

Komplikacije nakon transplantacije pluća

Hodak, Petra

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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:105:704295>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-05**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Petra Hodak

Komplikacije nakon transplantacije pluća

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za plućne bolesti Jordanovac, na Katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta u Zagrebu,
pod vodstvom doc.dr.sc. Gordane Pavliše, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

SADRŽAJ

POPIS KRATICA

SAŽETAK

SUMMARY

1	UVOD.....	1
	POVIJEST TRANSPLANTACIJE PLUĆA.....	1
	INDIKACIJE.....	3
	KONTRAINDIKACIJE	5
1.1.1	APSOLUTNE KONTRAINDIKACIJE.....	5
1.1.2	RELATIVNE KONTRAINDIKACIJE.....	5
	KRITERIJI ZA ODABIR DONORA	6
1.1.3	„IDEALNI DONOR“	6
1.1.4	„MARGINALNI DONOR“	6
	IMUNOSUPRESIJA.....	7
1.1.5	INDUKCIJSKA TERAPIJA.....	7
1.1.6	TERAPIJA ODRŽAVANJA	9
1.1.7	TERAPIJA AKUTNOG I KRONIČNOG ODBACIVANJA	10
2	KOMPLIKACIJE TRANSPLANTACIJE PLUĆA	11
	ODBACIVANJE TRANSPLANTATA	11
2.1.1	HIPERAKUTNO ODBACIVANJE	11
2.1.2	AKUTNO ODBACIVANJE	12
2.1.3	KRONIČNO ODBACIVANJE (CLAD).....	16
	INFEKCIJE.....	20
2.1.4	PNEUMONIJA.....	21
2.1.5	OSTALI KLINIČKI SINDROMI.....	25
	POST TRANSPLANTACIJSKE LIMFOPROLIFERATIVNE BOLESTI (PTLB)	26
	MALIGNNE BOLESTI SOLIDNIH ORGANA.....	28
	KOMORBIDITETI	29
2.1.6	POSTTRANSPLANTACIJSKA SISTEMSKA HIPERTENZIJA	29
2.1.7	KRONIČNO ZATAJENJE BUBREGA (KZB).....	29
2.1.8	HIPERLIPIDEMIJA	30
2.1.9	DIABETES MELLITUS	30

2.1.10	OSTEOPOROZA	30
	KIRURŠKE KOMPLIKACIJE.....	31
2.1.11	KOMPLIKACIJE ZA VRIJEME OPERATIVNOG ZAHVATA.....	31
2.1.12	RANE KIRURŠKE POSTTRANSPLANTACIJSKE KOMPLIKACIJE.....	31
2.1.13	KASNE KIRURŠKE POSTTRANSPLANTACIJSKE KOMPLIKACIJE	33
3	ZAKLJUČAK	35
4	REFERENCE	36
5	POPIS SLIKA	41
6	POPIS TABLICA.....	42
7	ZAHVALE.....	43
8	ŽIVOTOPIS	44

POPIS KRATICA

AKH – Sveučilišna bolnica u Beču, njem. *Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien*

ACR – akutno odbacivanje posredovano staničnom imunosti

AMR – akutno odbacivanje posredovano humoralnom imunosti

ARDS – akutni respiratorni distress sindrom

ATG - antitimocitni antigeni

BMD – mineralna gustoća kostiju, eng. *Bone Mineral Density*

BOS - sindrom obliterirajućeg bronhitisa

CF - cistična fibroza

CIS - karcinom in situ

CLAD – kronično odbacivanje

CMV - citomegalovirus

CNS - središnji živčani sustav

CsA – ciklosporin

DSA – digitalna supstrakcijska angiografija

EBUS – endobrohealni ultrazvuk

EBV – Epstein-Barr virus

ECMO – izvantjelesna membranska oksigenacija, eng. *extracorporeal membrane oxygenation*

HDL – lipoprotein velike gustoće

HHV – humani herpes virus

HLA - humani leukocitni antigeni

HPV - humani papiloma virus

IL-2 - interleukin- 2

IPF - idiopatska plućna fibroza

ISHLT -Međunarodno udruženje za transplanatciju srca i pluća, eng. *International Society for Heart and Lung Transplantation*

KOPB - kronična opstruktivna plućna bolest

KZB - kronično zatajenje bubrega

LDL - lipoprotein male gustoće

MHC - glavni kompleks histokompatibilnosti

mTOR – ciljna molekula rampamicina u sisavaca, engl. *mammalian target of rapamycin*

NFkB - nuklearni faktor-kappa B

NO - dušikov oksid

PEEP - pozitivan tlak na kraju izdisaja, eng. *positive end-expiratory pressure*

PET-CT – pozitronska emisijska tomografija

PGD - primarna disfunkcija presatka

PTLB - post transplantacijske leukoproliferativne bolesti

RAS (rCLAD) - restriksijski alograft sindrom

TAC - takrolimus

TGF-β - transformacijski faktor rasta beta

UZV - ultrazvuk

SAŽETAK

Komplikacije nakon transplantacije pluća

Petra Hodak

Transplantacija pluća multidisciplinarni je oblik liječenja koji se provodi u bolesnika s nemalignim plućnim bolestima čija se oštećena plućna funkcija ne može stabilizirati ili poboljšati raspoloživim konzervativnim ili kirurškim načinima liječenja. Povijesno se transplantacija pluća počela razvijati kao i ostale transplantacije solidnih organa, međutim znanstvenici i kliničari susreli su se sa brojnim preprekama. Razvoj kirurških tehnika, imunosupresivnog i antiinfektivnog liječenja omogućio je razvoj ovog dijela transplantacijske medicine, ali je tijekom liječenja i danas karakteriziran, brojnim komplikacijama i znatno nižim medijanom preživljenja u usporedbi sa ostalim transplantiranim bolesnicima. Indikacija i bolesti za transplantaciju sve je više, a apsolutnih kontraindikacija sve manje. Razlog tome je veliki nesrazmjer u broju doniranih organa i broju bolesnika kojima je on potreban. Nakon svake transplantacije, za što povoljniji konačni ishod potrebna je što efikasnija dugotrajna skrb, te imunosupresivna terapija. Uz imunosupresiju vežu se i najčešće komplikacije transplantacije pluća poput akutnog i kroničnog zatajenja, te bakterijske, virusne i gljivične infekcije. Sindrom obliterirajućeg bronhitisa, čini najznačajniju manifestaciju kroničnog zatajenja, te je najvažniji čimbenik koji prijeći produljenje medijana preživljenja i smanjuje kvalitetu života ovih bolesnika. Iako je posljednjih 20-tak godina napravljen veliki napredak u ovoj grani pulmologije, u budućnosti je ključan pronalazak novih tehnologija kojima će se smanjiti vrijeme reperfuzijske ozljede, pronalazak novih terapija za liječenje kroničnog odbacivanja i infekcija te rješenje za nedostatak donora kako bi se ovoj skupini bolesnika omogućio što kvalitetniji i duži život.

Ključne riječi: Transplantacija pluća, Indikacije, Probir bolesnika, Imunosupresija, Komplikacije

SUMMARY

Complications after lung transplantation

Petra Hodak

Lung transplantation is a multidisciplinary modality of therapeutic approach for patients in end-stage form of non-malignant lung diseases whose damaged lung function cannot be stabilized or improved by any known conservative or surgical treatment. Historically speaking lung transplantation has set out to develop at the same time as transplantations of other solid organs however, scientist and clinicians encountered with a number of obstacles which manifest nowadays as numerous complications and lower median survival rate in comparison to transplantation of other solid organs. Indications and diseases for lung transplantation are increasing, whereas absolute indications are decreasing over time. The key reason for this is a disproportion of donated organs and the number of patients waiting for the organ. After every transplantation, it is crucial to have efficient post-intensive care and immunosuppressive therapy.

Immunosuppression is associated with the most common complications of lung transplantation, like acute and chronic allograft dysfunction or bacterial, viral and fungal infections. Bronchiolitis obliterans syndrome is the major limitation of long-time survival and reduces the quality of life to this group of patients.

The field of lung transplantation has made significant advances in the last 20 years. However, the speed by which progress can be made will be determined by the ability of the scientific community to overcome donor shortage, find new technologies for reducing the time of lung perfusion injury, and find new forms of conservative therapy for acute and chronic allograft dysfunction. All for the purpose of higher-quality and longer life expectancy of this group of patients.

Keywords: Lung transplantation, Indications, Candidate selection, Immunosuppression, Complications

1 UVOD

Transplantacija pluća je multidisciplinarni oblik liječenja koji se provodi u bolesnika s terminalnom fazom nemalighnih plućnih bolesti u kojih ne postoji niti jedan drugi konzervativni ili kirurški izbor liječenja. Ova metoda se u svijetu sve više koristi, o čemu govore i posljednji statistički podaci ISHLT-a. Posljednji podaci dostupni su za 2017. godinu u kojoj je bilo nešto manje od 4500 transplantacija pluća u svijetu. To je povećanje od 65 puta od prve godine praćenja rezultata, koja je bila 1988. godine. Isto tako medijan preživljenja se povećao u posljednjih dvadeset godina s 4.7 na 6.7 godina. (1) Medijan preživljenja, iako u uzlaznoj putanji i dalje je znatno niži u usporedbi sa ostalim transplantacijama solidnih organa, a razlog tome su brojne komplikacije koje su posljedica specifičnosti ovoga organskog sustava i njegova povezanost s okolinom.

POVIJEST TRANSPLANTACIJE PLUĆA

Transplantacija pluća započela se, izuzme li se transplantacija bubrega, razvijati u isto vrijeme kao i transplantacije ostalih solidnih organa. Međutim, naiđeno je na mnoštvo tehničkih i imunoloških zapreka. Tehnički je posebno bila problematična bronhalna anastomoza, a imunološki odbacivanje presatka, te visoka imunogenost pluća. (2)

Najraniji pokušaji transplantacije srca i pluća bili su pod vodstvom Alexisa Carrela, početkom 20. stoljeća. On je napravio heterotopičnu transplantaciju srca i pluća u vrat mačke. U tom modelu došlo je do plućnog edema i distenzije desnog srca, te je životinja ubrzo uginula. Iako su prvo Rusi, na čelu sa kirurgom V.P. Demikhovom, krenuli sa eksperimentalnim transplantacijama pluća na ljudima u 40-tim godinama prošloga stoljeća, prva transplantacija na čovjeku napravljena je 1963. u SAD-u. Tim je predvodio dr. D. Hardy, a dozvolu od bolnice za transplantaciju pluća na čovjeku dobili su nakon 7 godina istraživanja, a preduvjeti su bili da bolesnik ima neizlječivu bolest, da postoji velika vjerojatnost da će bolesnik imati koristi od operacije, da mu se ne uništi veliki dio zdravoga parenhima za vrijeme operacije i da se transplantira lijevo plućno krilo s obzirom da se smatralo tehnički lakše izvedivim. Tim je izabrao 58- godišnjaka sa karcinomom lijevoga bronha. Karcinom je bio tako smješten da je zbog svoje proksimalnosti bilo nemoguće provesti palijativni postupak pa se očekivalo da će ubrzo razviti zatajenje disanja i umrijeti. Sam kirurški zahvat je

prošao bez komplikacija, a bolesnik je preživio 18 dana, te umro zbog zatajenja bubrega i infekcije. Od imunosupresiva, u to vrijeme, bilo je dostupan prednisolon i azatioprim, te je bolesniku učinjena medijastalna radijacija. Naknadnom obdukcijom nije nađeno znakova odbacivanja, vaskularne anastomoze su bile uredne, ali je postojao blagi defekt bronha. (3) Slijedećih 20 godina, u raznim zemljama svijeta, bilo je nekoliko desetaka pokušaja transplantacije međutim oni su bili redom neuspješni. Najznačajniji rezultat u tom razdoblju postigli su belgijski kliničari, čiji je bolesnik preživio 10 mjeseci. On je bolovao od silikoze pluća, te mu je desno plućno krilo bilo potpuno fibrotično, stoga sa relativnom sigurnošću možemo ustvrditi da je nekoliko mjeseci živio od transplantata. Umro je uslijed komplikacija bronhopneumonije, a obdukcijom nije pokazao znakove akutnog odbacivanja. U tome razdoblju traju i brojni klinički pokusi i istraživanja, u kojima prednjači Sveučilište Standford i Sveučilište u Torontu, te su oni doveli do otkrića da je za uspješnu transplantaciju pluća potreban pažljiviji odabir bolesnika, unaprjeđenje kirurških tehnika i kao ključno otkriće ističe se uvođenje ciklosporina u imunosupresivnu terapiju. Dugogodišnji rad doveo je do uspjeha kanadskog tima 1983. godine, kada tim iz Toronto General Hospital izvodi transplantaciju jednog plućnog krila, a bolesnik preživljava 7 godina. Istom timu 1986. godine uspijeva i transplantacija oba plućna krila. (2,3)

Prva transplantacija pluća u Hrvatskoj izvedena je 2003. godine. Nakon toga se zbog nedostatka specifične kirurške opreme nije nastavilo sa programom. Stoga je uspostavljena suradnja sa prof. W.Klepetkom iz Sveučilišne bolnice Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien (AKH) u Beču 2011. godini. U AKH se provodi kirurška procedura, rani poslije operativni oporavak i standardna poslije operativna evaluacija, dok Klinika za plućne bolesti Jordanovac provodi probir bolesnika, pretransplantacijsku obradu, vođenje Euro-Transplant liste, prijevoz bolesnika, rehabilitaciju i opsežno post transplantacijsko zbrinjavanje. Na čelu tima je akademik M. Samaržija.(4)

INDIKACIJE

Prema posljednjim smjernicama Međunarodnog udruženja za transplantaciju srca i pluća (od eng. International Society for Heart and Lung Transplantation, ISHLT) iz 2015. godine transplantacija pluća trebala bi se razmotriti kod odraslih pacijenata sa sljedećim parametrima:

1. Visoki ($\geq 50\%$) rizik smrti, unutar 2 godine, bez transplantacije
2. Visoka ($\geq 80\%$) mogućnost preživljavanja najmanje 90 dana nakon transplantacije
3. Visoka ($\geq 80\%$) mogućnost 5-godišnjeg preživljavanja nakon transplantacije, uz pretpostavku da je došlo do adekvatnog prihvatanja presatka (5)

Posljednjeg desetljeća indikacije za transplantaciju pluća neprestano rastu i uključuju niz bolesti dišnog sustava, intersticijske bolesti pluća, te bolesti plućne vaskulature. Najčešće indikacije za transplantaciju pluća jesu: kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB), idiopatska plućna fibroza (IPF), cistična fibroza (CF), emfizem zbog nedostatka α -1-antitripsina, te primarna plućna hipertenzija. Ostale su indikacije rjeđe i uključuju: sarkoidozu, limfangiolejomiozomatozu, sistemske bolesti vezivnog tkiva, intersticijski pneumonitis i retransplantaciju. (4,6)

KOPB je najčešća indikacija za transplantaciju pluća, čini 30% svih transplantacija pluća u svijetu. Osim općih indikacija za transplantaciju, kod bolesnika sa KOPB-om kriterij za donošenje odluke o transplantaciji je nagli pad u kvaliteti života unatoč prestanku pušenja, optimalnom medikamentnom liječenju i respiratornoj rehabilitaciji, BODE zbroj ≥ 7 , FEV1 $\leq 25\%$ od očekivanog, te PaCO₂ ≥ 50 mmHg i/ili plućna hipertenzija.

