primjeni NYHA klasifikacija, kojoj slični Ross-ova klasifikacija zatajenja srca u djece koja ih rangira u 4 stadija. Obje se temelje na trenutnoj simptomatologiji, međutim njihov nedostatak je da teško razlikuju pacijente u ranom stadiju bolesti, kao i stabilne od dekompenziranih stadija. Zbog toga ACC/AHA predlažu modifikaciju gore navedenih klasifikacija, koja je prihvaćena i od strane ISHLT-a i prikazana u tablici 2: (18)

Tablica 2. Klasifikacija stadija zatajenja srca

STADIJ		PRIMJER
A	Pacijenti s povećanim rizikom razvoja zatajenja srca, ali s normalnom srčanom funkcijom i bez znakova volumnog preopterećenja	• izloženost kardiotsičnim agensima • pozitivna obiteljska anamneza na: ○ kardiomiopatije ○ univentrikularno srce
B	Pacijenti s abnormalnom srčanom morfologijom ili funkcijom, bez simptoma zatajenja sada ili u prošlosti	• insuficijencija aortalnog zaliska s povećanjem LV* • korištenje antraciklina s smanjenjem sistoličke funkcije LV

C	Pacijenti s strukturalnom ili funkcionalnom bolešću srca i simptomima zatajenja sada ili u prošlosti	• kardiomiopatije • tretirane ili netretirane prirođene greške srca
D	Pacijenti s potrebom : • kontinuirane infuzije inotropnih agensa • mehaničke potpore cirkulacije • transplantacije srca • brige hospicija	• kao i stadij C

**LV-lijevi ventrikul*

Prema trenutnoj klasifikaciji UNOS-a, pedijatrijski bolesnici u stadiju D zatajenja srca predstavljaju UNOS status 1A (pacijenti visokog rizika) ili 1B (pacijenti neposrednog rizika). Kao takvi imaju 15% šansu od smrti bez transplantacije unutar 2 mjeseca, što ukazuje na izrazitu hitnost transplantacije. (2,20) Pedijatrijski pacijenti sa zatajenjem srca u stadiju D zbog miokarditisa pokazuju veliki potencijal za oporavkom, čak i uz potrebu korištenja mehanički potpomognute cirkulacije ili primjene inotropa te u njih treba oprezno procijeniti potrebu za transplantacijom. Pedijatrijski bolesnici u stadiju C čine samo 25% pedijatrijskih pacijenata na listi za transplantaciju. Prema klasifikaciji UNOS spadaju u status 2 (nižeg rizika) i kao takvi imaju rizik od smrti bez transplantacije od 3% unutar 6 mjeseci i 4% unutar 12 mjeseci. Uz ovakav naizgled malen rizik od smrti treba biti oprezan, zbog velikog rizika od daljnjeg pogoršanja funkcije srca i prelaska u UNOS stadij 1A ili 1B. Prema PHTSG-u čak 40% pacijenata statusa UNOS 2 umre ili prijeđe u status 1A ili 1B unutar 12 mjeseci. (2,20)

U nastavku u tablici 3. daje se prikaz preporuka za transplantaciju.

Tablica 3. Preporuke za transplantaciju

STADIJ D	Sistolička ventrikularna disfunkcija u pacijenta s kardiomiopatijom ili prethodno tretiranom prirođenom srčanom greškom	Razina dokaza B*
STADIJ C	Uz ozbiljna ograničenja vježbanja i aktivnosti (<50% maksimalne potrošnje kisika)	Razina dokaza C**
	Zatajenje srca dovodi do znatnog zastoja u rastu	
	Bolest srca dovodi do “očevidno životno opasnog događaja” ili životno ugrožavajućih aritmija, a ne odgovara na ostale oblike liječenja	
	U restriktivnoj kardiomiopatiji uz reaktivnu plućnu hipertenziju	
	Uz bolest srca koja dovodi do reaktivne plućne hipertenzije, zbog rizika od nastanka kasnije ireverzibilne plućne hipertenzije koja bi onemogućila kasniju transplantaciju	
	Stanja koja mog biti indikacija u pacijenata sa tretiranom prirođenom srčanom greškom: • plućna hipertenzija • opsežna aortalna, ili mitralna insuficijencija nepodložna kirurškom liječenju • opsežna arterijska cijanoza, nepodložna kirurškom liječenju • rezistentna enteropatija s gubitkom bjelančevina	
U pojedinim anatomskih abnormalnosti, koje mogu pogoršati tok prirođenih srčanih bolesti u novorođenčadi sa funkcionalno jednom klijetkom, transplantacija može biti primarni način liječenja: • izrazite stenoze ili atrezije proksimalnih koronarnih krvnih žila • umjerene do izrazite insuficijencije/stenoze mitralnog, trikuspidnog ili aortalnog zaliska • izrazita ventrikularna insuficijencija		

* razina dokaza B – nerandomizirane studije

**razina dokaza C – zajedničko mišljenje stručnjaka

3. KONTRAINDIKACIJE TRANSPLANTACIJI SRCA

Kao kontraindikacije najčešće se koriste modifikacije kriterija za odrasle, ali pedijatrijska populacija također predstavlja neke jedinstvene izazove koji se ne susreću u odraslih. Primatelji ne smiju imati nikakvo ireverzibilno oštećenje nevezano uz transplantaciju srca, za koje očekujemo da bi im smanjilo očekivano trajanje života neovisno o transplantaciji. Kontraindikacije mogu biti apsolutne i relativne, ali većina stanja koja se smatraju relativnim kontraindikacijama u odraslih su iznimno rijetka u djece (KOPB, komplikacije KVB, ciroza jetre, psihijatrijski poremećaji i sl.) i nemaju takvu važnost pri odabiru primatelja kao u odrasle populacije. (3)

3.1. INFEKCIJE

Aktivne infekcije, osim u pacijenata na mehaničkoj potpori cirkulacije, su apsolutna kontraindikacija te trebaju biti tretirane, zbog izlaganja imunosupresiji nakon transplantacije. Temeljita obrada je potrebna da se procijeni trenutno stanje kao i prijašnja izloženost na:

- CMV, EBV, Hepatitis A/B/C
- HIV
- Tuberkulozu
- Herpes viruse 1 i 2
- Varicellu
- Toxoplazmu

Ako je pacijent serološki pozitivan na neke viruse poput EBV ili CMV to nije kontraindikacija transplantaciji, ali označava potrebu za povećanim motrenjem ili profilaktičnom terapijom, zbog rizika od teške bolesti ako dođe do reaktivacije virusa nakon imunosupresije. (3) Studije u područjima gdje su Hepatitis B infekcije

endemične su pokazale da u HBsAg pozitivnih pacijenata redovno dolazi do aktivacije HBV. Većina smrtnih slučajeva u HBV seropozitivnih pacijenata je povezana sa HBV iako ti pacijenti pokazuju slično preživljenje nakon transplantacije. Reaktivacija virusa premda česta može se uspješno kontrolirati lamivudinom. (21)

Hepatitis C seropozitivni pacijenti pokazuju povećanu incidenciju zatajenja jetre u prvih 5 godina nakon transplantacije i veći broj zatajenja presatka i malignoma kao uzroka smrti. (2,22)

HIV infekcija je povijesno smatrana apsolutnom kontraindikacijom, no zbog razvoja HAART u borbi protiv HIV infekcije, pacijenti s nemjerljivom viremijom danas imaju gotovo normalno očekivano trajanje života. Transplantacija solidnih organa u tih pacijenata još je u začecima i uspješno su provedene transplantacije jetre, bubrega i srca. U tih pacijenata dobiveni su usporedivi rezultati u preživljenju presatka i pacijenata, kao u onih koji nisu zaraženi HIV-om. Posljedično velikom problemu, zbog ograničenog broja dostupnih organa, u nekih su pacijenata uspješno napravljene transplantacije organa od HIV-pozitivnih donora na HIV-pozitivne primatelje, sa jednako dobrim rezultatima. (23)

3.2. MALIGNOMI

Aktivne neoplazme, kemoterapija i radioterapija su apsolutne kontraindikacije transplantaciji u mnogim centrima. Transplantacija može doći u obzir, ako je niska učestalost recidiva nakon primarne terapije, nisu prisutne metastaze te ako je povoljan tip tumora i odgovor na terapiju. Nema propisanog vremena od terapije nakon kojeg je moguće obaviti transplantaciju. (3)

U ovakvih pažljivo odabranih pacijenata, kao i pacijenata koji imaju kemoterapijom uzrokovanu kardiomiopatiju, dobiveni su jednaki rezultati onima u normalnoj pedijatrijskoj populaciji nakon transplantacije srca. (3,24)

3.3. ZATAJENJE ORGANA

Imunosupresivi mogu biti nefrotoksični i hepatotoksični te zbog tog razloga oštećenja funkcije bubrega i jetre mogu biti kontraindikacije transplantaciji. U težim slučajevima moguće su transplantacije srca i oštećenog organa. (3) Glomerularna filtracija $< 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$ je relativna kontraindikacija te njena razina pokazuje usku povezanost sa mortalitetom i 10 godina nakon transplantacije. (3,25) Zbog rizika progresije zatajenja bubrega nakon transplantacije srca, pacijenti s teškim ireverzibilnim bubrežnim zatajenjem sve se češće liječe kombiniranom transplantacijom srca i bubrega. Nema usuglašenih smjernica za stavljanje na popis bolesnika sa bolestima jetre. Fibroza jetre je prije smatrana relativnom kontraindikacijom, no novija istraživanja ukazuju na mogućnost da ne utječe na preživljenje. Naime, Simpson i sur. (26) pokazali su jednako preživljenje nakon transplantacije srca u pacijenata sa fibrozom jetre od kojih je 40% imalo cirozu. *Diabetes mellitus* s kroničnim komplikacijama i oštećenjem organa ili lošom kontrolom glikemije predstavlja relativnu kontraindikaciju transplantaciji, no ovo stanje se mnogo rjeđe pojavljuje u pedijatrijskoj populaciji naspram odraslih pacijenata. Komorbiditeti koji se javljaju uz *diabetes mellitus* poput pretilosti, hiperlipidemije i krvožilnih bolesti mogu povećati incidenciju posttransplantacijskih infekcija, kao i arteriopatiju koronarnih krvnih žila presatka. (2,3)

