

# Prijeoperativna obrada, poslijeoperativna skrb i dugoročno liječenje osoba s transplantiranim srcem

---

Živčić, Emily

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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:105:990521>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-24**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET  
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ SESTRINSTVA**

**Emily Živčić**

**Prijeoperativna obrada, poslijeoperativna skrb  
i dugoročno liječenje osoba s transplantiranim  
srcem**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2023.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET  
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ SESTRINSTVA**

**Emily Živčić**

**Prijeoperativna obrada, poslijeoperativna skrb  
i dugoročno liječenje osoba s transplantiranim  
srcem**

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2023.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Boška Skorića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

## SADRŽAJ

## SAŽETAK

## SUMMARY

<b>1. UVOD .....</b>	<b>1</b>
<b>2. INDIKACIJE I KONTRAINDIKACIJE ZA LIJEČENJE TRANSPLANTACIJOM SRCA .....</b>	<b>2</b>
2.1. Indikacije .....	4
2.2. Kontraindikacije .....	5
<b>3. PRIJETRANSPLANTACIJSKA OBRADA .....</b>	<b>7</b>
<b>4. UVRŠTAVANJE KANDIDATA NA TRANSPLANTACIJSKU LISTU .....</b>	<b>10</b>
<b>5. KRITERIJI ZA DONORA I ALOKACIJA ORGANA .....</b>	<b>14</b>
<b>6. NEPOSREDNA PRIPREMA BOLESNIKA ZA TRANSPLANTACIJU SRCA .....</b>	<b>15</b>
<b>7. RANA POSLIJETRANSPLANTACIJSKA SKRB.....</b>	<b>17</b>
7.1. Imunosupresivna terapija.....	17
7.2. Rane komplikacije .....	21
7.2.1. Disfunkcija presatka .....	21
7.2.2. Odbacivanje presatka .....	22
7.2.3. Bubrežno zatajivanje .....	27
7.2.4. Infekcije.....	28
7.2.5. Krvarenje .....	30
7.2.6. Aritmije .....	31
7.2.7. Ingvinalna limfokela .....	32
7.3. Sestrinska skrb u ranom poslijetransplantacijskom razdoblju .....	32
7.4. Rehabilitacija .....	35
<b>8. DUGOROČNI NADZOR I LIJEČENJE.....</b>	<b>36</b>
8.1. Kasne komplikacije.....	38
8.1.1. Disfunkcija presatka .....	38
8.1.2. Vaskulopatija srčanog presatka .....	39
8.1.3. Osteoporoza .....	40

8.1.4. Maligne bolesti.....	41
8.1.5. Zatajivanje bubrega .....	42
8.1.6. Hiperlipidemija.....	43
<b>9. JEDNOGODIŠNJA SMRTNOST I DUGOGODIŠNJE PREŽIVLJENJE .....</b>	<b>43</b>
<b>10. KVALITETA ŽIVOTA.....</b>	<b>45</b>
10.1. Radna sposobnost .....	45
10.2. Trudnoća .....	46
<b>11. ZAKLJUČAK .....</b>	<b>48</b>
<b>12. ZAHVALE .....</b>	<b>49</b>
<b>13. LITERATURA .....</b>	<b>50</b>
<b>14. ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>54</b>

## SAŽETAK

### **Prijetransplantacijska obrada, poslijetransplantacijska skrb i dugoročno liječenje osoba s transplantiranim srcem**

Emily Živčić

Transplantacija srca predstavlja zlatni standard u liječenju terminalnog srčanog zatajivanja. Pored samog operativnog zahvata, transplantacija srca obuhvaća kompleksan proces prijeoperativne obrade, poslijeoperativne skrbi te dugoročnog liječenja osoba s transplantiranim srcem. Cilj ovog rada je objediniti postupak evaluacije za liječenje transplantacijom srca, uvrštavanje na transplantacijsku listu, pripremu pacijenta za transplantaciju, neposrednu poslijetransplantacijsku skrb s ranim komplikacijama, dugotrajno praćenje i nadzor transplantiranih pacijenata te pojavu kasnih komplikacija, dostupne podatke o transplantacijskim ishodima u vidu preživljenja te proces rehabilitacije i kvalitetu života pacijenata.

**Ključne riječi:** transplantacija srca, prijetransplantacijska obrada, poslijetransplantacijska skrb, dugoročno liječenje

## **SUMMARY**

### **Pretransplant evaluation, post-transplant care and long-term treatment of heart transplant recipients**

Emily Živčić

Heart transplantation is considered the gold standard therapy for end-stage heart failure. Besides the surgical procedure, heart transplantation involves complex process of preoperative evaluation, postoperative care and long-term treatment of heart transplant recipients. This thesis is written with an intention to assemble information about evaluation process, listing, pretransplant interventions, early post-transplant care and complications, long-term treatment and complications, available data on prognosis, rehabilitation process and quality of life after heart transplantation.

Key words: heart transplantation, pretransplant evaluation, post-transplant care, long-term treatment



## 1. UVOD

Transplantacija srca je kirurški zahvat kojim se srce bolesnika zamjenjuje srcem odgovarajućeg donora. Pored samog zahvata presađivanja, obuhvaća složen terapijski postupak kojim se omogućuje prihvaćanje i optimalno funkcioniranje presađenog srca u tijelu primatelja. Transplantaciji srca podvrgavaju se bolesnici s teškim, refraktornim zatajivanjem srca, odnosno bolesnici koji ne reagiraju na druge oblike liječenja. Prvu uspješnu transplantaciju srca u čovjeka, 1967. godine izveo je Christian Barnard u Južnoj Africi. U Hrvatskoj je, 30. rujna 1988. godine, prvu transplantaciju srca izveo prof. dr. sc. Josip Sokolić u Kliničkom bolničkom centru Zagreb. U razdoblju od 1998. godine do 2006. godine u KBC-u Zagreb izvršena je 81 transplantacija srca (1). 2007. godine Hrvatska postaje članicom Eurotransplanta, međunarodne neprofitne organizacije koja se bavi alokacijom i prekograničnom razmjenom kadaveričnih organa za transplantaciju. Prema dostupnoj statistici Eurotransplanta, od 2013. godine do danas ukupno je izvršeno 344 transplantacije srca u Hrvatskoj (2). Transplantacija srca se pored Kliničkog bolničkog centra Zagreb izvodi i u Kliničkoj bolnici Dubrava. Od prve transplantacije, napretkom transplantacijske kardiologije, kardiokirurgije, farmakologije i drugih grana medicine, značajno se unaprijedio proces probira primatelja i donora, proces predtransplantacijske obrade i pripreme bolesnika, kao i dugotrajno liječenje i praćenje transplantiranih pacijenata.

## 2. INDIKACIJE I KONTRAINDIKACIJE ZA LIJEČENJE TRANSPLANTACIJOM SRCA

Prema podacima, najčešći uzroci uznapredovalog zatajivanja srca u pacijenata liječenih na našoj klinici u razdoblju 2001.-2016. godine su dilatacijska kardiomiopatija (50%), ishemijska kardiomiopatija, akutni infarkt miokarda s teškim oštećenjem sistoličke funkcije miokarda i teška simptomatska intraktibilna koronarna bolest (34%), bolesti zalistaka s ireverzibilnim oštećenjem miokarda (3%), prirođene srčane bolesti u odrasloj dobi i srčano popuštanje (3%) te u manjem postotku refraktorne ventrikularne aritmije, miokarditisi i drugo (3).

Srčano zatajenje je kompleksan klinički sindrom uzrokovan strukturalnim i/ili funkcionalnim abnormalnostima koje rezultiraju povišenjem intrakardijalnog tlaka i/ili neadekvatnim minutnim srčanim volumenom u mirovanju ili pri fizičkom naporu. Najčešće je posljedica disfunkcije miokarda, bilo sistoličke, dijastoličke ili oboje. Valvularne bolesti, bolesti perikarda i endokarda te poremećaji srčanog ritma također doprinose razvoju srčanog zatajenja. Razlikujemo ljevostrano i desnostrano zatajivanje srca. Kada govorimo o ljevostranom zatajivanju, ono se može javiti uz očuvanu, blago reduciranu i reduciranu istisnu frakciju (EF) lijevog ventrikula. Srčano zatajivanje može nastupiti i zbog disfunkcije desne strane srca uzrokovane infarktom miokarda, aritmogenom kardiomiopatijom desnog ventrikula ili valvularnom bolesti, no najčešće etiologija zatajenja desnog ventrikula leži u plućnoj hipertenziji induciranoj disfunkcijom lijevog ventrikula. Težina simptoma odnosno uznapredovalost zatajivanja srca najjednostavnije se opisuje NYHA klasifikacijom (eng. *New York Heart Association functional classification*) (4).

<i>NYHA STUPANJ</i>	<i>DEFINICIJA</i>	<i>OGRANIČENJA</i>	<i>PRIMJER</i>
<i>I</i>	Uobičajena fizička aktivnost ne dovodi do zaduhe, zamora, pojave palpitacija ili bolova u prsima.	Nema	Može se obaviti svaka aktivnost koja zahtijeva $\leq 7$ MET-a: nositi 11 kg do 8 stepenica; nositi predmete teške 36 kg; čistiti snijeg, skijati, igrati tenis, rukomet ili košarku; trčati/hodati brzinom 8 km/sat
<i>II</i>	Uobičajena fizička aktivnost dovodi do zaduhe, zamora, pojave palpitacija ili bolova u prsima.	Blaga	Može se obaviti svaka aktivnost koja zahtijeva $\leq 5$ MET-a: spolni odnos bez prekidanja, rad u vrtu, rolanje, hod po ravnom brzinom 7 km/sat
<i>III</i>	Bez tegoba u mirovanju. Fizička aktivnost manjeg intenziteta od uobičajene dovodi do zaduhe, zamora, pojave palpitacija ili bolova u prsima.	Umjerena	Može se obaviti svaka aktivnost koja zahtijeva $\leq 2$ MET-a: tuširanje ili odijevanje bez prekidanja, skidanje i pravljenje kreveta, pranje prozora, igranje golfa, hodanje brzinom 4 km/sat
<i>IV</i>	Tegobe se javljaju u mirovanju i pojačavaju pri fizičkoj aktivnosti.	Velika	Ne može izvršiti bilo koju aktivnost koja zahtijeva $\geq 2$ MET-a; ne može učiniti ništa od gore navedenog

\*Metabolički ekvivalent (MET) = jedinica za procjenu metaboličke aktivnosti (potrošnje kisika) tijekom tjelesne aktivnosti

### *Tablica 1. Stupnjevi srčanog zatajivanja prema New York Heart Association*

Prevalencija srčanog zatajivanja u odrasloj dobi u Europi je 5/1000 što iznosi 1-2% populacije. Rezultati su dobiveni temeljem prepoznatih, odnosno dijagnosticiranih srčanih zatajenja, no smatra se kako je prevalencija u općoj populaciji i veća. S obzirom na rast opće populacije, starenje populacije, povećanje prevalencije komorbiditeta i ukupnog broja hospitalizacija; zbog srčanog zatajenja, predviđa se porast mortaliteta i do 50% u narednih 25 godina. Unatoč naprecima u liječenju srčanog zatajivanja, u nekih pacijenata dolazi do terminalnog srčanog zatajivanja karakteriziranog perzistirajućim simptomima usprkos maksimalnoj terapiji (4).

#### **2.1. Indikacije**

Indikacije za liječenje transplantacijom srca temelje se na prognostičkoj vrijednosti kliničkih indikatora u pacijenata s uznapredovalim srčanim zatajivanjem kao i dostupnim podacima koji ukazuju na poboljšanje općeg stanja pacijenata po transplantaciji. Prognoza rizika za pacijenta, ukoliko se ne pristupi liječenju transplantacijom je važna komponenta u selekcijskom procesu. Ključni prognostički indikatori su znatno reducirano funkcijsko stanje bolesnika usprkos maksimalno optimiziranom liječenju (NYHA III-IV), ponavljajuće hospitalizacije zbog srčane dekompenzacije, teško reducirana funkcija remodeliranog srca na UZV, a osobito ostvarena maksimalna potrošnja kisika na spiroergometrijskoom testiranju. Niz neurohumoralnih, hemodinamskih i elektrofizioloških kliničkih faktora može doprinijeti u definiranju indikacije, uključujući prognostičke rezultate HFSS (eng. *Heart Failure Survival Score*) i SHFM (eng. *The Seattle Heart Failure Model*) ljestvica (5).

Apsolutne indikacije navedene u nastavku označavaju klinička stanja za koja je transplantacija srca generalno terapijski pristup prvog izbora.

<b>Apsolutne indikacije za transplantaciju srca</b>
Kardiogeni šok koji zahtijeva kontinuiranu intravenoznu potporu inotropima ili mehaničku cirkulacijsku potporu (LVAD)
Perzistirajući simptomi IV. stupnja funkcionalne NYHA klasifikacije unatoč optimalnoj medikamentnoj i kirurškoj terapiji
Teški anginalni simptomi u pacijenata s koronarnom bolesti koji se ne smanjuju ni uz postupke perkutane ili kirurške revaskularizacije, pritom uključujući i vaskulopatiju srčanog presatka u već transplantiranih pacijenata
Životno ugrožavajuće aritmije koje ne reagiraju na lijekove, katetersku ablaciju i/ili ugradnju ICD-a
Restriktivne i hipertrofijske kardiomiopatije uz NYHA stupanj III-IV HF
Refraktorno uznapređovalo srčano zatajenje i neopstruktivne kardiomiopatije koje ne reagiraju na drugi oblik liječenja
Kongenitalne srčane bolesti u odrasloj dobi prema sljedećim kriterijima: <ul style="list-style-type: none"> <li>• NYHA IV HF unatoč palijativnom ili korektivnom kirurškom zahvatu</li> <li>• Cijanotična prirođena bolest srca koja ne odgovara na palijativan tretman</li> <li>• Post-Fontan stanje s refraktornim srčanim zatajenjem</li> <li>• Plućna hipertenzija s potencijalnim rizikom razvoja ireverzibilnog porasta plućne vaskularne rezistencije</li> </ul>

Tablica 2. Apsolutne indikacije za transplantaciju srca. Modificirano prema: Mancini D. (2022), str. 2.-4.

## 2.2. Kontraindikacije

Kontraindikacije za liječenjem transplantacijom srca mogu biti apsolutne i relativne. Apsolutne kontraindikacije za transplantaciju srca odnose se na klinička stanja za koja se procjenjuje da nose veći rizik od korisnosti, tj. upućuju na neuspjeh liječenja transplantacijom, ili se smatra da je prognoza za pacijenta nepovoljna unatoč transplantaciji srca.

<b>Apsolutne kontraindikacije za transplantaciju srca</b>
Sistemska bolest s očekivanim životnim vijekom kraćim od 2 godine unatoč transplantaciji srca
Ireverzibilna plućna hipertenzija s plućnom vaskularnom rezistencijom smatra se kontraindikacijom za izoliranu transplantaciju srca. Moguća je simultana transplantacija srce-pluća prema drugim kriterijima
Klinički teški stadij cerebrovaskularne bolesti
Aktivna konzumacija alkohola, droge ili duhana
Nesuradljivost pacijenta u medikamentnom liječenju

Multisistemska bolest s teškom disfunkcijom drugog organa osim srca
---

Tablica 4. *Apsolutne kontraindikacije za transplantaciju srca. Prema: Mancini D. (2022), str.10*

Relativne kontraindikacije podrazumijevaju klinička stanja kod kojih je nužna dodatna procjena i diskusija o svrsishodnosti liječenja transplantacijom srca. Također, neke od relativnih kontraindikacija odnose se na akutna stanja podložna promjeni te se po kliničkoj stabilizaciji može ponovno razmatrati mogućnost transplantacije.