Idiopatska plućna fibroza je druga po učestalosti indikacija za transplantaciju, sa 26% udjela u ukupnom broju indikacija za transplantaciju pluća. Ukoliko se ne transplantiraju ti bolesnici imaju najlošije preživljenje. Specifične indikacije za transplantaciju uključuju radiološki uzorak uobičajene intersticijske pneumonije, DLCO $< 40\%$ od očekivanoga, FVC $< 80\%$ od očekivanoga, klinički nalaz zaduhe i funkcionalno ograničenje kao posljedica plućne bolesti, te SpO₂ $< 89\%$ u mirovanju ili pri opterećenju.

Cistična fibroza razlogom je za 15% transplantacija pluća. Najkorisnija funkcija koja služi kao alat za procjenu preživljenja je FEV1. Indikativan FEV1 je onaj manji od 30%, koji ukazuje da će smrtnost u muškaraca u sljedeće 2 godine biti 40%, a u žena 55%. Osim FEV $\leq 30\%$, specifične indikacije za transplantaciju u bolesnika sa cističnom fibrozom su: 6-minutni test hoda < 400 m, razvoj plućne hipertenzije, te učestale hospitalizacije s razvojem respiratorne insuficijencije koja

nalaže primjenu neinvazivne ventilacije i/ili sa slabim oporavkom nakon egzacerbacije i/ili pogoršanjem nutritivnog statusa i/ ili pneumotoraksom i/ili opetovanim hemoptizama.

Idiopatska plućna arterijska hipertenzija nekada je bila najčešća indikacija za transplantaciju, međutim danas je ona indikacija tek za 3% svih transplantacija pluća. Razlog tomu je veliki napredak u konzervativnoj terapiji. Ovdje su od posebnog značaja prostanoide, antagonisti endotelinih receptora, te inhibitori fosfodiesteraze. U slučajevima kada je ipak transplantacija potrebna specifične indikacije za transplantaciju su: primarna ili sekundarna plućna hipertenzija, NYHA III – IV unatoč maksimalnoj konzervativnoj terapiji, plućna venookluzivna bolest i plućna kapilarna hemangioza. (1,4,5,6)

<p style="text-align: center;">KOPB</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nagli pad u kvaliteti života unatoč prestanku pušenja, optimalnom medikamentnom liječenju i respiratornoj rehabilitaciji 2) BODE score ≥ 7 3) FEV1 $\leq 25\%$ od očekivanog 4) PaCO₂ ≥ 50 mmHg i/ili plućna hipertenzija sa PaO₂ ≤ 60 mmHg 	<p style="text-align: center;">IDIOPATSKA PLUĆNA FIBROZA</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) uobičajene intersticijske pneumonije 2) DLCO $< 40\%$ od očekivanoga 3) FVC $< 80\%$ od očekivanoga 4) klinički nalaz zaduhe i funkcionalno ograničenje kao posljedica plućne bolesti 5) SpO₂ $< 89\%$ u mirovanju ili pri opterećenju
<p>OPĆE INDIKACIJE:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) $\geq 50\%$ šansa za smrtni ishod unutar godine dana 2) $\geq 80\%$ šansa za preživljenje ≥ 90 dana nakon transplantacije 3) $\geq 80\%$ šansa za 5-godišnje preživljenje 	
<p style="text-align: center;">CISTIČNA FIBROZA</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) FEV₁ $\leq 30\%$ 2) 6-minutni test hoda < 400 m 3) razvoj plućne hipertenzije 4) učestale hospitalizacije s razvojem respiratorne insuficijencije koja nalaže neinvazivne ventilacije i/ili sa slabim oporavkom nakon egzacerbacije i/ili pogoršanjem nutritivnog statusa i/ ili pneumotoraksom i/ili ponavljanim hemoptizama. 	<p style="text-align: center;">IDIOPATSKA PLUĆNA ARTERIJSKA HIPERTENZIJA</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) primarna ili sekundarna plućna hipertenzija 2) NYHA III – IV unatoč maksimalnoj konzervativnoj terapiji 3) bolesnici s plućnom venookluzivnom bolešću i plućnom kapilarnom hemangiozom

Tablica 1. Indikacije i kriteriji za transplantaciju pluća

Prilagođeno prema referencama (2,3,4)

KONTRAINDIKACIJE

1.1.1 APSOLUTNE KONTRAINDIKACIJE

Apsolutne kontraindikacije za transplantaciju pluća su: nedavna maligna bolest (sa izuzećem ne-melanomskog raka kože), loše kontrolirana disfunkcija vitalnih organa (srca, mozga, jetre, bubrega), nekorigirana bolest koronarnih arterija s ishemijom i/ili bolest koronarnih arterija bez mogućnosti revaskularizacije, nestabilno medicinsko stanje (akutna sepsa, infarkt miokarda, ciroza jetre), loše kontrolirana infekcija sa rezistentnim ili visoko virulentnim mikrobom, BMI ≥ 35 kg/m², aktivna infekcija *Mycobacterium tuberculosis*, deformacija prsne šupljine ili kralježnice koja će dovesti do velike restrikcije pluća nakon transplantacije, psihijatrijska dijagnoza povezana s nemogućnošću suradnje s medicinskim djelatnicima i/ili s uzimanjem složene terapije, neadekvatna socijalna pomoć okoline, te funkcionalna ograničenja koja onemogućavaju bolesniku poslije transplantacijsku rehabilitaciju. (3)

1.1.2 RELATIVNE KONTRAINDIKACIJE

Relativne kontraindikacije za transplantaciju pluća su: starost ≥ 65 godina, BMI 30-34,9 kg/m², značajna malnutricija i osteoporoza, provođenje mehaničke ventilacije ili ECMO-a, stanje nakon opsežne operacije prsne stijenke s restrikcijom pluća, kolonizacija s rezistentnim ili visoko virulentnim mikrobom, aktivna infekcija hepatitisom B/C, HIV infekcija, te infekcija sa *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia gladioli*, te visoko multirezistentna infekcija s *Mycobacterium abscessus* kod bolesnika sa cističnom fibrozom.

Bolesti poput diabetesa mellitusa, epilepsije, hipertenzije, peptičkog ulkusa, te gastroezofagealnog refluksa trebaju biti dobro kontrolirane prije transplantacije.(5)

KRITERIJI ZA ODABIR DONORA

1.1.3 „IDEALNI DONOR“

Idealan donor prema kriterijima ISHLT je donor mlađi od 55 godina. Istraživanja su pokazala da veća dob od granične povećava jednogodišnju i petogodišnju smrtnost primatelja, posebno ukoliko pri tome postoji i produženo vrijeme ishemije. Između donora i primatelja mora postojati AB0 kompatibilnost. Isto tako laboratorijski nalazi arterijske krvi moraju zadovoljiti sljedeće kriterije: $PaO_2/FiO_2 > 300$ uz pozitivni tlak na kraju ekspirija (eng. positive end-expiratory pressure, PEEP) u vrijednosti od 5 cm H₂O. Radiogram donora mora biti uredan kako bi se isključila atelektaza, plućni edem ili konsolidacija pluća, ne smije imati traumu toraksa, te ne smije imati prethodne kardiopulmološke operacije. Idealan donor ne smije imati > 20 pušačkih godina (pack years), jer se smatra da se time povećava šansa za malignim tumorom pluća u primaoca transplantata. I u konačnici, nužno je donoru učiniti bronhoskopiju kako bi se isključio purulentni sekret u plućima, aspiracijska pneumonija ili sepsa, te uzeo mikrobiološki uzorak i njime isključila kolonizacija pluća. (7)

1.1.4 „MARGINALNI DONOR“

Zbog sve veće neproporcionalnosti za potražnjom transplantanata i brojem odgovarajućih donorskih organa, stalno se istražuju mogućnosti povećanja broja donora. S obzirom na malo čvrstih dokaza da su klasični kriteriji za odabir donora zaista apsolutno indicirani provedeno je niz istraživanja koja su pokazala da je moguće proširiti broj donora i stoga uvode pojam ne idealnih odnosno marginalnih donora. Istraživanja koja idu u prilog navedenoj tezi govore da nema dovoljno dokaza da drugačiji parametri arterijske krvi utječu na preživljenje, kao ni abnormalni nalaz radiograma pluća. Vezano za nalaz bronhoskopije, nedvojbeno je važniji prognostički čimbenik purulentni iscjedak od kolonizacije pluća gram pozitivnim mikrobima. Isto tako je pokazano da pušenje cigareta >20 pack years ne utječe na kratkoročno ni dugoročno preživljavanje ni uspješnost transplantacije. Proučavajući kontraindikaciju prethodne maligne bolesti, smatra se prihvatljivim koristiti transplantat od bolesnika s bazocelularnim ili planocelularnim karcinomom kože, CIS cerviksa, te primarni tumor CNS-a bez rizika za metastaziranjem. Isto su tako analize pokazale da je AB0 kompatibilan donor jednako dobar kao i AB0 identičan donor. Istraživanja vezana za dob donora pokazala su da donori stariji od 55 godina u kombinaciji s produljenim vremenom ishemije te drugim parametrima smanjuju intermitentno i dugotrajno preživljavanje.

U korištenju marginalnih donora prednjače švicarski i danski centri, koji upotrijebe 40-46% pluća, od multiorganskih donora u usporedbi sa svjetskim prosjekom od 15-25%. Pokazano je da njihov pristup ne dovodi do razlika u mortalitetu, kratkoročnom ili dugoročnom preživljavanju u odnosu na dostupne Europske statistike. Sve to upućuje na to da je grana transplantacije pluća vrlo dinamična i da se smjernice te dosadašnje dogme moraju neprestano preispitivati. (7,8)

IMUNOSUPRESIJA

Velike zasluge za uspješni razvoj transplantacije pluća posljednjih 40-tak godina ima napredak imunosupresivne terapije. Uporaba ciklosporina kao terapije održavanja u 80-tim godinama prošloga stoljeća dovela je do povećanja kvalitete života i značajnog poboljšanja preživljenja nakon transplantacije. Imunosupresivna terapija koristi se u svrhu smanjenja epizoda akutnog i kroničkog odbacivanja, međutim njena pretjerana uporaba može dovesti do učestalih infekcija ili malignih alternacija. Stoga je ključ uspješne transplantacije neprestana ravnoteža između dobiti i rizika od nepovoljnih događaja uporabe imunosupresije. Mnogo je raznih protokola o vrsti i dozi imunosupresije, ali svi imaju zajedničke osnovne principe. Najjači intenzitet imunosupresije potreban je u prvih šest mjeseci od transplantacije, jer je dokazano da je tada najveća incidencija odbacivanja presatka. Tada je važnije koristiti više lijekova manje doze i s manjim nuspojavama i interakcijama, nego manje lijekova više doze koji vode do većeg toksičnog učinka za organizam. Imunosupresivna terapija kod transplantacije pluća može se podijeliti u 3 kategorije. To su indukcijska terapija, terapija održavanja i terapija kod odbacivanja organa. (9,10,11)

1.1.5 INDUKCIJSKA TERAPIJA

Indukcijska terapija brza je i potentna imunosupresivna terapija, koja se daje perioperativno u svrhu smanjenja rizika od akutnog odbacivanja transplantata. Nema jasnih smjernica o primjeni ove vrste terapije, ali sve je veći broj transplantacijski centara u svijetu koji primjenjuju indukcijsku terapiju u nekom obliku. Prema posljednjim podacima ISHLT-a primjena indukcijske terapije narasla je sa 43% u 2005. godini na 81% u 2018. godini, a podaci su uzeti iz svih transplantacijskih programa koje prate. (1) Ova vrsta terapije primarno napada T limfocite, koji se smatraju ključnima u kaskadnom procesu akutnog odbacivanja transplantata posredovanog staničnom imunosti. (10) Farmakološkim lijekovima ciljamo na smanjenje broja T limfocita, prekid aktivacijske kaskade te

njihove proliferacije, djelujući na IL-2 receptore, CD25 i CD52 antigene. (11) Indukcijsku terapiju djelimo u dvije skupine: monoklonalne i poliklonalne agense.