3.4. PLUĆNA HIPERTENZIJA

Stanja koja dovode do porasta plućnog arterijskog tlaka ili povećane rezistencije u plućnim krvnim žilama su brojna i vrlo raznolike patogeneze. Među njima najčešće nalazimo retrogradni prijenos povišenog tlaka na pluća zbog insuficijencije lijevog srca, anatomske opstrukcije ili okluzije plućnih vena, kao i različite oblike urođenih

srčanih bolesti, gdje je prisutan lijevo-desni pretok krvi i posljedično tome povećan protok kroz plućne krvne žile. (2,10) Za procjenu plućne hipertenzije najčešće se koristi indeks plućne vaskularne rezistencije (PVRI) i transpulmonalni gradijent. (2) U slučaju povišenog plućnog vaskularnog otpora nakon transplantacije i primitka srca sa normalnom debljinom srčane stijenke desnog ventrikula, dolazi do nemogućnosti svladavanja povišenog otpora u plućnim krvnim žilama i insuficijencije desnog ventrikula te smrti. (27) Povišen PVRI povezuje se s većom smrtnošću u ranom posttransplantacijskom razdoblju (prvih 30 dana). (28) Povijesno je $PVRI > 6 \text{ WU} \times \text{m}^2$ smatran apsolutnom kontraindikacijom transplantacije srca, no danas mnogi ovu vrijednost smatraju kontroverznom i u najmanju ruku prenisko postavljenom. Istraživači sa Sveučilišta Columbia (29) su graničnu vrijednost PVRI-a postavili na $9,3 \text{ WU} \times \text{m}^2$ ispod koje je rana smrtnost nakon transplantacije bila 0,7%, a iznad nje 21%. Pokazali su da je skoro 80% pacijenata pokazalo isto preživljenje kao i oni sa nižim PVRI, a koji bi nepotrebno bili isključeni prijašnjim kriterijima. (27) Najnovija istraživanja otišla su i dalje pa tako i negiraju vezu između povišenog PVRI i smrtnosti u ranom posttransplantacijskom razdoblju. (28,30) Pretpostavlja se da se razlika u važnosti PVRI-a u odraslih i djece temelji na bržoj i većoj mogućnosti remodelacije plućnih krvnih žila u djece i mogućnosti mlađeg doniranog srca da se prilagodi na povećano naknadno opterećenje (od eng. *afterload*), uz opsežnu primjenu vazoaktivnih lijekova prije i poslije transplantacije. (28)

3.5. SENZITIZACIJA PRIMATELJA

Procjena predtransplantacijske senzitivizacije je potrebna za procjenu rizika od odbacivanja presatka i identifikacije donorskih HLA, koje treba izbjeći. Mnogi faktori,

uključujući homografte upotrijebljene u palijativnoj kirurgiji srca, česte transfuzije krvi, mehaničku potporu cirkulacije te prijašnje transplantacije, mogu dovesti do nastanka PRA (od eng. *panel reactive antibodies*) protutijela. Takva prethodno stvorena cirkulirajuća protutijela mogu dovesti do odbacivanja posredovanog stanicama ili protutijelima te gubitka presatka i smrti. (3) Incidencija predtransplantacijske senzitivacije (vrijednost PRA > 10%) je između 15-30% u raznim studijama. (31,32) Danas još ne postoji standardizacija granične vrijednosti, koja bi se mogla smatrati jasnom kontraindikacijom transplantaciji. Tako su Das i suradnici (29) pokazali da ne postoji statistički značajna vjerojatnost lošijeg ishoda između pacijenta kojima je vrijednost PRA <20% i <50%. Povišenje vrijednosti PRA, kod kojeg je moguće uspješno napraviti transplantaciju povezano je s boljim mogućnostima liječenja tog stanja plazmaferezom, rituksimabom ili intravenskim imunoglobulinima. Značajno lošiji rezultati uočeni su jedino u skupini bolesnika kojima je vrijednost PRA > 50% te se ona smatra značajnim faktorom rizika, s petogodišnjim preživljenjem od 75% naspram 87% (kod pacijenata kojima je PRA <50%) kao što je prikazano u tablici 4: (31)

Tablica 4. Odnos senzitivacije na preživljenje

	PRA %	0-20%	20-50%	>50 %
postotak preživjelih	1 godina	95%	94%	90%
	3 godine	90%	88%	80%
	5 godina	88%	87%	75%

3.6. PSIHOSOCIJALNA PROCJENA

Ovisnost o drogama i alkoholu, mentalna retardacija ($IQ < 50$) i medicinski potvrđena nesuradljivost bolesnika, predstavljale su relativne i ponekad premostive kontraindikacije u transplantaciji srca kod odraslih. Sva ova stanja povezana su s povećanim morbiditetom i mortalitetom nakon transplantacije. (2) Limitirane studije u pedijatrijskoj populaciji su pokazale vezu između poteškoća u prilagodbi obitelji i disfunkcionalnih obitelji s nesuradljivošću i kasnim odbacivanjem presatka. Faktori rizika uključivali su djecu samohranih roditelja, adolescentsku dob i veću varijabilnost u izmjerenim vrijednostima ciklosporina. (33) Zastoj u razvoju kao relativna kontraindikacija često se susreće u pacijenata s bolestima srca, najviše kod prirođenih srčanih bolesti, a pogotovo u pedijatrijskih pacijenata koji su na listi za transplantaciju. Konsenzus za djecu sa razvojnim poremećajima, jest da je potrebna procjena svakog pojedinog slučaja, a ne postavljanje arbitrarno dogovorenih granica. Ova procjena je osobito važna u pacijenata s kromosomskim abnormalnostima koje su povezane s kognitivnim zaostajanjem i bolestima srca. Kao najčešće od tih stanja spominje se Down-ov sindrom ili trisomija 21. kromosoma, koji ima visoku incidenciju prirođenih srčanih greški. (2) Premda su uspješno transplantirani bubreg i koštana srž u tih pacijenata, oni su rjeđe od očekivanog upućeni na transplantaciju srca. Mogući razlozi tome su očekivana mnogo veća učestalost limfoproliferativnih bolesti, veći rizik infekcije zbog urođenih imunoloških abnormalnosti kao i prateća komorbiditetna stanja Down-ovog sindroma, koja bi činila tu transplantaciju visokorizičnom. Svi ovi razlozi mogu utjecati na manju alokaciju organa pacijentima s Down-ovim sindromom. (34)

4. KIRURŠKI ASPEKTI TRANSPLANTACIJE SRCA

4.1. SUSTAVI MEHANIČKE POTPORE CIRKULACIJE

Posljednjih 3 desetljeća, sustavi mehaničke potpore cirkulaciji su postali uobičajena terapija teškog zatajenja srca. Gotovo svi sustavi se ugrađuju pacijentima kojima prijeti neposredna opasnost od smrti zbog dekompenzacije zatajenja srca, refraktornog na farmakološku terapiju. (18,35) Kod novorođenčadi, dojenčadi i manje djece koriste se ekstrakorporalna membranska oksigenacija (ECMO), kada je potrebno u potpunosti zamijeniti funkciju srca i pluća te više limitirane srčane potpore u obliku sustava za potporu lijevog i desnog ventrikula (LVAD, RVAD). Treći oblik mehaničke potpore koji se koristi kod starije djece, adolescenata i odraslih, ali s limitiranom primjenom u manje djece je intraaortalna balonska pumpa (IABP). (36) Mehanička potpora u transplantaciji srca koristiti se da se smanji opterećenje srca i tako premosti period do transplantacije. (18)

Sustav za potporu ventrikulu – VAD

VAD se primjenjuje kao potpora srcu koje popušta. Ovisno o potrebi može se primijeniti prije i poslije kardiokirurških zahvata, ali i u slučaju da je potrebna kratkotrajna potpora u vrijeme oporavka srca nakon akutnog reverzibilnog oštećenja. (18,37) Češća je primjena samo sustava za potporu lijevog ventrikula (LVAD) (oko 60%), u odnosu na biventrikularne sustave. Broj pacijenta s VAD-om, u trenutku stavljanja na listu za transplantaciju i u trenutku same transplantacije, raste te je oko 7,2% pedijatrijskih pacijenata u trenutku transplantacije potpomognuto VAD-om. Većina pedijatrijskih pacijenata dugoročno liječenja VAD-om može se kontrolirati ambulantno, što predstavlja veliku prednost pred ECMO-om. Danas više od 85% pedijatrijskih pacijenata s VAD-om preživi do transplantacije. Glavne negativne

posljedice korištenja VAD-a su reoperacije zbog krvarenja, infekcije, moždani udari i hemoliza, a faktori rizika za lošiji ishod uključuju mlađu dob, kongenitalne bolesti srca te ženski spol. (38) U usporedbi s pacijentima koji nisu imali mehaničku potporu cirkulacije, nije primijećena statistički značajna razlika u preživljenju nakon transplantacije. Također nije uočeno značajno lošije preživljenje pacijenata koji su imali ugrađen biventikularni VAD, kao što je uočeno kod odraslih pacijenata koji čekaju transplantaciju. Moguće objašnjenje ove razlike leži u različitoj patofiziologiji stanja koja dovode do potrebe za mehaničkom cirkulacijom u odraslih i djece. Tako kod odraslih biventrikularno zatajenje u podlozi češće ima koronarnu bolest srca ili bolest srčanih zalistaka, što sugerira kronično oštećenje srca koje lošije odgovara na liječenje mehaničkom potporom cirkulacije. U pedijatrijskoj populaciji biventrikularno zatajenje češće je uzrokovano akutnim poremećajima bez kroničnih promjena srca. (35,38)