<b>Relativne kontraindikacije za transplantaciju srca</b>
Pretilost. BMI > 35 kg/m <sup>2</sup> smatra se faktorom rizika za loš ishod nakon transplantacije. Pacijent mora imati BMI < 35 kg/m <sup>2</sup> za uvrštavanje na listu
<i>Diabetes mellitus</i> s dokazanim krajnjim oštećenjima kao neuropatija i nefropatija te s perzistirajućom neadekvatnom glikemijskom kontrolom
Ireverzibilna renalna disfunkcija je obično kontraindikacija za izoliranu transplantaciju srca i moguća je simultana transplantacija srce-bubreg
Neoplazma
Životna dob > 70 godina
Aktivna infekcija
Kronične virusne infekcije HBV, HCV i HIV prema posebnim kriterijima
Plućna embolija sa ili bez infarkta
Konsumacija duhana 6 mjeseci prije transplantacije
Neadekvatna socijalna podrška ili kognitivno-bihevioralni poremećaji
Fragilnost bolesnika

Tablica 5. *Relativne kontraindikacije za transplantaciju srca. Prema: Mancini D. (2022), str. 12-13*

Proces evaluacije kandidata za liječenje transplantacijom srca obuhvaća procjenu indikacija, identificiranje i procjenjivanje kontraindikacije za transplantaciju te razmatranje potencijalnih rizika i korisnosti transplantacije kao terapijskog odabira (5).

### 3. PRIJETRANSPLANTACIJSKA OBRADA

Prijetransplantacijska obrada započinje prikupljanjem anamnestičkih podataka i procjenom fizikalnog statusa. Procjena fizikalnog statusa uključuje procjenu općeg stanja, tjelesnu masu i visinu, izračun BMI-a, uzimanja mjera prsnog koša i struka te razmaka između juguluma i ksifoidnog nastavka u svrhu procjene podudarnosti budućeg presatka. Standardna dijagnostika podrazumijeva EKG, ultrazvuk srca, holter EKG—a, koronarografiju te kateterizaciju desnog srca. Krv se uzorkuje za krvnu grupu i Rh faktor, HLA tipizaciju, određivanje preformiranih anti-HLA protutijela kao i za hematološke, koagulacijske, biokemijske, imunološke, serološke i druge pretrage. Obvezan je i stomatološki pregled, konzilijarni pregled neurologa, psihijatra te urologa, odnosno ginekologa. Nužno je učiniti i RTG srca i pluća, ultrazvuk abdomena, dezintometriju i pulmološke pretrage.

<b>KBC Zagreb</b>	<b>TRANSPLANTACIJA SRCA</b>	<b>OZ – KBC-TS-4</b>
	<b>Pretrage u obradi bolesnika za transplantaciju srca</b>	<b>Izdanje: 1 1/1</b>

<b>ANAMNEZA</b>		<input type="checkbox"/>
<b>FIZIKALNI STATUS</b>	- opći - TT, TV - opseg prsnog koša i struka - razmak jugulum-ksifoid	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>EKG</b>		<input type="checkbox"/>
<b>UZV srca</b>		<input type="checkbox"/>
<b>Holter EKG</b>		<input type="checkbox"/>
<b>RDG srca i pluća (AP i profil)</b>		<input type="checkbox"/>
<b>Koronarografija</b>		<input type="checkbox"/>
<b>D - kateterizacija srca</b>	- PVR - TPG	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>Krvna grupa i Rh faktor</b>		<input type="checkbox"/>
<b>Hematologija</b>	- SE - KKS, DKS	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>Koagulacija</b>	- PV, APTV, fibrinogen	<input type="checkbox"/>
<b>Opća biokemija</b>	- K, Na, GuK, kreatinin, urea, urati, bilirubin, Fe, UIBC, TIBC, urin	<input type="checkbox"/>

<b>Specijalna biokemija</b>	- AST, ALT, GGT, AF, troponin, CK, LDH, kolesterol, LDL, HDL, trigliceridi, elektroforeza bjelančevina seruma, CRP, PSA (muškarci)	<input type="checkbox"/>
<b>Ostalo</b>	- T3, T4, TSH - klirens kreatinina - 24-h proteinurija	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>HLA tipizacija</b>	- PRA (napisati "Obrada za transplantaciju srca")	<input type="checkbox"/>
<b>Imunološke pretrage</b>	- C3, C4, ANA, Waaler Rose, Latex RF	<input type="checkbox"/>
<b>Pulmološke pretrage</b>	- ASTRUP - spirometrija (Jordanovac) - CO difuzija (Jordanovac)	<input type="checkbox"/>
<b>UZV abdomena</b>		<input type="checkbox"/>
<b>Vaskularne pretrage</b>	- Doppler karotida - ABI	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>Stomatološki pregled</b>		<input type="checkbox"/>
<b>Denzitometrija</b>		<input type="checkbox"/>
<b>Neurolog</b>		<input type="checkbox"/>
<b>Psijijatar</b>		<input type="checkbox"/>
<b>Urolog (muškarci &gt; 40 g.)</b>		<input type="checkbox"/>

*Prilog 1. Lista za predtransplantacijsku obradu, iz arhive KBC-a Zagreb*

<b>KBC Zagreb SKŽ-SK5</b>	<b>TRANSPLANTACIJA SRCA Mikrobiološke pretrage u obradi za transplantaciju srca</b>	<b>OZ – KBC-TS-5 Izdanje: 1 1/1</b>
-------------------------------	---	---

#### MIKROBIOLOŠKE PRETRAGE U OBRADI ZA TRANSPLANTACIJU SRCA

<b>SEROLOGIJA</b>	ECHO*	<input type="checkbox"/>
	Coxackie*	<input type="checkbox"/>
	Adenovirusi*	<input type="checkbox"/>
	Influenza*	<input type="checkbox"/>
	Parvo B19*	<input type="checkbox"/>
	Mycoplasma pneumoniae*	<input type="checkbox"/>
	Chlamidia pneumoniae*	<input type="checkbox"/>
	Chlamidia psittaci*	<input type="checkbox"/>
	Qoxiella burnetii*	<input type="checkbox"/>
	<b>HSV 1</b>	<input type="checkbox"/>
	<b>HSV 2</b>	<input type="checkbox"/>



	VZV	<input type="checkbox"/>
	EBV	<input type="checkbox"/>
	CMV	<input type="checkbox"/>
	HIV	<input type="checkbox"/>
	HBV	<input type="checkbox"/>
	HCV	<input type="checkbox"/>
	Toxoplasma gondii	<input type="checkbox"/>
<b>Tbc</b>	<b>Kvantiferonski test (IGRA)</b>	<input type="checkbox"/>
<b>Urinokultura</b>		<input type="checkbox"/>

\* ako se obrađuje bolesnika sa sumnjom na miokarditis

*Prilog 2. Lista za mikrobiološku predtransplantacijsku obradu, iz arhive KBC-a Zagreb*

Važna stavka evaluacije kandidata za liječenje transplantacijom srca je procjena psihološkog i socijalnog zdravlja osobe što uključuje procjenu kognitivnog statusa, educiranosti o zdravom načinu života, utvrđivanje postojeće psihopatologije, evaluaciju socijalne podrške kandidatu, procjenu dosadašnje suradljivosti u liječenju te utvrđivanje moguće ovisnosti. Psihosocijalna procjena zahtijeva multidisciplinarni pristup stoga se uključuju liječnici, psihijatri, socijalni radnici i farmaceuti. Alati za objektivno evaluiranje kandidata su ljestvice poput SIPAT (eng. *Stanford Integrated Psychosocial Assessment for Transplantation*), PACT (eng. *Psychosocial Assessment of Candidates for Transplantation*) i TERS (eng. *Transplant Evaluation Rating Scale*). Ljestvice služe predviđanju mogućeg kliničkog ishoda transplantacije. U stadiju uznapredovalog srčanog zatajivanja nerijetko dolazi do kognitivne disfunkcije uslijed smanjenog srčanog volumena udruženog s komorbiditetima poput intrinzične cerebralne disfunkcije, hipertenzije, dijabetesa, depresije, fibrilacije atrijske, elektrolitskog disbalansa. Kognitivna funkcija uvelike utječe na sposobnost samozbrinjavanja, suradljivost, kao i sposobnost donošenja odluka i mogućnosti informiranog pristajanja na daljnje liječenje. Procjena suradljivosti pacijenta uvelike određuje sposobnost pacijenta da budući presadak nastoji održati funkcionalnim i zdravim. Održavanje adekvatne tjelesne težine, pridržavanje medikamentne terapije, redovitost u podvrgavanju posttransplantacijskim pregledima smanjuju rizik od komplikacija i krajnjeg odbacivanja presatka. Pod terminom psihopatologije, u ovom slučaju, se

uključuju stanja koja utječu na mogućnost samozbrinjavanja, usvajanja pozitivnih promjena u načinu života, komunikacije s multidisciplinarnim timom i drugi postojeći psihološki poremećaji. Zloupotreba alkohola, opojnih sredstava ili duhanskih proizvoda može rezultirati terminalnim oštećenjem drugih organa ili samog presatka što dovodi u pitanje uspješnost liječenja transplantacijom srca. Kako proces iščekivanja transplantacije, sam tijekom oporavka te promjena stila života po transplantaciji predstavlja izazovan period u životu kandidata od velike je važnosti adekvatna socijalna potpora. Sposobnost samopercepcije, rezoniranja informacija i sposobnost donošenja odluka, samozbrinjavanje, suradljivost u liječenju, usvajanje pozitivnih promjena u načinu života i adekvatna socijalna podrška prediktori su uspješnosti liječenja transplantacijom srca, stoga ih je važno uključiti u evaluaciji kandidata (6).

#### **4. UVRŠTAVANJE KANDIDATA NA TRANSPLANTACIJSKU LISTU**

Eurotransplant je međunarodna neprofitna organizacija čija je svrha alokacija i prekogranična razmjena kadaveričnih organa za transplantaciju. Utemeljena je 1967. godine te je do današnjeg dana okupila osam zemalja članica, uključujući i Republiku Hrvatsku od 2007. godine. Eurotransplant ima ključnu ulogu u alokaciji i distribuciji organa za transplantaciju. Sustav alokacije organa kreiran je tako da bude transparentan, valjan, reproducibilan i objektivan (7). Po registraciji pacijenta dodjeljuje se status hitnosti koji je, s obzirom na pacijentovo stanje, promjenjiv. S obzirom na status hitnosti pacijent se uvrštava na hitnu, odnosno elektivnu listu, za transplantaciju. Pacijent stoga može imati status HU (eng. *high urgency*) na hitnoj listi, status T (eng. *transplatable*) na elektivnoj listi, status ACO (eng. *proved combined organs*) kod multiorganskog zatajenja ili status NT (eng. *not transplatable*) u slučajevima kada je pacijent uvršten na listu, ali je privremeno nemoguće izvesti transplantaciju zbog nekog akutnog stanja. Da bi se pacijent uvrstio na međunarodnu listu za transplantaciju srca potrebno je dokazati da je već uvršten na nacionalnu listu. Pacijent koji je po prvi puta uvršten na hitnu listu Eurotransplanta, HU status zadržava 28 dana, ukoliko u međuvremenu prema kriterijima ne zadobije T ili NT status. Nakon 28 dana boravka

na hitnoj listi slijedi reevaluacija kandidata te se potom uklanja s liste ili se status produžava na 56 dana. Za uvrštavanje na hitnu listu kandidat mora zadovoljavati jednu grupu kriterija, prema Eurotransplantovom priručniku, takozvani *Box A*, *Box B* ili *Box C*. U *Box A* uvrštavaju se pacijenti značajno oštećene funkcije srca i s teškim simptomima hipoperfuzije, ovisni o inotropnoj potpori, a čije stanje nije moguće poboljšati drugim terapijskim metodama. Pritom se isključuje trajna mehanička cirkulacijska potpora. Pacijenti, dakle, moraju zadovoljiti sva 3 kriterija sindroma hipoperfuzije i istovremeno mora biti zadovoljena jedna od dvije definicije zavisnosti o inotropnoj potpori.

<b>BOX A - Kardijalni hipoperfuzijski sindrom s nužnošću primjene inotropa</b>
1. Kliničke osobitosti: simptomi i znakovi uznapredovalog zatajenja srca (NYHA III-IV, AHA/ACC stadij D)
2. Hemodinamske značajke: Cardiac Index (CI) < 2.0 L/min/m <sup>2</sup> i SpO <sub>2</sub> < 50% i PCWP > 15 mmHg
3. Znakovi sekundarnog organskog zatajenja. Jedan od kriterija mora biti zadovoljen: Povišena razina laktata Povišen bilirubin GFR < 60 mL/min Serumski natrij < 135 mmol/L
<b>Ovisnost o inotropnoj potpori</b>
1. Kada uz kontinuiranu primjenu dobutamina, milrinona ili enoximona najmanje 72 sata: CI ostaje < 2.0L/min/m <sup>2</sup> ili je dokazan pad CI kada se doza inotropa smanji ispod minimalne doze definirane prema ESC smjernicama
2. Kada nakon primjene Levosimendana u roku 14 dana ponovno nastupe simptomi hipoperfuzije i ponovno se indicira inotropna potpora

\*American Heart Association (AHA)/American College of Cardiology (ACC)

Tablica 6. Kardijalni hipoperfuzijski sindrom. Prema: Eurotransplant manual, Chapter 6. (2023), str. 14

U *Box B* liste visoke hitnosti kategoriziraju se pacijenti s dugotrajnom ventrikularnom potporom (VAD – eng. *ventricular assist device*) ili umjetnim srcem (TAH – eng. *total artificial heart*), a koji već imaju T status, odnosno uvršteni su na elektivnu listu te su dokazano zbog komplikacija VAD/TAH-a u životnoj opasnosti ili hospitalizirani.

<b>BOX B - Životno ugrožavajuće VAD/TAH komplikacije koje zahtijevaju uvrštavanje na hitnu listu</b>
<b>A)</b> Novonastali ishemijski ili hemoragijski moždani udar, najranije nakon 30 dana od implantacije uređaja i uz primjenu antikoagulacijske terapije specifične za održavanje uređaja
<b>B)</b> Novonastala periferna arterijska embolija, najranije nakon 30 dana od implantacije uređaja i uz primjenu antikoagulacijske terapije specifične za održavanje uređaja
<b>C)</b> Gastrointestinalna krvarenja, najranije nakon 30 dana od implantacije uređaja i uz primjenu antikoagulacijske terapije specifične za održavanje uređaja, a koja nije moguće zaustaviti dostupnim terapijskim metodama
<b>D)</b> Aortna insuficijencija uz VAD, najranije nakon 30 dana od implantacije uređaja
<b>E)</b> Kronično zatajenje desnog srca, najranije nakon 30 dana od implantacije LVAD-a
<b>F)</b> Infekcije uslijed implantacije VAD/TAH, najranije nakon 30 dana
<b>G)</b> Malfunkcija uređaja, najranije nakon 30 dana od implantacije
<b>H)</b> Ponavljajuća tromboza pumpe

*Tablica 7. Kardijalni hipoperfuzijski sindrom. Prema: Eurotransplant manual, Chapter 6. (2023), str. 14-17*

U kategoriju *Box C* svrstavaju se iznimni slučajevi poput hipoperfuzijskog sindroma uz kratkotrajnu mehaničku potporu srcu, akutne retransplantacije, amiloidoze, hipertrofijske ili restriktivne kardiomiopatije, kongenitalne srčane bolesti u odrasloj dobi ili životno ugrožavajuće aritmije. Svaka od pojedinih dijagnoza samostalno nije

dovoljan kriterij za uvrštavanje na hitnu listu, ali je moguće razmatranje pojedinih slučajeva.