1.1.5.1 MONOKLONALNI AGENSI

U ovu skupinu svrstavamo antagoniste interleukin-2 receptora, te alemtuzumab.

Antagonist IL-2 receptora

IL-2 i njegovi receptori imaju ključnu ulogu u aktivaciji i proliferaciji limfocita T. Stoga se antagonisti IL-2 receptora vežu na α podjedinicu kompleksa pa time smanjuju afinitet receptora za IL-2, a ne dovodi do aktivacije i deplecije aktivnih limfocita T koji cirkuliraju u krvotoku. Ova monoklonska protutijela odgađaju i smanjuju incidenciju akutnog odbacivanja posredovanog u staničnoj imunosti, a samim time i incidenciju BOS-a (Sindrom obliterirajućeg bronhitisa). Nuspojave su rjeđe nego kod poliklonalne terapije i ne uključuju sindrom citokinske oluje, a lijek se vrlo dobro tolerira. (1,12)

Alemtuzumab

Alemtuzumab je monoklonsko protutijelo koje se veže na CD52 antigen koji je eksprimiran na limfocitima T i B, ali i ostalim stanicama imunskog sustava. Dovodi do smanjenja ukupnog broja limfocita mehanizmom posredovanim sustavom komplementa i direktne stanične citotoksičnosti. Ovaj mehanizam djelovanja može dovesti do pojave citokinske oluje, međutim prema posljednjim istraživanjima dovodi do manje incidencije akutnog odbacivanja i infekcije, te je zabilježen niži postotak post transplantacijskog mortaliteta, u usporedbi sa antagonistima IL-2 receptora. (11)

1.1.5.2 POLIKLONALNI AGENSI

U ovu skupinu svrstavamo antitimocitne antigene (ATG). To su poliklonska protutijela nastala imunizacijom zečeva ili konja sa ljudskim timocitima. Nastala protutijela se zatim skupljaju i obrađuju, te koriste u kliničke svrhe. Njihova osnovna zadaća je vezanje za površinu cirkulirajućih limfocita B i T, što dovodi do njihove deplecije raznim imunološkim mehanizmima. Glavne nuspojave ove terapije su sindrom citokinske oluje, serumska bolest, te ponekad i anafilaktička reakcija. Ove se nuspojave umanjuju istovremenom primjenom glukokortikoida i antihistaminika. S druge strane, dokazan je značajan pad u incidenciji akutnog odbacivanja kod bolesnika na indukcijskoj terapiji ATG-om u usporedbi sa grupom bolesnika bez indukcijske terapije. Isto tako značajan je pad mortaliteta u prvoj godini nakon transplantacije, kao i niža incidencija BOS-a. (10)

1.1.6 TERAPIJA ODRŽAVANJA

Dok je uporaba indukcijske terapije individualni izbor svakog transplantacijskog centra i česti izvor diskusije u znanstvenoj zajednici, terapija održavanja nedvojbeno je nužna i svi je se centri pridržavaju. To je doživotna terapija koja se uzima u svrhu prevencije akutnog i kroničnog odbacivanja presatka. Konvencionalna terapija održavanja se sastoji od inhibitora kalcineurina, kortikosteroida i antiproliferacijskih lijekova. (13)

1.1.6.1 INHIBITORI KALCINEURINA

Ciklosporin je prvi predstavnik ove skupine lijekova, te od svoga nastanka u ranim 80-tim godinama prošloga stoljeća služi kao terapija održavanja transplantanata solidnih organa. U ovu skupinu, osim ciklosporina, svrstavamo i takrolimus. (10,13)

Ciklosporin (CsA)

Ciklosporin je lijek lipofilne strukture i veže se za intracelularni ciklofilin u T limfocitima. Stvaranjem toga kompleksa dolazi do prekida transkripcije IL-2 i nekoliko drugih citokina, a posljedično tome do smanjenja broja aktivnih limfocita T i njihove proliferacije. Ciljana doza ciklosporina prilagođava se individualno, a ovisi o vremenu koje je prošlo od transplantacije, anamnestičkim podacima o odbacivanju organa ili infekcijama. Učestale nuspojave su nefrotoksičnost, hipertenzija, hiperlipidemija, hiperplazija gingiva, hirzuitizam i tremor. (10,13)

Takrolimus (TAC)

Takrolimus je makrolid i proizvodi ga gljiva *Streptomyces tsukubaensis*. Veže se za intracelularni ciklofilin FKBP12, ovaj kompleks dovodi do inhibiciji proliferacije i aktivacije limfocita T. Nuspojave su slične onima ciklosporina, s tim da takrolimus ima manju učestalost nefrotoksičnosti i hipertenzije, ali učestaliju incidenciju diabetesa mellitusa i neurotoksičnosti. Posljednje studije pokazuju da su ciklosporin i takrolimus jednako učinkoviti protiv akutnog odbacivanja i njihovom primjenom 3-godišnje preživljenje je jednako. Međutim, takrolimus pokazuje premoć u prevenciji BOS-a. (10,14)

1.1.6.2 ANTIPROLIFERACIJSKI LIJEKOVI

Najčešće primjenjivani predstavnici ove skupine su azatioprim i mikofenolat mofentil. Njihov mehanizam djelovanja je jednak. Oni su potentni inhibitori sinteze DNA.

Azatioprim

Azatioprim je sintetički derivat imidazola, a njegov aktivni derivat 6-merkaptopurin se kasnije, unutar stanice, konvertira u razne analoge purina koji se ugrađuju u DNA i zaustavljaju sintezu. Dovodi do niza nuspojava, a neke od najpoznatijih su značajna leukopenija, anemija i hepatotoksičnost. Stoga je u kliničkoj praksi zamijenjen mikofenolat mofentilom koji se pokazao djelotvornijim i ima manje nuspojave. (12)

Mikofenolat mofentil

Ovaj je lijek najčešće primjenjivan od antiproliferacijskih agensa kod transplantacije pluća. Mikofenolat mofentil se konvertira u mikofenolatnu kiselinu, svoj aktivni metabolit, koji dovodi do reverzne inhibicije de novo sinteze purina u S fazi. Ovo je ključno jer samo limfociti T i B koriste isključivo de novo sintetizirane purine, dok ostale stanice koriste i put spašavanja i time nisu inhibirane ovim lijekom. Najčešće zabilježene nuspojave su mučnina i proljev, a zbog svoje mijelosupresivne aktivnosti potrebna je redovita kontrola krvne slike. (10)

1.1.6.3 KORTIKOSTEROIDI

Kortikosteroidi su u primjeni od samih početaka transplantacije solidnih organa, te čine kamen temeljac u indukcijskoj terapiji, terapiji održavanja, ali i u liječenju simptoma kod akutnog i kroničnog odbacivanja. Njihovo protuupalno djelovanje uključuje inhibiciju nuklearnog faktora-kappa B (NFkB) puta, sprečavanje proliferacije T limfocita, smanjenja djelotvornosti makrofaga, histamina i bradikinina, supresija sinteze prostaglandina, te smanjenje vaskularne propusnosti. Zbog mnogih nuspojava poput hipertenzije, povećanja na težini, osteoporoze, hiperlipidemije, diabetesa melitusa, povećanog rizika za karcinom i kataraktu, te produljenog vremena cijeljenja rana i sklonost infekcijama doza kortikosteroida trebala bi biti najmanja moguća sa ciljem održavanja optimalne plućne funkcije. (10,13)

1.1.7 TERAPIJA AKUTNOG I KRONIČNOG ODBACIVANJA

Ova se vrsta terapije odnosi na liječenje simptoma akutnog i kroničnog odbacivanja presatka, a protokol ovisi o vrsti odbacivanja i ozbiljnosti simptoma. Većina centara započinje terapiju odbacivanja pulsnom dozom kortikosteroida i zatim ovisno o patofiziološkom mehanizmu nastanka može uključivati azitromicin, alemtuzumab, te antihumoralnu terapiju, a detaljno su opisane u poglavlju akutnog i kroničnog odbacivanja. (10)

2 KOMPLIKACIJE TRANSPLANTACIJE PLUĆA

Usprkos velikom napretku u kirurškim tehnikama, detaljnoj obradi i strogim kriterijima za primaoca i donore transplantata, preživljenje nakon transplantacije pluća u usporedbi s ostalim transplantacijama solidnih organa ima najlošiji desetogodišnji medijan preživljenja. Tako je za usporedbu desetogodišnje preživljenje nakon transplantacije pluća 27% nasuprot transplantaciji bubrega i jetre kod kojih je 57% odnosno 70%. (15,16)

Stoga će se glavni dio moga diplomskog rada koncentrirati na komplikacijama za vrijeme i nakon transplantacije pluća koje uvelike smanjuju preživljenje. Glavni razlozi smanjenog kratkoročnog i dugoročnog preživljenja u usporedbi sa transplantacijama drugih solidnih organa su primarna disfunkcija presatka, akutno i kronično odbacivanje presatka, te infekcije. (17)

ODBACIVANJE TRANSPLANTATA

Odbacivanje presatka u sljedećim je poglavljima raspoređeno vremenskim slijedom u kojem se ono odvija. Međutim bitno je naglasiti da to u stvarnosti ne ide uvijek tako, već je ključan imunološki mehanizam u podlozi. Tako akutno odbacivanje može nastati nakon više godina, dok se s druge strane promjene tipične za kronično odbacivanje mogu javiti već nekoliko mjeseci nakon transplantacije. (18)

2.1.1 HIPERAKUTNO ODBACIVANJE

Hiperreaktivno odbacivanje imunološka je reakcija primateljevih protutijela sa donorskim antigenima. Ta reakcija je nagla i u samo nekoliko minuta od uspješne operacije dolazi do naglog otkazivanja i odbacivanja transplantata pluća. Antigeni se nalaze na endotelnim stanicama krvnih žila, a dijelimo ih na antigene na endotelnim stanicama krvnih žila ili humani leukocitni antigeni (HLA). Protutijela u primaoca mogu nastati na više načina: prethodnim transfuzijama, trudnoćom ili prethodnim transplantacijama. Danas se vrlo rijetko viđaju hiperreaktivna odbacivanja posredovana HLA antigenima jer se prije svake transplantacije radi leukocitni križni test. To je test u kojemu se, prije same transplantacije, pomiješaju leukociti donora i serum primaoca. Ako

se u serumu nalaze protutijela, oni će usmrtniti donorske leukocite i tada taj donor nije odgovarajući za ovoga primaoca. Ograničenje ovoga testa je to da zbog korištenja leukocita, a ne endotelnih stanica, može izostati pozitivna reakcija protiv endotelnih stanica i u tom iznimno rijetkom slučaju dolazi do hiperreaktivnog odbacivanja organa već nekoliko minuta nakon transplantacije. (18)

2.1.2 AKUTNO ODBACIVANJE

Akutno odbacivanje transplantata ozbiljna je komplikacija. Odbacivanje može nastupiti nakon nekoliko dana, mjeseci čak i nekoliko godina nakon transplantacije. Klinička slika nespecifična je i podudara se s brojnim drugim komplikacijama transplantacije, a može uključivati dispneju, povišenu tjelesnu temperaturu, leukocitozu, te sniženi alveolarni arterijski gradijent. Stoga je zlatni standard za dijagnozu akutnog odbacivanja presatka transbronhalna biopsija pluća. (19) Prema posljednjim podacima ISHLT-a 28% odraslih bolesnika imalo je barem jednu epizodu akutnog odbacivanja koje je bilo liječeno nakon otpuštanja iz bolnice do kontrolnog pregleda godinu dana nakon transplantacije. Akutno odbacivanje odgovorno je za 3.6%, odnosno 1.8% smrti u razdoblju od 30 dana do godinu dana od transplantacije. (9) Akutno odbacivanje organa u najvećem je postotku povezano sa staničnom imunosti, točnije T limfocitima. Odgovor može biti direktan ili indirektan, ali u oba je mehanizam isti. Stanice prepoznaju transplantirano tkivo kao strano i pokreću razne imunološke odgovore. Drugi oblik akutnog odbacivanja povezan je sa humoralnom imunosti odnosno posredovano je protutijelima.