Ekstrakorporalna membranska oksigenacija - ECMO

Unatoč brzom razvoju VAD-a, ECMO ostaje glavni nositelj mehaničke potpore cirkulaciji pacijentima s kompleksnim anatomskim poremećajima srca, posebice onima kojima je potrebno brzo ispravljanje poremećaja i resuscitacija te koji imaju funkcijski jedan ventrikul. Iako je korištenje ECMO-a postalo često u mnogim pedijatrijskim centrima, njegova primjena je ograničena samo na pacijente koji zahtijevaju kratkotrajnu kardiopulmonalnu podršku. Indikacije za upotrebu ECMO-a možemo podijeliti na one vezane uz kardijalnu kirurgiju i nevezane uz kardijalnu kirurgiju. Vezano uz kardiokirurgiju ECMO koristimo za preoperativnu stabilizaciju, kao i za postoperativnu potporu. Indikacije za preoperativno korištenje ECMO-a uključuju novorođenčad s izrazitom cijanozom ili kardiogenim šokom, tetralogijom

Fallot, kao i pacijenti s totalno anomalnim utokom plućnih vena. Postoperativne indikacije vezane uz transplantaciju srca uključuju nemogućnost odvajanja od izvantjelesne cirkulacije, nizak srčani izbačaj u neposrednom postoperativnom razdoblju, kao i cirkulacijski kolaps zbog odbacivanja presatka ili kasnije vaskulopatije presatka. Zatajenje desnog srca kao i plućna hipertenzija često onemogućavaju odvajanje od izvantjelesne cirkulacije te je ECMO metoda izbora u tim stanjima. Prednosti ECMO-a pred VAD-om su njegova mogućnost pružanja biventrikularne i plućne podrške, veće iskustvo među liječnicima, univerzalna dostupnost u svim dobnim skupinama i njegova relativno niža cijena. Negativne strane ECMO-a uključuju potrebu za imobilizacijom, intenzivnu skrb, trombozu, infekcije, multiorgansko zatajenje te rad interdisciplinarnog tima. Učestalost komplikacija raste s vremenom, što ograničava njegovu dugotrajnu primjenu na otprilike 10 dana. (36,39) Zbog toga je preživljenje do transplantacije uz korištenje ECMO-a samo 47-57%, u usporedbi sa gotovo 86% kod korištenja VAD-a. (38,39)

4.2. EKSPLANTACIJA SRCA

Nabava doniranih organa obilježena je odgovarajućom kirurškom tehnikom eksplantacije, izvanrednom procjenom pri svakoj komplikaciji prilikom eksplantacije, konstantnom komunikacijom s transplantacijskim timom te suradnjom s timovima za eksplantaciju drugih organa. Eksplantacija se najčešće počinje središnjim rezom sternuma, čime odmah dobivamo pristup srcu. Srce se vizualno pregleda te se procjeni njegova veličina, težina i kontraktilnost, a palpacijom se procjeni stanje koronarnih krvnih žila. Uzlazna aorta se djelomično preparira od truncusa pulmonalisa, a gornja šuplja vena od desne plućne arterije. Vena azygos se ligira, a donja šuplja vena se izolira do odgovarajuće duljine. Uštrcava se heparin intravenski

(tipično 30 000 IJ ili ovisno o težini) i postavlja se cjevčica za anterogradnu kardioplegiju, povezana sa sistemom za hipotermnu sistemsku perfuziju. Podvezuju se i izoliraju šuplje vene, a lijevi atrij i donja šuplja vena se zarežu (da se srce odtereti), aorta podvezuje i uštrcava se otopina za kardioplegiju. Nakon toga prerezuju se donja i gornja šuplja vena (pazeći na koronarni sinus), ascendentna aorta (distalno od truncus brachiocephalicus) te plućna arterija u razini bifurkacije. Eksplantacija završava prerezivanjem gornjih i donjih plućnih vena te posljednjim pregledom srca prije nego se stavi u hladnu otopinu i osigura siguran transport do transplantacijskog centra. Komplikacije mogu nastati zbog neodgovarajuće perfuzijske tehnike, najčešće zbog prebrzog klemanja aorte (zbog ograničenog vremena) te krvarenja iz transeciranog srca, velikih krvnih žila i okolnih struktura, koje može dovesti do hipotenzije i uzrokovati smrt organa. (40)

4.3. PREZERVACIJA DONORSKOG SRCA

Najbolji način očuvanja srca je smanjiti vrijeme ishemije, no to u većini slučajeva nije moguće te su razvijene metode prezervacije donorskog srca. Cilj tih metoda je smanjiti na minimum disfunkciju uzrokovanu ishemijom i reperfuzijom (IRI), do koje dolazi za vrijeme *ex vivo* transporta presatka. Najčešće se koristi tehnika prijenosa statičnog srca u različitim kristaloidnim otopinama za prezervaciju. Ova tehnika osigurava zadovoljavajuću zaštitu srca u periodu manjem od 6 sati. Najčešće korištene otopine su UW (eng. *University of Wisconsin*), HTK (histidin-triptofan-ketoglutarat) otopina te Celsior otopina. (41) Prilikom korištenja UW otopine dobiveno je marginalno bolje preživljenje i to nakon 30 dana i nakon godinu dana od transplantacije. (42) Znanstvenici još uvijek traže savršenu metodu transporta srca. Testiraju se različite formulacije otopina za prezervaciju poput otopine Somah (u

pretkliničkoj fazi istraživanja), koja sadrži energetske supstrate, metaboličke modulatore, antioksidanse, L-arginin, fosfatne i bikarbonatne pufere te dovodi do veće viabilnosti miocita i endotela u usporedbi s trenutnim otopinama. (43,44) Istražuje se i prezervacija srca na temperaturama ispod 0°C, u UW otopini uz dodatak AFP (eng. *anti-freeze proteins*) ili proteina koji imaju krioprotektivna svojstva. Istraživanja na životinjskim modelima pokazala su bolju funkciju LV i manji stupanj apoptoze nakon transplantacije srca čuvanog na (-1.3°C), u odnosu na kontrolu (4°C). (45) Implementacija novih metoda će dovesti do povećanja broja donorskih srca koja će biti transplantirana zbog bolje prezervacije.

4.4. TRANSPLANTACIJA SRCA

Razlikujemo ortotopičnu od heterotopične transplantacije srca. Kod ortotopične transplantacije, donorovo srce se implantira na uobičajeno mjesto unutar osrčja primatelja. (46) Ona se koristi znatno češće (> od 95%) i pokazuje znatno bolje preživljenje nakon 1, 5 i 10 godina. Kod heterotopične transplantacije, srce se implantira izvan svog uobičajenog mjesta, najčešće u desnom pleuralnom prostoru. Indikacije za heterotopičnu transplantaciju su refraktorna plućna hipertenzija i razlika u veličini između donora i primatelja veća od 20%. Njena primjena je iznimno rijetka. (46,47) U djece s kardiomiopatijama, transplantacija je jednaka onoj u odraslih. Počinje središnjom sternotomijom, nakon koje slijedi timektomija i prikaz pacijentova srca. Ako je donorovo srce znatno veće od primateljevog, miče se cijeli lijevi perikard ispred frenicusa. Koristi se standardna ortotopična tehnika, uz bikavalno ili biatrijsko povezivanje. Kod transplantacija u pacijenata sa urođenim srčanim greškama, zahvat se prilagođava anatomiji i poremećaju koji zahtjeva transplantaciju. U djece s HLHS za vrijeme operacije se sistemska perfuzija postiže kanulacijom ductus arteriosusa,

uz potrebu za rekonstrukcijom luka aorte te povezivanjem aorte i truncus pulmonalis s doniranim srcem. Transpozicija velikih krvnih žila često može biti tretirana samo direktnim anastomozama s funkcijski pripadajućim krvnim žilama na donorovom srcu. Završetkom anastomoza i ugrijavanjem, donorsko srce često upada u fibrilaciju te je potrebna defibrilacija kako bi ušlo u sinus ritam. Skidanje s izvantjelesne cirkulacije (eng. *bypass*) obično se postiže uz dodatak inotropnih lijekova poput adrenalina. Često je potrebno održavanje ritma implantiranog srca s AV-pacingom, u ranom posttransplantacijskom periodu. Nakon postizanja sinus ritma i kontrole krvarenja, postavlja se drenaža i prsna šupljina se zatvara. (48)

5. POSTOPERACIJSKO LIJEČENJE

5.1. NEPOSREDNO POSTOPERACIJSKO LIJEČENJE

Prvi dani nakon transplantacije predstavljaju najkritičniji period, s najvišim morbiditetom i mortalitetom. Uspješnost postupka ovisi o suradnji transplantacijskog tima, tima jedinice intenzivnog liječenja i svog ostalog osoblja uključenog u brigu pacijenta nakon transplantacije. Glavne zadaće su pažljivo praćenje na okolnost krvarenja, osiguravanje dišnih puteva i ventilacija, hemodinamska potpora te imunosupresija. (3) Posttransplantacijska hemodinamska potpora se sastoji od kombinacije adrenalina, dopamina i milrinona u prvih 24-48 sati, zbog niskog srčanog izbačaja nakon produljenog kardiopulmonalnog premoštenja. (48)

