Transplantacija srca

Šušnjar, Tomislav

Master's thesis / Diplomski rad

2014

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:487382

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Tomislav Šušnjar

Transplantacija srca

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2014.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Tomislav Šušnjar

Transplantacija srca

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za kardiologiju, Klinike za unutarnje bolesti, KBC Sestre Milosrdnice, Zagreb pod vodstvom doc.dr.sc. Diane Delić-Brkljačić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013/2014.

SADRŽAJ :

1. SAŽETAK

2. SUMMARY

3. UVOD……1

4. IZBOR PRIMATELJA I DAVATELJA……...2

4.1. INDIKACIJE……..3

4.2. KONTRAINDIKACIJE……4

5. KIRUŠKI ASPEKTI TRANSPLANTACIJE SRCA……6

5.1. SUSTAVI ZA MEHANIČKU POTPORU CIRKULACIJI……..7

5.2. EKSPLANTACIJA I PREZERVACIJA DONORSKOG SRCA……..7

5.3. KIRUŠKI POSTUPAK TRANSPLANTACIJE…….…8

6. REZULTATI I KOMPLIKACIJE TRANSPLANTACIJE SRCA……9

6.1. POSLIJEOPERACIJSKO LIJEČENJE……..9

6.1.1. IMUNOSUPRESIVNA TERAPIJA……...9

6.1.2. REAKCIJE ODBACIVANJA PRESAĐENOG SRCA……12

6.1.3. INFEKCIJE……13

6.2. ČIMBENICI RIZKA POVEZANI SA SMRTNOŠĆU BOLESNIKA U POSLIJEOPERACIJSKOM RAZDOBLJU……14

7. ZAKLJUČAK……...……15

8. ZAHVALE……...16

9. LITERATURA……17

10. ŽIVOTOPIS…….……25

1. SAŽETAK

AUTOR: Tomislav Šušnjar

NASLOV: Transplantacija srca

Transplantacija srca danas je općeprihvaćena i jedina uspješna metoda liječenja rezervirana za bolesnike u završnoj fazi srčanog zatajenja kod kojih su iscrpljene sve ostale mogućnosti liječenja te je očekivano trajanje života kraće od godinu dana unatoč optimalnom medikamentnom liječenju. Cilj transplantacije je, kirurškim postupkom zamjene bolesnog srca sa srcem prikladnog donora, produžiti život bolesniku koji boluje od terminalne bolesti odnosno vratiti ga u normalni, aktivni , svakodnevni život. Da bi u tome uspjeli potreban je prvenstveno dobar odabir bolesnika i donora kao i dobra organizacija cijelog transplantacijskog tima te suradnja svih medicinskih specijalnosti uključenih u program transplantacije. Izbor primatelja i procjena pravog trenutka za transplantaciju najvažniji je čimbenik samog zahvata i duljine preživljenja. Prije uvrštavanja na transplantacijsku listu bolesnici moraju proći široku predtransplantacijsku obradu kako bi se isključilo postojanje neke od kontraindikacija za planirani zahvat. Višedesetljetno usavršavanje kirurške tehnike i imunospresivne terapije dovelo je do izvrsnog dugogodišnjeg preživljenja bolesnika , prema podatcima Međunarodnog udruženja za transplantaciju srca i pluća 1-godišnje preživljenje nakon transplantacije srca je 81%, 5-godišnje 68%, a 10-godišnje 50%.

KLJUČNE RIJEČI: transplantacija srca; transplantacijska kardiologija; kiruški postupci na srcu; terminalno zatajivanje srca

2. SUMMARY

AUTHOR: Tomislav Šušnjar

TITLE: Heart transplantation

Heart transplantation is nowadays a widely accepted and the only successful method of treatment performed on patients with end-stage heart failure when all other possibilities have been exhausted and life expectancy is shorter than a year despite optimal medical treatment. The goal of the transplantation is to prolong life of a patient suffering from a terminal illness, that is, to enable him to live a normal, active everyday life, by surgically replacing a failing heart with a suitable donor heart. In order to succeed, an adequate selection of patients and donors is primarily required, as well as the systematic organisation of the entire transplantation team and cooperation between all medical specialisations involved in the transplantation program. The selection of the recipients and estimating the right timing for the transplantation are the most important factors for the procedure itself as well as for the survival length. Before getting on the transplant waiting list, the patients must undergo different pre-operative tests in order to rule out the existence of some contraindications for the planned procedure. The decades-old improvement of surgical techniques and immunosuppresive therapy has led to excellent long-term survival rates among patients. According to the data of the International Society for Heart and Lung Transplantation, 1-year, 5-year and 10-year survival rates are 81%, 68% and 50%, respectively.

KEY WORDS: heart transplantation, cardiac transplantation; cardiac surgical procedures ; terminal heart failure

3. UVOD

Transplantacija srca kirurški je postupak rezerviran za bolesnike s terminalnim popuštanjem srca kod kojih su iscrpljene sve ostale metode liječenja i u kojih je očekivano trajanje života kraće od godinu dana. Ova metoda prvi puta je uspješno izvedena 3.12.1967. godine u bolnici Groote Schurr u Capetownu u Južnoafričkoj Republici, a izveo ju je dr. Christian Barnard. Iako je pacijent umro nakon 18 dana od obostrane upale pluća zbog jakog imunosupresivnog liječenja, bila je to revolucija u medicinskoj znanosti jer je od 1905. izvršeno samo nekoliko pokušaja na životinjama. Nakon Bernardova zahvata, diljem svijeta izvršeno je stotinjak transplantacija, no bez velikog uspjeha. Zbog velikog broja odbacivanja organa te raznih infekcija sa smrtnim ishodom, početni entuzijazam oko transplantacije srca je pao. No početkom 80-ih godina 20.stoljeća, preživljavanje je značajno poraslo jer su na Sveučilištu Stanford u Kaliforniji razrađeni kriteriji za izbor primaoca i davaoca, a reakcija odbacivanja mogla se staviti pod kontrolu uvođenjem ciklosporina u imunosupresivnu terapiju (Robbins, Barlow et al. 1999) . Time su stvoreni uvjeti da se transplantacija srca prvi put izvede i u Hrvatskoj, a izveo ju je prof.dr.sc. Josip Sokolić u Kliničkom bolničkom centru Zagreb, 30. rujna 1988. godine. Registar međunarodnog društva za transplantaciju srca i pluća (*International Society for Heart and Lung Transplantation*- ISHLT) procijenjuje u svojem izvještaju za 2010.g. da se u svijetu učinilo 3742 transplantacije srca te godine (www.ishlt.org/registries) (Stehlik, Edwards et al. 2011) . Ta brojka je vjerojatno manja od stvarne, jer je prijavljivanje u registar dobrovoljno izvan SAD-a. U SAD-u, gdje je izvještavanje u United Network Of Organ Sharing (UNOS) obvezno posljednja dva desetljeća, broj transplantacija srca izvedenih je bio oko 2300 slučajeva godišnje. Većina

centara (podatke u registar šalju 223 centra iz 18 zemalja) obavljaju između 10 i 19 transplantacija srca godišnje.