2.1.2.1 AKUTNO ODBACIVANJE POSREDOVANO STANIČNOM IMUNOSTI (ACR)

Razlikujemo direktne ili indirektne reakcije. Kada govorimo o **direktnom** imunološkom odgovoru T stanica, govorimo zapravo o reakciji primaoca na donorov MHC kompleks. Direktni imunološki odgovor odgovoran je za prepoznavanje nepodudarnih „prolaznih leukocita“ i ostalih stranih limfocitnih antigena transplantata. Ti nepodudarni limfocitni antigeni mogu biti dio glavnog ili malog kompleksa histokompatibilnosti. Na glavnom kompleksu histokompatibilnosti (MHC) najvažniji su HLA antigeni. Oni se nasljeđuju diploidno, stoga imamo 6 parova HLA antigena. To su HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DP, HLA-DR I HLA-DQ antigeni. Kod određivanja podudarnosti donora određuju se HLA-A, HLA-B i HLA-DR antigeni, jer je dokazano da oni najviše utječu na imunosnu reakciju protiv presatka. Stoga je podudarnost između primaoca i davaoca u 6 antigena prognostički najbolji pokazatelj, a 0 najgori prognostički pokazatelj. U **indirektnom** staničnom odgovoru T stanice donora prepoznaju peptide koji su vezani za donorov MHC kompleks što

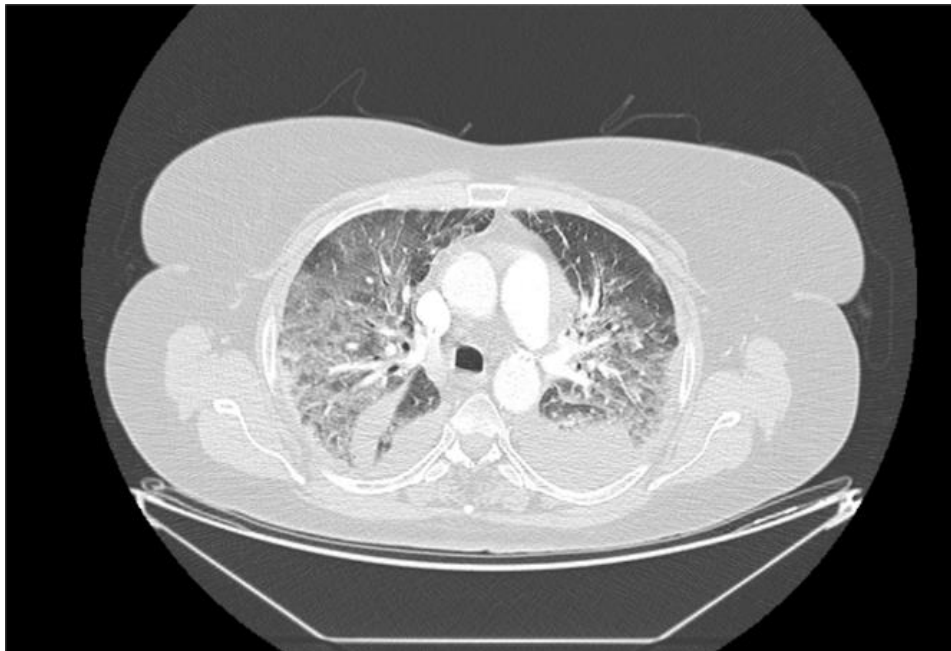
dovodi do imunološko specifičnog i nespecifičnog odgovora. To znači da do reakcije odbacivanja može doći čak i kada su donor i primalac organa podudarni u svih 6 MHC molekula. (18)

2.1.2.2 AKUTNO ODBACIVANJE POSREDOVANO HUMORALNOM IMUNOSTI

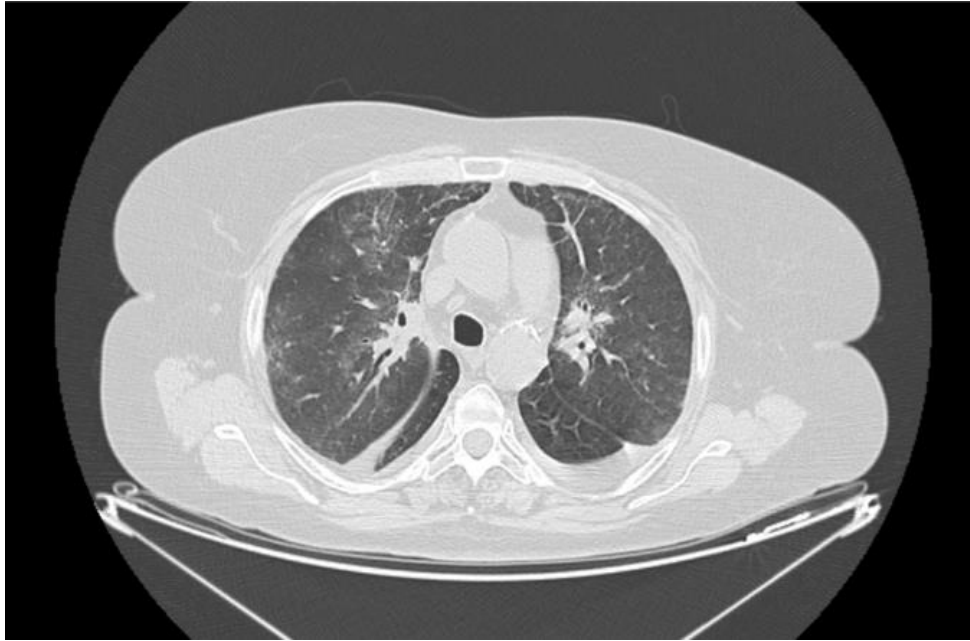
Kod akutnog odbacivanja posredovanog humoralnom imunosti (AMR) dolazi do reakcije prethodno stvorenih ili de novo protutijela primaoca transplantata sa antigenima izloženim na stanicama donora. (19) Tada dolazi do imunološkog odgovora posredovanog ili ne posredovanog komplementom što dovodi do odbacivanja organa. Dijagnostika AMR-a je vrlo kompleksna i nužan je multidisciplinarni pristup koji uključuje kliničku sliku s imunološkim i patološkim potvrdama, stoga ne čudi da se AMR uglavnom dijagnosticira odbacivanjem svih ostalih diferencijalno dijagnostičkih mogućnosti. Dijagnostički kriteriji za AMR su sljedeći: disfunkcija presatka uz isključene sve ostale mogućnosti, histološki nalaz pluća, aktivirana komponenta komplemента C4 (C4d), biopsija pluća i digitalna supstrakcijska angiografija(DSA). Na temelju nabrojanih kriterija AMR se dijeli u 2 kategorije: **klinički i sub-klinički** oblik AMR-a. Svaki od ova 2 oblika ima 3 podtipa ovisno o broju kriterija koji su zadovoljili. To su **definitivno AMR** (5/5 zadovoljenih kriterija), **vjerojatno AMR** (4/5 zadovoljenih kriterija) i **moguće AMR** (3/5 zadovoljenih kriterija). Još uvijek nije jasna incidencija AMR jer je većina studija objavljena prije jasno definiranih kriterija. Isto tako ne postoji jasno definirana terapija AMR kao ni sam tijek bolesti, ali postoje sve čvršći dokazi kako bi desenzibilizacija presatka prije transplantacije mogla smanjiti incidenciju AMR-a, te kroničkog odbacivanja organa koji se sve češće dovodi u direktnu svezu sa AMR-om. (20)



Slika 1. Akutno humoralno odbacivanje transplantata pluća RTG snimka



Slika 2. Akutno humoralno odbacivanje transplantata pluća, CT snimka prije terapije imunoglobulinima i plazmaferezom



Slika 3. Akutno humoralno odbacivanje transplantata pluća, CT snimka poslije terapije imunoglobulinima i plazmaferezom

2.1.3 KRONIČNO ODBACIVANJE (CLAD)

Kronično odbacivanje pluća je i dalje vodeći uzrok smrti nakon transplantacije pluća i najveća barijera u produljenju preživljenja nakon transplantacije pluća, a prezentira se kao progresivni ireverzibilni gubitak plućne funkcije. Kronično odbacivanje transplantata pluća dijelimo u dvije velike kategorije: **CLAD poznate etiologije** i **CLAD nepoznate etiologije**. CLAD poznate etiologije može biti zbog kirurških šavova, pleuralnog izljeva, akutnog odbacivanja, infekcije, miopatije, dijafragmalne paralize i slično. Njega se najprije treba isključiti, jer neki od uzroka su reverzibilni i ne moraju dovesti do ireverzibilnog oštećenja plućne funkcije. U ovom poglavlju većinu pažnje posvetit ću CLAD-u nepoznate etiologije, u kojim su najvažniji sindrom obliterirajućeg bronhitisa (BOS) i restriktivni alograft sindrom (RAS).

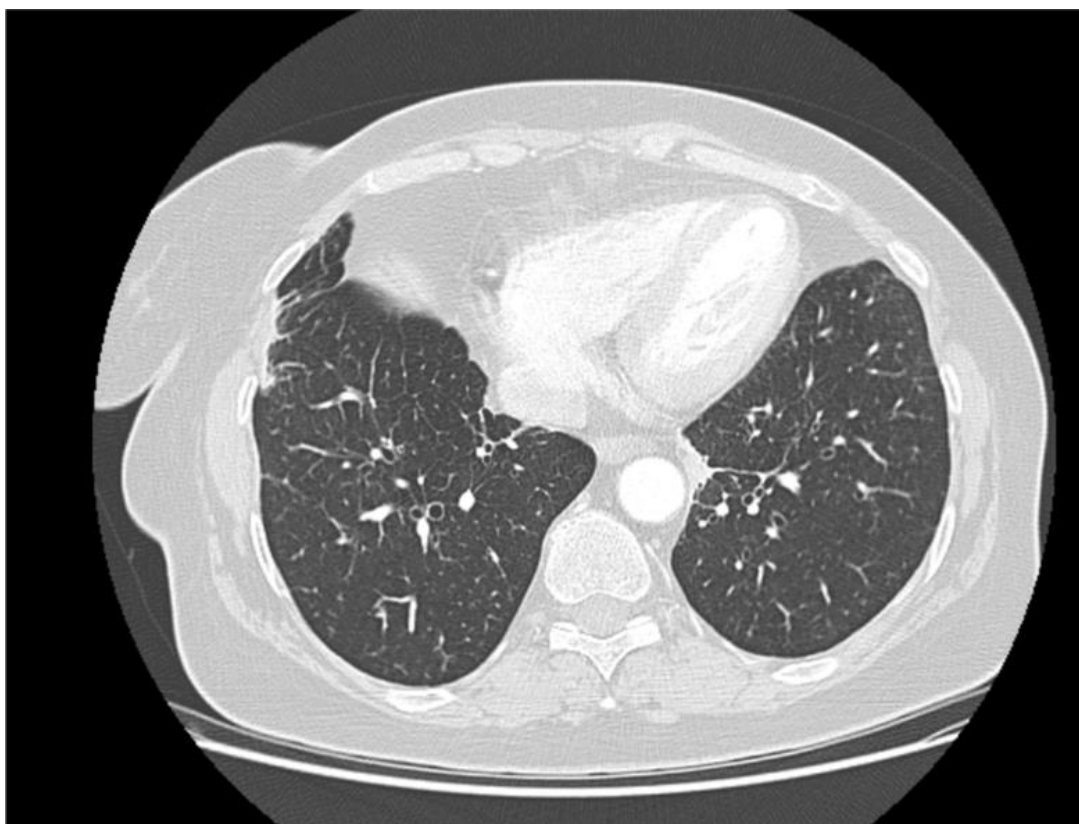
Dijagnoza CLAD-a postavlja se kada dođe do smanjenja FEV1 za $\geq 20\%$ u usporedbi s prosjekom 2 najbolja mjerenja nakon transplantacije pluća, a mora biti najmanje 3 tjedna razmaka između mjerenja. CLAD nepoznate etiologije se može prezentirati s predominantno opstruktivnom slikom plućnog zatajenja ili s druge strane sa plućnim zatajenjem koji govori u prilog restriktivnoj etiologiji. Između ove dvije manifestacije postoji veliki broj kombinacija jednog i drugog zatajenja. U ovom poglavlju posvetit ću se diferencijaciji krajnjih oblika ove kompleksne bolesti. (21,22)

2.1.3.1 SINDROM OBLITERIRAJUĆEG BRONHITISA (BOS)

Najčešći je fenotip i čini 70% svih dijagnoza kroničnog odbacivanja nepoznate etiologije. Tipična klinička slika uključuje smanjenje plućne funkcije, koja govori u prilog opstruktivnoj etiologiji. Detaljnom obradom uglavnom pronalazimo smanjeni FEV1, FVC ≤ 70 , CT ne pokazuje opacite, ali vidljiv je „zarobljeni zrak“ na ekspiracijskoj CT snimci. Ovo je heterogena skupina bolesti, a prognoza preživljenja ovisi o vremenu kada se postavila dijagnoza. Isto tako, važno je imati na umu da su infekcije jedan od glavnih neposrednih uzroka smrti kod pacijenata s dijagnozom BOS-a, kao i glavni rizični faktor za progresiju bolesti. Stoga je važno pravovremeno otkriti i ciljano liječiti uzročnike svake infekcije. (23) Dokazano je i da bolesnici koji imaju značajni pad FEV1 ($\geq 35\%$) i dijagnozu BOS-a u prve dvije godine od transplantaciju imaju značajno manji medijan preživljenja od pacijenata kod kojih simptomi nastupaju kasnije. (24)

U podlozi bolesti nalazi se imunološka reakcija koja ima nekoliko faza. Najprije, najvjerojatnije za vrijeme hladne ishemije transplantata, dolazi do aktivacije stečene imunosti putem oslobođenih slobodnih radikala i neutrofila. Zatim slijedi aloimuna reakcija u kojem aktivirani limfociti infiltriraju male i velike bronhalne strukture, što dovodi do konačnog oblika bolesti a to je fibroproliferativna faza bolesti. U njoj dolazi do djelomične ili potpune okluzije dišnih puteva. (18)

Posljednji dokazi ukazuju na potrebu za individualnim terapijskim pristupom kod bolesnika s BOS-om, međutim terapija montelukastom, antagonistima leukotrijenskih receptora te vantijelesnom fotoferezom se pokazala generalno korisna u usporeju pada FEV1 i FVC u početnim stadijima bolesti, te kod bolesnika sa blažim oblikom bolesti. Isto tako postoje rastući dokazi koji ukazuju da bi profilaksa azitromicinom mogla odgoditi ireverzibilne promjene dišnih puteva nastale kroničnim odbacivanjem. (21)