5.2. IMUNOSUPRESIJA

Transplantacija solidnih organa doživjela je revoluciju otkrićem i primjenom ciklosporina u 80. godinama prošlog stoljeća. Naime, prije toga pacijenti kojima su

presadena srca umirali bi unutar nekoliko dana od transplantacije. Patofiziologija odbacivanja presatka temelji se na aktivaciji staničnih i molekularnih medijatora nakon presadbe organa genetički različitog donora. Limfociti T i B, NK stanice, makrofazi i dendritičke stanice sudjeluju u imunološkom odgovoru koji dovodi do odbacivanja presatka. Zbog njihove važne uloge u imunološkom odgovoru, primarni fokus imunosupresivne terapije temelji se na supresiji funkcije limfocita T. Nakon transplantacije organa, strani antigeni uđu u cirkulaciju primatelja te bivaju endocitozom uneseni u antigen prezentirajuće stanice (APC), poput dendritičkih stanica. APC stanice tada putuju u limfne organe poput slezene ili limfnih čvorova te se tamo antigeni enzimatski prerade i predstave limfocitima T, kao kratki peptidi u sklopu MHC II molekula. Limfociti T posjeduju TCR/CD3 kompleks na svojoj površini, koji im služi za prepoznavanje antigena, u sklopu MHC II molekule. Taj signal dovodi do promjena u citosolu limfocita T i aktivacije kinaza i fosfataza. Nakon tog prvog signala, naivni limfocit T mora primiti drugi signal, koji osigurava da limfocit ne reagira na vlastite antigene. Drugi signal sastoji se od interakcije između CD28 na CD4+ limfocitu T i CD80 ili CD86 na APC stanici. Nakon drugog signala limfocit T je aktiviran i u budućnosti mu nije potreban drugi signal za njegovu aktivaciju, već samo prvi. Nakon aktivacije slijedi proliferacija, koja je posredovana interleukinom 2 (IL-2), koji djeluje kao potentni faktor rasta limfocita. IL-2 se veže na JAK kinazu, što dovodi do kaskade intracelularnih signalnih puteva, rezultirajući staničnom proliferacijom, DNA sintezom i diobom stanica. Taj aktivacijski put je cilj djelovanja imunosupresivnih lijekova.

Inhibitori kalcineurina (CNI)

Kalcineurin je o Ca^{2+} ovisna proteinska fosfataza, koja nakon aktivacije limfocita T i porasta Ca^{2+} u citosolu aktivira transkripcijski faktor NFAT, koji dovodi do sinteze IL-2. Predstavници ove skupine su lijekovi poput ciklosporina i takrolimusa. Ciklosporin se veže za ciklofilin (protein iz porodice imunofilina) i tvori kompleks koji inhibira kalcineurin. Može se primijeniti intravenski i oralno iako mu je apsorpcija iz probavnog sustava spora i djelomična (20-50%). Glavni put metabolizacije je putem enzima P450 3A u jetri te stoga ulazi u interakciju s brojnim drugim lijekovima i dovodi do različite bioraspoloživosti lijeka u organizmu. Stoga je doziranje ciklosporina individualno, uz potrebu prilagođavanja doze prema plazmatskim koncentracijama u stanju ravnoteže i prema kliničkom učinku. (5) Takrolimus, iako nije kemijski srodan ciklosporinu, ima sličan mehanizam djelovanja te se on veže za protein iz porodice imunofilina, zvan FK-vežući protein (FKBP). Kompleks takrolimus – FKBP inhibira kalcineurin u njegovoj aktivaciji transkripcijskog faktora NFAT. (5,6) Također sudjeluje u inhibiciji aktivacije sintetaze dušičnog oksida, sprječava degranulaciju stanica i potencira djelovanje steroida. (6) Takrolimus je približno 10-100 puta potentniji od ciklosporina u supresiji reakcije imunog sustava, ali multicentrične kliničke studije su pokazale da nema razlike u preživljenju presatka i bolesnika između ova dva lijeka. Takrolimus je dokazano djelotvoran, u prevenciji odbacivanja presatka, čak i kad je standardna terapija, uključujući i protutijela protiv limfocita T, neuspješna. Može se primijeniti oralno ili intravenski, metabolizira se kao i ciklosporin putem enzima P450 u jetri te mu je vrijeme polueliminacije 9-12 sati. Doza se određuje na temelju najnižih koncentracija koje se izmjere na kraju doziranog intervala u stanju dinamičke ravnoteže. Toksični učinci oba lijeka su slični i uključuju nefrotoksičnost, hipertenziju, hiperglikemiju, hepatotoksičnost,

hiperkalemiju, promjene mentalnog statusa, konvulzije i hirzuitizam (samo ciklosporin).

Mikofenolat mofetil (MMF)

Mikofenolat mofetil je predlijek koji se u organizmu, brzo hidrolizira u mikofenoličnu kiselinu (MPA), koja predstavlja aktivni oblik lijeka. MMF inhibira rad enzima inozin monofosfat dehidrogenaze (IMPDH), sprječavajući *de novo* sintezu gvanozina, što dovodi do manjka deoksigvanozin trifosfata i supresije DNA sinteze. Budući da limfociti T i B ne posjeduju enzime za alternativno dobivanje purina (eng. *salvage pathway*), oni ostaju u S fazi staničnog ciklusa, uz nemogućnost proliferacije. MPA *in vivo* također inhibira prezentiranje antigena na dendritičkim stanicama, kemotaksiju monocita u presadak te uzrokuje njihovu apoptozu. (6) MMF postoji u oblicima za oralnu i intravensku primjenu. U oralnom obliku može se primijeniti kao MMF (CellCept®), koji se brzo hidrolizira u želucu, prije nego se apsorbira kao MPA ili kao obložena tableta (Myfortic®), koja ovisno o PH-vrijednosti oslobađa MPA u crijevima. Bioraspoloživost lijeka iznosi 90-94%, a MPA je gotovo u potpunosti vezan za plazmatski albumin (>99%). Koncentracija MPA pada ako se lijek pije uz obrok te je stoga potrebno lijek popiti 1 sat prije ili 2 sata nakon obroka. Metabolizam MPA se odvija glukuronidacijom, putem jetrene UDP-glukuroniltransferaze. Nastali inaktivni metabolit, MPA-glukuronid, se dominantno izlučuje mokraćom (oko 87%), a manjim dijelom stolicom (6%). Poluvijek života MPA, nakon oralne primjene iznosi oko 18h. Oštećenje funkcije jetre onemogućava konjugaciju MPA te tako produljuje vrijeme polueliminacije, dok oštećenje bubrega smanjuje njegovu ekskreciju. Toksični učinci MMF uključuju poremećaje probavnog trakta u čak 30% pacijenata (anoreksije, mučnine, povraćanja, proljevi i abdominalne boli), glavobolje, hipertenziju i

mijelosupresiju (osobito neutropeniju). Toksični učinci vezani su uz primijenjenu dozu. (5,6) MMF se koristi nakon transplantacije solidnih organa, posebice za reakcije odbacivanja koje ne reagiraju na drugu terapiju. U kombinaciji s prednizonom, MMF se može koristiti kao zamjena za ciklosporin ili takrolimus u bolesnika koji ih slabo podnose. Izraženi antiproliferativni učinak čini MMF lijekom prvog izbora u prevenciji ili ublažavanju kronične vaskulopatije presatka nakon transplantacije srca. (5)

Glukokortikoidi

Glukokortikoidi ili kortikosteroidi su bili prvi hormon kod kojeg je uočen imunosupresijski, limfolitički učinak. Mehanizam djelovanja temelji se na inhibiciji produkcije citokina poput IL-2, IL-6 i interferon-gama, potrebnih za proliferaciju i odgovor limfocita T na strane antigene. Kortikosteroidi također oslabljuju vezanje protutijela (u velikim dozama i njihovo stvaranje) i komplementa te potiču migraciju limfocita T iz intravaskularnog odjeljka u limfna tkiva. (49) Postoje mnogi sintetski predstavnici lijekova ove skupine s različitom farmakokinetikom. Najčešći pripravci koji se koriste su prednizon i prednizolon (kratkog do srednje-dugog djelovanja) te deksametazon i betametazon (dugog djelovanja). Štetni učinci kortikosteroida su brojni te najčešće nastaju nakon primjene duže od 2 tjedna. Uključuju ijatrogeni Cushingov sindrom, zastoj u rastu, promjene raspoloženja (hipomanija), akutne peptičke ulkuse, nastanak stražnje supkapsularne katarakte, akutni pankreatitis (rijetko, nakon visokih doza), supresiju kore nadbubrežne žlijezde i dr. (5)

Inhibitori proliferacijskih signala

Nova generacija imunosupresivnih lijekova nazvana inhibitorima proliferacijskih signala (PSI; eng. *proliferation signal inhibitors*), koju čine sirolimus (rapamicin) i

njegov derivat everolimus, razlikuje se po svom djelovanju od CNI te ove dvije skupine lijekova djeluju sinergistički, a ne kompetitivno.(5,6) Mehanizam djelovanja im se sastoji od vezanja na cirkulirajući imunofilin FK506-vežući protein 12, čime nastaje aktivni kompleks koji blokira ciljnu molekulu mTOR (eng. *molecular target of rapamycin*). mTOR je dio složenog intracelularnog sustava koji sudjeluje u procesima staničnog rasta, proliferacije, angiogeneze i metabolizma te njegova blokada rezultira inhibicijom proliferacije T-stanica potaknute interleukinima. Tako sirolimus dopušta aktivaciju T-stanica, ali onemogućuje njihovu proliferaciju potaknutu IL-2. Oba PSI mogu također blokirati i proliferaciju limfocita B i stvaranje imunoglobulina te aktivaciju NK stanica posredovanu limfocitima. Istraživanja su pokazala antiproliferativni učinak na fibroblaste, endotelne stanice, hepatocite i glatke mišiće, što bi moglo biti korisno u sprječavanju kroničnog odbacivanja. (50) Sirolimus je hidrofobna tvar, te ima slabu stabilnost u vodenim otopinama. Nakon oralne primjene apsorpcija je brza, a bioraspoloživost iznosi 14-18%. Bioraspoloživost ovisi o načinu primjene (parenteralno ili oralno) i o primjeni u odnosu na obrok, pa tako primjena otopine lijeka s masnim obrokom smanjuje bioraspoloživost, a primjena u obliku tablete s masnim obrokom povećava bioraspoloživost. (6) Sirolimus se u velikoj mjeri veže za proteine plazme, osobito albumin, pa je samo oko 8% lijeka u nevezanom obliku. Metabolizam lijeka se odvija preko enzima citokrom P450 3A te zajednička primjena ciklosporina s PSI dovodi do porasta njihove razine. Većina metabolita se izbacuje putem stolice pomoću MDR-1 (eng. *multidrug resistance protein*) u intestinalnom lumenu. Vrijeme polueliminacije sirolimusa iznosi 62 ± 16 h, dok everolimus pokazuje kraće vrijeme polueliminacije od oko 30h. (6) Toksičnost PSI-a uključuje tešku mijelosupresiju (posebice trombocitopeniju), hepatotoksičnost, povišenje vrijednosti triglicerida, pneumonitis, glavobolju i proljev. Za razliku od

inhibitora kalcineurina, nisu nefrotoksični (glavni ograničavajući čimbenik u primjeni CNI) te se smatra da bi ih trebalo koristiti u ranoj fazi nakon transplantacije. (5)