Za prijavu na hitnu listu obvezno je priložiti aktualnu terapijsku listu, nalaz Swan-Ganz kateterizacije, ne stariji od 5 dana, nalaz arterijskog i venskog acidobaznog statusa, trenutne laboratorijske nalaze, EKG i postavke respiratora ukoliko je pacijent ovisan o njemu. Svaki zahtjev za listiranje procjenjuje revizijska grupa sastavljena od tri člana koji se izmjenjuju na tjednoj bazi. Konačna se odluka donosi većinskim glasanjem te se odgovor dostavlja centru koji je podnio zahtjev unutar 6 sati od podnošenje zahtjeva. U slučaju neprihvatanja pacijenta na hitnu listu, centar koji podnosi zahtjev može uložiti žalbu unutar 24 sata od odluke revizijske grupe. Međudržavni balans definira se kao kumulativna razlika broja izvedenih transplantacija u državi X sa brojem organa importiranih iz države Y i brojem izvedenih transplantacija u državi Y sa brojem organa importiranih iz države X (8).

Period čekanja na transplantaciju srca često je razdoblje emocionalnog i socijalnog distresa, kako za samog bolesnika, tako i za njegovu obitelj. Bolesnici su suočeni sa osjećajem krivnje, anksioznošću, strahom, ambivalencijom, poricanjem i depresijom. Osjećaj krivnje nameće se iz činjenice kako je za dobivanje organa potrebno da netko drugi umre. Iako ne postoji povezanost između pacijenta i donora, pacijenti se često ne mogu othrvati krivnji dok se nadaju transplantaciji. Anksioznost se veže uz čitav proces obrade za transplantaciju, usvajanja novih životnih navika, nošenjem sa postojećim simptomima i njihovom progresijom kao i s neizvjesnošću. Najčešća emocija u kandidata za transplantaciju je strah. Strah od prerane smrti, strah od propuštene prilike za transplantaciju pa do straha da će propustiti poziv za transplantaciju. Poricanje trenutnog zdravstvenog stanja i potrebe za transplantacijom može dovesti i do odbijanja daljnjeg liječenja. Progresija simptoma bolesti često doprinosi razvoju depresije. Pacijenti kao i njihove obitelji strahuju od budućnosti, dolazi do promjena u interpersonalnim odnosima. Pacijent postaje ovisniji o potpori i pomoći najbližih više nego ranije, bolest utječe na njegovu radnu sposobnost, samozbrinjavanje i socijalne navike što krajnje značajno mijenja kvalitetu života (9).

## 5. KRITERIJI ZA DONORA I ALOKACIJA ORGANA

Potencijalni donor tipično je smješten u jedinici intenzivnog liječenja, mehanički ventiliran te je utvrđena moždana smrt. Podatci o donoru elektroničkim se putem prosljeđuju Eurotransplantu, a uključuju obrazac podataka o donoru, obrazac o organu za presađivanje, obrazac o kvaliteti organa i obrazac o HLA podacima donora (10). Opće informacije o donoru uključuju krvnu grupu, demografske informacije, visinu, spol, komorbiditete donora, identificiranje potrebe za kardiopulmonalnom reanimacijom te koliko je trajala ukoliko je bila potrebna. Specifično za donore srca, identificira se potreba za primjenom inotropne potpore, procjenjuje hemodinamska stabilnost, postojanje torakalne traume, mjeri se razina troponina, prilaže se EKG, nalaz ehokardiograma te koronarografije ukoliko je indicirano. Kriterij za prihvaćanje donora srca temelji se na procijenjenoj normalnoj funkciji oba ventrikula, isključivanju koronarne ili valvularne bolesti, kardijalne kontuzije i na utvrđivanju AB0 podudarnosti. Donor srca je tipično osoba mlađa od 55 godina, anamnestički bez srčanih bolesti i trauma, bez prolongirane hipotenzije i hipoksemije, zadovoljavajuće hemodinamike, bez ili s inotropnom potporom do 10mg/kg/min dopamina ili dobutamina, s normalnim EKG-om, normalnim nalazom ehokardiograma i koronarne angiografije te negativnim serološkim nalazima (11). Po prijavi donora slijedi alokacija, odnosno generiranje *matcha* donora i primatelja. Podudarnost se generira putem kompjuterskog algoritma koji u obzir uzima sve etičke i medicinske kriterije. Alokacijski je sustav zasnovan na principima objektivnosti, reproducibilnosti, transparentnosti i validnosti. Prema principu objektivnosti lista podudarnosti je uvijek ista, neovisno o tome tko organizira proces alokacije. Sustav je reproducibilan, odnosno na isti upit će uvijek davati isti odgovor. Svaki korak u procesu je transparentan i validan. Nakon utvrđivanja podudarnosti, transplantacijskom centru primatelja upućuje se ponuda, a po prihvaćanju ponude organizira se prikupljanje i transport organa (8).

## 6. NEPOSREDNA PRIPREMA BOLESNIKA ZA TRANSPLANTACIJU SRCA

Nakon ustanovljene podudarnosti transplantacijski tim raspravlja ponudu i trenutno stanje bolesnika, obavještava primatelja te ukoliko nije hospitaliziran dogovara vrijeme dolaska u transplantacijski centar. Kod neposredne prijetransplantacijske pripreme pacijent potpisuje informirani pristanak, izjavu i privolu. Sestrinske intervencije u neposrednoj prijeoperacijskoj obradi usmjerene su na prikupljanje uzoraka za potrebne laboratorijske pretrage, uzimanje mikrobioloških briseva, fizičku pripremu koja uključuje pranje u dezinfekcijskom sapunu, brijanje, oblačenje u jednokratni mantil te primjenu indicirane terapije. Ispunjava se sestrinska premještajna lista te se u dogovoreno vrijeme pacijent transportira do kardiokirurške sale.

### PROTOKOL ZA NEPOSREDNU PRIJETRANSPLANTACIJSKU OBRADU (2011.god.)

PACIJENT: \_\_\_\_\_

<b>FIZIKALNI STATUS</b>	- opći - TT, TV	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>RDG srca i pluća</b> (prema indikaciji liječnika)		<input type="checkbox"/>
<b>Krvna grupa/ Rh factor</b> i "interica"	* ponoviti!	<input type="checkbox"/>
<b>Hematologija</b>	- SE - KKS, DKS	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>Koagulacija</b>	- PV, PV-INR, APTV, fibrinogen	<input type="checkbox"/>
<b>Opća biokemija</b>	- K, Na, GuK, kreatinin, urea, bilirubin, urin	<input type="checkbox"/>

<b>Specijalna biokemija</b>	- AST, ALT, GGT, AF, troponin, CK, LDH, CRP - ASTRUP	<input type="checkbox"/>
<b>HLA TIPIZACIJA A, B, DR</b> (epruvete :1 mala EDTA, 1 mala zelena, 1 serum)	- "cross-match" - tipizacija bijela zgrada u dogovoru na tel. 32066	<input type="checkbox"/>
<b>Mikrobiologija</b> (vidi dolje)		<input type="checkbox"/>
<b>Transfuzija</b> Naručiti:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• konc. eritrocita 2000 mL</li> <li>• trombocite 10 doza</li> <li>• fibrinogen 2 grama</li> <li>• SSP 1.000 mL (4 doze)</li> </ul>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

**MIKROBIOLOŠKE PRETRAGE KOJE TREBA PONOVI NEPOSREDNO PRIJE TRANSPLANTACIJE** (samo ako je od obrade za transplantaciju prošlo više od mjesec dana)

<b>SEROLOGIJA</b>	<b>- Markeri HBV, HCV, HAV</b> <b>- EBV, HSV, VZV, CMV, Coxsackie i Toxoplazma</b> Pretrage koje su u prethodnoj obradi bile negativne (npr. anti-HCV negativno) <b>- Gljive : Aspergillus i Candida</b>	<input type="checkbox"/>
<b>BRISEVI</b> (ako bolesnik čeka na HTx u Jedinici intenzivnog liječenja)	Ždrijela	<input type="checkbox"/>
	Nosa	<input type="checkbox"/>
	Perineuma Pazuha Prepone	<input type="checkbox"/>
<b>URINOKULTURA</b>	Urin	<input type="checkbox"/>

*Prilog 3. Protokol za neposrednu prijetransplantacijsku obradu, iz arhive KBC-a Zagreb*



## **7. RANA POSLIJETRANSPLANTACIJSKA SKRB**

Rana poslijetransplantacijska skrb usmjerena je na monitoring pacijenta i pravovremeno uočavanje komplikacija. Odvija se u jedinici za intenzivno liječenje Klinike za kardijalnu kirurgiju, nakon čega se skrb nastavlja na Zavodu za intenzivno kardiološko liječenje pod nadzorom kardiologa.

### **7.1. Imunosupresivna terapija**

Uvođenje imunosupresivne terapije fokus je nastavka liječenja pacijenata s transplantiranim srcem. Napreci u održavanju imunosupresije, u posljednjih su nekoliko desetljeća uvelike poboljšali ishode liječenja. Mnogi centri koriste tzv. indukcijsku terapiju (rATG ili basiliximab) kao prvu vrstu imunosupresivnog liječenja odmah po uklanjanju kleme s aorte, čime se osigurava brz i snažan imunosupresivni učinak u ranoj fazi nakon transplantacije kada je rizik za odbacivanje presatka najviši. Ova vrsta liječenja se osobito preporučuje kod primatelja visokog imunološkog rizika. Imunosupresivnu terapiju održavanja možemo podijeliti u četiri kategorije: inhibitore kalcineurina, antimetabolite, proliferacijske inhibitore i glukokortikoide. Inhibitori kalcineurina su temeljni imunosupresivi koji se koriste po transplantaciji jer je njihov generalni učinak inhibicija adaptivnog imunološkog odgovora kroz kočenje aktivacije i proliferacije T-limfocita (12).

Ciklosporin (Sandimun Neoral), poznat kao i ciklosporin A je ciklički polipeptid. Ciklosporin je dostupan u obliku uljne otopine, mikroemulzije ili kapsula. Lijek djeluje kroz 12 sati pa se uzima dvaput dnevno. Kako bi se osiguralo optimalno terapijsko djelovanje redovito se mjeri koncentracija ciklosporina iz uzorka pune krvi pacijenta (13). Doza ciklosporina prilagođava se prema koncentraciji lijeka u krvi. Ukoliko se liječenje započinje indukcijskom terapijom, ciklosporin se održava u rasponu 200-250 ng/ml tijekom 2.-4. tjedna, od 2.-6. mjeseca u rasponu od 150-200 ng/ml te nakon 6 mjeseci u koncentracijama od 100-150 ng/ml. Cilj optimalnog doziranja je suzbijanje staničnog odbacivanja uz istovremeno svođenje toksičnog djelovanja na najmanju moguću razinu. Najčešće nuspojave primjene ciklosporina su oštećenje bubrežne

funkcije, hipertenzija, dislipidemija, hipokalijemija i hipomagnezemija i neurotoksično djelovanje.

Takrolimus (Prograf) je makrolidni spoj izoliran iz gljivice *Streptomyces tsukubaensis*. Veže se na citoplazmatski protein te inhibira kalcineurin na sličan način kao i ciklosporin. Zbog povoljnijih imunosupresivnih učinaka takrolimusa, ciklosporin se koristi znatno rjeđe. Takrolimus je dostupan u formi oralnih kapsula, tekuće oralne formulacije i solucije za injekciju. Doza se određuje praćenjem koncentracije u krvi pacijenta. Ukoliko se liječenje započinje indukcijskom terapijom, takrolimus se održava u rasponu 12-15 ng/ml od 2.-4. tjedna, od 2.-6. mjeseca u rasponu od 10-15 ng/ml te nakon isteka 6 mjeseci u koncentracijama od 5-10 ng/ml.

Mikrofenolat-mofetil (CellCept) je antimetabolit. Primjenjuje se u formi kapsula ili suspenzije/praha za injekciju. Uvodi se u terapiju unutar pet dana od transplantacije, obično u formi kapsule. Uobičajeno doziranje jest 1-1.5 g dva puta dnevno, odnosno ukupno 2-3 grama dnevno. Iako doziranje lijeka prema izmjerenoj koncentraciji nije uobičajeno, smatra se da je učinkovita koncentracija kod  $>1.5$  mcg/ml (13).

Proliferacijski inhibitori u liječenju pacijenata s transplantiranim srcem su Everolimus (Certican) i sirolimus. Everolimus je potentni inhibitor rasta i proliferacije tumorskih stanica, endotelnih stanica, fibroblasta i glatkih mišićnih stanica u krvnim žilama te je *in vitro* i *in vivo* pokazano da smanjuje glikolizu u solidnim tumorima. Uobičajeno se koristi u prevenciji ili liječenju vaskulopatije presatka kao zamjena za mikrofenolat-mofetil, u prevenciji ili liječenju bubrežnog oštećenja unutar „CNI-free“ protokola kada u potpunosti zamjenjuje kalcineurinski inhibitor ili unutar „CNI modified“ protokola kada se, uz smanjivanje kalcineurinskog inhibitora, everolimus uvodi umjesto mikrofenolat-mofetila. Primjenjuje se kod pacijenta s malignitetom kod kojih je moguće smanjiti dozu kalcineurinskog inhibitora te u rijetkih pacijenata s procijenjenim vrlo visokim imunološkim rizikom kada se dodatno uvodi uz steroid, kalcineurinski inhibitor i mikrofenolat-mofetil.

Glukokortikoidi su nespecifični protuupalni agenti koji ometaju imunološku aktivaciju. Visoko su učinkoviti u prevenciji i liječenju akutnog odbacivanja presatka no dugoročna primjena ima niz nuspojava poput pojave ili pogoršanja postojećeg

dijabetesa, hiperlipidemije, hipertenzije, retencije tekućine, miopatije, osteoporoze te povećavaju rizik od oportunističkih infekcija (13).

<b>Protokol indukcijske imunosupresije u bolesnika nakon transplantacije srca</b>	
<b>Perioperacijski</b> <b>Premedikacija – SoluMedrol 4 mg/kg IV</b> <b>Iza indukcije – Solumedrol 250 mg IV</b> <b>Iza kleme – SoluMedrol 2 mg/kg IV</b>	
<b>DAN 0</b> <b>1. metilprednizolon - SoluMedrol 4 x 1.5 mg/kg IV</b> <b>2. kunići antitimocitni imunoglobulin - Thymoglobuline 2 mg/kg IV kroz 4 h</b>	
<b>DAN 1</b> <b>1. SoluMedrol 4 x 1.5 mg/kg IV</b> <b>2. Thymoglobuline 1.5 mg/kg kroz 4 h</b> <b>3. mikofenolat-mofetil - CellCept 2 x 500 mg</b>	
<b>DAN 2</b> <b>1. SoluMedrol 2 x 1.2 mg/kg IV</b> <b>2. Thymoglobuline 1.5 mg/kg kroz 4 h</b> <b>3. CellCept 2 x 500 mg</b>	
<b>DAN 3</b> <b>1. SoluMedrol 2 x 1 mg/kg IV</b> <b>2. Thymoglobuline 1.5 mg/kg kroz 4 h</b> <b>3. CellCept 2 x 500 mg</b>	
<b>DAN 4</b>	Doza Thymoglobulina nakon 3. dana ovisi o započinjanju terapije

<p><b>1. SoluMedrol 2 x 1 mg/kg IV</b></p> <p><b>2. Thymoglobuline 1.5 mg/kg kroz 4 h</b></p> <p><b>3. CellCept 2 x 500 mg</b></p>	<p>inhibitorima kalcineurina, što pak ovisi o funkciji bubrega i broju limfocita dan ranije: ako su veći od 200 daje se puna doza, ako su između 100 i 200 pola doze, a ako su ispod 100 Thymoglobulin se ne daje. Maksimalna doza je 7.5 mg/kg Premedikacija kod primjene Thymoglobulina: antihistaminici, paracetamol i ukupnu dnevnu dozu steroida pola sata prije primjene Thymoglobulina.</p>
<p><b>DAN 5</b></p> <p><b>1. prednizon - Decortin 2 x 40 mg PO</b></p> <p><b>2. CellCept 2 x 1 g</b></p> <p><b>3. takrolimus – Prograf PO 0,075 mg/kg TT/dan, podijeljeno u dvije doze</b></p>	<p>Ako je korisno (primjerice u slučaju bubrežne insuficijencije) uz indukcijsku terapiju se može odgoditi uvođenje kalcineurinskog inhibitora do 7. poslijeoperacijskog dana.</p>
<p><b>Smanjivanje doze kortikosteroida prema shemi</b></p>	
<p><b>DAN 6</b></p> <p><b>Decortin 2 x 30 PO</b></p>	
<p><b>DAN 7</b></p> <p><b>Decortin 40 mg PO</b></p>	
<p><b>Drugi poslijeoperacijski tjedan</b></p> <p><b>Decortin 30 mg PO</b></p>	
<p><b>Treći poslijeoperacijski tjedan</b></p> <p><b>Decortin 30 mg PO</b></p>	
<p><b>Četvrti poslijeoperacijski tjedan</b></p> <p><b>Decortin 20 mg PO</b></p>	<p>Daljnja shema smanjivanja kortikosteroida je individualna i eventualno ukidanje steroida iz terapije održavanja, ovisi o patohistološkim stupnjevima staničnog odbacivanja, pojavi humoralnog odbacivanja i procjeni imunološkog rizika.</p>

*Tablica 8. Protokol indukcijske imunosupresije, iz arhive KBC-a Zagreb*

## **7.2. Rane komplikacije**

Od ranih poslijetransplantacijskih komplikacija najčešće se javljaju infekcije, primarno popuštanje presatka, odbacivanje presatka, bubrežno zatajivanje i druge. Komplikacije vezane uz sam presadak možemo podijeliti na primarno popuštanje ili disfunkciju alografta koje nastupa unutar 24 sata od transplantacije, potom odbacivanje presatka koje je učestalije u narednih 6 do 12 mjeseci te vaskulopatiju presatka koju uobičajeno svrstavamo u kasnije komplikacije.