Slika 4. BOS, slika zadebljanja stijenke

2.1.3.2 RESTRIKTIVNI ALOGRAFT SINDROM (RAS, rCLAD)

Restriktivni alograft sindrom ili ponekad nazvan restriktivni CLAD čini 30% svih CLAD-ova nepoznate etiologije. Tipična klinička slika prikazuje ireverzibilno oštećenje plućne funkcije, koja govori u prilog restriktivnog oštećenja. To je vidljivo rastom FEV1/FVC u kombinaciji sa padom TLC-om. Na CT visoke rezolucije (HRCT) snimci RAS se prezentira ovisno o svome stadiju. U početnim stadijima i akutnim egzacerbacijama vidljivi su opaciteti i konzistentni pleuroparenhimalni infiltrati, koji nalikuju onima u akutnom respiratornom distres sindromu (ARDS). Nakon rezolucije akutne bolesti, vidljiva je fibroza plućnog parenhima koja dovodi do retrakcijske bronhiektazije. U kasnim stadijima, vidljivi su progresivni periferni konsolidati pleuroparenhimalne fibroze. (25) Medijan preživljenja u odnosu na BOS je znatno manji. Iznosi 1-1.5 godina u usporedbi sa 3-5 godina kod BOS-a. Dijagnoza i terapija rCLAD-a je neučinkovita, te je bolest vrlo nepredvidljiva. Posljednja istraživanja idu u smjeru primjene pirfendiona (inhibitor TGF- β) i nintedaniba (snažan inhibitor tirozin kinaze) koji usporavaju pad plućne funkcije, a koriste se i u liječenju idiopatske plućne fibroze. (21,24)



Slika 5. RAS, RTG snimka



Slika 6. RAS, CT snimka

INFEKCIJE

Infekcije su vodeći uzrok smrti nakon transplantacije pluća. U prvih godinu dana nakon transplantacije primarni su razlog smrtnih ishoda, dok kasnije sekundarno dovode do smrti u sklopu kroničnog odbacivanja. Razlog tome je stalna imunosupresija kojoj su bolesnici izloženi, ali i posebnosti dišnog sustava. Posebnost leži u tome što je transplantat pluća, u usporedbi s ostalim transplantatima solidnih organa, u direktnom kontaktu sa okolišem. Time je neprestano izložen potencijalnim infektivnim i alergenim agensima. Isto tako, specifično je za transplantat pluća da tijekom operacije izgubi svoje uobičajene anatomske obrambene mehanizme protiv infekcija, poput gubitka refleksa kašlja zbog presijecanja i posljedične denervacije n. vagusa i gubitka mukocilijarnog sustava čišćenja, te je to glavni razlog za učestale infekcije u prvih mjesec dana nakon operativnog zahvata. Važno je i napomenut da sklonost i vrste infekcija ovise o razlogu transplantacije. Tako puno veću sklonost za razvoj infekcija multirezistentnim patogenima poput *Pseudomonas aeruginosa*, imaju oni koji boluju od cistične fibroze dok osobe koje su bolovale od KOPB-a ili intersticijskih bolesti pluća imaju učestalije infekcije bakterijskim vrstama *Pneumococcus*, *Haemophilus influenzae*, te *Moraxella catarrhalis*.

Infekcije možemo podijeliti u nekoliko kategorija, ovisno o epidemiološkom mehanizmu nastanka na:

- 1) Infekcije stečene u zajednici
- 2) Nozokomijalne infekcije
- 3) Reaktivacija latentnih infekcija
- 4) Stečene infekcije nastale izloženošću vanjskom okolišu

Isto tako infekcijske komplikacije podijeljene su u tri perioda:

- 1) Rano post transplantacijsko razdoblje (prvih mjesec dana) kada su najučestalije nazokomijalne infekcije
- 2) Intermedijalni period (2 do 6 mjeseci) kada su najčešće oportunističke infekcije
- 3) Kasni period (≥ 6 mjeseci) kada su najučestalije infekcije stečene u zajednici

Poznavanje kronologije infekcija pomaže u odluci o vrsti mikrobnog terapije, čije brzo je uvođenje terapije ključno u sprječavanju daljnjih komplikacija i pogoršanja bolesnikovog stanja. (26)

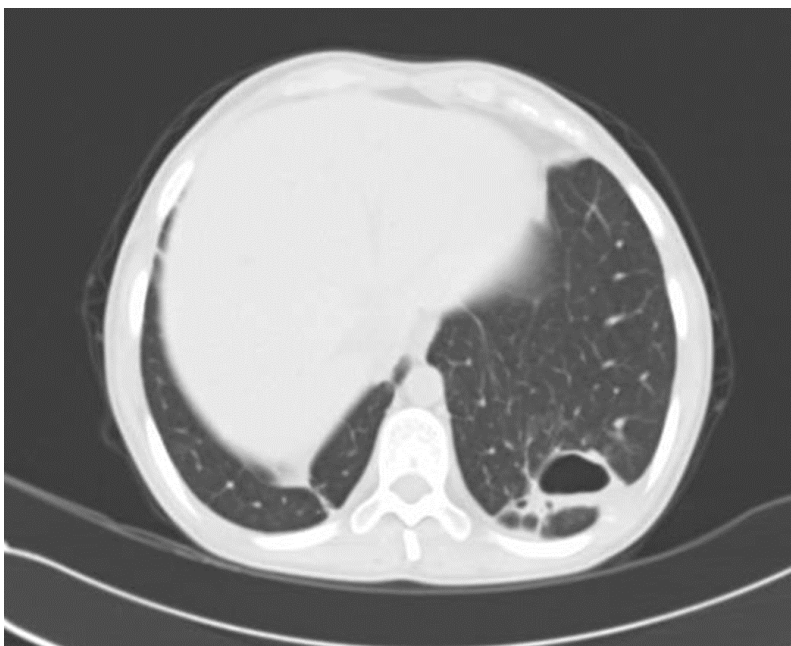
Neovisno o vrsti patogena ili vremenu nastanka infekcije, najučestalije kliničke slike infekcije kod transplantacije pluća su pneumonije, sepsa, bakterijemija, te medijastinitis. (17,23,27,28)

2.1.4 PNEUMONIJA

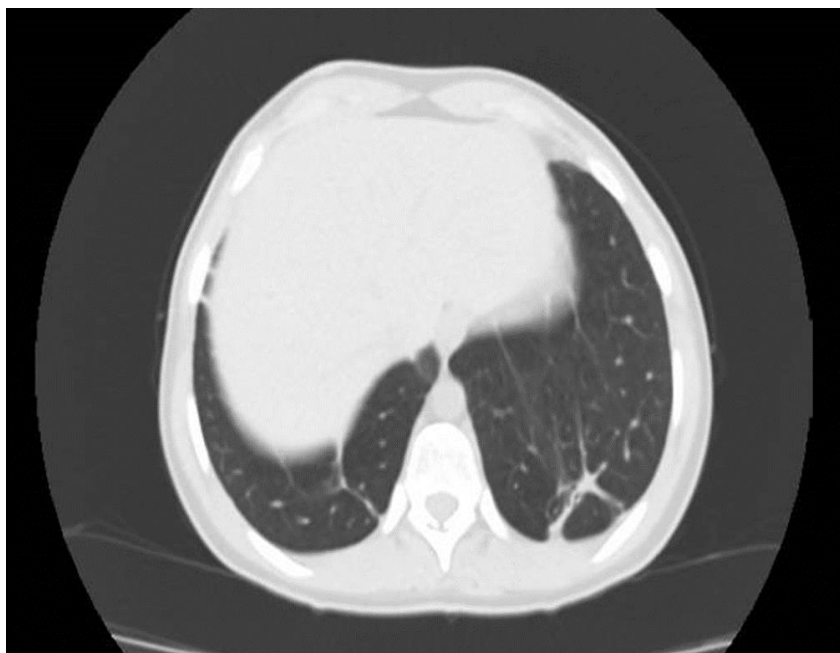
Pneumonija je najčešća infektivna komplikacija u bolesnika nakon transplantacije pluća. Morbiditet i mortalitet u ovoj grupi bolesnika veći nego u transplantiranih pacijenata ostalih solidnih organa, zbog posebnosti nabrojanih u tekstu iznad, a etiologija pneumonija je različita i ovisi o vremenu pojavljivanja simptoma i o prijašnjim infekcijama i kolonizacijama bolesnika. Najčešći uzročnici pneumonija su bakterijske infekcije gram-negativnim mikrobima, a slijede ih gljivične i virusne infekcije. Tipična klinička slika koju prati povišena temperatura često je odsutna jer je zamaskirana djelovanjem imunosupresije. (26,28)

2.1.4.1 BAKTERIJSKE PNEUMONIJE

Bakterije su najčešći uzročnici infekcija u bolesnika s transplantacijom pluća, a incidencija je između 35-63% od ukupnog broja infekcija. Gram negativne bakterije su najčešći uzročnici, od kojih su najčešće *Pseudomonas aeruginosa*, slijede je *Acinetobacter baumannii* i *Staphylococcus aureus*. U prva dva tjedna nakon transplantacije bakterijske pneumonije su najčešće. Stoga se preporuča antimikrobna profilaksa u post operativnom razdoblju, dok bolesnik još nije mobilan i dok mu se ne izvade drenovi, a antimikrobni protokoli individualiziraju se prema bolesnikovim potrebama. (26,29)



Slika 7. CT snimke apscesa pluća u posterobazalnom segmentu donjeg režnja uzrokovanog *Acinetobacter brumani* prije liječenja



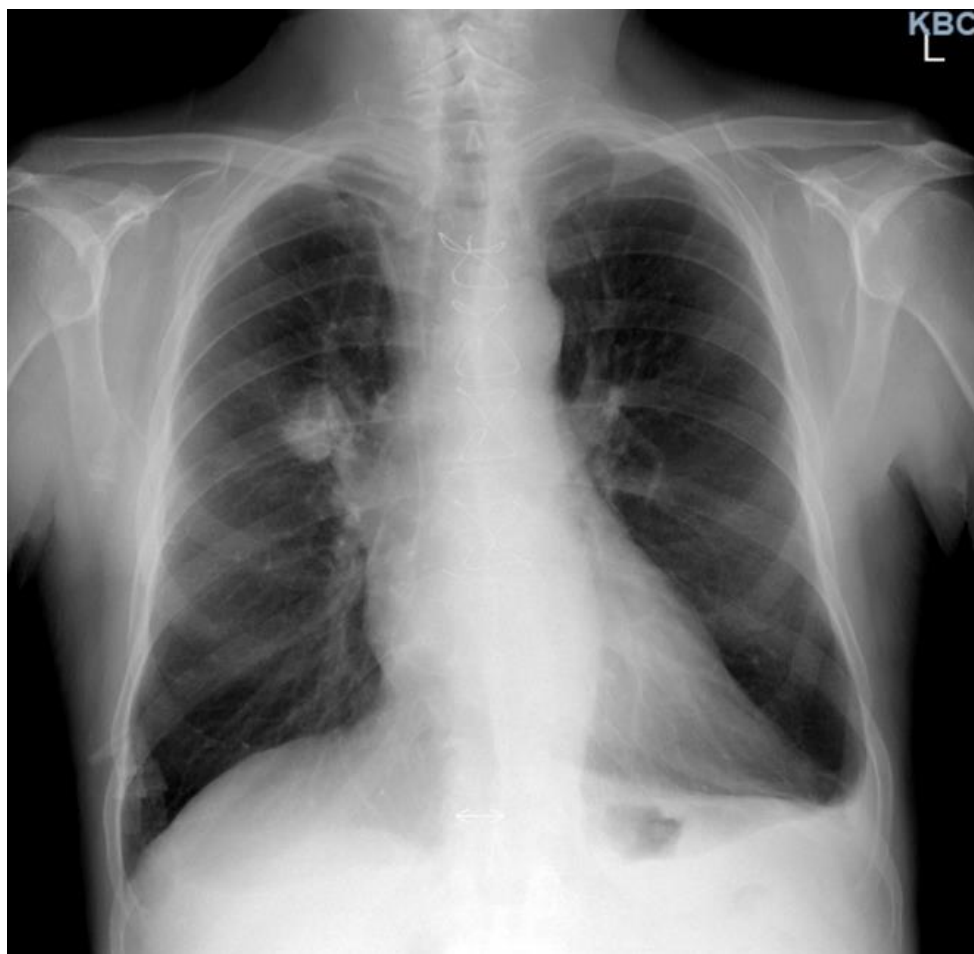
Slika 8. CT snimke apscesa pluća u posterobazalnom segmentu donjeg režnja uzrokovanog *Acinetobacter brumannii* poslije liječenja.