Poliklonska antilimfocitna protutijela

Poliklonska protutijela se koriste od 50-ih godina prošlog stoljeća te predstavljaju heterologne pripravke antilimfocitnih protutijela dobivenih imunizacijom konja ili zeca ljudskim limfocitima T. Kako bi se smanjila incidencija serumske bolesti, koristi se pročišćena frakcija gama-globulina zvana antitimocitni globulin ili timoglobulin (ATG). Efikasnost u imunosupresiji se ponajviše pripisuje depleciji limfocita T u krvi i limfnim tkivima. (6,51) Posljedično uništavanju ili inaktivaciji limfocita T, dolazi do slabljenja reakcije kasne preosjetljivosti i stanične imunosti uz manji učinak na stvaranje protutijela. (5) Dodatni učinci uključuju modulaciju raznih površinskih antigena limfocita te mijenjanje funkcije limfocita B, dendritičkih stanica, NK stanica i regulacijskih limfocita T. Poluvijek života ATG-a iznosi 3 dana, a toksični učinci uključuju sindrom oslobađanja citokina (temperatura, hipotenzija, glavobolja, dispneja i gastrointestinalni problemi), trombocitopeniju, limfopeniju te povećanu reaktivaciju CMV-a (potreba za antivirusnom profilaksom). Glavna primjena timoglobulina je u indukcijskoj terapiji te je timoglobulin najčešće primijenjen indukcijski imunosupresiv. Moguća je primjena i za liječenje rane faze odbacivanja presatka te u liječenju odbacivanja otpornog na steroide. (5)

Monoklonska antilimfocitna protutijela (MAB)

Basiliximab (kimerično monoklonsko protutijelo klase IgG₁) i daklizumab (humanizirano monoklonsko protutijelo klase IgG₁) predstavljaju protutijela protiv IL-2 receptora na limfocitu T. Receptor za IL-2 se sastoji od alfa, beta i gama lanca. Basiliximab se veže visokim afinitetom za alfa-lanac (CD25) receptora, čime

onemogućava vezanje IL-2 za svoj receptor. Time dolazi do smanjenja proliferacije limfocita T, kao odgovora na cirkulirajući IL-2. (5,6) Poluvrijeme eliminacije basiliksimaba iznosi 7,2 dana, a supresija receptora traje 3-4 tjedna, dok daklizumab ima procijenjeno poluvrijeme eliminacije od oko 20 dana, a supresiju čak do 10 tjedana. (49) Ovi lijekovi imaju nisku učestalost štetnih učinaka, uz mogućnost nastanka reakcije preosjetljivosti (češće uz basiliksimab). (52) U primjeni postoje i druga, rjeđe primjenjivana monoklonska protutijela protiv CD3, CD4, CD25, CD40 i TNF-alfa. Od njih najčešće u primjeni nađemo protutijela protiv TCR-CD3 (eng. *T cell receptor*) zvan OKT3. Indikacije su mu slične kao i protutijelima protiv IL-2 receptora, ali je njegova primjena češća u transplantaciji jetre i bubrega.

Strategija imunosupresivne terapije

Imunosupresivna terapija je dvojaka, pa tako razlikujemo induksijsku terapiju i terapiju održavanja. Cilj induksijske terapije je smanjenje ranog odbacivanja presatka, ali ona također dozvoljava kasniju primjenu lijekova iz skupine inhibitora kalcineurina, čime se smanjuje rizik od akutnog oštećenja bubrega. Za induksijsku terapiju se koriste litički agensi (anti-limfocitni globulin i anti-timocitni globulin) te blokirajući agensi (protutijela protiv IL-2 receptora). Prema ISHLT registru, trenutno se u oko 70% transplantacija srca koristi induksijska terapija. (25) Iako primjena induksijske imunosupresivne terapije postaje sve češća, njena najveća vrijednost se vidi kod pacijenata koji imaju PRA > 50% te prirođene srčane bolesti, uz povećano preživljenje presatka, dok u drugih skupina pedijatrijskih bolesnika nije uočena statistički značajna razlika. Uočeno je dulje preživljenje presatka kod primjene timoglobulina, u odnosu na protutijela protiv IL-2 receptora (14,8 godina naspram 10,5 godina) (53) Terapija održavanja, kao temeljna terapija o kojoj ovisi rezultat

transplantacije srca, najčešće uključuje tri različite skupine imunosupresivnih lijekova, a to su inhibitor kalcineurina (ciklosporin ili takrolimus), inhibitor staničnog ciklusa (mikofenolat mofetil, rijetko azatioprin) te kortikosteroide. Rizici od štetnih posljedica prevagnu dugotrajnu primjenu kortikosteroida te ih je cilj maknuti iz terapije održavanja 1 do 2 godine nakon transplantacije. Neki pedijatrijski centri zastupaju protokole sa što manjim korištenjem kortikosteroida, uz samo kratkotrajnu primjenu u ranom postoperacijskom razdoblju (eng. *steroid-sparing protocols*). Drugi zastupaju protokole bez kortikosteroida (eng. *steroid-free protocols*), uz iščekivanje mogućeg odbacivanja presatka te njegovog liječenja. Kao alternativu inhibitora staničnog ciklusa (MMF), možemo koristiti inhibitore proliferacijskog signala (sirolimus i everolimus), koji umjesto supresije aktivacije limfocita T, dovode do supresije njihove proliferacije. (3) Učestalost njihove primjene u vrijeme otpusta iz bolnice je samo 2%, ali raste na 20% u prvih 5 godina od transplantacije. Najčešće korišteni protokol u posljednjih 10 godina uključuje takrolimus (porast sa 65% na 85%), MMF (porast sa 78% na 92%) te prednizon (pad sa 75% na 70%). (25)

6. KOMPLIKACIJE U POSTTRANSPLANTACIJSKOM RAZDOBLJU

6.1. ODBACIVANJE PRESATKA

Akutno odbacivanje presatka ostaje važan uzrok mortaliteta i morbiditeta nakon transplantacije. Rizik je najveći u prvoj godini nakon transplantacije. (54) Akutno odbacivanje presatka se definira kao klinički događaj praćen abnormalnim nalazom endomiokardijalne biopsije, promjenama u EKG-u te potrebom za pojačavanjem imunosupresije. (55) Odbacivanje presatka može se klasificirati na temelju gradacije težine histološke upale i nekroze stanica te na temelju vremena proteklog od

transplantacije. Ovisno o vremenu razlikujemo rano odbacivanje, unutar 12 mjeseci od transplantacije te kasno odbacivanje, nakon 12 mjeseci od transplantacije. Dodatno postoji i rekurentno odbacivanje, kada između dvije epizode odbacivanja postoji vrijeme mirovanja bez upale. (56) Poseban oblik odbacivanja je onaj kod kojeg dolazi do hemodinamske dekompenzacije uz prisutne znakove i simptome zatajenja srca i disfunkcije presatka te u 50% slučajeva završava smrću unutar 5 godina. (56,57) Prevalencija ranog i kasnog odbacivanja je u padu, ali je i dalje česta, pa tako istraživanja pokazuju da približno 60% pacijenata ima barem jednu epizodu odbacivanja presatka. Od toga njih 28,2% epizodu ranog odbacivanja, 11,5 % samo kasno odbacivanje, a 22% i rano i kasno odbacivanje. (55) Faktori rizika za odbacivanje presatka uključuju crnu rasu, srce muškog donora, stariju dob te raniju eru transplantacije. Povećan rizik za pojavu kasnog odbacivanja imaju bolesnici sa epizodom ranog odbacivanja nakon transplantacije te bolesnici koji i nakon godinu dana primaju kortikosteroide. Epizoda kasnog odbacivanja dovodi do veće smrtnosti, češćeg razvoja koronarne vaskulopatije ili potrebe za retransplantacijom. (55,58)

6.2. VASKULOPATIJA SRČANOG PRESATKA (CAV)

CAV (eng. *cardiac allograft vasculopathy*) vodeći je uzrok smrti u periodu nakon godine dana od transplantacije. (54,59) Etiologija CAV-a je multifaktorna te uključuje imune i neimune mehanizme koji dovode do cirkumferentne hiperplazije intime, ponajviše zbog glatkih mišićnih stanica. (59) Faktori rizika povezani s CAV-om uključuju akutno odbacivanje presatka u prvoj godini, hipertenziju, starost donora, mehanizam smrti donora, vrijeme ishemije presatka te infekciju CMV-om. Primjena koronarne angiografije ostaje zlatni standard u dijagnozi, zbog njezine univerzalne dostupnosti te velikog iskustva u primjeni. (60) Najveći problem je limitiranost u

prognozi, odnosno kako nalaz CAV-a dobiven angiografijom utječe na funkciju presatka i preživljenje. (54) Koronarna angiografija samo popunjava lumen krvnih žila kontrastom te nam ne pruža nikakve informacije o anatomiji stjenka žila, ili njihovom remodeliranju i histologiji. Primjena novih tehnologija u budućnosti, bi trebala dati rezultate bolje povezane s prognozom. Klasifikacija CAV-a postavljena angiografijom, predložena od ISHLT-a navedena je u tablici 5. Ona se temelji na stupnju stenoze različitih krvnih žila srca te na prisutnosti disfunkcije srca. (58)