### **7.2.1. Disfunkcija presatka**

Disfunkcija presatka može se manifestirati kao srčano zatajivanje s očuvanom ili reduciranom istisnom frakcijom, kao asimptomatska ventrikularna disfunkcija, povišenje intrakardijalnih tlakova punjenja ili kao smanjen minutni volumen. Disfunkcijom zahvaćen može biti desni, lijevi ili oba ventrikula. Rana disfunkcija presatka može nastupiti u toku samog zahvata ili se razvija u narednih 24 sata, a prema etiologiji klasificira se kao primarno ili sekundarno popuštanje. Primarna disfunkcija grafta definira se kao disfunkcija lijevog ventrikla, desnog ventrikla ili biventrikularna disfunkcija koja je nastupila unutar 24 sata po transplantaciji, a da ono nije posljedica hiperakutnog odbacivanja, plućne hipertenzije, tj. visokog otpora u plućnoj cirkulaciji, nekontroliranog intraoperativnog krvarenja ili produženog vremena ishemije presatka. Iako mehanizam primarne disfunkcije nije u potpunosti razjašnjen, čimbenici rizika su prethodna srčana oboljenja donora, ozljede torakalnih organa donora, ishemija presatka, neadekvatna prezervacija presatka i reperfuzijska oštećenja. Sekundarna disfunkcija grafta se javlja kao posljedica proceduralnih komplikacija ili faktora vezanih uz samog primatelja. Uzrok sekundarne disfunkcije grafta može biti hiperakutno odbacivanje te volumno i tlačno opterećenje desnog ventrikula koje se javlja zbog neprepoznate plućne hipertenzije primatelja ili kao posljedica masivne transfuzije krvnih pripravaka uslijed produženog intraoperativnog krvarenja, odnosno volumnog opterećenja desnog ventrikula. Rijetko dolazi do hiperakutnog odbacivanja koje je rezultat ABO nepodudarnosti. Javlja se i kod visokosenzibiliziranih pacijenata,

tj. onih s preformiranim anti-HLA protutijelima koji reagiraju s HLA donora, u prvih 24 sata po transplantaciji ili već u tijeku zahvata. Hiperakutno odbacivanje presatka se prevenira preoperativnim *screeningom* antitijela na HLA antigene te *cross-matchem* senzibiliziranih primatelja. Pacijente koji razviju hiperakutno odbacivanje teško se liječi jer ova vrsta oštećenja dovodi do brzog i masovnog oštećenja cirkulacije presatka. Stoga je ključna prevencija, kao i kompleksna priprema ovakvih bolesnika za transplantaciju, što uključuje različite protokole s plazmaferezom ili imunoadsorpcijom, ekulizumabom, kortikosteroidima, antilimfocitnim antitijelima i imunoglobulinima (14).

### 7.2.2. Odbacivanje presatka

Odbacivanje organa definira se kao prepoznavanje presatka kao nepoznatog i potencijalno opasnog objekta od strane imunskog sustava primatelja. Prema mehanizmu nastanka odbacivanje možemo podijeliti na stanično, humoralno ili kombinirano. Akutno stanično odbacivanje (eng. *acute cellular rejection* – ACR) označava reakciju primateljevih T limfocita na antigene presatka (aloantigeni) (15). Akutno humoralno odbacivanje ili odbacivanje posredovano protutijelima (eng. *acute humoral/antibody rejection* – AMR) označava stvaranje protutijela primatelja prema HLA ili non-HLA antigenima presatka što dovodi do oštećenja endotela, tj. vaskulature presatka (16).

#### A) Stanično odbacivanje

Dijagnoza akutnog staničnog odbacivanja postavlja se temeljem histološke identifikacije infiltrata u intersticiju i znakova oštećenja miocita. Osnovna dijagnostička metoda za utvrđivanje staničnog odbacivanja je biopsija endomiokarda koja se provodi rutinski ili u slučaju pojave suspektih simptoma. Prema smjernicama ISHLT (eng. *International Society for Heart and Lung Transplantation*) razlikuju se četiri stupnja patološke analize uzoraka. Nulti stupanj „0“ označava odsutnost odbacivanja na staničnoj razini. Stupanj „1 R“ procjenjuje se kao blago odbacivanje, a označava intersticijske i/ili perivaskularne infiltrate s maksimalno jednim žarištem

oštećenja miocita. Stupanj „2 R“ procjenjuje se kao umjereni stupanj odbacivanja, a označava postojanje dva ili više žarišta infiltrata s pridruženim oštećenjem miocita. Stupanj „3 R“ procjenjuje se kao teško odbacivanje, a označava difuznu infiltraciju s oštećenjem miocita na više mjesta, moguće pridruženim edemom, krvarenjem ili vaskulitisom.

Liječenje ovisi o procijenjenom stupnju odbacivanja kao i o hemodinamskim parametrima i simptomima u pacijenta. Hemodinamski kompromitiran pacijent zadovoljava jedan ili više od sljedećih kriterija: smanjenje minutnog volumena  $<4.0$  L/min ili srčani indeks  $<2.0$  L/min po  $m^2$ , pad plućne arterijske saturacije kisikom  $<50\%$ , povećanje PCWP-a. Simptomi poput zamora i dispneje također su pokazatelji narušene hemodinamike (17). Kod pacijenata s procijenjenim stupnjem „1R“ bez narušene hemodinamike obično nema potrebe za specifičnim terapijskim metodama, dok se u slučaju kompromitirane hemodinamike započinje primjenom pulsne oralne ili intravenozne kortikosteroidne terapije do poboljšanja stanja. Stupanj „2 R“ uz očuvanu hemodinamiku tretira se kao i „1 R“ s narušenom hemodinamikom uz kontrolne biopsije endomiokarda. Kod „2 R“ s narušenom hemodinamikom, stupnja „3 R“ ili odbacivanja rezistentnog na kortikosteroidnu terapiju primjenjuje se rATG (Thymoglobulin) uobičajeno kroz 5 dana. Imunosupresivna terapija održavanja takrolimusom se nastavlja uobičajenom dozom ukoliko su razine u krvi zadovoljavajuće, a kod pacijenata na ciklosporinu prelazi se na terapiju takrolimusom (16).

## B) Humoralno odbacivanje

Mehanizam humoralnog odbacivanja presatka bio je nerazjašnjen do uvrštavanja u ISHLT kriterije 1990. godine kada je definiran kao pozitivna imunofluorescencija, vaskulitis ili težak edem uz odsutnost staničnih infiltrata, a naknadno se otkrićem specifičnih imunoloških markera donijela i „pAMR“ klasifikacija. Rizični faktori za nastanak humoralnog odbacivanja su senzitivirajući događaji kao transfuzije, prethodne transplantacije, trudnoća, potpora VAD uređajima prije transplantacije te preoperativna seropozitivnost na citomegalovirus ili

posttransplantacijska infekcija citomegalovirusom. Ključna stavka u izvršnom mehanizmu humoralnog odbacivanja je aktivacija sustava komplementa što dovodi do oštećenja stanica i kemotaksije upalnih stanica u području vaskulature presatka. Aktivacija endotelnih stanica stimulira oslobađanje proupalnih citokina, infiltraciju makrofazima, povećanu vaskularnu propusnost, potom i nastanak mikrovaskularnih tromboza, što se klinički očituje kao disfunkcija presatka. Specifična antitijela koja reagiraju sa HLA donora su donor-specifična antitijela (DSA) koja se, osim u prijetransplantacijskom periodu, mogu javiti nakon transplantacije (*de novo*). Prisutnost DSA prije transplantacije srca ne smatra se kontraindikacijom već faktorom rizika, a veličina rizika za transplantaciju se postavlja ovisno o brojnosti, vrsti i razini DSA. Protokoli za desenzitizaciju ovakvih primatelja postoje, ali su slabo ujednačeni i ovise o imunološkom riziku transplantacije.

Za postavljanje dijagnoze humoralnog odbacivanja postavljeni su histopatološki i imunopatološki kriteriji te se prema smjernicama ISHLT-a iz 2013. godine akutno humoralno odbacivanje dijeli u tri stupnja. Dijagnostička metoda je, kao i u dijagnostici staničnog odbacivanja, biopsija endomiokarda. U bioptatu se specifičnom tehnikom imunofluorescencije i imunohistokemije pomoću označenih i specifičnih protutijela u kapilarama dokazuju specifični pokazatelji ove vrste odbacivanja (npr. C4d ili C3d komponente komplementa, makrofazi i sl.). Nulti stupanj „pAMR0“ znači negativan nalaz histoloških i imunopatoloških promjena. Prvi se stupanj dijeli na „pAMR1(H+)“ sa histološkim nalazom bez pozitivnog nalaza na imunofluorescenciji ili imunohistokemiji te stupanj „pAMR1(I+)“ kod kojeg nema karakterističnog histološkog nalaza, ali je imunofluorescijom ili imunohistoemijom utvrđen pozitivan nalaz nekog od specifičnih markera. Drugi stupanj „pAMR 2“ označava istovremenu prisutnost histoloških i imunopatoloških karakteristika. Treći stupanj „pAMR 3“ podrazumijeva kriterije za drugi stupanj uz nalaz intersticijskih hemoragija, fragmentacija kapilara, piknoze, upalnih infiltrata te naznačeni intersticijski edem. Pacijenti sa AMR obično imaju veći rizik od disfunkcije alografta uz posljedičnu hemodinamsku ugroženost ili srčano zatajivanje (15). Nije definiran optimalni terapijski protokol koji može uključivati kortikosteroide, plazmaferezu ili



imunoadsorpciju, ekulizumab, imunoglobuline, rituksimab i ekstrakorporalnu fotoferezu (17).

Miješano odbacivanje (eng. *mixed rejection*) se definira kao kombinacija staničnih infiltrata specifičnih za ACR i histopatoloških i/ili imunopatoloških karakteristika zastupljenih u AMR (15). Prema istraživanju Kforuy i suradnika, miješano odbacivanje koje nastupa rano po transplantaciji se povezuje s vrlo lošim kliničkim ishodom, a prevalencija unutar godinu dana od transplantacije je 7.8% (18).

Temeljem podataka iz anamneze te druge medicinske dokumentacije pacijenta i kliničkim pregledom pacijenta procjenjuje se individualni rizik za nastanak posttransplantacijskih komplikacija. Ključni parametri za procjenu imunološke rizičnosti primatelja su stupanj senzibilizacije, prethodna mehanička cirkulacijska potpora, prethodne transplantacije, ukupan broj transfuzija krvi, naročito u posljednjih 6 mjeseci, prethodne trudnoće, a u obzir treba uzeti i kvalitetu organa te vrijeme hladne ishemije. Prije transplantacije određuje se postotak takozvanih panel reaktivnih antitijela (PRA). Pacijenti s  $PRA \leq 10\%$  nemaju kontraindikaciju za transplantaciju srca i nije nužno provoditi dodatne desenzibilizacijske postupke, dok se kod pacijenata s  $PRA > 10\%$  procjenjuje visok imunološki rizik. Desenzibilizacijski postupci prije transplantacije su se pokazali relativno slabo učinkoviti, posebice u vrlo visoko senzibiliziranih bolesnika, a k tome su i upitnog trajanja učinka i rizika pa se danas sve više centara, kao i naš centar, odlučuje na tzv. peritransplantacijsku desenzibilizaciju. Za pacijente vrlo visokog imunološkog rizika u našem centru smo nedavno uveli protokol iz Cedars-Sinai klinike koji se bazira na primjeni ekulizumaba (Soliris) - humaniziranog monoklonskog protutijela koje blokira C5 komponentu aktiviranog sustava komplementa.

<b>Postupak desenzibilizacije kod primatelja s PRA <math>\geq</math>50%</b>
<p><b>1. Prva linija terapije</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• plazmafereza (uobičajeno 5 ciklusa svaki drugi dan; može do 10 ciklusa) uz profilaksu CMV infekcije Cytotectom</li> <li>• IVIG nakon završetka zadnje PEX dva dana zaredom u dozi 1 g/kg TT (10. i 11. dan)</li> <li>• rituksimab u dozi 375 mg/m<sup>2</sup> (do maksimalno 1000 mg) 25. dan (14 dana nakon zadnje doze IVIG-a)</li> </ul> <p style="padding-left: 40px;">Kontrola PRA oko 2 tjedna nakon postupaka, nastavak terapije prema nalazu</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rituksimab u dozi 375 mg/m<sup>2</sup> (do maksimalno 1000 mg) (40. dan)</li> <li>• IVIG dva dana zaredom u dozi 1 g/kg TT (47. i 48. dan)</li> </ul> <p>Kontrola PRA oko 2 tjedna nakon postupaka. Ovisno o nalazu prijelaz na drugu liniju terapije.</p>
<p><b>2. Linija terapije</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• plazmafereza (8 ciklusa): 1.,2.,4.,5.,8.,9.,11.,12.dan</li> <li>• bortezomib u dozi 1.3 mg/m<sup>2</sup> s.c. uz premedikaciju antihistaminikom, paracetamolom i antiemetikom (nakon PEX): 2., 5., 9., 12. dan</li> </ul>
<p><b>Peritransplantacijska desenzibilizacija:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• po indukciji anestezije započinje se prva imunoadsorpcija (ili plazmafereza) i nastavlja na dnevnoj bazi do ukupno minimalno 5, odnosno maksimalno 7 ciklusa uz profilaksu CMV imunoglobulinom (Cytotect). U slučaju volumnog opterećenja bolesnika provodi se ultrafiltracija</li> <li>• obvezna je primjena rATG (Thymoglobulina) u obliku indukcijske terapije</li> <li>• IVIG daje odmah nakon završetka 5. ciklusa imunoadsorpcije ili plazmafereze dva dana za redom u dozi 1 g/kg TT</li> <li>• takrolimus se uvodi kao kalcineurinski inhibitor već 0. dan ili 1. POD u dozi 0.1-0.15 mg/kg podijeljeno u dvije dnevne doze</li> <li>• mikofenolat-mofetil se uvodi 0. POD u dozi 2 x 1 g</li> <li>• kortikosteroidi uobičajeno</li> </ul>

*Tablica 9. Postupak desenzibilizacije, iz arhive KBC-a Zagreb*

### 7.2.3. Bubrežno zatajivanje

Renalna disfunkcija u pacijenata s transplantiranim srcem pojavljuje se u spektru od akutne bubrežne ozljede, kronične bubrežne bolesti do terminalnog bubrežnog zatajenja (19). Pogoršanje bubrežne funkcije obično nastupa u prvih šest mjeseci po transplantaciji nakon čega funkcija stagnira ili se poboljšava, izuzev pacijenata koji u kasnijem posttransplantacijskom periodu razviju kronično bubrežno zatajenje. Akutno bubrežno zatajivanje nakon transplantacije ili drugih zahvata nastupa kao posljedica volumnog i elektrolitskog disbalansa, ventrikularne disfunkcije, agresivne primjene diuretika, akutne tubularne nekroze, sepse, hipotenzije, uporabe radiografskih kontrasta, nefrotoksičnih lijekova, uslijed ateroembolije ili akutnog tubulointersticijskog nefritisa. Specifično transplantaciji je ipak djelovanje inhibitora kalcineurina koje predstavlja dodatni nefrotoksični čimbenik. Akutno bubrežno oštećenje rezultat je vazokonstrikcije aferentnih i eferentnih bubrežnih arteriola što rezultira smanjenjem brzine glomerularne filtracije. Ciklosporin podiže razinu endotelina koji je potentan vazokonstriktor, stoga se njegova primjena povezuje s znatnim smanjenjem bubrežne funkcije. Najviša nefrotoksičnost ciklosporina bilježi se 2-4 sata nakon maksimalne koncentracije ciklosporina u krvi, nakon čega se smanjuje (20).