2.1.4.2 GLJIVIČNE PNEUMONIJE

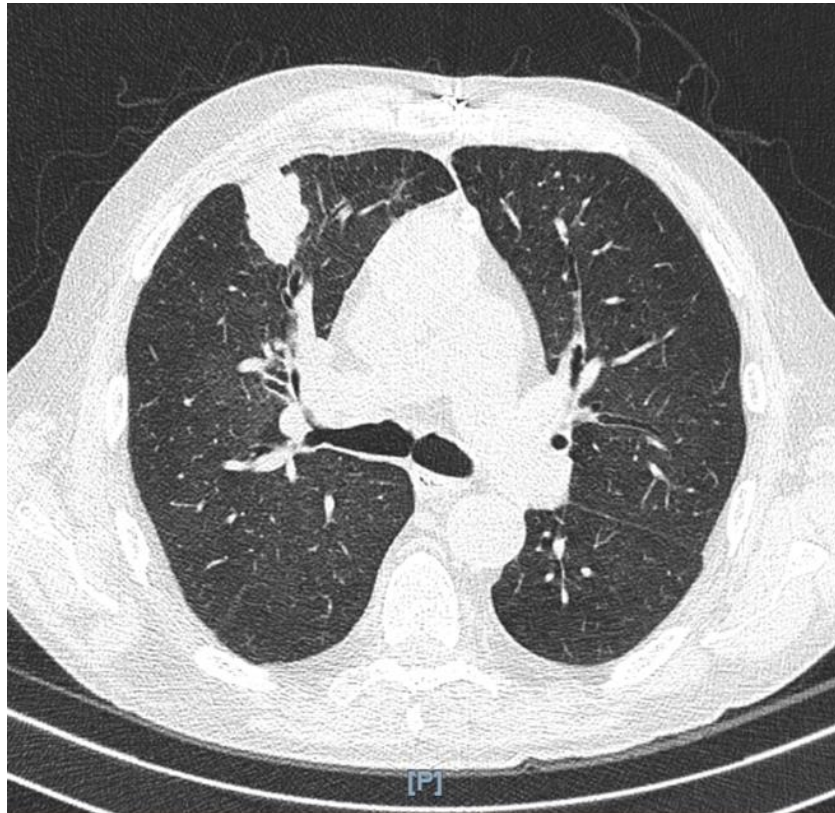
Iako je veći postotak bakterijskih pneumonija u transplantiranih bolesnika, gljivične infekcije imaju daleko veći mortalitet. Stoga se svim bolesnicima nakon transplantacije pluća kao prevencija za nastanak *Pneumocystis jiroveci* infekcije daje doživotno trimetoprim-sulfametoksazol, a u ranoj postoperativnoj fazi inhalacije amfotericin B ciljem prevencije *Aspergillus species* infekcije. Tri najučestalija uzročnika gljivičnih pneumonija su *Aspergillus species*, *Cryptococcus neoformans* i *Pneumocystis jiroveci*.

Aspergillus species najčešći je uzročnik pneumonije i traheobronhitisa, te po nekim istraživanjima kolonizira više od 80% bolesnika i čini između 20-50% svih gljivičnih infekcija. *Cryptococcus neoformans* uzrokuje 4-9% svih gljivičnih infekcija u primaoca. Donirana pluća mogu služiti kao rezervoar za *Cryptococcus neoformans* i nakon transplantacije, uslijed imunosupresije, može doći do aktivacije latentne infekcije. Neovisno o epidemiologiji, pluća su uvijek mjesto ulaza ove vrste infekcije što zna dovesti do diseminiranog oblika bolesti, prvenstveno u središnji živčani sustav. *Pneumocystis jiroveci* se često nalazi u dišnom sustavu zdravih ljudi, a prenosi se kapljično. Bolesnici sa transplantiranim plućima imaju najveći rizik od pneumonije uzrokovane *Pneumocystis jiroveci* od svih primaoca solidnih organa. Rizik je najveći u prvih 6 mjeseci nakon

transplantacije, ponajviše radi snažne imunosupresije, stoga je kemoprofilaksa trimetoprim-sulfametoksazolom nužna. (27,29)



Slika 9. RTG snimka aspergiloma u anteriornom segmentu gornjeg režnja lijevog plućnog krila.



Slika 10. CT snimka aspergiloma u anteriornom segmentu gornjeg režnja lijevog plućnog krila

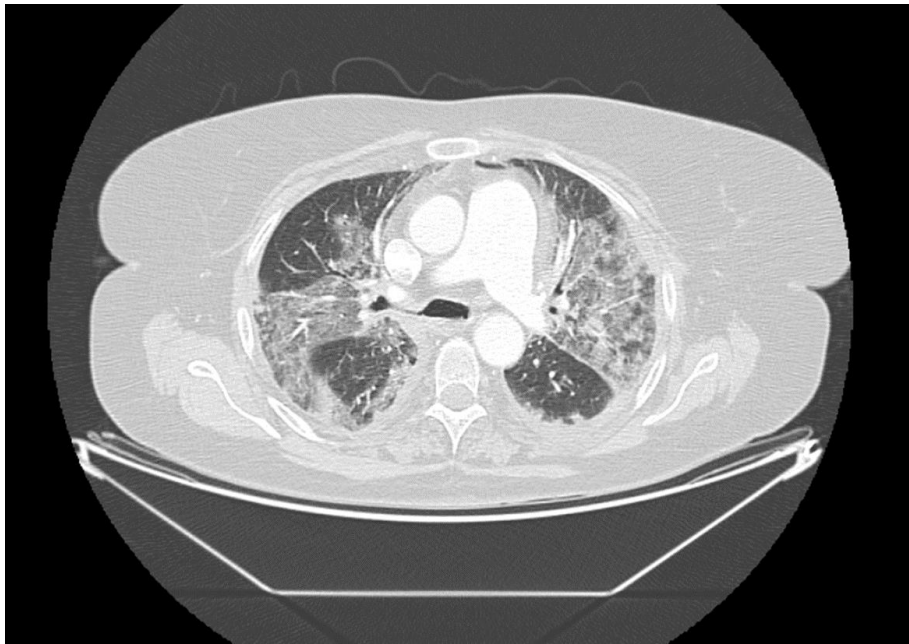
2.1.4.3 VIRUSNE PNEUMONIJE

Virusi su drugi najčešći uzročnici infekcija u transplantiranih pacijenata. Najčešći uzročnik je *Citomegalovirus* (CMV) koji uzrokuje oportunističke infekcije i povećava rizik od velikog broja komorbiditeta u transplantiranih pacijenata. Većina ne-CMV-infekcija izvanbolnička je i javljaju se nekoliko mjeseci nakon transplantacije. Što se tiče izvanbolnički stečenih virusnih infekcija najčešće su uzrokovane *Respiratornim sincicijskim virusom*, *Virusom parainfluence*, *Adenovirusom* i *Humanim metapneumovirusom*.

Citomegalovirus (CMV)

CMV virus glavni je uzročnik oportunističkih infekcija u bolesnika s transplantacijom pluća. Iako je profilaksa antivirusnim lijekovima dovela do velikog smanjenja komorbiditeta i mortaliteta vezanog uz CMV, reaktivacijski sindrom i dalje utječe na dugoročno preživljenje. Isto tako sam CMV može inducirati imunosupresiju što posljedično dovodi do bakterijskih i gljivičnih

superinfekcija . Najčešća klinička prezentacija je CMV pneumonitis, međutim važan je i njegov indirektan utjecaj na razvoj akutnog i kroničnog zatajenja. Nisu svi primaoci pluća pod jednakim rizikom od razvoja CMV infekcije. Najrizičnija skupina su seronegativni primaoci, koji primaju transplantat od seropozitivnih donora (D+, P-), nakon njih pod povećanim rizikom su seropozitivni primaoci koji primaju seronegativni transplantat (D-, P+) u kojih uslijed jake imunosupresije u prvih 4 mjeseca može doći do reaktivacije virusa i posljedične infekcije ako ne primaju antiviralnu profilaksu. Veliki problem za kliničare je i velika sličnost kliničke prezentacije CMV pneumonitisa sa slikom akutnog odbacivanja pluća. U postavljanju dijagnoze pomaže nam vrijeme nastanka, jer kod bolesnika koji primaju antiviralnu profilaksu do CMV infekcije ne dolazi u prva 3 mjeseca od operacije, dok se akutno odbacivanje javlja ranije, osim toga virus se može dokazati PCR metodom. (27,29,30)



Slika 11. CT snimka CMV pneumonitisa, manifestiranog obostrano u plućnom parenhimu infiltratima tipa zrnatog stakla

2.1.5 OSTALI KLINIČKI SINDROMI

Sepsa

Sepsa je najčešći razlog prijema transplantiranih pacijenata u jedinicama intenzivnog liječenja. Ovo infektivno stanje često je zamaskirano simptomima neinfektivnih komplikacija poput akutnog i kroničnog odbacivanja. Ovi bolesnici puno češće oboljevaju od sepse zbog nozokomijalne

infekcije u usporedbi sa netransplantiranim bolesnicima. Ključno za preživljenje ove skupine pacijenata je pravilni izbor antimikrobne terapije.

Bakterijemija

Incidencija bakterijemije u pacijenata s transplantacijom pluća je 16%, te je ovo stanje povezano je s povećanom incidencijom odbacivanjem presatka i smrtnosti. Posljednjih godina incidencija bakterijemije je u silaznoj putanji zbog sve bolje imunosupresivne terapije i antimikrobnih protokola. Bakterijemija je najčešća u prvih 2 mjeseca nakon operacije i učestalija je u pacijenata sa cističnom fibrozom, pretransplantacijskom mehaničkom ventilacijom, te u onih s pneumonijom.

Medijastinitis

Medijastinitis nakon kirurškom zahvata rijetka je, ali životno ugrožavajuća komplikacija. Incidencija mu je 1-2%, a smrtnost je između 14-47%. Neki od poznatih rizičnih faktora su pretilost, dijabetes mellitus, dužina trajanja poslijeoperativne hospitalizacije, te dužina trajanja mehaničke ventilacije nakon operacije. Najčešći uzročnici su gram-negativne bakterije, a na medijastinitis treba posumnjati u bolesnika koji se žale na snažnu medijastinalnu bol disproporcionalnu boli u uslijed sternotomije. (28)

Rano prepoznavanje i ciljano liječenje infekcija su ključni, stoga je važno bolesnike osvijestiti o simptomima na koje moraju obraćati pažnju, redovito ih pratiti radiogramom, spirometrijom te kada nije moguće otkloniti infektivne sumnje konvencionalnim radiološkim snimkom učiniti ranu CT snimku. Ne treba bježati od invazivnih dijagnostičkih postupaka dokazivanja mikrobiološkog uzroka jer točna ciljana antimikrobna terapija smanjuje toksične nuspojave lijekova, smanjuje vrijeme liječenja i šansu za razvoj kroničnog odbacivanja, ali je i često jedini alat sa kojima možemo razlučiti radi li se o infekciji ili akutnom odbacivanju presatka. Potrebno je što ranije primijeniti empirijske terapije, koja ovisi o bolesniku i lokalnoj rezistenciji na patogene. Uz to, često je potrebna i redukcija imunosupresivne terapije. Isto tako je preporuka da se ovi bolesnici svake godine cijepi protiv influence, a svakih pet godina protiv pneumokoka. (27,28)

POST TRANSPLANTACIJSKE LIMFOPROLIFERATIVNE BOLESTI (PTLB)

Post transplantacijske limfoproliferativne bolesti važan su uzrok morbiditeta i mortaliteta u transplantiranih bolesnika, a incidencija u pacijenata nakon transplantacije pluća je između 5-

15%. Incidencija je veća nego u ostalih transplantiranih bolesnika solidnih organa zbog većih doza i dužeg trajanje imunosupresivne terapije. PTLB je heterogena skupina bolesti, raspona od benignog poliklonalnog oblika koji se javlja u ranijim stadijima (obično u prvoj godini od transplantacije) do monoklonalnog oblika koji vidamo u kasnijim stadijima, a nalikuje na B stanični limfom. Smatra se da središnju ulogu u razvoju PTLB ima infekcija *Epstein-Barr virusom* (EBV). Primaoci koji su EBV negativni u vrijeme transplantacije pod najvećim su rizikom za razvoj PTLB jer se mogu zaraziti od EBV pozitivnih donora, te takva primarna EBV infekcija može napredovati do virusne transformacije zdravog B limfocita u PTLB. Vremenski postoje dva vrhunca incidencije PTLB, a prvi je u prvoj post transplantacijskog godini uslijed primarne EBV infekcije, takvi bolesnici dobro reagiraju na redukciju imunosupresivne terapije i rijetki su rasapi bolesti te je mortalitet u toj skupini 36%. S druge strane, drugi vrhunac PTLB je u pacijenata s dugogodišnjim preživljenjem zbog izloženosti višim dozama imunosupresivne terapije, u starijih bolesnika i muškaraca, oni lošije reagiraju na redukciju imunosupresivne terapije te je mortalitet u toj skupini 70%.

Rizični čimbenici osim EBV infekcije su pedijatrijski bolesnici, osobito oni s cističnom fibrozom, primarna infekcija *citomegalovirusom* (CMV), učestala epizode reakcija odbacivanja i korištenje indukcijske terapije. Posljednja istraživanja pokazuju i da je učestalija incidencija u skupini bolesnika koji primaju imunosupresivnu terapiju mTOR inhibitorima i takrolimusom u odnosu na one koji primaju ciklosporin i mikofenolat mofentil.

Sve se češće PTLB otkriva u ranijim stadijima, što zbog stalnog praćenja titra EBV i profilakse antiviralnim lijekovima, što zbog redovitog i pažljivog praćenja rizičnih skupina bolesnika. Liječnici rani oblik PTLB-a mogu očekivati učestalije u toraksu, dok se kasniji oblik bolesti češće nalazi ekstratorakalno (intraabdominalno, u SŽS, cervikalnim limfnim čvorovima, koštanoj srži i paranazalnim sinusima). Klinički simptomi uključuju opće upalne simptome, uvećane limfne čvorove i ovisno koji je sustav zahvaćen moguće su glavobolje, bolovi u truhu, kašalj, neurološki deficiti i razni drugi simptomi.

Liječenje je individualno, ovisi o stadiju i lokalizaciji bolesti. Univerzalno započinje sa smanjenjem imunosupresivne terapije, antivirusnom terapijom ganciklovirom, anti CD20 protutijelima, te kod diseminirane bolesti CHOP (ciklofosamid, doksorubicil, vinkristin i prednisolon) kemoterapijskim protokolom.