Tablica 5. Klasifikacija CAV-a prema ISHLT

ISHLT CAV ₀ (beznačajna)	Ne detektira se angiografska lezija
ISHLT CAV ₁ (blaga)	<50% LCA* ili <70% LAD**, RCX***, RCA**** bez disfunkcije presatka
ISHLT CAV ₂ (umjerena)	<50% LCA >70% jedne od navedenih grana - LAD, RCX, RCA bez disfunkcije presatka
ISHLT CAV ₃ (teška)	>50% LCA ili >70% dvije ili više od navedenih grana - LAD, RCX, RCA ili CAV ₁ ili CAV ₂ uz disfunkciju presatka (ejekcijska frakcija LV < 45%)

*LCA – eng. left coronary artery

**LAD – eng. left anterior descending artery

***RCX – lat. ramus circumflexus

***RCA – eng. right coronary artery

Angiografski nalaz dodatno se može opisati na način prikazan u tablici 6. Mnogi kliničari koriste ovu klasifikaciju u svrhu opisa stanja, ali ona nema prognostičku vrijednost. (60)

Tablica 6. Tipovi lezija koronarne vaskularne bolesti

TIP A	diskretna tubularna stenoza multiple stenoze u proksimalnom, srednjem ili distalnom djelu
TIP B ₁	anatomski uredan proksimalan segment koronarne cirkulacije uz naglo nastalo distalno koncentrično suženje
TIP B ₂	postepen prijelaz iz anatomski urednog proksimalnog segmenta u zaoštreno, koncentrično suženje koje raste prema distalno
TIP C	cijela žila je zahvaćena, difuzne nepravilnosti, sa naglim gubitkom malih ogranaka

Pri postavljanju dijagnoze može nam pomoći primjena intravaskularnog ultrazvuka (IVUS). IVUS je još uvijek eksperimentalna metoda te nije punopravna alternativa koronarnoj angiografiji, ali pokazuje brojne prednosti u odnosu na nju. Odličan je in vivo postupak za procjenu anatomije i fiziologije koronarne vaskulature, pomoću mjerenja debljine intime i njene usporedbe s početnom vrijednošću. Nekoliko studija pokazalo je, da je pomoću IVUS-a moguće zapaziti početnu vaskulopatiju, u vrijeme kada angiografijom još nije moguće uočiti patološki nalaz. (60,61) Ta se razlika u osjetljivosti temelji na fiziološkom proširenju krvne žile, do kojeg dolazi zbog zadebljanja intime nakon transplantacije, uz očuvanje širine lumena. Iz tog razloga, iako je došlo do promjene stijenke krvne žile, angiografija zbog očuvane širine lumena nije u stanju prepoznati početak vaskulopatije presatka. U budućnosti se

očekuje puno od ove metode čak i da bi se mogla koristiti kao punopravni zamjenski marker u dijagnozi vaskulopatije presatka ili pak za razjašnjavanje nesigurnog nalaza angiografije. (59,60) Također, postoje i brojne neinvazivne metode za dijagnozu vaskulopatije, poput perfuzijske scintigrafije, stres-UZV (uz primjenu dopamina), i multidetektorske kompjuterizirane tomografije (MDCT). Navedene se metode mogu koristiti kao dopuna koronarnoj angiografiji, za potvrdu nalaza i nikako se ne mogu smatrati njenom zamjenom. (60) Rizik nastanka vaskulopatije raste 2-3% godišnje te 25% svih pedijatrijskih primatelja srca doživi angiografski dokazanu vaskulopatiju unutar 8 godina od presadbe. (3) Ako je vaskulopatija klasificirana kao ISHLT CAV₃ ili teška vaskulopatija, prognoza je vrlo loša te 50% pacijenata umire u periodu od 2,8 godine od dijagnoze, a 70% u periodu od 4 godine. (60) U tih pacijenata, zbog težine stanja često bude potrebna retransplantacija, koja se smatra jedinom definitivnom terapijom ovog stanja. (54) Mnogi lijekovi su dokazano (statini, SPI) ili nedokazano (aspirin, diltiazem) ušli u primjenu, u pokušaju smanjenja CAV-a. (62) Statini (simvastatin, atorvastatin) su pokazali povoljan utjecaj na smanjenje CAV-a u odraslih te su unatoč malom broju provedenih istraživanja, postali inkorporirani u većinu protokola posttransplantacijskog liječenja u pedijatrijske populacije. (54) Inhibitori proliferacijskih signala (sirolimus, everolimus) pokazali su smanjenje incidencije CAV-a, u usporedbi s azatioprinom (za 17%) te MMF-om (za 14%). Unatoč tome preživljenje je ostalo gotovo jednako. Glavni ograničavajući faktor u primjeni tih lijekova su štetne posljedice i teška podnošljivost. (62) Faktori koji su povezani sa smanjenim rizikom od razvitka CAV-a su uporaba prostaglandina, kasnija era transplantacije, sparivanje po spolu (ženski donor/muški primatelj, umjesto muški donor/muški primatelj) i upotreba indukcijske imunosupresivne terapije. (25)

6.3. ZATAJENJE BUBREGA

Oštećenja bubrega u posttransplantacijskom razdoblju, najčešće su uzrokovana imunosupresivnom terapijom inhibitorima kalcineurina – ciklosporinom i takrolimusom. (5) Oba lijeka su izrazito nefrotoksična i nije uočena različita incidencija u pojavi oštećenja funkcije bubrega kod primjene jednog ili drugog lijeka. Veće preživljenje bez teškog oštećenja funkcije bubrega (kreatinin > 2,5 mg/dl, dijaliza ili transplantacija bubrega) uočeno je kod novorođenčadi i pacijenta u dobi od 1-5 godina u usporedbi s pacijentima dobi od 6-10 godina i 11-17 godina. Tako u 10 godišnjem razdoblju samo 3% novorođenčadi i 6% pacijenata od 1-5 godina pati od bubrežnog oštećenja, dok u starije dvije dobne skupine od bubrežnog oštećenja pati 16-17 % pacijenata. (25)

6.4. MALIGNOMI

Pojava malignoma raste protokom vremena kao jedna od nuspojava imunosupresivne terapije. (5,25) Maligne neoplazme se pojavljuju u 1% do 2% pacijenata svake godine, a u periodu od 50 mjeseci nakon transplantacije čak 12,5% pacijenata dobi neki oblik maligne neoplazme. Poseban oblik limfoma zvan *posttransplantacijska limfoproliferativna bolest*, čini najčešći tumor, pa čak 80% svih tumora u pacijenata na ciklosporinu je ovog oblika. (14) Suprotno odrasloj populaciji primatelja, karcinomi kože su iznimno rijetki te su samo 3 slučaja prijavljena u periodu od 1994. do 2014. godine, za razliku od udjela od čak 20% (nakon 10 godina) u odrasloj populaciji. (25,63) Većina limfoma se povezuje s infekcijom Epstein-Barr virusom. Oko 40% pacijenata povoljno reagira na smanjenje doza imunosupresije, no većini je ipak potrebno liječenje kemoterapijom ili zračenjem. (14)

6.5. INFEKCIJE

Rizik od infekcije također je povećan zbog korištenja imunosupresivne terapije te predstavlja važan uzrok smrti. Postoje dva vrška incidencije infekcije nakon transplantacije. Prvi vršak obuhvaća vrijeme “rane” infekcije, koja se pojavljuje u prvom mjesecu nakon transplantacije. Patogeni koji dominiraju u tom vremenu su najčešće nozokomijalni te vezani uz katetere, poput *Staphylococcus* spp. te gram negativnih bakterija. Drugi vršak čini vrijeme “kasne” infekcije, u periodu od 2. do 5. mjeseca, kada su najčešće oportunističke infekcije organizmima poput CMV, *Pneumocystis* spp. te gljivama. Najčešće sjelo infekcije su pluća, a slijede ih mokraćni i gastrointestinalni trakt, ožiljak operacije na sternumu te krv. Mortalitet u pacijenata s infekcijom nakon transplantacije je 12%, ali jako ovisi o uzročniku (kod gljiva 36%) i mjestu infekcije (pluća 22%). Sveukupno najčešći uzročnik čini CMV, no česta primjena ganciklovira kao profilakse, nije dovela do smanjenja incidencije CMV. Dokazana je uspješnost primjene pirimetamina te trimetoprim-sulfometoxazola u profilaksi od infekcije toxoplazmom i *Pneumocystis* spp. Zbog imunosupresije je kontraindicirana primjena živih atenuiranih cjepiva, zbog povećanog rizika od razvoja aktivne bolesti od sojeva u cjepivu. (10,14)

7. FIZIOLOGIJA TRANSPLANTIRANOG SRCA

Transplantirano srce ima jedinstvenu fiziologiju te drugačije odgovara na stres, fizičku aktivnost i lijekove. (14) Srčani ritam je pod kontrolom autonomnog živčanog sustava, koji se sastoji od parasimpatikusa (n. vagus) i simpatikusa (postganglijska paraspinalna vlakna). (64) Postupak transplantacije iako nezamjenjiv, dovodi do kirurškog presijecanja autonomnih živčanih vlakna i posljedične denervacije

donorovog srca. Rezultat toga je porast srčane frekvencije u mirovanju, smanjenje varijabilnosti srčane frekvencije (HRV) i promijenjen odgovor na fizičko naprezanje u usporedbi s zdravim pojedincima. (64) Transplantirano srce u velikoj mjeri ostaje denervirano kroz cijeli život primatelja, ali istraživanja su pokazala određene stupnjeve reinervacije doniranog srca. (61) Češća je pojava simpatičke reinervacije, pa su tako Vanderlaan i sur. (65) dokazali da većina pedijatrijskih pacijenata (57%), pokazuje znakove simpatičke reinervacije u periodu od 4 godine nakon transplantacije. U tih pacijenata je uočeno bolje podnošenje napora, oporavak frekvencije srca nakon fizičke aktivnosti i smanjen mortalitet. (64,65) Mehanizam reinervacije još uvijek je nejasan. Pretpostavlja se da dolazi do rasta eferentnih živčanih vlakana s velikih krvnih žila, s obzirom da je najčešće uočena reinervacija tkiva najbližih njima. (64) Stanje koje dovodi do potrebe za transplantacijom je jedini potvrđeni faktor koji uzrokuje smanjenje incidencije reinervacije, pa je ona najrjeđa kod prirođenih srčanih greški. (65) U transplantiranih pacijenata odgovor srca na napor je manji nego normalno, ali je dovoljan za većinu aktivnosti. Najčešće je ovisan o cirkulirajućim razinama katekolamina (ovisno o stupnju reinervacije). Ta osjetljivost na razinu katekolamina potencirana je i regulacijom na više (eng. *upregulation*) β -adrenergičnih receptora, kao i smanjenim unosom noradrenalina u simpatičke neurone. Zbog denervacije, transplantirano srce ne boli čak i kod znatnih CAD-a te kod uznapredovale vaskulopatije može pokazivati abnormalan odgovor na vazodilatatore.