U razdoblju od 1998.do 2006.godine u Hrvatskoj je KBC-u Zagreb izvedena 81. transplantacija srca (Coric, Milicic et al. 2006). Koliki je razvoj transplantacije srca u Hrvatskoj najbolje govori podatak da su samo u 2012. godini izvedene 44 transplantacije srca (http://www.zdravlje.hr/programi_i_projekti/transplantacijski_program/statistika). Za uspješnost ovog kompleksnog zahvata, bitna je dobra suradnja svih medicinskih struka uključenih u prijeoperacijsku obradu, sam kirurški zahvat, te poslijeoperacijsku skrb bolesnika imunosupresivnom terapijom.

4. IZBOR PRIMATELJA DAVATELJA

Izbor primatelja i procjena pravog trenutka za transplantaciju srca teška je odluka i najvažniji čimbenik samog zahvata i duljine preživljenja. Valja utvrditi kojim se bolesnicima barem na određeno vrijeme može pomoći optimalnom medikamentnom terapijom, utvrditi bolesnike s apsolutnim kontraindikacijama za zahvat, te naravno one koji će najviše profitirati transplantacijom srca. Potrebno je utvrditi reverzibilne uzroke kardiomiopatije, kao što su ishemijska disfunkcija lijeve klijetke, limfocitni miokarditis, tahiaritmije, abusus alkohola ili neliječena arterijska hipertenzija. Pri izboru kandidata najvećim dijelom se oslanjamo na kliničku procjenu bolesnikova stanja; važna je procjena stope kliničkog pogoršanja unatoč optimalnoj konvencionalnoj terapiji. Iskustva mnogih transplantacijskih centara uključujući i hrvatske pokazuju da se stanje 30-50% bolesnika upućenih na obradu radi eventualne transplantacije može stabilizirati ili čak poboljšati primjenom agresivne ,dobro organizirane medikamentne terapije te strogo kontrolirane primjene općih mjera (kontrola unosa soli,

tekućine i kontrola tjelesne težine) (Vrhovac, Jakšić et al. 2008). Za uspjeh transplantacije ključno je da budu zadovoljeni osnovni kriteriji podudarnosti između primatelja i davatelja srca. Podudaranje donora i primatelja temelji se na podudarnosti krvnih grupa (AB0) , veličini bolesnika, te Cross Match reakciji.

Ukoliko se krvne grupe bolesnika ne podudaraju može doći do fatalne hiperakutne reakcije odbacivanja (Trento, Hardesty et al. 1988). Razlika u veličini primatelja i davatelja srca veća od 30 % tjelesne mase smatra se kontraindikacijom za korištenjem srca određenog donora (John 2004). Manja donorska srca mogu se uspješno iskoristiti za transplantaciju ,osim u slučajevima bolesnika s prijeoperacijskom poznatom povišenom plućnom vaskularnom rezistencijom,kad postoji znatan rizik poslijeoperacijskog zatajenja desne klijetke. Razmatranja relevantna za dodjelu srca određenom pacijentu uključuju vrijeme provedeno na listi čekanja, geografsku udaljenost između donorskog i transplantacijskog centra, hitnost, kao i osjetljivost, te postojanje anti-HLA protutijela kod primatelja koja bi dovela do pozitivne križne reakcije s nekim donorima. Kod primatelja koji su presenzitirani na aloantigene (panel reaktivnih tijela viši od 10 %) ,potrebno je napraviti test ukrižene reaktivnosti limfocita T (engl. cross-match) između donora i primatelja (Betkowski, Graff et al. 2002).

4.1. Indikacije

Indikacije za transplantacijsko liječenje u vidu uzroka teškog zatajivanja srca u prvom redu su ishemijska bolest srca (ishemijska kardiomiopatija) te dilatacijska kardiomiopatija. Ostale dijagnoze koje dovode do refraktornog popuštanja srca jesu miokarditis, hipertenzivna bolest srca, neliječena valvularna bolest s posljedičnim teškim remodeliranjem i disfunkcijom miokarda, toksična kardiomiopatija te neke nasljedne, odnosno prirođene bolesti srca. Najvažniji kriterij pri postavljanju indikacije za transplantaciju je funkcijska sposobnost

bolesnika. Prema poznatoj tzv. NYHA-klasifikaciji(prema New York Heart Academy) riječ je o bolesnicima u funkcijskom stupnju III ili IV (Griepp and Ergin 1984). Rijetke indikacije za transplantacije srca su tzv. dekubitalna angina pektoris (IV. stadij prema stupnjevanju Kanadskog kardiovaskularnog društva) srčani tumori te maligne srčane aritmije bez adekvatnog odgovora na konvencionalnu terapiju (Heart Failure Society 2006). Da bi što bolje postavili indikaciju za transplantaciju srca, moramo objektivizirati funkcijski kapacitet kod takvih bolesnika, a to provodimo najčešće spirometrijom te testom šestminutnog hodanja (Six Minute Walk Test-6MWT). Transplantacija srca je indicirana u bolesnika s maksimalnom potrošnjom kisika (VO_2) na testu opterećenjem ispod 10 ml/kg/min,dok se za bolesnike s maksimalnom potrošnjom između 10-14 mL/kg/min takav oblik liječenja treba razmotriti u kontekstu ostalih bitnih pokazatelja općeg stanja i stanja srca (Hunt, Abraham et al. 2009). Uz već spomenute prognostičke faktore u kroničnom srčanom popuštanju važni su nam i težina sistoličke disfunkcije lijeve klijetke, smetnje interventrikulskog i intraventrikulskog provođenja u elektrokardiogramu, razina serumskog natrija te učestale rehospitalizacije zbog pogoršanja srčanog zatajivanja (Levy, Mozaffarian et al. 2006).

4.2. Kontraindikacije

Prije uvrštavanja na transplantacijsku listu, bolesnici moraju proći široku predtransplantacijsku obradu kako bi se isključilo postojanje neke od kontraindikacija za planirani zahvat. Pored standardne i laboratorijske obrade, kompletne internističke i kardiološke obrade, mora se učiniti i test opterećenja radi mjerenja maksimalne potrošnje kisika u naporu ukoliko ga bolesnik može izvesti, zatim mjerenje plućne vaskularne rezistencije i transpulmonalnog gradijenta, razinu humanih leukocitnih protutijela (antiHLA) i njihovu reaktivnost u presjeku populacije(panel reactive antibodies-PRA). Reaktivnost tj.