Faktori rizika za nastanak akutnog oštećenja bubrega su viši BMI, brzina glomerularne filtracije manja od 60 mL/min na 1.73 m<sup>2</sup>, šećerna bolest, postoperativno zatajenje desnog ventrikula te primjena nefrotoksičnih lijekova (21). Strategije za usporavanje smanjenja bubrežne funkcije i progresije akutnog bubrežnog oštećenja uključuju upotrebu indukcijske terapije koja omogućuje odgodu uvođenja kalcineurinskih inhibitora kroz prvih nekoliko dana nakon transplantacije, ali i različite protokole koji koriste niže ciljne koncentracije inhibitora kalcineurina ili ih u potpunosti isključuju iz terapije, a terapiju baziraju na inhibitorima proliferacijskog signala i mikofenolat mofetilu. U ranom posttransplantacijskom periodu potpuno isključivanje terapije kalcineurinskim inhibitorima povećava rizik od odbacivanja (13).

#### 7.2.4. Infekcije

Infekcije u pacijenata s transplantiranim srcem predstavljaju ozbiljan izazov u postoperativnoj skrbi, uzrok su povećanja morbiditeta, mortaliteta, produžene hospitalizacije te posljedično povećanje troška zdravstvene skrbi (22). Visok rizik od infekcije procjenjuje se razmjernim odnosom epidemiološke izloženosti pojedinca i trenutnog stadija imunosupresije. Profilaksa infekcije uključuje predtransplantacijske, peritransplantacijske i posttransplantacijske intervencije. U tijeku obrade za transplantaciju nužno je poznavati imunizacijsku povijest pacijenta, prijašnje infekcije i izloženost antimikrobnim agentima kako bi se kreirala prikladna strategija profilakse. Kako je već ranije opisano u sklopu predtransplantacijske obrade, provode se standardni serološki testovi na HIV, HBV, HCV, *screening* na latentnu tuberkulozu, uzimaju se brisevi u svrhu detektiranja mogućih kolonizacija mikroba te se tretiraju aktivne ili rekurentne infekcije. Kao i kod svakog drugog operativnog zahvata, pacijenti su skloni bakterijskim i gljivičnim infekcijama zbog čega se slijede postupci perioperativne antimikrobne profilakse. Antibiotika i antimikrobna profilaksa obično je definirana protokolom transplantacijskog centra ovisno o prisutnim agentima. U periodu po transplantaciji pacijenti često podliježu nozokomijalnim infekcijama, a duga hospitalizacija dodatno povećava taj rizik. Izloženost tipičnim bolničkim patogenima, imunosupresija, opće stanje pacijenta, operativne rane, mehanička ventilacija, intravenozni i urinarni kateteri i drenaža pogoduju razvoju nozokomijalnih i oportunističkih infekcija. Najzastupljenija je pneumocistična pneumonija i streptokokna pneumonija, javljaju se i toksoplamoze te virusne infekcije citomegalovirusom, Epstein-Barr virusom, Herpes simplex virusom, influenzom, Varicella-zoster virusom, HBV-om i HIV-om (23). U prvoj godini od transplantacije najčešće se javljaju infekcije postoperativne rane, plućne infekcije, uroinfekcije, infekcije gastrointestinalnog sustava te bakterijemije. Oko 46% infekcija uzrokovano je bakterijama, 40% virusima, 7% gljivicama, a oko 5% protozoima (24). Prema istraživanju Ponsa i suradnika, u prvim tjednima po transplantaciji bakterijske infekcije najčešće su izazvane enterobakterijama, gram-pozitivnim kokcima te infekcije izazvane bakterijom *Pseudomonas aeruginosa*. Najveću opasnost predstavljaju ESBL (eng. *extended spectrum beta-lactamase*) enterobakterije zbog svoje rezistencije na većinu

konvencionalnih antibiotika. Uzrok gljivičnih infekcija najčešće je *Aspergillus* spp. i *Candida* spp. Kandidijaze sluznice i kože tretiraju se nistatinom i klotrimazolom, dok se kod opasnijeg *Aspergillus* spp., uzročnika teških pneumonija, primjenjuju amfotericin B, itrakonazol i vorikonazol (22). Profilaksa pneumocistične pneumonije provodi se od prvog dana transplantacije do isteka 1. godine, primjenjuje se trimetoprim sa sulfmetoksazolom u peroralnoj dozi od 960 mg tri puta tjedno uz Folacin 2x5 mg svaki dan. Infekcije protozoima su najrjeđe infekcije no obično s najvišim stopama smrtnosti. *Toxoplasma gondii* obično se nalazi kao cista u mišićnom tkivu te predstavlja bolest koja se prenosi organom donora na primatelja. Toksoplazmoza može nastupiti bilo kada nakon transplantacije no obično se prezentira unutar dva mjeseca od transplantacije razvojem miokarditisa i kardiomiopatije, što se može pogrešno klinički procijeniti kao slika odbacivanja presatka. Prevencija toksoplazmome nije dovoljno proučena no poznato je da je učestalija reaktivacija kod seronegativnih primatelja koji su primili srce seropozitivnog donora. Toksoplazmoza se tretira trimetoprimom sa sulfametoksazolom ili pirimetaminom. Od virusnih infekcija najučestalija je oportunistička infekcija citomegalovirusom. Patogen se prenosi donorskim alograftom ili transfuzijom krvnih pripravaka seropozitivnog donora, a infekcija se može javiti i uslijed reaktivacije endogenog virusa. Jednom stečena infekcija CMV-om doživotno perzistira u latentnom obliku s rizikom reaktivacije. Najviši rizik od infekcije CMV-om imaju seronegativni primatelji srca seropozitivnog donora, a osobito ukoliko su dobili indukcijsku imunosupresivnu terapiju. Prevencija reaktivacije virusa u primatelja uključuje valganciklovir, odnosno ganciklovir eventualno u ranom poslijetransplantacijskom periodu. Profilaksa traje tipično 3 mjeseca. Kad prestane primjena ove vrste profilakse, mora se uvesti profilaksa za *Herpes simplex* i *Varicelluzoster*, tj. aciklovir do kraja prve godine. Epstein-Barr virus (EBV) uzrok je posttransplantacijskih limfoproliferativnih poremećaja od benignih limfocitoza do malignih limfoma. Kao i kod citomegalovirusa moguć je prijenos sa seropozitivnog donora ili dolazi do reaktivacije endogenog virusa uslijed imunosupresije (23). Prema nekim istraživanjima, infekcija CMV-om rizični je faktor za odbacivanje presatka (25). Prema protokolu KBC-a Zagreb, profilaksa CMV-a provodi se valganciklovirom (Valcyte) u dozi od 900 mg dnevno kroz 100 dana od transplantacije uz redovite kontrole PCR CMV 1. tjedan po transplantaciji, unutar mjesec dana, 3. mjesec i 6.

mjesec, a dalje prema kliničkoj indikaciji i individualnom riziku. Nakon isteka 100 dana terapije valganciklovirom, uvodi se peroralni aciklovir u dnevnoj dozi od 2x400 mg do kraja 1. godine radi profilakse reaktivacije ili infekcije HSV1, HSV2 i VZV, a terapija se produžuje u slučaju sklonosti recidivnim herpes infekcijama ili pojavi *Zostera*.

### 7.2.5. Krvarenje

Transplantacija srca kompleksan je operativni zahvat koji uključuje sternotomiju, a nerijetko i eksplantaciju uređaja za dugotrajnu mehaničku potporu cirkulaciji što doprinosi riziku od postoperativnog krvarenja. U prvih 24 sata po transplantaciji 5-7% pacijenata izgubi do dvije litre krvi, a kod 5% je nužno pristupiti operativnom zahvatu u svrhu zaustavljanja krvarenja. Intraoperativni čimbenici koji doprinose riziku od opsežnijih krvarenja su vrijeme primjene kardiopulmonalnog *bypassa*, transfuzija eritrocita, plazme i trombocita, primjena koncentrata koagulacijskih faktora i drugo. Produženom krvarenju skloni su i pacijenti kod kojih se ranije primjenjivao heparin, koji su već bili podvrgnuti sternotomiji, a također na rizik od krvarenja utječe i BMI pacijenta te postojanje komorbiditeta poput hipertenzije, dijabetesa, bolesti jetre i drugo (26). Klinička slika postoperativnog krvarenja uključuje dreniranje krvi više od 100 ml/h, tahikardiju, hipotenziju, pad vrijednosti hemoglobina i hematokrita, nizak srčani indeks, pad saturacije kisika u krvi ispod 65%, pad PAP-a i CVT-a. Ukoliko pacijent krvari više od 400 ml/h u prvih sat vremena po zahvatu ili više od 200 ml/h u prva 4 sata obično je nužan revizijski operativni zahvat. Opsežna krvarenja pogoduju stvaranju ugrušaka, i moguće je krvarenje u perikard te nastanak tamponade perikarda. Tamponada perikarda vrši kompresiju na srce te se klinički očituje hipotenzijom, smanjenjem satne diureze, tahikardijom, padom saturacije miješane krvi kisikom, padom srčanog indeksa, povećanjem i/ili izjednačavanjem PAP-a i CVT-a (24).

### 7.2.6. Aritmije

Srčane aritmije često se javljaju u pacijenata s transplantiranim srcem, naročito u ranom posttransplantacijskom periodu. U oko 60% pacijenata javljaju se preuranjeni atrijski i ventrikulski kompleksi koji su klinički malog značaja, dok su disfunkcija sinusnog čvora i ventrikularna tahikardija ozbiljnije posttransplantacijske komplikacije. Postoji nekoliko mehanizama nastanka poremećaja u srčanom ritmu. Operacijska trauma sinuatrijskog i atrioventrikularnog čvora uzrokuje kasniju pojavu aritmije, potom ishemija srčanog presatka u fazi prezervacije, položaj šavova, odbacivanje presatka i ubrzan proces ateroskleroze također mogu doprinijeti pojavnosti aritmija. U denerviranom srcu normalni sinusni ritam je uobičajno viši od 80 otkucaja u minuti, može doseći i preko 100 otkucaja u minuti ukoliko je presadak od mlađeg donora. Djelomična reinervacija simpatijskih srčanih živca nakon transplantacije nastupa u oko trećine pacijenata unutar prve godine od transplantacije te se taj proces nastavlja kroz narednih 15 godina. Inervacija *nervusa vagusa* u većine pacijenata nije prisutna unutar 96 mjeseci od transplantacije, a razlog tome pripisuje se transplantacijskoj izvedbenoj tehnici. Perzistentna sinusna tahikardija povezuje se sa smanjenim preživljenjem pacijenata. Disfunkcija sinusnog čvora manifestira se relativnom bradikardijom te se javlja u oko 50% pacijenata u prvih nekoliko tjedana od transplantacije. Uzroci disfunkcije sinusnog čvora potencijalno su ishemija presatka u fazi prezervacije, operacijska trauma čvora, perinodalnog atrijskog tkiva ili sinuatrijske arterije, zatim predtransplantacijska upotreba amiodarona ili rano odbacivanje presatka. U 55% pacijenata bradiaritmije se spontano normaliziraju unutar prva 3 mjeseca, dok se kod težih bradikardija koje perzistiraju u prva 2 tjedna obično odlučuje na implantaciju trajnog dvokomornog elektrostimulatora. Također je moguća pojava bloka desne grane kojoj je potencijalni mehanizam nastanka hipertrofija desne strane srca uslijed povećanog tlaka u plućima ili oštećenje desne grane prilikom biopsije endomiokarda. Moguća je pojava supraventrikularnih aritmija od čega se u 76% pacijenata javlja preuranjeni atrijski kompleks, u 10-24% fibrilacija atrijske te u 12-15% undulacija atrijske. Većina epizoda fibrilacije atrijske javlja se u prvih 30-60 dana od transplantacije, dok se undulacija atrijske obično javlja kao kasnija komplikacija. Supraventrikulske tahikardije uobičajno se tretiraju radiofrekventnom ablacijom.

Preuranjeni ventrikularni otkucaji i *non-sustained* ventrikulska tahikardija javljaju se u gotovo svih pacijenata u ranom posttransplantacijskom periodu, a vremenom se smanjuje njena pojavnost. *Sustained* ventrikulska aritmija nije uobičajena u donorskim srcima, a povezuje se s naglom srčanom smrću (27).

### **7.2.7. Ingvinalna limfokela**

Limfokela je postoperativna komplikacija koja se javlja uslijed ozljede limfnog sustava tijekom zahvata, a manifestira se kao nakupljanje limfe u slobodnim šupljinama. Tijekom transplantacije srca kanuliraju se femoralna vena i arterija u svrhu priključivanja na kardiopulmonalni *bypass*, a nerijetka je komplikacija drenaža limfe u području prepone što se naziva ingvinalnom limfokelom. Osim što je komplikacija neugodna za pacijenta, za posljedicu može imati infekciju istog područja. Inficirane limfokele tretiraju se incizijom i drenažom uz primjenu antibiotika. Često se javljaju i ponavljajuće limfokele koje uzrokuju veća oštećenja okolnog tkiva pa je potrebna i rekonstrukcija prepone korištenjem mišićnog grafta (28).

### **7.3. Sestrinska skrb u ranom poslijetransplantacijskom razdoblju**

Skrb za pacijenta po transplantaciji srca ne razlikuje se uvelike od skrbi za pacijenta iza drugih kardiokirurških operativnih zahvata poput koronarnog premoštenja, zamjene valvula ili drugih operacija koja zahtijevaju sternotomiju te održavanje cirkulacije uz privremeni kardiopulmonalni *bypass*. Rana postoperativna skrb usmjerena je na osiguravanje prohodnosti dišnih puteva, mehaničku ventilaciju, praćenje cirkulacije i drugih vitalnih parametara. Nužno je invazivno praćenje hemodinamskih parametara poput arterijskog tlaka, PAP-a, CVT-a, minutnog volumena i srčanog indeksa, saturacije krvi kisikom te acidobaznog statusa. S obzirom da su medicinske sestre zdravstveni djelatnici koji najviše borave uz pacijenta, imaju značajnu ulogu u pravovremenom prepoznavanju komplikacija transplantacije srca. Svaki hemodinamski ili ritmološki poremećaj se bilježi te se o njemu izvještava



liječnik. Pojačano krvarenje iz operativne rane i znakove infekcije također prvo uočavaju medicinske sestre. Najčešće sestrinske dijagnoze koje se postavljaju kod pacijenta po transplantaciji srca su visok rizik za infekciju, visok rizik za dekubitus, akutna bol, anksioznost i smanjena mogućnost brige o sebi (24).