8. PROGNOZA

Dugoročno preživljenje pedijatrijskih pacijenata nakon transplantacije srca je bolje nego u odraslih. Medijan preživljenja (50% pacijenata je živo) iznosi 20,6 godina za dojenčad, 17,2 godine za djecu dobi od 1 do 5 godina, 13,9 godina za djecu dobi od 6 do 10 godina i 12,4 godine za adolescente. Preživljenje postaje sve dulje razvojem novih postupaka predoperacijske skrbi, same operacije i postoperacijske njege. Najveći napredak je napravljen u smanjenju ranih postoperacijskih komplikacija, što je najviše doprinijelo porastu preživljenja nakon operacije u svim dobnim skupinama s 9,9 godina (u periodu od 1990. do 2003.) na 14,3 godine (u periodu od 2004. do 2008.). Ipak, u prvoj godini nakon operacije i dalje ostaje najveći rizik od smrti, zbog zatajenja presatka, multiorganskog zatajenja, akutnog odbacivanja te infekcije. (4)

Pacijenti u početnom razdoblju nakon transplantacije pokazuju usporen psihomotorni i psihosocijalni razvoj. Zastoj u razvoju vjerojatno nastaje zbog etiologije ili kroničnosti bolesti koja je dovela do transplantacije, same operacije ili posttransplantacijskog liječenja. Iako je sveukupni razvoj sporiji, on nakon transplantacije pokazuje napredak u odnosu na razdoblje prije operacije te tendenciju postizanja normalnog razvoja. Istraživanja među adolescentima su pokazala usporediv funkcionalni status kao u normalne populacije. Najbolji dokaz emocionalnog i socijalnog razvoja jest da mnoštvo pacijenata uspješno pohađa školu ili radi, a neki su stupili u brak i imaju djecu. (7)

9. ZAKLJUČAK

Transplantacija srca predstavlja najbolju metodu liječenja kod bolesnika s terminalnom fazom zatajenja srca. Do izolacije ciklosporina nije uočen velik porast transplantacija solidnih organa, što se nakon njegovog otkrića promijenilo. Danas su dostupni mnogi modaliteti predoperacijskog kao i postoperacijskog liječenja, s čime kliničari moraju biti upoznati. Provedene su brojne studije, kako u odraslih tako i djece, da bi se dobili optimalni protokoli liječenja ovih složenih pacijenata. Dokazana je važnost detaljnog probira, kao i faktora za isključenje donora i primatelja te njihova povezanost s preživljenjem. Usavršeni su sustavi za mehaničku potporu cirkulacije te je njihova primjena u određenih pacijenata postala nezamjenjiva i osigurala bolje preživljenje. Organizirana je internacionalna mreža za doniranje organa te je usavršena njihova eksplantacija i transport. Najveći skok je napravljen u postoperacijskom liječenju, što je uzrokovalo najveći porast u preživljenju. Danas nije rijetkost preživljenje pacijenata duže i od 20 godina te njihova normalna integracija u društvo. Cilj je da se daljnjim napretkom tehnologije smanje komplikacije, poboljša kvaliteta života i produži preživljenje.

10. ZAHVALE

Zahvaljujem svom mentoru doc.dr.sc. Danielu Dilberu na ukazanom povjerenju i pruženoj pomoći tijekom izrade diplomskog rada.

11. LITERATURA

1. Kenny LA, DeRita F, Nassar M, Dark J, Coats L, Hasan A. Transplantation in the single ventricle population. *Ann Cardiothorac Surg*. 2018;7(1):152–9.
2. Canter CE, Shaddy RE, Bernstein D, Hsu DT, Chrisant MRK, Kirklin JK, et al. Indications for Heart Transplantation in Pediatric Heart Disease. *Circulation*. 2007;115(5):658–76.
3. Ryan TD, Chin C. Pediatric cardiac transplantation. *Semin Pediatr Surg*. 2017;26(4):206–12.
4. Goldfarb SB, Benden C, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Dipchand AI, Levvey BJ, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Eighteenth Official Pediatric Lung and Heart-Lung Transplantation Report - 2015; Focus Theme: Early Graft Failure. *J Hear Lung Transplant*. 2015;34(10):1255–63.
5. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Temeljna i klinička farmakologija*. 11.izd. Medicinska naklada Zagreb; 2011.
6. Coelho T, Tredger M, Dhawan A. Current status of immunosuppressive agents for solid organ transplantation in children. *Pediatr Transplant*. 2012;16(2):106–22.
7. Copeland H, Razzouk A, Beckham A, Chinnock R, Hasaniya N, Bailey L. Social framework of pediatric heart recipients who have survived more than 15 post-transplant years: A single-center experience. *Pediatr Transplant*. 2017;21(2):1–5.
8. Baum VC. The Incidence of Pediatric Cardiomyopathy in Two Regions of the United States. *Surv Anesthesiol*. 2004;48(1):29–30.
9. Nugent AW, Daubeney PEF, Chondros P, Carlin JB, Cheung M, Wilkinson LC, et al. The Epidemiology of Childhood Cardiomyopathy in Australia. *N Engl J Med*. 2003;348(17):1639–46.
10. Mardešić D, i suradnici. *Pedijatrija*. 8. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2016.
11. Webber SA, Lipshultz SE, Sleeper LA, Lu M, Wilkinson JD, Addonizio LJ, et al. Outcomes of restrictive cardiomyopathy in childhood and the influence of phenotype: A report from the pediatric cardiomyopathy registry. *Circulation*. 2012;126(10):1237–44.
12. Russo LM, Webber SA. Idiopathic restrictive cardiomyopathy in children. *Heart*. 2005;91(9):1199–202.
13. El Masry HZ, Yadav A V. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008;6(2):249–60.
14. Park MK. *Pediatric Cardiology for Practitioners*. 6. izd. Elsevier Saunders; 2014.
15. Yabrodi M, Mastropietro CW. Hypoplastic left heart syndrome: From comfort care to long-term survival. *Pediatr Res*. 2017;81(1–2):142–9.
16. Philip J, Gupta D, Bleiweis MS, Pietra BA, Vyas HV. Hypoplastic left heart in Turner's syndrome: A primary indication for transplant? *Cardiol Young*.

- 2018;28(3):458–60.
17. Conway J, Manlhiot C, Kirk R, Edwards LB, McCrindle BW, Dipchand AI. Mortality and morbidity after retransplantation after primary heart transplant in childhood: An analysis from the registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Hear Lung Transplant*. 2014;33(3):241–51.
 18. Rosenthal D, Chrisant MRK, Edens E, Mahony L, Canter C, Colan S, et al. International society for heart and lung transplantation: Practice guidelines for management of heart failure in children. *J Hear Lung Transplant*. 2004;23(12):1313–33.
 19. Masarone D, Valente F, Rubino M, Vastarella R, Gravino R, Rea A, et al. Pediatric Heart Failure: A Practical Guide to Diagnosis and Management. *Pediatr Neonatol*. 2017;58(4):303–12.
 20. Hsich EM, Starling RC, Blackstone EH, Singh TP, Young JB, Gorodeski EZ, et al. Does the UNOS Heart Transplant Allocation System Favor Men Over Women? *JACC Hear Fail*. 2014;2(4):347–55.
 21. Ko WJ, Chou NK, Hsu R Bin, Chen YS, Wang SS, Chu SH, et al. Hepatitis B virus infection in heart transplant recipients in a hepatitis B endemic area. *J Hear Lung Transplant*. 2001;20(8):865–75.
 22. Fong TL, Hou L, Hutchinson I V., Cicciarella JC, Cho YW. Impact of hepatitis C infection on outcomes after heart transplantation. *Transplantation*. 2009;88(9):1137–41.
 23. Haidar G, Singh N. The Times, They are a-Changing: HOPE for HIV-to-HIV organ transplantation. *Transplantation*. 2017;101(9):1987–95.
 24. Bock MJ, Pahl E, Rusconi PG, Boyle GJ, Parent JJ, Twist CJ, et al. Cancer recurrence and mortality after pediatric heart transplantation for anthracycline cardiomyopathy: A report from the Pediatric Heart Transplant Study (PHTS) group. *Pediatr Transplant*. 2017;21(5):1–8.
 25. Rossano JW, Dipchand AI, Edwards LB, Goldfarb S, Kucheryavaya AY, Levvey, RN BJ, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Nineteenth Pediatric Heart Transplantation Report—2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. *J Hear Lung Transplant*. 2016;35(10):1185–95.
 26. Simpson KE, Esmaeeli A, Khanna G, White F, Turnmelle Y, Egtesady P, et al. Liver cirrhosis in Fontan patients does not affect 1-year post-heart transplant mortality or markers of liver function. *J Hear Lung Transplant*. 2014;33(2):170–7.
 27. Costanzo MR, Augustine S, Bourge R, Bristow M, O'Connell JB, Driscoll D, et al. Selection and treatment of candidates for heart transplantation. A statement for health professionals from the Committee on Heart Failure and Cardiac Transplantation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation*. 1995;92(12):3593–612.
 28. Richmond ME, Law YM, Das BB, Everitt MD, Kukreja M, Naftel DC, et al. Elevated pre-transplant pulmonary vascular resistance is not associated with