PRA se izražava u postotku od 0-99 i označava postotak opće populacije s kojom bolesnikova antiHLA- protutijela reagiraju. Da bi bolesnik bio uvršten na listu za transplantaciju PRA mora biti ispod 10%. Visok postotak PRA povezan je s povećanim rizikom od odbacivanja , odnosno nepodudarnosti s donorom, te se mora ublažiti lijekovima (plazmafereza, rituksimab, intravenski imunoglobulini) (PENN 1987). Pored navedenih pretraga potrebno je napraviti serološku analizu na Cytomegalovirus (CMV), Varicella Zoster virus, Epstein-Barr virus, Echoviridae, Herpes simplex virus tip 1 i 2, HIV, Toxoplasma gondii, Coxackie, viruse hepatitisa, zatim spirometriju, denzitometriju, Quantiferon TB Gold test, PAPA-test u žena, mamografiju u žena starijih od 40 godina, te preglede specijalista drugih grana medicine . I na kraju provodi se, prije same transplantacije između davatelja i primatelja tzv. Cross Match tkivna analiza.

Kontraindikacije za transplantaciju mogu biti apsolutne ili relativne. Apsolutne kontraindikacije su :aktivna maligna bolest, aktivna sistemska infekcija,HIV/AIDS s CD4 manje od 200 stanica mm^3, fiksno povišena plućna vaskularna rezistencija iznad 6 woodove jedinice ili fiksno povišeni gradijent iznad 15 mm/Hg,ovisnost o alkoholu ,drogama , pušenju, psihička nestabilnost te nemogućnost pridržavanja posebnih pravila i režima života nakon transplantacije (Copeland, Emery et al. 1987).

Ne reverzibilna povišena plućna vaskularna rezistencija iznad 6 Wood-ovih jedinica je najčešća hemodinamska kontraindikacija za transplantaciju srca. Bolesnici s povišenom plućnom vaskularnom rezistencijom ili transpulmonalnim gradijentom iznad 15 mm/Hg imaju povećan rizik zatajivanja desnog ventrikla u neposrednom postoperacijskom periodu (Kirklin, Naftel et al. 1988) (Costard-Jackle and Fowler 1992). Plućna vaskularna rezistencija, ukoliko je povišena, u većine bolesnika je posljedica neuro-humoralne vazokonstrikcije, a ne strukturnih promijena (kalcifikacija, hiperplazije medije ili intime). Da bi provjerili reverzibilnost tih promjena koriste se dobutamin, intravenski nitrati, milrinon, prostaglandini

ili udahnuti dušični oksid (Costard-Jackle and Fowler 1992, Murali, Uretsky et al. 1992, Loh, Stamler et al. 1994, Givertz, Hare et al. 1996, Ichinose, Roberts et al. 2004).

Malignost kao apsolutna kontraindikacija transplantacije srca uključuje aktivnu malignost bilo kakve vrste koja može biti pogoršana imunosupresivnom terapijom kojom sprječavamo odbacivanje presađenog organa. Čak i bez prethodno postojeće bolesti, učestalost malignosti (npr. rak kože, gljivične bolesti, i neki solidni tumori kao što su štitnjače ili raka grlića maternice) su povećana nakon transplantacije (Kellerman, Neugut et al. 2009).

Relativne kontraindikacije za transplantaciju srca su: dob iznad 65 godina, uznapredovala kronična opstruktivna ili restriktivna bolest, nedavna plućna embolija, šećerna bolest s teškim, uznapredovalim komplikacijama, ciroza jetre s oštećenim sintetskim funkcijama jetre, asimptomatska stenoza unutarnje karotidne arterije > 75% ili manjeg stupnja stenoze ali simptomatska,bubrežna insuficijencija s klirensom kreatinina ispod 40 ml/min(Steinman, Becker et al. 2001, Morgan, John et al. 2003, Mehra, Kobashigawa et al. 2006).

Uzimanje godina u obzir kao kriterija za transplantaciju srca treba uzeti s rezervom jer je puno bitnija procjena liječnika i biološka dob pacijenta nego kronološka. Studije pokazuju da pažljivo odabrani bolesnici stariji od 60(prosjek 67 godina) godina imaju stopu preživljenja sličnu dosta mlađim bolesnicima (prosjek 48 godina) , te da među njima nema značajne razlike u incidenciji infekcija i odbacivanju organa(Morgan, John et al. 2003). Bubrežna insuficijencija s klirensom kreatinina ispod 40 ml/min uzima se kao relativna kontraindikacija jer dugoročna ciklosporinska terapija može biti nefrotoksična i oštetiti bubrege.

5. KIRURŠKI ASPEKTI TRANSPLANTACIJE SRCA

Za što uspješnije izvođenje samog postupka transplantacije, nužna je dobra koordinacija između transplantacijskog i eksplantacijskog tima s ciljem skraćivanja trajanja ishemije.

Među čimbenike koje na to utječu spadaju vrijeme potrebno za preparaciju i eksplantaciju drugih organa ako se radi o multiorganskoj eksplantaciji, trajanje transporta organa, mogući problemi s anesteziološkom pripremom primatelja, moguće kirurške teškoće u bolesnika s prethodnim kardiokirurškim operacijama, osobito u bolesnika sa sustavima za mehaničku potporu cirkulaciji.

5.1. Sustavi za mehaničku potporu cirkulaciji

Bolesnici odabrani za transplantaciju zahtijevaju pomno praćenje, medikamentno liječenje te po potrebi primjenu mehaničke potpore, tzv „bridging“ do transplantacije. Hemodinamski kriteriji za ugradnju uređaja za mehaničku potporu lijevog ili oba ventrikula (eng.ventricular assist device-VAD) su kardijalni indeks <2,0 L/min/m, sistolički tlak <80 mmHg usprkos potpori inotropima, plućni kapilarni tlak >20 mmHg uz primjenu adekvatne medikamentne terapije i intraaortne balonske crpke (Vrhovac, Jakšić et al. 2008). VAD se može koristiti kao „bridging“ do transplantacije ili do odluke o transplantaciji ili čak kao permanetni oblik liječenja. Za navedene indikacije većini pacijenata se ugrađuje LVAS (eng.left ventricular assist device), dok manje od 15% bolesnika primi BiVAD (eng. Biventricular assist device) ili TAH (eng. Total artificial heart) (Cleveland, Naftel et al. 2011).