Visok rizik za infekciju označava stanje u kojem je pacijent pojačano izložen riziku nastanka infekcije uzrokovane patogenim mikroorganizmima koji potječu iz endogenog i/ili egzogenog izvora. Fizikalnim pregledom i procjenom utvrđuju se postojeća oštećenja kože i sluznica, kod transplantiranih pacijenata posebice izgled kirurške rane, sekrecija, crvenilo, edem i bol u području incizije. Faktori za nastanak infekcije kod transplantiranih pacijenata također predstavljaju i urinarni kateteri, endotrahealni tubus, intravenske i arterijske kanile, centralni venski kateteri i drugo. Oslabljen imunološki sustav, primjena imunosupresiva i dugotrajna hospitalizacija također su kritični čimbenici. Prema prikupljenim podacima medicinska sestra postavlja dijagnozu visokog rizika za infekciju te definira moguće ciljeve i intervencije u planu sestrinske njege. U svrhu prevencije infekcije tijekom hospitalizacije, sestrinske intervencije su usmjerene na praćenje tjelesne temperature, crvenila ili pojačane sekrecije rane, promjene vrijednosti laboratorijskih nalaza, praćenje izgleda izlučevina, prikupljanje materijala za mikrobiološku analizu, što uključuje uzimanje briseva rane, iskašljaja, nadzornih briseva, uzoraka za urinokulturu, vrhova endovenoznih katetera i urinarnih katetera. Nužno je održavanje higijene ruku prema propisanom standardu, korištenje zaštitne odjeće i rukavica te poštivanje pravila protektivne izolacije. Potom i održavanje adekvatne higijene pacijenta, previjanja rana u aseptičnim uvjetima, osiguravanje uvjeta za aseptično uvođenje i održavanje drenažnih, vaskularnih i urinarnih katetera, održavanje higijene prostora, podučavanje pacijenta i posjetitelja o važnosti higijene ruku te primjenjivanje antibiotske terapije prema odredbi liječnika (29).

Visok rizik za dekubitus definira se kao prisutnost mnogostrukih vanjskih i unutarnjih čimbenika rizika za oštećenje tkiva. Dugotrajno ležanje i smanjena pokretljivost pacijenta utječu na smanjenu tkivnu cirkulaciju, postojanje drugih kroničnih bolesti, pretilost ili malnutricija, metabolički i endokrini poremećaji, bol, umor i nedostatak motivacije za kretanje kritični su čimbenici za nastanak dekubitusa. Medicinska sestra

prikuplja podatke o ranijim oštećenjima kože, vrijednostima hemoglobina, hematokrita, serumskog albumina i drugim laboratorijskim nalazima, te procjenjuje rizik za nastanak dekubitusa prema takozvanoj *Braden* skali koja obuhvaća procjenu senzorne percepcije, vlažnosti, aktivnosti, pokretljivosti, prehrani te prisutnosti trenja i razvlačenja kože. Sestrinske intervencije usmjerene su na dokumentiranje i praćenje stanja kože i mogućih oštećenja, osiguravanje optimalne hidracije pacijenta, osiguravanje prehrane bogate bjelančevinama i ugljikohidratima, primjenu suplementa, vaganje pacijenta, praćenje vrijednosti serumskog albumina, nadziranje pojave edema, održavanje higijene pacijenta i posteljnog rublja, kreiranje plana za okretanje teško pokretnog ili nepokretnog pacijenta, korištenje antidekubitalnih pomagala, stimuliranje cirkulacije masažom kože i primjenom hidratantnih krema. U prevenciji dekubitusa također se uključuju i fizioterapeuti koji prema stupnju samostalnosti pacijenta provode aktivne i pasivne vježbe cirkulacije, vježbe ekstremiteta te potiču pacijenta na ustajanje. Neizostavna je edukacija pacijenta o važnosti očuvanja cirkulacije i prevenciji oštećenja kože te motivacija na postizanje samostalnosti u promjeni položaja u krevetu, ustajanju i kretanju sa svrhom održavanja integriteta kože (29).

Akutna bol definira se kao neugodan nagli ili usporeni osjetilni i čuvstveni doživljaj koji proizlazi iz stvarnih ili mogućih oštećenja tkiva s predvidljivim završetkom u trajanju kraćem od 6 mjeseci. Medicinska sestra treba prepoznati znakove boli poput povišenja krvnog tlaka, ubrzanje pulsa, tahipneje, zauzimanja prisilnog položaja, grčevitog izraza lica ili se vodi pacijentovom izjavom o postojanju boli. Jačina boli procjenjuje se skalom za bol s rasponom 1-10, prikupljaju se podatci o lokalizaciji, trajanju, širenju i kvaliteti boli te se procjenjuju situacijski čimbenici u kojima se bol javlja ili pojačava. Sestrinske intervencije su usmjerene na uočavanje i pravovremenu procjenu boli, uklanjanje čimbenika koji pojačavaju bol, primjenu nefarmakoloških postupaka ublažavanja boli te istraživanje metoda kontrole boli u suradnji s pacijentom. Promjena položaja, smanjenje pritiska i napetosti bolnog područja, tehnike relaksacije, masaža bolnog područja i druge tehnike mogu smanjiti ili otkloniti bol. Ukoliko pacijent i dalje osjeća bol, nužno je ponovno procijeniti intenzitet boli i izvijestiti liječnika nakon čega se prema odredbi primjenjuje adekvatna analgetska terapija. Važno je pacijenta poticati na verbalizaciju boli, u suradnji s njim planirati dnevne

aktivnosti, propisane analgetike primijeniti primjerice prije kupanja ili vježbi ekstremiteta kada takve situacije izazivaju ili pojačavaju bol, a sve s krajnjim ciljem da pacijent ne osjeća bol ili nakon poduzetih mjera smanjivanja boli verbalizira bol manju od početne (30).

Nakon složene operacije kao što je transplantacija srca pacijenti su određen period ovisni o pomoći medicinske sestre za ostvarivanje osnovnih potreba poput uzimanja hrane i tekućine, obavljanju nužde, higijene i dotjerivanja. Prema procijenjenom stupnju samostalnosti medicinska sestra pacijentu pruža pomoć pri obavljanju tih radnji ili ih u potpunosti obavlja za njega. Sestrinske dijagnoze vezane za samozbrinjavanje, takozvane dijagnoze Smanjene mogućnosti brige za sebe dijele se na SMBS – hranjenje, SMBS – eliminacija, SMBS – higijena, SMBS- dotjerivanje i oblačenje, a često su udružene u takozvani „SMBS sindrom u svezi s poslijeoperacijskim tijekom liječenja“ kada je pacijentu potrebna pomoć u svim aktivnostima koje je ranije mogao obavljati sam (29).

#### **7.4. Rehabilitacija**

Programi kardiološke rehabilitacije namijenjeni su unaprjeđenju i ubrzavanju oporavka pacijenta nakon transplantacije srca te poboljšanju kvalitete njegova života. Komponente kardiološke rehabilitacije su evaluacija, fizikalna terapija i vježbanje, reduciranje rizičnih faktora odnosno sekundarna prevencija, psihosocijalna podrška te edukacija. Sekundarna prevencija usmjerena je na usvajanje pozitivnih životnih promjena i eliminiranje štetnih navika, što uključuje usvajanje novih prehrambenih navika, implementaciju fizičke aktivnosti u svakodnevnicu u skladu s fizičkim mogućnostima, izbacivanje štetnih faktora poput pušenja ili konzumacije alkohola. Edukacija također obuhvaća područje prehrane, važnosti kontrole tjelesne težine, svrhu medikamentne terapije i važnosti njezine primjene, kao i mogućim nuspojavama terapije te utjecaja tjelesne aktivnosti na toleranciju napora (31).

Kardiološka rehabilitacija po transplantaciji srca može se podijeliti u tri faze. Prva faza započinje već u jedinici intenzivnog kardiološkog liječenja. Uključuje vježbe disanja,

aktivne i potpomognute vježbe ekstremiteta i vježbe snage, a postupno i vertikalizaciju pacijenta te hodanje uz pomoć fizioterapeuta ili pomagala. U prvoj fazi iznimno je važna edukacija pacijenta i obitelji o novonastaloj situaciji i trenutnim fizičkim ograničenjima kao i motivacija na aktivno sudjelovanje u procesu rehabilitacije. Duga faza kardiološke rehabilitacije provodi se u specijaliziranoj ustanovi u trajanju od 3 do 5 tjedana u svrhu prevencije invaliditeta, povećanje kapaciteta podnošenja fizičke aktivnosti, rada na postojećim rizičnim čimbenicima, smanjivanju komplikacija, optimiziranju terapije te doprinosi osjećaju samostalnosti i korisnosti pacijenta te njegovom psihosocijalnom stanju. Treća faza kardiološke rehabilitacije nastavlja se na drugu fazu i traje doživotno. Stečena znanja pacijent sada primjenjuje kod kuće. Ciljevi kardiološke rehabilitacije podijeljeni su na fizičke, psihološke i socijalne. Upoznavanje s vlastitim fizičkim ograničenjima i mogućnostima, suočavanje i usvajanje navika u skladu sa somatskim invaliditetom, optimiziranje tolerancije napora te povećanje kapaciteta podnošenja napora fizički su ciljevi koje pacijent postavlja u suradnji s multidisciplinarnim timom. Psihosocijalni ciljevi usmjereni su na nošenje sa strahom od fizičkih opterećenja, prihvaćanje svog stanja, motiviranost na postizanje maksimalne samostalnosti i fizičke snage, uspostavljanje pozitivnog stava prema sebi, svojoj dijagnozi i novom načinu života, povratak na posao, vraćanju uobičajenim aktivnostima te obnavljanju obiteljskih i socijalnih uloga (32).

## **8. DUGOROČNI NADZOR I LIJEČENJE**

Redovni klinički posjeti i rutinska testiranja su osnova dugoročnog praćenja pacijenata i osiguravanja uspješnosti liječenja transplantacijom srca. Praćenje i reguliranje imunosupresivne terapije, laboratorijske kontrole, biopsija endomiokarda, koronarografija, ehokardiografija, ergometrija, 6MWT, holter i uzorkovanje krvi za DSA dio su standardiziranih protokola transplantacijskih centara. Svrha kontinuiranog praćenja je prevencija kasnih komplikacija transplantacije srca, a pored rutinskih pregleda pacijenti se u referentni transplantacijski centar javljaju u slučaju pogoršanja stanja, nastupa akutnih infekcija i pojave drugih bolesti koje mogu utjecati na funkciju presatka.

Ime i prezime bolesnika:

Datum transplantacije:

	Datum posjete	Biopsija - celularno	Biopsija-humoralno	DSA	Koronarografija + agregometrija	ECHO	6MWT	Holter
1. mjesec		*	*	*	*	*	*	*
2. mjesec		*				*	*	*
4. mjesec		*				*	*	*
6. mjesec		*	*	*		*	*	*
9 mjesec		*				*		
1. godina		*	*	*	*	*	*	*
1.g + 4 mj.		*				*		
1.g + 8 mj.		*				*	*	*
2. godina		*	*	*		*	*	*
2.g + 6 mj.		*				*	*	*
3. godina		*	*	*	*	*	*	*
4. godina		*	*	*		*	*	*
5. godina		*	*	*	*	*	*	*
7. godina		*	*	*	*	*	*	*
10. godina		*	*	*	*	*	*	*

*Prilog 4. Protokol praćenja bolesnika nakon transplantacije srca, iz arhive KBC-a Zagreb*

## **8.1. Kasne komplikacije**

Kasne komplikacije transplantacije srca su vaskulopatija srčanog presatka, nespecifično popuštanje presatka, maligne bolesti, osteoporoza, zatajivanje bubrega i hiperlipidemija.

### **8.1.1. Disfunkcija presatka**

Disfunkcija grafta može se javiti u narednim mjesecima i godinama po transplantaciji srca. Javlja se kao posljedica rizičnih faktora kod primatelja koji mogu doprinijeti razvoju odbacivanja, te volumnog i tlačnog opterećenja srca. Disfunkcija koja se razvija nekoliko tjedana do nekoliko godina po transplantaciji najčešće je uzrokovana odbacivanjem presatka, odnosno koronarnom bolesti presatka ili je posljedica miokarditisa. Odbacivanje presatka manifestira se simptomima poput dispneje u naporu ili mirovanju, paroksizmalne noćne dispneje, ortopneje, nadutosti abdomena, malaksalosti, presinkope ili sinkope. Klinički znakovi koji također mogu upućivati na odbacivanje su novonastale atrijske ili ventrikularne aritmije, povišen centralni venski tlak, dok se u asimptomatskih pacijenata odbacivanje uobičajeno otkriva rutinskom biopsijom miokarda. Pravovremenim dijagnosticiranjem i liječenjem disfunkcije presatka njegova se funkcija može oporaviti, no ponavljanje takvih epizoda može rezultirati perzistirajućom difunkcijom presatka i razvojem vaskulopatije (14).

Nespecifično popuštanje, odnosno nespecifična disfunkcija srčanog presatka generalno se definira kao disfunkcija bez histološkog dokaza odbacivanja presatka, bez prisutnosti značajne vaskulopatije ili rekurentne bolesti miokarda. Kod pacijenata s nespecifičnim popuštanjem presatka bez dokazane vaskulopatije alografta na koronarografiji, nerijetko se dokaže obliterativna vaskulopatija na razini arteriola i intramiokardnih krvnih žila na patološkoj analizi presatka tek u slučaju retransplantacije ili nakon smrti pacijenta (14).

### 8.1.2. Vaskulopatija srčanog presatka

Vaskulopatija srčanog presatka (eng. *cardiac allograft vasculopathy* – CAV) je progresivan oblik koronarne bolesti koji je vodeći uzrok smrti bolesnika poslije prve godine nakon transplantacije i angiografski se može uočiti u 40–50% bolesnika 5 godina nakon transplantacije (33). Rano uočavanje vaskulopatije srčanog presatka posebno je izazovno jer su simptomi ishemije miokarda atipični ili odsutni zbog deinervacije presatka. Kako je već spomenuto, za neke pacijente reinervacija alografta uspostavlja se kroz 5 godina od transplantacije, dok kod nekih pacijenata ostaje inkompletna. Uslijed inkompletne reinervacije pacijenti ne osjećaju tipične simptome ishemije poput angioznih bolova, dok drugi simptomi poput dispneje, naglog preznojavanja, gastrointestinalnih tegoba, presinkope ili sinkope izostaju ili su atipični pa ne upozoravaju na razvoj bolesti. Vaskulopatija srčanog alografta može se prezentirati takozvanim nijemim infarktom miokarda. Zbog izostanka upozoravajućih simptoma, CAV se pravovremeno može dijagnosticirati redovitim *screeningom* koji uključuje koronarografiju i UZV srca, ali se u praksi koriste i druge metode poput CT koronarne angiografije i stres ehokardiografije. Nakon bazalne koronarografije koja se provodi u prvih nekoliko mjeseci nakon transplantacije, uobičajeno se ista ponavlja nakon godine dana od transplantacije i zatim svake druge godine ili svake godine ovisno o prisutnim promjenama. Kod pacijenata sa značajnom bubrežnom bolesti zbog izbjegavanja nefrotoksičnog kontrasta kao metode *screeninga* često se koristimo dobutaminskom stres ehokardiografijom. Nakon 5 godina od transplantacije srca niskorizične pacijente, odnosno pacijente s urednim nalazima koronarografije prethodnih godina, često se nadzire neinvazivnim metodama.