- mortality in children without congenital heart disease: A multicenter study. *J Hear Lung Transplant*. 2015;34(3):448–56.
29. Chiu P, Russo MJ, Davies RR, Addonizio LJ, Richmond ME, Chen JM. What is high risk? Redefining elevated pulmonary vascular resistance index in pediatric heart transplantation. *J Hear Lung Transplant*. 2012;31(1):61–6.
 30. Maxwell BG, Sheikh AY, Ajuba-Iwuji CC, Heitmiller ES, Vricella LA. Pulmonary vascular resistance index and mortality after paediatric heart transplant. *Cardiol Young*. 2014;25(6):1141–7.
 31. Das BB, Pruitt E, Molina K, Ravekes W, Auerbach S, Savage A, et al. The impact of flow PRA on outcome in pediatric heart recipients in modern era: An analysis of the Pediatric Heart Transplant Study database. *Pediatr Transplant*. 2017;22(1):1-9.
 32. Rossano JW, Morales DLS, Zafar F, Denfield SW, Kim JJ, Jefferies JL, et al. Impact of antibodies against human leukocyte antigens on long-term outcome in pediatric heart transplant patients: An analysis of the United Network for Organ Sharing database. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;140(3):694-699.
 33. Ringewald JM, Gidding SS, Crawford SE, Backer CL, Mavroudis C, Pahl E. Nonadherence is associated with late rejection in pediatric heart transplant recipients. *J Pediatr*. 2001;139(1):75–8.
 34. Leonard H, Eastham K, Dark J. Heart and heart-lung transplantation in Down's syndrome The lack of supportive evidence means each case must be carefully assessed. *BMJ*. 2000;320:816–7.
 35. Deng MC, Edwards LB, Hertz MI, Rowe AW, Keck BM, Kormos R, et al. Mechanical circulatory support device database of the international society for heart and lung transplantation: Second annual report - 2004. *J Hear Lung Transplant*. 2004;23(9):1027–34.
 36. Cooper DS, Jacobs JP, Moore L, Stock A, Gaynor JW, Chancy T, et al. Cardiac extracorporeal life support: State of the art in 2007. *Cardiol Young*. 2007;17(2):104–15.
 37. Biočina B. III. Izvantjelesna cirkulacija. In: Sutlić Ž, Stanec Z, Tonković I, editors. *KIRURGIJA*. Zagreb: Naklada LJEVAK, d.o.o.; 2007. p. 777–80.
 38. Blume ED, Naftel DC, Bastardi HJ, Duncan BW, Kirklin JK, Webber SA. Outcomes of children bridged to heart transplantation with ventricular assist devices: A multi-institutional study. *Circulation*. 2006;113(19):2313–9.
 39. Fiser WP, Yetman AT, Gunselman RJ, Fasules JW, Baker LL, Chipman CW, et al. Pediatric arteriovenous extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) as a bridge to cardiac transplantation. *J Hear Lung Transplant*. 2003;22(7):770–7.
 40. Shudo Y, Hiesinger W, Oyer PE, Woo YJ. Operative technique and pitfalls in donor heart procurement. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2017;25(1):80–2.
 41. Minasian SM, Galagudza MM, Dmitriev YV., Karpov AA, Vlasov TD. Preservation of the donor heart: from basic science to clinical studies. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2015;20(4):510–9.
 42. George TJ, Arnaoutakis GJ, Baumgartner WA, Shah AS, Conte J V. Organ

- storage with University of Wisconsin solution is associated with improved outcomes after orthotopic heart transplantation. *J Hear Lung Transplant*. 2011;30(9):1033–43.
43. Thatte HS, Rousou L, Hussaini BE, Lu XG, Treanor PR, Khuri SF. Development and evaluation of a novel solution, somah, for the procurement and preservation of beating and nonbeating donor hearts for transplantation. *Circulation*. 2009;120(17):1704–13.
 44. Lowalekar SK, Cao H, Lu XG, Treanor PR, Thatte HS. Sub-normothermic preservation of donor hearts for transplantation using a novel solution, Somah: A comparative pre-clinical study. *J Hear Lung Transplant*. 2014;33(9):963–70.
 45. Amir G, Rubinsky B, Basheer SY, Horowitz L, Jonathan L, Feinberg MS, et al. Improved viability and reduced apoptosis in sub-zero 21-hour preservation of transplanted rat hearts using anti-freeze proteins. *J Hear Lung Transplant*. 2005;24(11):1915–29.
 46. Šoša T, Sutlić Ž, Stanec Z, Tonković I, Suradnici I. *Kirurgija*. Zagreb: Naklada Ljevak; 2007.
 47. Jahanyar J, Koerner M, Ghodsizad A, Loebe M, Noon G. Heterotopic heart transplantation: the United States experience. 2014.
 48. Bock MJ, Chinnock RE. Pediatric Heart Transplantation Technique. Medscape [Internet]. 2017 [pristupljeno 02.04.2019.]. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/1011927-technique#c2>.
 49. Mukherjee S, Mukherjee U. A Comprehensive Review of Immunosuppression Used for Liver Transplantation. *J Transplant*. 2009;1–20.
 50. Cao W, Mohacsi P, Pratt R, Morris R. Effects of rapamycin on growth factor-stimulated vascular smooth muscle cell DNA synthesis. Inhibition of basic fibroblast growth factor and platelet-derived growth factor action and antagonism of rapamycin by FK506. *Transplantation*. 1995;59:390–5.
 51. Moicean AD, Popp AM, Sinescu I. Thymoglobulin--new approaches to optimal outcomes. *J Med Life*. 2009;2(3):319–24.
 52. Ganschow R, Grabhorn E, Schulz A, Von Hugo A, Rogiers X, Burdelski M. Long-term results of basiliximab induction immunosuppression in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2005;9(6):741–5.
 53. Castaño A, Maurer MS. HHS Public Access. 2015;20(2):163–78.
 54. Dipchand AI. Current state of pediatric cardiac transplantation. *Asvide*. 2018;5(1):116–116.
 55. Ameduri RK, Zheng J, Schechtman KB, Hoffman TM, Gajarski RJ, Chinnock R, et al. Has late rejection decreased in pediatric heart transplantation in the current era? A multi-institutional study. *J Hear Lung Transplant*. 2012;31(9):980–6.
 56. Hsu DT, Naftel DC, Webber SA, Morrow WR, Canter CE, Chinnock RE, et al. Lessons learned from the pediatric heart transplant study. *Congenit Heart Dis*. 2006;1(3):54–62.
 57. Everitt MD, Pahl E, Schechtman KB, Zheng J, Ringewald JM, L'Ecuyer T, et al.

- Rejection with hemodynamic compromise in the current era of pediatric heart transplantation: A multi-institutional study. *J Hear Lung Transplant*. 2011;30(3):282–8.
58. Webber SA, Naftel DC, Parker J, Mulla N, Balfour I, Kirklin JK, et al. Late rejection episodes more than 1 year after pediatric heart transplantation: Risk factors and outcomes. *J Hear Lung Transplant*. 2003;22(8):869–75.
 59. Fenton M, Mahmood A, Burch M, Simmonds J, Kuhn MA. Comparative Study of Pediatric Coronary Allograft Vasculopathy Between Single Centers in North America and United Kingdom. *Transplant Proc*. 2018;50(10):3705–9.
 60. Mehra MR, Crespo-Leiro MG, Dipchand A, Ensminger SM, Hiemann NE, Kobashigawa JA, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation working formulation of a standardized nomenclature for cardiac allograft vasculopathy-2010. *J Hear Lung Transplant*. 2010;29(7):717–27.
 61. Kobashigawa JA, Tobis JM, Starling RC, Tuzcu EM, Smith AL, Valentine HA, et al. Multicenter intravascular ultrasound validation study among heart transplant recipients: Outcomes after five years. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(9):1532–7.
 62. Clerkin KJ, Ali ZA, Mancini DM. New developments for the detection and treatment of cardiac vasculopathy. *Curr Opin Cardiol*. 2017;32(3):316–25.
 63. Lund LH, Khush KK, Cherikh WS, Goldfarb S, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Heart Transplantation Report-2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36(10):1037–46.
 64. Williams T, Tang X, Gilmore G, Gossett J, Knecht KR. Measures of and changes in heart rate variability in pediatric heart transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2017;21(4):1–8.
 65. Vanderlaan RD, Conway J, Manlhiot C, McCrindle BW, Dipchand AI. Enhanced exercise performance and survival associated with evidence of autonomic reinnervation in pediatric heart transplant recipients. *Am J Transplant*. 2012;12(8):2157–63.

12. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 09. kolovoza 1994 god. u Varaždinu. Pohađao sam III osnovnu školu u Varaždinu od 2001. do 2009. godine, te nakon nje nastavio školovanje u Drugoj gimnaziji Varaždin. Bio sam sudionik državnog natjecanja iz robotike i tehničke kulture, te sam osvojio prvo mjesto na županijskom natjecanju iz engleskog jezika. Godine 2013. upisao sam Medicinski fakultet, pri Sveučilištu u Zagrebu. Tijekom studija bio sam demonstrator na Zavodu za anatomiju, imunologiju i fiziologiju te pedijatriju. Kao student razvio sam veliki interes za kliničke struke, posebice pedijatriju. Bio sam aktivan sudionik na međunarodnim kongresima ZIMS i CROSS, pri čemu sam ostvario zapažene rezultate i nagradu za najbolji prikaz slučaja (ZIMS 2018.).