5.2. Eksplantacija i prezervacija donorskog srca

Za uspjeh transplantacije srca vrlo je bitna dobra prezervacija donorskog srca. Ispravnom prezervacijom i maksimalnim skraćivanjem trajanje ishemije smanjuje se rizik poslijeoperacijske disfunkcije miokarda. U roku od 4 sata potrebno je eksplantirati srce, transplantirati ga do transplantacijskog centra, te presaditi u primatelja. Za prezervaciju srca

tokom eksplantacije koristi se jedna doza neke od kardioplegijskih otopina, a potom se pohranjuje na temperaturi između 4 i 10 Celzijevih stupnjeva. Trenutno se radi na metodama osiguravanja duljeg vremena ishemije, što bi omogućilo transport srca iz udaljenijih centara, te samim time i bolju razmjenu organa između regija. Neke od novijih mogućnosti su korištenje kardioplegijskih otopina s raznim farmakološkim dodacima (Segel, Follette et al. 1993), te primjena specijaliziranih uređaja za prijevoz kucajućeg srca (Oshima, Morishita et al. 1999). Sama eksplantacija se najčešće obavlja u sklopu multiorganske eksplantacije i zahtjeva blisku suradnju eksplantacijskih timova. Nakon otvaranja prsnog koša i i perikardiektomije, vizualne i palpatorne eksploracije srca te primjene heparina, postavi se klema na uzlaznu aortu te se proksimalno od kleme iglom primjenjuje hladna kardioplegijska otopina. Dodaje se i hladna fiziološka otopina i led u perikardnu šupljinu. Da bi se odteretilo srce transecira se gornja desna plućna vena ili vršak aurikule, te donja šuplja vena. Kad se postigne srčani arest i prestane se s primjenom kardioplegijskih sredstava, presijeca se gornja šuplja vena, preostale plućne vene, ascedentna aorta i plućna arterija desno od bifurkacije. Potom se osigura siguran transport do transplantacijskog centra.

5.3. Kirurški postupak transplantacije

Postoje dvije vrste transplantacije srca, ortotpična i heterotopična. U ortotopičnoj transplantaciji implantira se donorsko srce na uobičajeno mjesto unutar osrčja tijela primatelja. Dok se kod heterotopične transplantacije srce implantira izvan uobičajenog mjesta za srce, najčešće u desnom pleuralnom prostoru (Šoša, Sutlić et al. 2007). Ortotopična transplantacija izvodi se u preko 95% slučajeva. Obavlja se kroz medijanu sternotomiju, uz primjenu stroja za izvantjelesni krvotok i sastoji se od kardiektomije bolesnog srca i implantacije donorskog. Najčešće se koristi bikavalna tehnika transplantacije (Sievers, Weyand et al. 1991) kod koje se desni atrij primatelja uklanja i izvode se anastomoze lijevih atrija, zasebne anastomoze gornje i donje šuplje vene, te anastomoze plućne arterije i aorte.

Heterotopična transplantacija se rijetko izvodi, u slučaju kada primatelj ima visoku plućnu vaskularnu rezistenciju ili je tjelesna težina davatelja 30% manja od primateljeve, kada postoji rizik od insuficijencije desnog ventrikula (Vrhovac, Jakšić et al. 2008)

6. REZULTATI I KOMPLIKACIJE TRANSPLANTACIJE SRCA

Transplantacija srca danas omogućava izvrsno dugoročno preživljenje bolesnika. Prema podacima Međunarodnog udruženja za transplantaciju srca i pluća (eng. *International Society for Heart and Lung Transplantation*- ISHLT) 1-godišnje preživljenje nakon transplantacije srca iznosi 81%, 5-godišnje 68%, a 10-godišnje 50% (Christie, Edwards et al. 2010). Kvaliteta života preživjelih bolesnika je vrlo dobra.

6.1. Poslijeoperacijsko liječenje

Završetkom kirurškog liječenja bolesnik se vraća pod nadzor kardiologa. Kardiolog je dužan provesti terapiju imunosupresivima, te prevenirati i liječiti infekcije.

6.1.1. Imunosupresivna terapija

Imunosupresivi su lijekovi koji sprječavaju odbacivanje transplantata i njihova upotreba primarno utječe na uspjeh transplantacije. Oni djeluju na imunološki sustav u cjelini što dovodi i do raznih posttransplantacijskih komplikacija. Cilj imunosupresivne terapije u bolesnika kod kojih je obavljena transplantacija srca je modulacija imunosnog odgovora primatelja kako bi se spriječilo odbacivanje organa, uz očuvanje imunosne obrane od infekcija i zloćudnih bolesti i smanjenja toksičnosti imunosupresivnih lijekova. Brzi napredak i uspjeh u liječenju razvio se pojavom imunosupresivnih lijekova,a posebice ciklosporina koji se

koristi od 80-ih godina dvadesetog stoljeća(Robbins, Barlow et al. 1999).Promjene na polju imunosupresivne terapije omogućile su bolje ishode transplantacija i produljeno dugoročno preživljenje nakon transplantacije(John, Rajasinghe et al.). Protokoli primjene lijekova ovise o centru u kojem je obavljena transplantacija i o njihovim smjernicama, ali svi slijede općeprihvaćenu strategiju trojne terapije.

Tri opća načela određuju uvođenje i održavanje imunosupresivnog terapijskog režima. Prvo načelo je da imunološka reaktivnost i sklonost prema odbacivanju presatka su najviši u prvih tri do šest mjeseci nakon implantacije i da se smanjuju s vremenom. Stoga, većina režima radi tako da je najveći intenzitet imunosupresije odmah nakon operacije,i smanjuje se tokom prve godine, da bi se nakon tog perioda imunosupresija održavala na najnižim razinama koje imaju najnižu toksičnost a ipak su dovoljne za sprečavanjem odbacivanje organa.Drugo načelo je da upotreba niske doze nekoliko lijekova s nepreklapajućom toksičnosti ima prednost pred višim dozama manje lijekova kad god je to moguće. Treće načelo je da se mora izbjeći prekomjerna imunosupresija, jer to dovodi do niza neželjenih učinaka, uključujući osjetljivost na infekcije i maligne bolesti.

Bolesnici dobivaju trostruku imunosupresivnu terapiju, u vidu ciklosporina, mikofenolat mofetila, te glukokortikoida, čiju dozu treba pažljivo pratiti i titrirati. U ranom poslijetransplantacijskom razdoblju većina centara kratkotrajno primjenjuje i indukcijsku citolitičku terpiju: antitimocitni (ATG) ili antilimfocitni (ATL) globulin i ponekad monoklonska OKT3 antitijela (imunoglobulin IgG2 usmjeren protiv CD3 antigena na limfocitima T), te antagoniste receptora IL-2 (monoklonska antitijela, daclizumab ili basiliximab).