Sve se više zna o PTLB-u, posljedično tome došlo je u posljednjih 10 godina do pada oboljelih, ali i porasta preživjelih od ove komplikacije. Najviše su tome doprinijeli produžena antiviralna

profilaksa ganciklovirom, neprestan nadzor nad seronegativnim EBV primaocima, te u zadnje vrijeme korištenje pametnih lijekova poput rituksimaba u liječenju B staničnih limfoma. Velika se nada polaže u novu, EBV specifičnu T limfocit terapiju koja je još uvijek u fazi kliničkog istraživanja. Bolesnici koji se oporave od PTLB imaju kao posljedicu CLAD, te su kandidati za retransplantaciju. (31,32)

MALIGNNE BOLESTI SOLIDNIH ORGANA

Primatelji transplantata pluća pod povećanim su rizikom za razvoj malignih bolesti. Maligne bolesti su na trećem mjestu uzroka smrti u ovoj populaciji, te nakon kroničnog odbacivanja najvažniji čimbenik koji sprječava dugogodišnje preživljenje. Glavni rizični čimbenici su suprimacija imunološkog sustava zaduženog za nadzor malignih alternacija uzrokovano imunosupresijom, starija životna dob, te osobe koje su bile dugogodišnji pušači i bolovali od KOPB-a. Predisponirajući čimbenici koji utječu su ultraljubičasto zračenje (UZV) u kožnih tumora, primarna infekcija ili reaktivacija EBV, CMV, *Humani papiloma virus* (HPV) i *Humani herpes virus* (HHV). Incidencija varira između 18-29%. Najučestaliji tumori su planocelularni karcinom kože, Kaposijev sarkom, karcinom pluća i bubrega, te genitourinarni karcinomi. Javljaju se kasnije te su agresivniji i slabije odgovaraju na terapiju nego isti tumori u općoj populaciji.

Dva najčešća lijeka korištena u imunosupresivnoj terapiji, inhibitori kalcineurina i azatioprim, imaju direktan onkogeni efekt na stanice i potrebno je pažljivo titriranje tih lijekova.

Planocelularni karcinom učestala je maligna promjena nakon transplantacije pluća. Direktno ovisi o imunosupresivnoj terapiji i češća je u bolesnika koji imaju u protokolu terapije održavanja 3 lijeka (incidencija 16%), u odnosu na one sa 2 lijeka (incidencija 7%). Osim imunosupresivne terapije, na pojavu karcinoma kože utjecaj ima dugotrajna uporaba varikonazola, zbog njegove fotosenzitivne reakcije, kao i muški spol, izloženost UZV, starije osobe, te osobe transplantirane radi KOPB-a. Važna je edukacija pacijenata o preventivnim mjerama, kao što je zaštita kože pri izlaganja suncu kao i redovne kontrole dermatologa. Terapija ovisi o stadiju i proširenosti bolesti.

Karcinom pluća javlja se 20-25 puta češća u transplantiranih pacijenata nego u opće populacije sa ukupnom incidencijom od 4%. Karcinom pluća uglavnom će se javiti kod onih sa anamnezom pušenja, kao i kod onih kod kojih je donor pluća bio pušač. U razjašnjenju etiologije novonastalih infiltrata na plućima danas na raspolaganju imamo i neke nove metoda kao što su, pozitronska emisijska kompjuterizirana tomografija (PET-CT) ili endobrohalna ultrazvučna bronhoskopija (EBUS). Protokoli liječenja jednaki su kao i u općoj populaciji. (33,34,35)

KOMORBIDITETI

Ekstrapulmonalni komorbiditeti ne dovode u velikom postotku do mortaliteta kao što je to slučaj kod malignih bolesti, ali ipak igraju značajnu ulogu u kvaliteti života transplantiranih osoba. Istraživanja pokazuju da 80% primaoca koji prežive više od 5 godina imaju sistemsku hipertenziju, a da od kroničnog zatajenja bubrega, hiperlipidemije i dijabetesa mellitusa oboli 62%, 52% odnosno 34% osoba. Kardiovaskularne bolesti u ovoj populaciji, u odnosu na opću populaciju, su puno češće i na 4. su mjestu uzroka mortaliteta. Osteoporoza je isto tako jedan od komorbiditeta i komplikacija sa kojom se susreću svi primaoci solidnih organa. U primaoca transplantata pluća osteoporoza se započinje razvijati prije same transplantacije zbog malnutricije, hipovitaminoze vitaminom D, pušenja, izloženosti glukokortikosteroidima, te kod bolesnika sa cističnom fibrozom radi malapsorpcije. Osim nabrojanih pretransplantacijskih čimbenika rizika, na sve komorbiditete utječe posttransplantacijska imunosupresija.

2.1.6 POSTTRANSPLANTACIJSKA SISTEMSKA HIPERTENZIJA

Posttransplantacijska sistemsku hipertenzija učestala je komplikacija nakon transplantacije pluća, a glavni čimbenik rizika je uporaba inhibitora kalcineurina u terapiji održavanja. U prvom redu misli se na ciklosporine, a patofiziološka podloga ove nuspojave nije do kraja razjašnjena. Zna se da ovi lijekovi indirektno utječu na mnoge fiziološke mehanizme koji reguliraju krvni tlak, poput renin-angiotenzin sustava, simpatičkog živčanog sustava, endotelnog sustava, sustava natrijevog oksida (NO sustav). Osim nabrojanih nuspojava ciklosporina, na sistemsku hipertenziju utječe i presijecanje nervusa vagusa za vrijeme operacije, što dovodi do abnormalne cirkadijalne oscilacije krvnog tlaka sa izraženim povišenjem tlaka u noćnim satima zbog povećane vaskularne rezistencije.

2.1.7 KRONIČNO ZATAJENJE BUBREGA (KZB)

Slično kao i kod posttransplantacijske sistemske hipertenzije, tako i kronično bubrežno zatajenje nastaje kao nuspojava uporabe inhibitora kalcineurina. Prema nekim istraživanjima do KZB dolazi u 80% primaoca unutar 2 godine od transplantacije. Patofiziološki mehanizam djelovanja inhibitora kalcineurina na razvoj KBZ je sličan kao i kod hipertenzije, gdje aktivacija renin-angiotenzinskog sustava i simpatičkog živčanog sustava, povećana proizvodnja endotelin-1 i povećanje oksidativnog stresa dovode do povećanja tlaka u sistemske i bubrežne cirkulaciji, te do endotelnog oštećenja i bubrežne disfunkcije. Uz ove glavne mehanizme, do KZB dolazi i zbog smanjene proizvodnje prostaglandina, te povećane proizvodnje tromboksana i transformacijskog faktora rasta beta (TGF- β). Nefrotoksičnost je jednaka kod ciklosporina i takrolimusa. Osim

inhibitora kalcineurina, na razvoj KZB utječu i drugi čimbenici, kao što je dob primaoca i pretransplantacijske razine kreatinina u serumu. Stoga je nužno kontinuirano praćenje bubrežne funkcije i serumske razine inhibitora kalcineurina, te svesti na minimum ili eliminirati ako je to moguće ostale nefrotoksične lijekove kao što su nesteroidni protuupalni lijekovi.

2.1.8 HIPERLIPIDEMIJA

Hiperlipidemija se javlja u 22% primaoca transplantata pluća unutar prve godine od transplantacije i u više od 50% primaoca unutar 5 godina od transplantacije. Inhibitori kalcineurina, na prvom mjestu ciklosporin, dovode do povećanja lipoproteina male gustoće (LDL), te smanjenja lipoproteina velike gustoće (HDL). Osim inhibitora kalcineurina na hiperlipidemiju utječu i kortikosteroidi. Oni dovode do povećane rezistencije na inzulin i povećavaju koncentraciju kolesterola i triglicerida u krvi. Stoga je potrebna pravovremena i odgovarajuća terapija statinima, uz povećani oprez i niske početne doze.

2.1.9 DIABETES MELLITUS

Diabetes mellitus važna je komplikacija nakon transplantacije pluća. Prema posljednjim statističkim podacima do ove će komplikacije doći u više od polovice primaoca, s prevalencijom od 96% u primaoca transplantata uslijed cistične fibroze. Posttransplantacijski diabetes dovodi do povećanog rizika od odbacivanja organa, ali i smanjenja trajanja života. Važno je napomenuti i da pretransplantacijski diabetes smanjuje očekivano trajanje života nakon transplantacije za 50%. Glavni čimbenici rizika za posttransplantacijski diabetes mellitus su starija životna dob, povišena tjelesna težina, cistična fibroza, pozitivna obiteljska anamneza, te uzimanje prvenstveno takrolimusa i kortikosteroida u imunosupresivnoj terapiji. Stoga je važan neprestan pre i post transplantacijski probir za diabetes mellitus, posebice u pacijenata s visokim dozama glukokortikosteroida u terapiji. U suradnji s endokrinologom važno je prepoznati primaoce u kojih je došlo do ove komplikacije i uvesti što raniju terapiju kako bi im se produljio život i smanjile komplikacije koje nosi diabetes.

2.1.10 OSTEOPOROZA

Osteoporoza ili osteopenia, te učestale frakture često se viđaju u bolesnika prije i poslije transplantacije pluća. Važan je uzročnik morbiditeta, te može dovesti do lošijeg ishoda zbog smanjenje pokretljivosti bolesnika, te boli uslijed frakture. Neki od razloga zašto je ova skupina bolesnika sklonija osteoporozi prije transplantacije su kaheksija, smanjena tjelesna aktivnost, malnutricija, hipovitaminoza D, hipogonadizam i pušenje, posebice kod bolesnika sa KOPB-om. Nakon transplantacije na razvoj osteoporoze uglavnom utječe imunosupresivna terapija.

Istraživanja pokazuju da 46% žena i 13% muškaraca imaju barem jednu frakturu unutar prve godine nakon transplantacije. Razlog tome je nagli pad mineralne gustoće kostiju (BMD) unatoč pre i post transplantacijskoj terapiji kalcijem, vitaminom D, bifosfonatima i antiresorptivnom terapijom. Antiresorptivna terapija se pokazala najučinkovitija, te jedina dovodi do stagnacije pada BMD-a nakon transplantacije. Stoga je važan pretransplantacijski probir na osteoporozi kako i posttransplantacijski probir svakih 3-5 godina, te neprestana terapija prije i naročito u prvoj posttransplantacijskoj godini, kako bi se poboljšala kvaliteta života. (17,36,37,38)

KIRURŠKE KOMPLIKACIJE

Posljednjih 30-40 godina kirurške tehnike i peri operativna njega jednako su se brzo razvijale kao i sve ostale grane unutar transplantacije pluća. To je dovelo do značajnog poboljšanja u ranom preživljenju bolesnika, te smanjilo broj komplikacija izazvanih samom operacijom transplantacije pluća.

2.1.11 KOMPLIKACIJE ZA VRIJEME OPERATIVNOG ZAHVATA

Za vrijeme operacije najvažnije je osigurati hemodinamsku stabilnost bolesnika. Ona se postiže stalnim cirkulirajućim volumenom i vazoaktivnim lijekovima. Obilna krvarenja mogu dovesti do hemodinamske nestabilnosti što može dovesti do nestabilnosti primaoca i reperfuzijske ozljede pluća. Važno je pristupiti operaciji oprezno kada je donor organa imao prethodne torakalne operacije, te kad su za vrijeme pretransplantacijske obrade nađene kongenitalne malformacija glavnog bronha i anomalni pulmonalni venski utok.

2.1.12 RANE KIRURŠKE POSTTRANSPLANTACIJSKE KOMPLIKACIJE

Nakon transplantacije bolesnici se premještaju u jedinicu intenzivnog liječenja, uobičajeno s endotrahealnim tubusom. U jedinici intenzivnog liječenja bolesnici su ventilirani, primaju nadoknadu volumena ali vrlo oprezno jer su podložni nastajanju pulmonalnog edema. Isto tako standardna post operativna njega uključuje profilaksu antimikrobnom terapijom širokog spektra. Izbor antibiotika ovisi o mikrobiološkoj situaciji primatelja prije transplantacije, nalazu minilavata iz donorskog organa, te lokalnoj mikrobiološkoj situaciji u bolnici. Ključno je i osigurati adekvatnu prehranu bolesnika, te ako zbog iscrpljenosti nisu u mogućnosti unijeti dovoljno kalorija oralnim putem, nadoknaditi ih intravenskim putem ili ako to nije dovoljno prebaciti se na potpuno enteralnu prehranu putem nazogastrične sonde.

Rane komplikacije mogu se podijeliti u 4 kategorije:

- 1) komplikacije operativnog zahvata
- 2) primarna disfunkcija presatka
- 3) imunološke komplikacije odbacivanja presađaka
- 4) infekcije

Posljednje dvije kategorije obrađene su u poglavljima 2.1. i 2.2., stoga ću se ovdje posvetiti komplikacijama vezanim za operativni zahvat i primarnoj disfunkciji presatka.

Komplikacije operativnog zahvata su najčešći razlog mortaliteta i morbiditeta primaoca u prvih dva tjedna od operacije. One su povezane s direktnim komplikacijama kirurških anastomoza dišnih puteva, te kirurškim posljedicama torakalne operacije poput denervacije nervusa phrenicusa, boli, atelektaze, dehiscijecije, krvarenja, te respiratorne insuficijencije. Posljednjih godina ovakve su komplikacije iznimno rijetke, zbog napretka kirurških tehnika, ali i kompleksnoj post operativnoj njezi i praćenju bolesnika. Posebno je važno mjerenje anastomotskog gradijenta i tlakova pomoću transezofagealne ehokardiografije.