Prema ISHLT smjernicama vaskulopatija srčanog alografta može se klasificirati kao CAV0, CAV1, CAV2 ili CAV3. CAV0 označava nalaz koronarografije kada nema detektirane lezije. Blagi stupanj, CAV1 označava angiografski nalaz stenoze debla lijeve koronarne arterije < 50%, stenoze jedne tzv. primarne arterije <70% ili stenozu bilo kojeg ogranka <70%, bez prisutnosti disfunkcije presatka. Umjeren stupanj, CAV2 označava nalaz stenoze lijeve koronarne arterije <50%, ≥ 70% stenoze jedne primarne arterije ili stenozu ≥ 70% dva ogranka, bez prisutnosti disfunkcije grafta. Teški stupanj,

CAV3 označava nalaz stenozе lijeve koronarne arterije  $\geq 50\%$ , dvije ili više primarnih arterija sa stenozom  $\geq 70\%$  ili izolirane stenozе  $\geq 70\%$  ogranaka u sva tri sustava, ili CAV1 ili CAV2 praćen disfunkcijom (34). S obzirom na vrlo limitirane modalitete liječenja vaskulopatije srčanog alografta, ono predstavlja najveću zapreku u dugogodišnjem preživljenju po transplantaciji srca. Retransplantacija, u kliničkoj je praksi, rezervirana za visokoprioritetne pacijente, obično mlađe dobi (35).

### **8.1.3. Osteoporoza**

Rizici za razvoj osteoporoze, a posljedično i koštanih prijeloma, kao kasne komplikacije transplantacije srca mogu se podijeliti na rizične prijetransplantacijske i poslijetransplantacijske faktore. Mnogi pacijenti prije transplantacije imaju smanjenu mineralnu gustoću kostiju. Kronična bubrežna bolest, deficit vitamina D, sekundarni hiperparatiroidizam, hipogondizam, kronična upotreba heparina i diuretika, smanjenja fizička aktivnost, pušenje, malnutricija i malapsorpcija rizični su predtransplantacijski faktori. U posttransplantacijskom periodu, rapidno smanjenje gustoće kostiju javlja se u prvih 3 do 6 mjeseci, a kasnije se usporava što se može pripisati redukciji glukokortikoida i ciklosporina u terapiji. Prediktori koštanih prijeloma su raniji hipertirodizam i dijabetes, raniji prijelomi, upotreba kortikosteroida, antidepresiva, narkotika, sirolimusa i diuretika. Incidencija koštanih prijeloma je 10-36%, dok se u 6 do 24 mjeseci od transplantacije smanjuje, kao i ubrzano smanjenje gustoće kostiju. Imunosupresivi, posebice glukokortikoidi, predisponirajuće djeluju na smanjenje koštane formacije, inhibiraju proliferaciju osteoblasta, potiču osteoklastogenezu, time i resorpciju kostiju, smanjuju izlučivanje androgena i estrogena, a povećavaju lučenje paratiroidnog hormona zbog čega predstavljaju rizik za rapidno smanjenje gustoće kostiju. Također, smatra se kako i inhibitori kalcineurina mogu doprinijeti riziku od osteoporoze pri čemu se takrolimus pokazao potencijalno manje opasnim od ciklosporina. U svrhu prevencije osteoporoze i smanjenja rizika od koštanih prijeloma nužno je provesti predtransplantacijsku dezintometriju te se pacijentima savjetuje prestanak pušenja, unos vitamina D, kalcija 1000 mg/dan i tjelovježba. U liječenju osteoporoze koriste se bisfosfonati, a kada je njihova primjena kontraindicirana koristi



se kalcitrol ili estradiol/progesteronska terapija. Bisfosfonati oslabljuju glukokortikoidima inducirano smanjenje gustoće kostiju, kalcitrol povećava apsorpciju kalcija i fosfata iz hrane, a zamjenska hormonska terapija primjenjuje se kod muškaraca sa smanjenom razinom testosterona ili kod žena u predmenopauzi. Preporučeno je dezintometriju učiniti minimalno jednom prije transplantacije te godinu dana nakon, a u pacijenata s dugotrajnom glukokortikoidnom terapijom i dokazano smanjenom gustoćom kostiju dezintometrija je indicirana svake dvije godine (36).

#### **8.1.4. Maligne bolesti**

Transplantacija solidnih organa povezana je s povećanim rizikom od malignih bolesti. U usporedbi s generalnom populacijom, u transplantiranih pacijenata veća je incidencija malignih bolesti povezanih s virusnim infekcijama, kao što su Kaposijev sarkom, kožna maligna oboljenja, Non-Hodgkin limfom, maligna oboljenja jetre, anusa, vulve i usana. Učestalo je povećan rizik i od pojave malignih tumora bubrega, Hodgkingovog limfoma, melanoma, raka pluća, gušterače, kolona i rektuma. U rizične faktore za razvoj sekundarnog maligniteta kod transplantiranih pacijenata ubraja se izloženost sunčevoj svjetlosti, vrsta i duljina primjene imunosupresiva te popratne virusne infekcije, a vrlo rijetko je malignitet prenesen od donora. Posttransplantacijski limfoproliferativni poremećaj (PTLD) je najučestaliji su u prvoj godini od transplantacije što je period najintenzivnijeg imunosupresivnog tretmana. Epizode odbacivanja presatka dodatno povećavaju rizik od sekundarnog maligniteta zbog pojačane imunosupresije u okviru liječenja. Virus koji mogu potaknuti nastanak malignih bolesti u pacijenata s transplantiranim srcem su Epstein-Barr virus (EBV), humani papilomavirus (HPV), humani herpes virus 8 (HHV-8) i stanični Merkel poliomavirus (MCV). EBV najčešće se povezuje s limfomima, HPV sa skvamoznim tumorima kože, HHV-8 sa Kaposi sarkomom, a MCV s karcinomom Merkelovih stanica. U transplantiranih pacijenata karcinom skvamoznih i bazalnih stanica kože, melanom i Kaposijev sarkom učestaliji su nego u općoj populaciji. Incidencija karcinoma pluća posebno je povišena u pacijenata s transplantiranim srcem ili plućima što se može povezati i s incidencijom navike pušenja koja dovodi do razvoja plućnih i

srčanih oboljenja u toj populaciji. Prevencija i rana detekcija malignih tumora leži u periodičnom *screening*-u i pridržavanju profilaktičkih mjera. Generalne mjere prevencije usmjerene su na detaljan *screening* primatelja i donora u svrhu detekcije mogućeg postojećeg maligniteta, izbjegavanje suviše primjene immunosupresiva, napose visokih doza inhibitora kalcineurina i anitimocitnog globulina, provođenje mjera zaštite od sunčeve svjetlosti, imunizacija virusnim cjepivima te primjena antivirusne profilakse. U transplantiranih pacijenata s dijagnosticiranim malignitetom klinički pristup bazira se na prilagođavanju immunosupresivne terapije u svrhu zaustavljanja progresije maligniteta te uključivanjem mjera za liječenje specifičnog maligniteta (37).

#### **8.1.5. Zatajivanje bubrega**

Faktori rizika za nastanak kronične bolesti bubrega su oslabljena bubrežna funkcija neposredno prije transplantacije i u najranijem posttransplantacijskom periodu, ženski spol, šećerna bolest i hipertenzija. Inhibitori kalcineurina djeluju nefrotoksično, a u slučaju disfunkcije lijevog ventrikula, uključivanjem diuretika, ACE inhibitora i blokatora angiotenzinskih receptora dodatno se potencira njihov nefrotoksični učinak. Kronična nefrotoksičnost uzrokovana inhibitorima kalcineurina histopatološki je karakterizirana intersticijskom fibrozom, atrofijom tubula, ishemijskim kolapsom glomerula i sklerozom. Kronična bubrežna bolest, u svim je stadijima čimbenik rizika za kardiovaskularni morbiditet i mortalitet, odnosno progresivno pogoršanje bubrežne funkcije povećava rizik od kardiovaskularnih komplikacija. U svrhu ranog uočavanja oštećenja bubrežne funkcije transplantiranim se pacijentima redovno procjenjuje brzina glomerularne filtracije, a svaki pacijent s eGFR manjom od 40 mL/min ili proteinurijom zahtijeva liječenje usmjereno na oporavak bubrežne funkcije (20).

### **8.1.6. Hiperlipidemija**

Hiperlipidemija višestruko povećava rizik od razvoja kardiovaskularnih oboljenja poput ateroskleroze, hipertenzije, koronarne bolesti, infarkta miokarda i cerebrovaskularnog infarkta. Rizični faktori za razvoj hiperlipidemije u posttransplantacijskom periodu su pretransplantacijski nalazi povišenih lipida, povijest koronarne bolesti, povišena glukoza u krvi, povećanje tjelesne težine i BMI-a te uporaba glukokortikoida i inhibitora kalcineurina. Glukokortikoidi mogu uzrokovati inzulinsku rezistenciju, povećanu sintezu lipoproteinskih čestica i povećanje tjelesne mase. Također, takrolimus, everolimus i ciklosporin uzrokuju promjene u vrijednostima lipida. U prevenciji hiperkolesterolemije pristupa se empirijskom terapijom statinima (38).

## **9. JEDNOGODIŠNJA SMRTNOST I DUGOGODIŠNJE PREŽIVLJENJE**

Preživljenje pacijenata s transplantiranim srcem posljednjih se desetljeća značajno povećalo kao rezultat bolje selekcije donora i primatelja, unaprjeđenjima u području imunosupresije te prevencijom i liječenjem oportunističkih infekcija (39). Procjenjuje se da prvu godinu od transplantacije preživi 83,1% bolesnika, dvije godine 78,3%, pet godina 65,2%, deset godina 53,0%, a petnaest godina 48,6% bolesnika (3). Najveći rizik za smrtnost unutar prve godine imaju pacijenti koji su prije transplantacije bili ovisni o ECMO potpori i mehaničkoj ventilaciji. Dodatni čimbenici rizika su potpora VAD-om kao premoštenjem do transplantacije, prijašnji kardiokirurški zahvati te hospitalizacija u trenutku transplantacije. Također, pokazalo se kako pacijenti s kongenitalnim srčanim bolestima, restriktivnom, valvularnom i ishemijskom kardiomiopatijom imaju nižu stopu jednogodišnjeg preživljenja u usporedbi s pacijentima koji se podvrgavaju transplantaciji zbog neishemijske kardiomiopatije. Čimbenici koji se povezuju s jednogodišnjom smrtnosti su i reducirana brzina glomerularne filtracije, povišena razina ukupnog bilirubina, povišena plućna vaskularna rezistencija i povišene vrijednosti PRA u vrijeme transplantacije. Donorski

čimbenici povezani s preživljenjem su dob, spol, disfunkcija lijevog ventrikula i nepodudarnost s primateljem u veličini. Starija dob donora povezuje se s nižom stopom preživljenja, a najveći utjecaj je vidljiv već u prvih mjesec dana po transplantaciji. Smanjena EF <50% u kombinaciji s hladnom ishemijom u trajanju od 4 sata ili više također je čimbenik koji doprinosi jednogodišnjoj smrtnosti. Ženski presadak transplantiran u muškog primatelja ima lošiju prognozu nego kada su i donor i primatelj muškog spola. Nepodudarnost u veličini, odnosno visini, težini, BMI-u i površini tijela može dovesti do presađivanja značajno manjeg presatka, što je također čimbenik rizika. Omjer srčane mase između donora i primatelja manji od 0,86 ima nižu stopu jednogodišnjeg preživljenja. U oko 55% pacijenata mehanička cirkulacijska potpora koristi se kao „bridge to transplant“ metoda liječenja. Iako se prethodnih godina LVAD povezivao s lošijom posttransplantacijskom prognozom, pokazalo se da je u pacijenata s LVAD potporom do transplantacije, prognoza bolja nego u onih na inotropnoj potpori do transplantacije, a najlošije je prognoza za pacijente koji su do transplantacije bili na ECMO potpori. Najčešći uroci smrti kod transplantiranih bolesnika su primarna disfunkcija grafta, oportunističke infekcije, akutno odbacivanje presatka, vaskulopatija srčanog presatka te limfomi i druga maligna oboljenja. Akutno odbacivanje, bilo humoralno ili stanično, uzrok je 10% smrtnosti unutar prve tri godine od transplantacije (39). Incidencija vaskulopatije srčanog alografta je 14% u prvoj godini, 25% u drugoj, 43% u petogodišnjem periodu te 75% u desetogodišnjem periodu od transplantacije. Ipak 66% pacijenata nikada ne razvije CAV, 15% razvije prvi stupanj, 7% drugi, a u 12% pacijenata pojavljuje se najteži stupanj, tj. CAV3 sa značajno lošijim preživljenjem (3). Razvoj oportunističkih infekcija vodeći je uzrok smrti u razdoblju od šest mjeseci do godine dana od transplantacije. Maligniteti su najučestaliji nakon petogodišnjeg perioda. Na svjetskoj razini 2-4% pacijenata zahtijeva retransplantaciju, koja je prediktor lošijeg ishoda u odnosu na prvu transplantaciju. Prognoza retransplantiranih pacijenata ovisi o etiologiji disfunkcije prvog presatka i vremenu između dvije transplantacije. Također, prognoza je pogodnija u slučaju retransplantacije zbog CAV-a u odnosu na retransplantaciju zbog primarne disfunkcije grafta, kada je stopa smrtnosti unutar godine dana od retransplantacije vrlo visoka (39).

## 10. KVALITETA ŽIVOTA

Cilj transplantacije je produžavanje životnog vijeka i postizanje optimalne kvalitete života bolesnika. S obzirom na postignuti medicinski napredak, životni vijek je produžen pa kvaliteta života postaje parametar za procjenu uspješnosti i učinkovitosti transplantacije kao pristupa liječenju (40). Kvaliteta života ovisi o komplikacijama transplantacije, stupnju povratka fizičke sposobnosti nakon procesa rehabilitacije, psihološkom stanju pacijenta te socijalnoj podršci. Pacijenti kod kojih liječenje nije produženo uslijed životno ugrožavajućih komplikacija, obično uspješno prolaze kroz sve faze kardiološke rehabilitacije, oporavljaju fizičku snagu i sposobnost te uz dobar sustav podrške uspostavljaju psihosocijalnu stabilnost.

### 10.1. Radna sposobnost

U većine pacijenata, dobrim rehabilitacijskim programom se gotovo u potpunosti vraća fizička funkcionalnost no na poteškoće se nailazi u socijalnoj reintegraciji. Jedan od najboljih načina za postizanje reintegracije pacijenata je povratak na posao. Povratak na radno mjesto ili pronalazak novog posla uvjetovan je starošću pacijenta, razinom funkcionalne sposobnosti, obrazovanjem, pojavom komplikacija i vremenom provedenim na listi čekanja za transplantaciju. Utvrđivanje radne sposobnosti nakon transplantacije srca može se podijeliti u tri stadija: testiranje fiziološkog stanja organizma, evaluacija psihološkog stanja te mjerenje subjektivnog osjećaja sposobnosti za rad. Testiranje fiziološkog stanja uključuje spiroergometriju, ehokardiografiju, holter tlaka i EKG-a te laboratorijske nalaze, posebice razine NT-ProBNP-a. S obzirom na smanjeno podnošenje napora prije transplantacije, nalazi prije transplantacije dobar su orijentir u nadgledanju napretka poslijetransplantacijskog rehabilitacijskog procesa. Evaluacija psihološkog stanja obuhvaća psihološke i kognitivne parametre, kao i procjenu psihijatrijskih komorbiditeta. Pokazalo se kako pacijenti s uznapredovalim srčanim zatajivanjem imaju simptome pogoršanja kognitivnih sposobnosti koji progrediraju s pogoršanjem zatajivanja. Depresija i anksioznost u posttransplantacijskom periodu također značajno utječu na radnu

sposobnost. Nizom upitnika procjenjuje se mentalno zdravlje pojedinca, odnosno ovi upitnici služe kao alati za probir anksioznosti, depresije i pridruženih simptoma tijekom rehabilitacijskog procesa. Instrument za provjeru subjektivne radne sposobnosti je indeks radne sposobnosti (eng. *Workability Index* – WAI). Dizajniran je kao upitnik koji pacijent ispunjava samostalno ili uz pomoć liječnika medicine rada ili psihologa, a sastavljen je od pitanja iz različitih područja koja se tiču radne sposobnosti. Svaki od tri stadija ispitivanja jednako su važna za donošenje konačne odluke o radnoj sposobnosti. Krajnja svrha određivanja radne sposobnosti je povratak pacijenta na radno mjesto što je jedan od najboljih načina reintegracije u zajednicu nakon dugog perioda bolesti. Preduvjet za povratak radne sposobnosti je već spomenuta adekvatna kardiološka rehabilitacija (41).