Cjelokupna strategija korištenja indukcijske terapije i optimalnog režima kojim bi se postiglo stanje rane imunosupresije i dalje je sporna. Približno 50 % transplantacijskih programa trenutno ima strategiju povećane imunosupresije ili indukcijeske terapije tijekom ranog

postoperacijskog perioda(Stehlik, Edwards et al. 2011). Cilj indukcijske terapije je pružiti intenzivnu imunosupresiju, kada je rizik od odbacivanja transplantata najviši. Glavne prednosti indukcijske terapije su što omogućava odgađanje uvođenja nefrotoksičnih imunosupresivnih lijekova u pacijenata s kompromitiranom bubrežom funkcijom prije ili nakon operacije te daje određenu fleksibilnost s obzirom na ranu adaptaciju na glukokortikoide (Cantarovich, Giannetti et al. 2004, Rosenberg, Vriesendorp et al. 2005, Yamani, Taylor et al. 2008). Međutim, cjelokupni program indukcije je neizvjestan i podaci koji uspoređuju indukcijske protokole su ograničeni. Iako smanjuje mogućnost ranog odbacivanja ,indukcijska terapija bi mogla biti odbačena zbog povećanog kasnog odbacivanja presađenog organa nakon završetka indukcijske terapije , te potencijala za povećanje stope infekcije i maligne bolesti povezanih s takvom terapijom(Swinnen, Costanzo-Nordin et al. 1990, Prieto, Lake et al. 1991, Johnson, Mullen et al. 1994, Adamson, Obispo et al. 1998, Beniaminovitz, Itescu et al. 2000, Rinaldi, Pellegrini et al. 2001, Opelz and Dohler 2004). Međutim, bolesnici s povećanim rizikom od fatalnog odbacivanja, uključujući i mlađe bolesnike, afroameričkih bolesnike, bolesnika s visokim brojem HLA nepodudarnosti, pacijenti s VAD-om koji imaju visoke razine protutijela, mogu izvući korist od indukcijske terapije (Higgins, Kirklin et al. 2005).

Većina protokola održavanja imunosupresije koriste režim koji uključuje tri lijeka koji se sastoji od kalcineurin inhibitora (ciklosporin ili takrolimus), antimetabolita (mikofenolat mofetil ili rjeđe azatioprin), i pažljivo titrirane doze glukokortikoida tijekom prve godine nakon transplantacije. Međunarodni trendovi održavanja imunosupresivne terapije nakon godinu dana nakon transplantacije pokazuju stalni porast korištenja Takrolimusa od 2000 (Stehlik, Edwards et al. 2010). Takrolimus je trenutno najkorišteniji inhibitor kalcijneurina (69 posto pacijenata) u transplantaciji srca. Mikofenolat mofetil (MMF) prevladava među antimetabolitima (84 posto bolesnika). Konačno, 89 posto pacijenata je ostao na nekim

dozama glukokortikoida nakon godinu dana nakon transplantacije. S obzirom na kombinacije lijekova, korištenje takrolimusa i MMF sa ili bez steroida je najčešće (46 posto bolesnike), nakon čega slijedi kombinacija ciklosporina i MMF sa ili bez steroida (39 posto bolesnika) (http://www.ishlt.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry.).

6.1.2. Reakcije odbacivanja presađenog srca

Odbacivanje transplantata može biti posredovan stanicama ili humoralno, što je puno rjeđe, ali i fatalnije. Stanični tip odbacivanja je karakteriziran je perivaskularnim infiltratima limfocita te nekrozom i lizom miocita. U liječenju se upotrebljavaju povećane doze kortikosteroida, prema tzv.pulsnoj shemi, te se daju i ATG/ATL ili OKT3 antitijela. Ako ne dođe do poboljšanja, odnosno do povlačenja reakcije odbacivanja, uz tešku disfunkciju klijetki, ponovna transplantacija postaje jedina mogućnost. Jednogodišnje preživljenje u tom slučaju je svega 33% (Vrhovac, Jakšić et al. 2008). Drugi tip reakcije odbacivanja je hiperakutno odbacivanje uzrokovano specifičnim antitijelima protiv klase I ili II HLA antigena davatelja smještenih na vaskularnom endotelu ili protiv sustava ABO krvnih grupa. Rizični čimbenici za takav tip reakcije su prethodne transfuzije krvi, više trudnoća ili prethodni kardiokirurški zahvati. Reakcija se očituje globalnim srčanim popuštanjem unutar nekoliko minuta do sati nakon transplantacije, a obilježena je jakim edemom miokarda zbog intersticijskog difuznog krvarenja uz stvaranje intravaskularnih fibrinskih tromba. Terapija izbora je hitna retransplantacija. Budući da su klinički znakovi odbacivanja transplantata nejasni ili ih nema dok reakcija odbacivanja ne uznapreduje, izvode se redovne biopsije miokarda. U prvom postransplantacijskom mjesecu, biopsije se izvode jednom tjedno, potom jednom svaka dva tjedna do 10. posttransplantacijskog tjedna, te do kraja 6.mjeseca se izvode

jednom u 30 dana. Ako su patohistološki nalazi uredni, program biopsija je nakon 6.mjeseca rjeđi (www.uptodate.com).

6.1.3. Infekcije

Infekcije su često uzrokovane oportunističkim uzročnicima i posljedica su supresije staničnog i humoralnog imuniteta. Oko 46% infekcija uzrokovano je bakterijama, 40% virusima, oko 7% gljivama, te oko 5% protozoima. U prvoj godini nakon transplantacije najčešće su infekcije pluća, krvi, mokraćnih puteva, gastrointestinalnog sustava te poslijeoperacijske rane. Za svaku infekciju potrebno je utvrditi uzročnika i njegovu osjetljivost na antibiotike, te ju potom agresivno liječiti (Vrhovac, Jakšić et al. 2008). Najopasnija je infekcija citomegalovirusom (CMV) (Rubin 2000). Ona može biti posljedica prijenosa od donora, reaktivacija latentne infekcije primatelja ili reinfekcija CMV-om seropozitivnog primatelja drugim sojem virusa. CMV infekcija može dovesti do i do akutne reakcije odbacivanja, ubrzanja razvoja vaskulopatije srčanog alografta, te do razvoja leukopenije s posljedičnom superinfekcijom drugim uzročnicima. U profilaksi primjenjuju se aciklovir, ganciklovir ili valganciklovir , a u terapiji simptomatske CMV infekcije ganciklovir ili valganciklovir intravenski. *Escherichia coli i Pseudomonas aeruginosa* spadaju u najčešče bakterijske uzročnike, s tim da *E.coli* uzrokuje infekcije mokraćnog sustava, a *P.aeruginosa* pneumonije (Montoya, Giraldo et al. 2001). Od gljivičnih infekcija najčešće su infekcije *Candidom albicans* i *Aspergillusom*. Za mukokutanu kandidijazu lijek izbora je nistatin ili klotrimazol. *Aspergillus* je puno opasniji, jer može izazvati tešku pneumoniju u 5-10% bolesnika tijekom prva tri mjeseca nakon transplantacije, s visokom smrtnošću (Montoya, Chaparro et al. 2003). Liječi se amfotericinom B i itrakonazolom. Zbog imunosupresije, bolesnici su podložnim

raznim infekcijama, stoga tijekom prve godine moraju primati višestruku profilaktičku antimikrobnu terapiju (Fishman and Rubin 1998).

6.2. Čimbenici rizika povezani sa smrtnošću bolesnika u poslijeoperacijskom razdoblju

Čimbenici rizika koji su povezani s višim mortalitetom u ranom poslijetransplantacijskom razdoblju su dob i tjelesna masa primatelja, prijašnja trudnoća primateljice, prijašnja sternotomija, implantiran mehanički uređaj prije transplantacije-VAD, povećana plućna vaskularna rezistencija, povećan dijastolički tlak u plućnoj arteriji, povećani bilirubin i kreatinin, te suboptimalni presadak, tj.hipertrofija lijevog ventrikula donorskog srca (Marelli, Laks et al. 2000, Christie, Edwards et al. 2009).

Uzroci smrtnosti su različiti u ranom poslijetransplantacijskom razdoblju (unutar 30 dana od transplantacije) gdje je glavni uzrok smrtnosti popuštanje donorskog srca (40%), multiorgansko zatajivanje (14%) i razne infekcije (13%) (Christie, Edwards et al. 2009), i u kasnijem razdoblju od 31.dana do prve godine nakon transplantacije gdje su glavni uzrok smrtnosti infekcije (33%), popuštanje funkcije presadka (18%) i akutno odbacivanje (12%). Nakon prve godine od transplantacije glavni uzrok smrtnosti su kasno srčano popuštanje zbog vaskulopatije (30%), malignomi-najčešće limfoproliferativne bolesti (22%) i infekcije (10%) (Penn 1987, Christie, Edwards et al. 2009). Difuzna miointimalna hiperplazija malih i srednjih krvnih žila uzrokuje razvoj vaskulopatije transplantata, potaknuta najvjerovatnije utjecajem cirkulirajućih limfocita na povećanu proizvodnju faktora rasta u presadku. Može se javiti nakon 3.mjeseca, ali i nakon nekoliko godina. Budući da je donorovo srce u tijelu primatelja denervirano, bolesnik ne može osjećati simptome koronarne bolesti, te se zbog toga

moraju raditi rutinske koronarografije kako bi se isključila mogućnost koronaropatije transplantata. Ako se koronaropatija razvije u metode liječenja spadaju perkutana koronarna intervencija (Holman, Kormos et al. 2009, Ramakrishna, Jaroszewski et al. 2009), ponekad aortokoronarna premosnica, a u teškim slučajevima jedino retransplantacija. Trenutno se radi na razvoju novih imunosupresijiskih lijekova s inhibicijom proliferacije miocita (Valantine 2004). Kasni mortalitet je povezan s retransplantacijom, dijabetesom, patohistološki potvrđenim visokim stupnjem odbacivanja prije prvog otpusta iz bolnice, liječenom infekcijom prije prvog otpusta nakon transplantacije, odbacivanjem u prvoj godini nakon transplantacije, preoperativnom koronarnom bolesti primatelja, dobi donora i primatelja, ranim postoperativnim bubrežnim zatajenjem, te tjelesnom masom primatelja (Christie, Edwards et al. 2009). Nakon transplantacije veća je mogućnost da bolesnici dobiju arterijsku hipertenziju, hiperlipidemiju, dijabetes i zatajenje bubrega. No unatoč svim opasnostima za bolesnike nakon transplantacije, podaci iz registra ISHLT-a su ohrabrujući, navode da 90% bolesnika nema ograničenja u aktivnosti od prve do pete godine nakon transplantacije (Christie, Edwards et al. 2009).

7. ZAKLJUČAK

Transplantacija srca danas je općeprihvaćena metoda i zlatni standard u liječenju bolesnika s terminalnom fazom srčanog zatajenja. Kandidati za transplantaciju moraju biti pažljivo odabrani i redovito evaluirani od strane transplantacijskog tima. Višedesetljetno iskustvo dovelo je do razvoja kirurške tehnike, imunosupresivne terapije te vrhunske organizacije transplantacijskog tima što je rezultiralo izvanrednim dugoročnim rezultatima. Za postizanje takvih rezultata ključna je dobra suradnja i informiranost bolesnika o njegovoj bolesti , preoperativnim i postoperativnim rizicima, posebnom režimu života i praćenju nakon transplantacije kako bi uz potporu obitelji i okoline živio što dulji,normalniji i kvalitetniji život.

8. ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Diani Delić Brkljačić na strpljenju, pomoći i vodstvu pri izradi ovog diplomskog rada. Posebnu zahvalnost iskazujem svojim roditeljima te cijeloj svojoj obitelji i djevojci koji su me uvijek podržavali i upućivali na pravi put.

9. LITERATURA

1. Adamson, R., E. Obispo, S. Dychter, W. Dembitsky, R. Moreno-Cabral, B. Jaski, J. Gordon, P. Hoagland, K. Moore, J. King, J. Andrews, M. Rich and P. O. Daily (1998). "Long-term outcome with the use of OKT3 induction therapy in heart transplant patients: a single-center experience." Transplant Proc **30**(4): 1107-1109.
2. Beniaminovitz, A., S. Itescu, K. Lietz, M. Donovan, E. M. Burke, B. D. Groff, N. Edwards and D. M. Mancini (2000). "Prevention of rejection in cardiac transplantation by blockade of the interleukin-2 receptor with a monoclonal antibody." N Engl J Med **342**(9): 613-619.
3. Betkowski, A. S., R. Graff, J. J. Chen and P. J. Hauptman (2002). "Panel-reactive antibody screening practices prior to heart transplantation." J Heart Lung Transplant **21**(6): 644-650.
4. Cantarovich, M., N. Giannetti, J. Barkun and R. Cecere (2004). "Antithymocyte globulin induction allows a prolonged delay in the initiation of cyclosporine in heart transplant patients with postoperative renal dysfunction." Transplantation **78**(5): 779-781.
5. Christie, J. D., L. B. Edwards, P. Aurora, F. Dobbels, R. Kirk, A. O. Rahmel, J. Stehlik, D. O. Taylor, A. Y. Kucheryavaya and M. I. Hertz (2009). "The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-sixth Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report-2009." J Heart Lung Transplant **28**(10): 1031-1049.
6. Christie, J. D., L. B. Edwards, A. Y. Kucheryavaya, P. Aurora, F. Dobbels, R. Kirk, A. O. Rahmel, J. Stehlik and M. I. Hertz (2010). "The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult lung and heart-lung transplant report--2010." J Heart Lung Transplant **29**(10): 1104-1118.