## 10.2. Trudnoća

Prije začeća potrebno je s pacijenticom obaviti savjetovanje, informirati je o mogućim rizicima za nju i dijete, mogućim alternativama i utvrditi najpogodnije razdoblje za trudnoću. Većina stručnjaka preporuča odgađanje začeća prvih godinu dana po transplantaciji kada je i najveći rizik za odbacivanje presatka. S obzirom da imunosupresivna terapija nema utjecaj na plodnost savjetuje se upotreba kontracepcije u tom periodu. Prije planiranja trudnoće provodi se *screening* pacijentice koji uključuje testove bubrežne funkcije, testove funkcije jetre te procjenu srčane funkcije, kateterizaciju desnog srca i biopsiju endomiokarda kako bi se procijenio rizik pacijentice. Pacijentice kod kojih nije bilo epizoda odbacivanja u posljednjih godinu dana, koje imaju dobru i stabilnu funkciju presatka, nemaju akutnu infekciju koja bi mogla utjecati na plod i održavaju stabilnu koncentraciju imunosupresiva zadovoljavaju kriterije za planiranje trudnoće. Vođenje trudnoće transplantiranih pacijentica zahtijeva skrb multidisciplinarnog tima sačinjenog od stručnjaka iz područja ginekologije, neonatologije, genetike, psihologije, transplantacijske kardiologije, farmakologije, anesteziologije i drugih. Promjene u trudnoći koje su fiziološke i nisu zabrinjavajuće za ostatak populacije, u transplantiranih pacijentica su bitno kompleksnije. Fiziološki porast volumena krvi može utjecati na serumsku

koncentraciju lijekova ključnih u liječenju, fiziološko povećanje broja otkucaja u trudnoći može dodatno pogoršati već postojeću tahikardiju, fiziološko povećanje minutnog volumena može se zamijeniti sa volumnim opterećenjem ili ga prikriti. U trudnoći dolazi do uvećanja desnog ventrikula i pojave trikuspidne regurgitacije što dodatno može pogoršati postojeću regurgitaciju nastalu uslijed ponavljajućih biopsija endomiokarda. Retencija natrija dodatno povećava mogućnost razvoja edema. Smanjena aktivnost T-limfocita nosi rizik od razvoja infekcija. Smanjena tolerancija glukoze može doprinijeti riziku za šećernu bolest, a smanjen gastrointestinalni motilitet može pogoršati gastrointestinalne nuspojave imunosupresiva i steroida. U trudnoći je povećan i rizik od razvoja uroinfekcija, a u transplantiranih je pacijentica rizik još veći zbog upotrebe imunosupresiva. Praćenje trudnice uključuje redovitu kontrolu krvnog tlaka, urinokulture, nadzor preeklampsije, gestacijskog dijabetesa, redovito praćenje koncentracije inhibitora kalcineurina i nadzor funkcije presatka. Potencijalni rizici vezani uz fetus uključuju prijevremeni porod i nižu porođajnu težinu. Pozornost se posvećuje riziku izlaganja radijaciji prilikom biopsija endomiokarda vođenih fluoroskopijom pa se ukoliko je biopsija neophodna prednost daje biopsijama pod kontrolom ultrazvuka. Većina transplantiranih trudnica nastavlja s terapijom glukokortikoidima i kalcineurinskom inhibitorom uz redovito mjerenje koncentracije. Mikofenolat-mofetil (CellCept) može imati teratogen učinak, u prvom trimestru može izazvati gubitak ploda ili kongenitalne malformacije, stoga se prije planiranog začeća ukida ili eventualno zamjenjuje azatioprinom. Indukcija poroda, način poroda, analgezija i anestezija, antibiotska profilaksa, kardiovaskularni monitoring i termin poroda individualiziraju se u skladu s kliničkim parametrima trudnice. Rizici za majku naglo se povećavaju postpartalno, posebno se nadzire minutni volumen koji se prije samog poroda povećava i do 80%. Toksičnost lijekova također je veća nakon poroda s obzirom da se intravaskularni volumen i brzina glomerularne filtracije vraćaju na normalnu. Ne preporuča se dojenje zbog prijenosa imunosupresiva putem majčinog mlijeka (42).

## 11.ZAKLJUČAK

Iako je transplantacija srca terapijski pristup izbora u pacijenata s terminalnim srčanim zatajivanjem, za pacijenta i multidisciplinarni tim predstavlja dugotrajan i kompleksan proces. Pomna evaluacija i prijetransplantacijska obrada preduvjet su za uspješno transplantacijsko liječenje. Stručnom poslijetransplantacijskom skrbi i nadzorom osigurava se pravovremeno uočavanje i uspješno zbrinjavanje komplikacija. Kvalitetna poslijetransplantacijska skrb i rehabilitacija temelj su za pacijentov uspješan oporavak, preživljenje, ali i optimalnu kvalitetu života i reintegraciju u zajednicu.



## **12.ZAHVALE**

Zahvaljujem se mentoru prof. dr. sc. Bošku Skoriću na stručnom savjetovanju, susretljivosti i vremenu uloženom u izradu ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se svojim kolegama i kolegicama, posebice Ani Marinić, na pomoći i podršci tijekom čitavog diplomskog studija.

Neizmjerno sam zahvalna svojim najbližim prijateljima i obitelji na bezuvjetnoj podršci i motivaciji, osobito svojoj majci koja je vjerovala u mene čak i kada sama nisam.

Hvala Vam!

## 13.LITERATURA

1. Samardžić J, Lovrić D, Miličić D. Transplantacija srca – indikacije, kontraindikacije i dugoročno liječenje transplantiranih bolesnika. *Medix*. 2011;92/93:160-164.
2. Eurotransplant International Foundation: Deceased donors reported in All ET, by year, by organ [Internet]. Eurotransplant International Foundation [pristupljeno 02.08.2023.]. Dostupno na: [statistics.eurotransplant.org](https://www.eurotransplant.org/statistics)
3. Ljubas Meček, J. Uloga vremena ishemije presatka, funkcije trombocita i reakcije staničnoga i humoralnoga odbacivanja na razvoj koronarne vaskulopatije u bolesnika nakon presadbe srca [disertacija]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2017.
4. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, i sur. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *EHL*. 2021 Aug 27;42:3599–3726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368
5. Mancini D. Heart transplantation in adults: Indication and contraindications. UpToDate [Internet];2020 [pristupljeno 20.07.2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/>
6. Bui QM, Allen LA, LeMond L, Brambatti M, Adler E. Psychosocial Evaluation of Candidates for Heart Transplant and Ventricular Assist Devices: Beyond the Current Consensus. *AHA Journals*. 2019;12. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006058
7. Mikulić D, Kocman B. Eurotransplant i mjesto Republike Hrvatske u njemu. *Med flum*. 2020;56(4): 498-503.
8. Eurotransplant manual. Chapter 6: ET Thoracic Allocation System (EThAS) [Internet]. Eurotransplant International Foundation [pristupljeno 10.06.2023.]. Dostupno na: <https://www.eurotransplant.org/allocation/eurotransplant-manual/>
9. McDermott A, Hardy J, McCurry M. Emotional impact on patients and families on the heart transplant waiting list. *BJCN*. 2010;5(6):280-284. doi: 10.12968/bjca
10. Eurotransplant manual. Chapter 9: The Donor. [Internet]. Eurotransplant International Foundation [pristupljeno 10.06.2023.]. Dostupno na: <https://www.eurotransplant.org/allocation/eurotransplant-manual/>
11. Mancini D. Heart transplantation in adults: Donor selection and organ allocation. UpToDate [Internet];2020 [pristupljeno 15.06.2023.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/>
12. Nelson J, Alvey N, Bowman L, Schulte J, Segovia Mc, McDermott J i sur. Consensus recommendations for use of maintenance immunosuppression in solid organ transplantation: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy, American Society of Transplantation, and the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Pharmacotherapy Publication*. 2022;42(8):591-686. doi: 10.1002/phar.2716

13. Pham MX. Heart transplantation in adults: Induction and maintenance of immunosuppressive therapy. UpToDate [Internet];2022 [pristupljeno 15.06.2023.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/>
14. Pham MX. Heart transplantation in adults: Graft dysfunction. UpToDate [Internet];2022 [pristupljeno 20.06.2023.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/>
15. Rogina N. Humoralno odbacivanje srčanog presatka [Internet]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet;2017 [pristupljeno 20.06.2023.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:384174>
16. Ludhwani D, Abraham J, Kanmanthareddy A. Heart Transplantation Rejection. StatPearls [Internet]. 2022 Sep 19 [pristupljeno 20.06.2023.] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537057/>
17. Eisen HJ, Heart transplantation in adults: Treatment of acute allograft rejection. UpToDate [Internet];2022 [pristupljeno 20.06.2023.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/>
18. Kfoury AG, Miller DV, Snow GL, McKellar S, Molina KM, Hammond ME i sur. Mixed cellular and antibody-mediated rejection in heart transplantation: In-depth pathologic and clinical observations. JHLT. 2015 Oct 22;35(3):335-341. doi: 10.1016/j.healun
19. Tsai-Jung Wang, Ching-Heng Lin, Hao-Ji Wei, Ming-Ju Wu i sur. Long-Term Outcomes and Risk Factors of Renal Failure Requiring Dialysis after Heart Transplantation: A Nationwide Cohort Study. J Clin Med. 2020 Jul 31;9(8):2455. doi: 10.3390/jcm9082455
20. Bloom RD, Doyle Am. Kidney Disease After Heart and Lung Transplantation. AJT. 2006 Feb 10;6(4):671-679. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01248.x
21. Fortrie G, Manintveld OC, Caliskan K, Bekkers J, Betjes M. Acute Kidney Injury as a Complication of Cardiac Transplantation: Incidence, Risk Factors, and Impact on 1-year Mortality and Renal Function. Transplantation. 2016;100(8):1740-1749. doi: 10.1097/TP.0000000000000956
22. Pons S, Sonnevile R, Bouadma L, Styfalova L, Ruckly S, Neuville M i sur. Infectious complications following heart transplantation in the era of high-priority allocation and extracorporeal membrane oxygenation. Ann Intensive Care. 2019 Jan 25;9(1):17. doi: 10.1186/s13613-019-0490-2
23. Fishman J, Alexander B. Prophylaxis of infections in solid organ transplantation. UpToDate [Internet];2023 [pristupljeno 25.06.2023.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/>
24. Herceg I. Specifičnosti zdravstvene njege u jedinici intenzivnog liječenja kod pacijenata nakon transplantacije srca [Internet]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2020 [pristupljeno 25.06.2023.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:335261>
25. Saldan A, Mengoli C, Sgarabotto D, Fedrigo M, Angelini A, Feltrin G i sur. Human cytomegalovirus and Epstein–Barr virus infections occurring early after transplantation are risk factors for antibody-mediated rejection in heart transplant recipients. Front Immunol. 2023 May 15;14. doi: 10.3389/fimmu.2023.1171197
26. Hollis AI, Lowery AV, Pajoumand M, Pham SM, Slejko J, Tanaka KA i sur. Impact on postoperative bleeding and cost of recombinant activated factor VII in patients

- undergoing heart transplantation. *Ann Card Anaesth.* 2016 Jul-Sep;19(3):418–424. doi: 10.4103/0971-9784.185523
27. Eisen HJ, Kusmirek LS. Heart transplantation in adults: Arrhythmias. UpToDate [Internet];2021 [pristupljeno 01.07.2023.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/>
  28. Salna M, Takayama H, Garan AR, Kurlansky P, Farr MA, Colombo PC i sur. Incidence and risk factors of groin lymphocele formation after venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in cardiogenic shock patients. *J Vasc Surg.* 2018 Feb;67(2):542-548. doi: 10.1016/j.jvs.2017.05.127
  29. Hrvatska komora medicinskih sestara. Sestrinske dijagnoze. Šimunec D. ur. Zagreb: Hrvatska komora medicinskih sestara; 2011.
  30. Hrvatska komora medicinskih sestara. Sestrinske dijagnoze 2. Šimunec D. ur. Zagreb: Hrvatska komora medicinskih sestara; 2013.
  31. Braun LT, Wenger NK, Rosenson RS. Cardiac rehabilitation programs. UpToDate [Internet];2023 [pristupljeno 03.07.2023.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/>
  32. Grgić J. Sestrinska skrb za bolesnike nakon transplantacije srca. [Internet]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet;2018 [pristupljeno 03.07.2023.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:633061>
  33. Barić D. Kirurški aspekti transplantacije srca. *Medix.* 2011;92/93:167-170.
  34. Gustafsson F. Heart transplantation: Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of cardiac allograft vasculopathy. UpToDate [Internet];2022[pristupljeno 04.07.2023.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/>
  35. Skorić B, Čikeš M, Ljubas Maček J, Baričević Ž, Škorak I, Gašparović H i sur. Cardiac allograft vasculopathy: diagnosis, therapy, and prognosis. *Croat Med J.* 2014 Dec; 55(6): 562–576. doi: 10.3325/cmj.2014.55.562
  36. Shane E, Rosen HN. Prevention and treatment of osteoporosis after solid organ or stem cell transplantation. UpToDate [Internet];2023[pristupljeno 04.07.2023.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/>
  37. Brennan DC, Rodeheffer RJ, Ambinder RF. Malignancy after solid organ transplantation. UpToDate [Internet];2022[pristupljeno 05.07.2023.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/>
  38. Eisen JH, Rosenson RS, Johnson S. Heart transplantation: Hyperlipidemia after transplantation. UpToDate [Internet];2022[pristupljeno 05.07.2023.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/>
  39. Pham MX. Heart transplantation in adults: Prognosis. UpToDate [Internet];2022[pristupljeno 10.07.2023.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/>
  40. Kugler C, Gottlieb J, Warnecke G, Schwarz A, Weissenborn K, Barg-Hock H i sur. Health-related quality of life after solid organ transplantation: a prospective,

multiorgan cohort study. *Transplantation*. 2013 Aug 15;96(3):316-23. doi: 10.1097/TP.0b013e31829853eb

41. Grabovac I, Jordakieva G, Štefanac S, Godnić-Cvar J. Utvrđivanje i povratak radne sposobnosti nakon transplantacije srca. *Medicus*. 2016;25(2):243-248.
42. Lockwood CJ. Heart transplantation in adults: Pregnancy after transplantation. UpToDate [Internet];2021[pristupljeno 11.07.2023.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/>

## 14. ŽIVOTOPIS

Rođena sam u Zagrebu 18.06.1994. godine. Osnovnu školu završavam u Dugoj Resi, nakon čega srednjoškolsko obrazovanje nastavljam u Medicinskoj školi Karlovac za usmjerenje medicinska sestra/tehničar do 2013. godine. Po završetku srednjoškolskog obrazovanja, pripravnički staž provodim u Općoj bolnici Karlovac. U periodu 2016.-2019. godine polazim Zdravstveno veleučilište Zagreb kao redovni student te se, nakon stečenog prvostupničkog zvanja, u siječnju 2020. zapošljam u Kliničkom bolničkom centru Zagreb na Zavodu za intenzivno kardiološko liječenje, aritmije i transplantacijsku kardiologiju. U rujnu 2022. godine radni odnos nastavljam na Odjelu za ehokardiografiju, srčanu hemodinamiku i neinvazivnu dijagnostiku. Članica sam Hrvatske udruge kardioloških medicinskih sestara te aktivno i pasivno sudjelujem na nacionalnim i međunarodnim kongresima.