7. Cleveland, J. C., Jr., D. C. Naftel, T. B. Reece, M. Murray, J. Antaki, F. D. Pagani and J. K. Kirklin (2011). "Survival after biventricular assist device implantation: an analysis of the Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support database." J Heart Lung Transplant **30**(8): 862-869.
8. Copeland, J. G., R. W. Emery, M. M. Levinson, T. B. Icenogle, M. Carrier, R. A. Ott, J. A. Copeland, M. J. McAleer-Rhenman and S. M. Nicholson (1987). "Selection of patients for cardiac transplantation." Circulation **75**(1): 2-9.
9. Coric, V., D. Milicic, H. Gasparovic, G. Rajsman, F. Siric and I. Jelic (2006). "Eighteen years of heart transplantation--a single center experience." Coll Antropol **30**(4): 909-913.
10. Costard-Jackle, A. and M. B. Fowler (1992). "Influence of preoperative pulmonary artery pressure on mortality after heart transplantation: testing of potential reversibility of pulmonary hypertension with nitroprusside is useful in defining a high risk group." J Am Coll Cardiol **19**(1): 48-54.
11. Fishman, J. A. and R. H. Rubin (1998). "Infection in organ-transplant recipients." N Engl J Med **338**(24): 1741-1751.
12. Givertz, M. M., J. M. Hare, E. Loh, D. F. Gauthier and W. S. Colucci (1996). "Effect of bolus milrinone on hemodynamic variables and pulmonary vascular resistance in patients with severe left ventricular dysfunction: a rapid test for reversibility of pulmonary hypertension." J Am Coll Cardiol **28**(7): 1775-1780.
13. Griepp, R. and A. Ergin (1984). "The history of experimental heart transplantation." J Heart Transplant **3**: 145.
14. Heart Failure Society, O. A. (2006). "Surgical approaches to the treatment of heart failure." J Card Fail **12**(1): e76-79.

15. Higgins, R., J. K. Kirklin, R. N. Brown, B. K. Rayburn, L. Wagoner, R. Oren, L. Miller, M. Flattery and R. C. Bourge (2005). "To induce or not to induce: do patients at greatest risk for fatal rejection benefit from cytolytic induction therapy?" J Heart Lung Transplant **24**(4): 392-400.
16. Holman, W. L., R. L. Kormos, D. C. Naftel, M. A. Miller, F. D. Pagani, E. Blume, T. Cleeton, S. C. Koenig, L. Edwards and J. K. Kirklin (2009). "Predictors of death and transplant in patients with a mechanical circulatory support device: a multi-institutional study." J Heart Lung Transplant **28**(1): 44-50.
17. http://www.ishlt.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry.
18. http://www.zdravlje.hr/programi_i_projekti/transplantacijski_program/statistika.
19. Hunt, S. A., W. T. Abraham, M. H. Chin, A. M. Feldman, G. S. Francis, T. G. Ganiats, M. Jessup, M. A. Konstam, D. M. Mancini, K. Michl, J. A. Oates, P. S. Rahko, M. A. Silver, L. W. Stevenson and C. W. Yancy (2009). "2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation." J Am Coll Cardiol **53**(15): e1-e90.
20. Ichinose, F., J. D. Roberts, Jr. and W. M. Zapol (2004). "Inhaled nitric oxide: a selective pulmonary vasodilator: current uses and therapeutic potential." Circulation **109**(25): 3106-3111.
21. John, R. (2004). "Donor management and selection for heart transplantation." Semin Thorac Cardiovasc Surg **16**(4): 364-369.
22. John, R., H. A. Rajasinghe, J. M. Chen, A. D. Weinberg, P. Sinha, D. M. Mancini, Y. Naka, M. C. Oz, C. R. Smith, E. A. Rose and N. M. Edwards "Long-term outcomes

after cardiac transplantation: an experience based on different eras of immunosuppressive therapy." The Annals of Thoracic Surgery **72**(2): 440-449.

23. Johnson, M. R., G. M. Mullen, E. J. O'Sullivan, Y. Liao, A. L. Heroux, W. G. Kao, R. Pifarre and M. R. Costanzo (1994). "Risk/benefit ratio of perioperative OKT3 in cardiac transplantation." Am J Cardiol **74**(3): 261-266.
24. Kellerman, L., A. Neugut, B. Burke and D. Mancini (2009). "Comparison of the incidence of de novo solid malignancies after heart transplantation to that in the general population." Am J Cardiol **103**(4): 562-566.
25. Kirklin, J. K., D. C. Naftel, J. W. Kirklin, E. H. Blackstone, C. White-Williams and R. C. Bourge (1988). "Pulmonary vascular resistance and the risk of heart transplantation." J Heart Transplant **7**(5): 331-336.
26. Levy, W. C., D. Mozaffarian, D. T. Linker, S. C. Sutradhar, S. D. Anker, A. B. Cropp, I. Anand, A. Maggioni, P. Burton, M. D. Sullivan, B. Pitt, P. A. Poole-Wilson, D. L. Mann and M. Packer (2006). "The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure." Circulation **113**(11): 1424-1433.
27. Loh, E., J. S. Stamler, J. M. Hare, J. Loscalzo and W. S. Colucci (1994). "Cardiovascular effects of inhaled nitric oxide in patients with left ventricular dysfunction." Circulation **90**(6): 2780-2785.
28. Marelli, D., H. Laks, D. Fazio, S. Moore, J. Moriguchi and J. Kobashigawa (2000). "The use of donor hearts with left ventricular hypertrophy." J Heart Lung Transplant **19**(5): 496-503.
29. Mehra, M. R., J. Kobashigawa, R. Starling, S. Russell, P. A. Uber, J. Parameshwar, P. Mohacsi, S. Augustine, K. Aaronson and M. Barr (2006). "Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation

guidelines for the care of cardiac transplant candidates--2006." J Heart Lung Transplant **25**(9): 1024-1042.

30. Montoya, J. G., S. V. Chaparro, D. Celis, J. A. Cortes, A. N. Leung, R. C. Robbins and D. A. Stevens (2003). "Invasive aspergillosis in the setting of cardiac transplantation." Clin Infect Dis **37 Suppl 3**: S281-292.
31. Montoya, J. G., L. F. Giraldo, B. Efron, E. B. Stinson, P. Gamberg, S. Hunt, N. Giannetti, J. Miller and J. S. Remington (2001). "Infectious complications among 620 consecutive heart transplant patients at Stanford University Medical Center." Clin Infect Dis **33**(5): 629-640.
32. Morgan, J. A., R. John, A. D. Weinberg, R. Remoli, A. R. Kherani, D. W. Vigilance, B. M. Schanzer, G. Bisleri, D. M. Mancini, M. C. Oz and N. M. Edwards (2003). "Long-term results of cardiac transplantation in patients 65 years of age and older: a comparative analysis." Ann Thorac Surg **76**(6): 1982-1987.
33. Murali, S., B. F. Uretsky, J. M. Armitage, T. R. Tokarczyk, A. R. Betschart, R. L. Kormos, K. L. Stein, P. S. Reddy, R. L. Hardesty and B. P. Griffith (1992). "Utility of prostaglandin E1 in the pretransplantation evaluation of heart failure patients with significant pulmonary hypertension." J Heart Lung Transplant **11**(4 Pt 1): 716-723.
34. Opelz, G. and B. Dohler (2004). "Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report." Am J Transplant **4**(2): 222-230.
35. Oshima, K., Y. Morishita, T. Yamagishi, J. Mohara, T. Takahashi, Y. Hasegawa, S. Ishikawa and K. Matsumoto (1999). "Long-term heart preservation using a new portable hypothermic perfusion apparatus." J Heart Lung Transplant **18**(9): 852-861.
36. Penn, I. (1987). "Cancers following cyclosporine therapy." Transplant Proc **19**(1 Pt 3): 2211-2213.

37. PENN, I. (1987). "CANCERS FOLLOWING CYCLOSPORINS THERAPY." Transplantation **43**(1): 32-34.

38. Prieto, M., K. D. Lake, M. R. Pritzker, C. R. Jorgensen, K. V. Arom, K. R. Love and R. W. Emery (1991). "OKT3 induction and steroid-free maintenance immunosuppression for treatment of high-risk heart transplant recipients." J Heart Lung Transplant **10**(6): 901-911.

39. Ramakrishna, H., D. E. Jaroszewski and F. A. Arabia (2009). "Adult cardiac transplantation: a review of perioperative management (part-II)." Ann Card Anaesth **12**(2): 155-165.

40. Rinaldi, M., C. Pellegrini, A. M. D'Armini, M. Aiello, M. Negri, E. Arbustini, G. Ippoliti and M. Vigano (2001). "Neoplastic disease after heart transplantation: single center experience." Eur J Cardiothorac Surg **19**(5): 696-701.

41. Robbins, R. C., C. W. Barlow, P. E. Oyer, S. A. Hunt, J. L. Miller, B. A. Reitz, E. B. Stinson and N. E. Shumway (1999). "Thirty years of cardiac transplantation at Stanford university." J Thorac Cardiovasc Surg **117**(5): 939-951.

42. Rosenberg, P. B., A. E. Vriesendorp, M. H. Drazner, D. L. Dries, P. A. Kaiser, L. S. Hynan, J. M. Dimaio, D. Meyer, W. S. Ring and C. W. Yancy (2005). "Induction therapy with basiliximab allows delayed initiation of cyclosporine and preserves renal function after cardiac transplantation." J Heart Lung Transplant **24**(9): 1327-1331.

43. Rubin, R. H. (2000). "Prevention and treatment of cytomegalovirus disease in heart transplant patients." J Heart Lung Transplant **19**(8): 731-735.

44. Segel, L. D., D. M. Follette, J. P. Contino, J. P. Iguidbashian, L. M. Castellanos and H. A. Berkoff (1993). "Importance of substrate enhancement for long-term heart preservation." J Heart Lung Transplant **12**(4): 613-623.

45. Sievers, H. H., M. Weyand, E. G. Kraatz and A. Bernhard (1991). "An alternative technique for orthotopic cardiac transplantation, with preservation of the normal anatomy of the right atrium." Thorac Cardiovasc Surg **39**(2): 70-72.

46. Stehlik, J., L. B. Edwards, A. Y. Kucheryavaya, P. Aurora, J. D. Christie, R. Kirk, F. Dobbels, A. O. Rahmel and M. I. Hertz (2010). "The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult heart transplant report--2010." J Heart Lung Transplant **29**(10): 1089-1103.

47. Stehlik, J., L. B. Edwards, A. Y. Kucheryavaya, C. Benden, J. D. Christie, F. Dobbels, R. Kirk, A. O. Rahmel and M. I. Hertz (2011). "The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-eighth Adult Heart Transplant Report--2011." J Heart Lung Transplant **30**(10): 1078-1094.

48. Steinman, T. I., B. N. Becker, A. E. Frost, K. M. Olthoff, F. W. Smart, W. N. Suki and A. H. Wilkinson (2001). "GUIDELINES FOR THE REFERRAL AND MANAGEMENT OF PATIENTS ELIGIBLE FOR SOLID ORGAN TRANSPLANTATION." Transplantation **71**(9): 1189-1204.

49. Swinnen, L. J., M. R. Costanzo-Nordin, S. G. Fisher, E. J. O'Sullivan, M. R. Johnson, A. L. Heroux, G. J. Dizikes, R. Pifarre and R. I. Fisher (1990). "Increased incidence of lymphoproliferative disorder after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac-transplant recipients." N Engl J Med **323**(25): 1723-1728.

50. Šoša, T., Ž. Sutlić and Z. Stanec (2007). Kirurgija. Zagreb, Naklada LJEVAK.

51. Trento, A., R. L. Hardesty, B. P. Griffith, T. Zerbe, R. L. Kormos and H. T. Bahnson (1988). "Role of the antibody to vascular endothelial cells in hyperacute rejection in patients undergoing cardiac transplantation." J Thorac Cardiovasc Surg **95**(1): 37-41.

52. Valantine, H. (2004). "Cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation: risk factors and management." J Heart Lung Transplant **23**(5 Suppl): S187-193.

53. Vrhovac, B., B. Jakšić, Ž. Reiner and B. Vucelić (2008). Interna medicina. Zagreb, Naklada LJEVAK.

54. Yamani, M. H., D. O. Taylor, J. Czerr, C. Haire, R. Kring, L. Zhou, R. Hobbs, N. Smedira and R. C. Starling (2008). "Thymoglobulin induction and steroid avoidance in cardiac transplantation: results of a prospective, randomized, controlled study." Clin Transplant **22**(1): 76-81.

10. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 08. listopada 1988. god. u Mostaru. Osnovnu školu “Ivana Brlić Mažuranić ” pohađao sam od 1995-2003. godine u Posušju, te nakon nje nastavio školovanje u Gimnaziji “fra. Grgo Martić”. Godine 2007. upisao sam Medicinski fakultet pri Sveučilištu u Zagrebu, što mi je oduvijek bila želja. U srpnju i kolovozu 2013. bio sam na stručnoj praksi u Bochumu na Odjelu kardiologije pri “Augusta Kranken Anstalt ” pod vodstvom doc.dr.sc. B. Brandtsa, te u Berlinu na Odjelu kardiologije i Odjelu traumatologije i ortopedije pri “ Charité-Universitätsmedizin ” pod vodstvom doc.dr.sc.M. Kašnera i doc.dr.sc. S. Krasnicija.