Primarna disfunkcija presatka (PGD) je sindrom koji uključuje spektar ozljeda presatka od srednje teških do teških ozljeda koji se pojavljuju unutar 72 sata od transplantacije. PGD je glavni razlog ranog mortaliteta i morbiditeta nakon transplantacije pluća s incidencijom teškog oblika bolesti između 10-20% te je povezan s učestalim nastankom BOS-a. Akutno se prezentira progresivnom hipoksemijom i alveolarnim infiltratima na RTG-u. Hipoksemija se dijagnosticira PaO_2/FiO_2 koji su između 300-200, te netipičnim nalazima na RTG-u koji uključuju perihilarne opacite, peribronhalno i perivaskularno zadebljanje, te plućni edem. Čimbenici rizika dijele se na pretransplantacijske i posttransplantacijske koji su povezani sa čimbenicima rizika u donora, primaoca i za vrijeme operacije. Pretransplantacijski čimbenici rizika uključuju toplu i hladnu ishemiju organa, te radi li se o donoru nakon moždane smrti ili nakon kardiocirkulacijske smrti. Pokazano je da je veća učestalost PGD-a u skupini primaoca doniranog organa nakon kardiocirkulacijske smrti te se takvi donori trebaju podvrgnuti izvantjelesnoj membranskoj oksigenaciji (ECMO) kako bi se smanjio rizik od nastanka PGD-a. (39) Posttransplantacijski čimbenici rizika kod donora uključuju dob stariju od 32-45 godina, pušenje, ženski spol i afričko američku rasu. Najznačajniji posttransplantacijski čimbenici rizika u primaoca vezani su uz primarnu dijagnozu koja je dovela do transplantacije pluća. Najveću opasnost predstavlja plućna hipertenzija, te plućna fibroza sa/bez sarkoidoze, osim toga pretile osobe su pod povećanom opasnošću od razvoja PGD-a. Posttransplantacijski čimbenici rizika vezani uz operaciju uključuju

produženo trajanje ishemije, korištenje kardiopulmonalne prenosnice, davanje više od 1 litre transfuzije eritrocita, te reperfuzija $FiO_2 \leq 0.4$. Patofiziološki mehanizam koji se nalazi u PGD-u je ishemija donorskog organa i reperfuzija u primaoca što za posljedicu ima „sterilnu“ upalnu i imunološku reakciju ozljede i zatim cijeljenje. Ključni događaj u nastajanju PGD-a je migracija polimorfnih neutrofila iz pulmonalne cirkulacije u unutrašnjost plućnog parenhima. Ona može nastati uslijed traume, produžene ishemije ili može biti inducirana kemijskim agensima. Nakon migracije neutrofila slijedi kaskadna reakcija aktivacije velikog broja stanica koje dovode do uništenja endotelne i epitelne barijere u plućima, reperkusijski dolazi do plućnog edema i nemogućnosti izmjene plinova i stanja opasnog za život. Terapijske opcije liječenja PGD-a nisu brojne, stoga se sva pažnja treba posvetiti optimalnom odabiru donora te pre i perioperativnoj njezi. (40,41,42)

Ostale rane kirurške komplikacije uključuju komplikacije vezane uz pleuru, dišne puteve, kardiovaskularne, gastrointestinalne, te renalne komplikacije. Kod pleure najčešće dolazi do razvoja hemotoraksa zbog traumatske ozljede uslijed operacije, te pleuralnog izljeva osobito kada postoji značajna razlika između doniranih pluća i dimenzija toraksa. Iako je napravljen veliki napredak u revaskularizaciji bronhalne, mjesto anastomoze i dalje predstavlja najranjiviji dio dišnih puteva. Najčešća kardiovaskularna komplikacije su atrijske aritmije ili sistemska hipertenzija, ali zabilježeni su i slučajevi peri/post transplantacijskih srčanih udara. U 20-30% slučajeva se nakon operacije u bolesnika dijagnosticiraju venske tromboze, a povezane su s intravenskim kateterima, diabetesom te starijom životnom dobi. Gastropareza može nastupiti zbog denervacije nervusa phrenicusa, što dovodi do gastroezofagijalnog refluksa, malnutricije, malapsorpcije posebice terapije protiv odbacivanja organa i aspiracije želučanog sadržaja u presatka što može biti posebice opasno. (40,42)

2.1.13 KASNE KIRURŠKE POSTTRANSPLANTACIJSKE KOMPLIKACIJE

Kasne postoperativne kirurške komplikacije odnose se na komplikacije vezane uz pleuru i dišne puteve.

Pleuralna komplikacija je empijem. Iako je to vrlo rijetka komplikacija, te se javlja u prvih 6 mjeseci nakon operacije, sa sobom nosi visoku stopu morbiditeta i mortaliteta. Nastaju u perzistentno slobodnom prostoru u kojem pluća nisu u potpunosti ispunila torakalni prostor.

Komplikacije dišnih puteva uključuju dehiscenciju bronha, bronhalnu stenozu, bronhomalaciju, te stvaranje granulacijskog tkiva. Dehiscencija bronha rijetka je komplikacija, te nastaje najčešće neposredno nakon operacije. Klinička slika ovisi radi li se o djelomičnoj i potpunoj dehiscenciji, a

uključuje propuštanje zraka kroz pleuralni dren, pneumotoraks, dispneju ili u najtežim slučajevima sepsu. Bronhalna stenoza je češća komplikacija, viđa se nakon 2-3 mjeseca i uzrokovana je abnormalnim zarastanjem na mjestu anastomoze ili na segmentu bronhu bez anastomoze što je puno rjeđe. Važna je dijagnostika koja uključuje CT, bronhoskopiju te ako ona pokaže da je stenozirano više od 50% posto lumena potrebno je interventno zbrinjavanje premosnicom ili u blažim oblicima dilataciju bronhoskopom. Bronhomalacija se definira kao suženje dišnih puteva za $\leq 50\%$ u ekspiraciji. Nastaje 3-4 mjeseca nakon transplantacije. Bolesnici se klinički prezentiraju sa dispneom, kašljem, stridorom, učestalim infekcijama, te promjenama na nalazu spirometrije koje govore o opstruktivnoj etiologiji bolesti. Dijagnostika uključuje bronhoskopiju, te inspiracijsku i ekspiraciju CT snimku, a terapija ovisi o ozbiljnosti kliničke slike. U slučaju ozbiljnije kliničke prezentacije terapijski se može pokušati primjenom neinvazivne mehaničke ventilacije (NIV). (40)

3 ZAKLJUČAK

Transplantacija pluća učinkovita je opcija u liječenju niza plućnih bolesti. Ona pruža osobama u završnim stadijima plućnih bolesti novu šansu za kvalitetan život. Posljednjih godina napravljen je veliki napredak u mnogim područjima transplantacije pluća, a uključuje proširenje donorske liste „marginalnim donorima“, napredak u razumijevanju i liječenju reakcija odbacivanja, te kroničnih infekcija. Unatoč ovim napredcima morbiditet i mortalitet u ovoj skupini bolesnika je visok u usporedbi sa drugim primateljima solidnih organa, Napredak ove grane medicine biti će određen mogućnošću nalaženja rješenja za nestašicu odgovarajućih organa, te rješavanju brojnim komplikacijama od kojih su najznačajniji primarna disfunkcija presatka, te sindrom obliterirajućeg bronhitisa.

U budućnosti predstoji pronalazak novih tehnologija koje će smanjiti vrijeme reperfuzijske ozljede, te pronalazak novih terapija za liječenje kroničnog odbacivanja i infekcija. Značajan trud ulaže se u pronalazak biomarkera kojima ćemo detektirati i prevenirati PGD i CLAD, te tako eksponencijalno uvećati rano i kasno vrijeme preživljenja nakon transplantacije pluća.

4 REFERENCE

1. Adult Lung Transplantation Statistics. [Internet]. [cited 2020 Feb 11]. Available from: <http://www.ishlt.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry>
2. Margreiter R. History of Lung and Heart-Lung Transplantation, With Special Emphasis on German-Speaking Countries. *Transplant Proc* [Internet]. 2016 Oct;48(8):2779–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2016.07.015>
3. Venuta F, Van Raemdonck D. History of lung transplantation. *J Thorac Dis* [Internet]. 2017 Dec;9(12):5458–71. Available from: <http://jtd.amegroups.com/article/view/17439/14251>
4. Samaržija M, Redžepi G, Klepetko W, Jakopović M. Lung transplantation programme in Croatia. *Rad Hrvat Akad Znan i Umjet Med Znan* [Internet]. 2015;(522=41):15–23. Available from: <https://hrcak.srce.hr/127097>
5. Weill D. Lung transplantation: indications and contraindications. *J Thorac Dis* [Internet]. 2018 Jul;10(7):4574–87. Available from: <http://jtd.amegroups.com/article/view/22975/17488>
6. Pavliša G, Džubur F, Hećimović ANA, Redžepi G, Samaržija M. Transplantacija pluća Lung Transplantation. 27(2):205–10.
7. Orens JB, Boehler A, Perrot M de, Estenne M, Glanville AR, Keshavjee S, et al. A review of lung transplant donor acceptability criteria. *J Hear Lung Transplant* [Internet]. 2003 Nov;22(11):1183200. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053249803000962>
8. Andreas E, Matthias B, Julius W, John-David A, Christian B, Ilhan I, et al. Extended-criteria donors in lung transplantation in Switzerland: An evaluation of two adapted lung donor scores. *Swiss Med Wkly*. 2018;148(17–18):1–9.
9. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Goldfarb S, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Heart Transplantation Report—2015; Focus Theme: Early Graft Failure. *J Hear Lung Transplant* [Internet]. 2015 Oct;34(10):1244–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2015.08.003>
10. Pavliša G, Vukić Dugac A, Jaksch P, Samaržija M. Immunosuppressive therapy in the lung

- transplant recipient. *Rad Hrvat Akad Znan i Umjet Med Znan*. 2015;(522=41):47–54.
11. Li KHC, Ho JCS, Recaldin B, Gong M, Ho J, Li G, et al. Acute Cellular Rejection and Infection Rates in Alemtuzumab vs Traditional Induction Therapy Agents for Lung and Heart Transplantation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Transplant Proc* [Internet]. 2018Dec;50(10):372331. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0041134518311874>
 12. Banner NR, Lyster H. Pharmacological immunosuppression. *Lung Transplantation*. 2010. 205–242 p.
 13. Scheffert JL, Raza K. Immunosuppression in lung transplantation. *J Thorac Dis*. 2014;6(8):1039–53.
 14. Treede H, Glanville AR, Klepetko W, Aboyoum C, Vettorazzi E, Lama R, et al. Tacrolimus and cyclosporine have differential effects on the risk of development of bronchiolitis obliterans syndrome: Results of a prospective, randomized international trial in lung transplantation. *J Hear Lung Transplant* [Internet]. 2012 Aug;31(8):797–804. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2012.03.008>
 15. Parulekar AD, Kao CC. Detection, classification, and management of rejection after lung transplantation. *J Thorac Dis* [Internet]. 2019 Sep;11(S14):S1732–9. Available from: <http://jtd.amegroups.com/article/view/28419/22538>
 16. Royer P-J, Olivera-Botello G, Koutsokera A, Aubert J-D, Bernasconi E, Tissot A, et al. Chronic Lung Allograft Dysfunction. *Transplantation* [Internet]. 2016 Sep;100(9):1803–14. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00007890-201609000-00011>
 17. Ahya VN, Diamond JM. Lung Transplantation. *Med Clin North Am* [Internet]. 2019 May;103(3):425–33. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.12.003>
 18. Rose ML, Hutchinson I V. Immunological mechanisms of graft injury. In: *Lung Transplantation* [Internet]. Cambridge University Press; 2003. p. 185–204. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/CBO9780511584039A027/type/book_part
 19. Roden AC, Aisner DL, Allen TC, Aubry MC, Barrios RJ, Beasley MB, et al. Diagnosis of Acute Cellular Rejection and Antibody-Mediated Rejection on Lung Transplant Biopsies: A

- Perspective From Members of the Pulmonary Pathology Society. Arch Pathol Lab Med [Internet].2017Mar;141(3):43744.Availablefrom:<http://www.archivesofpathology.org/doi/10.5858/arpa.2016-0459-SA>
20. Levine DJ, Glanville AR, Aboyoun C, Belperio J, Benden C, Berry GJ, et al. Antibody-mediated rejection of the lung: A consensus report of the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Hear Lung Transplant [Internet]. 2016 Apr;35(4):397–406. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2016.01.1223>
 21. Verleden SE, Vos R, Verleden GM. Chronic lung allograft dysfunction. Curr Opin Organ Transplant[Internet].2019Jun;24(3):31823.Availablefrom:<http://insights.ovid.com/crossref?an=00075200-201906000-00018>
 22. Verleden GM, Glanville AR, Lease ED, Fisher AJ, Calabrese F, Corris PA, et al. Chronic lung allograft dysfunction: Definition, diagnostic criteria, and approaches to treatment—A consensus report from the Pulmonary Council of the ISHLT. J Hear Lung Transplant [Internet].2019May;38(5):493503.Availablefrom:<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053249819314329>
 23. Niesen AD, Wedel DJ, Horlocker TT. Infectious complications. Complicat Reg Anesth Pain Med Second Ed. 2012;250–60.
 24. Verleden SE, Vos R, Vanaudenaerde BM, Verleden GM. Chronic lung allograft dysfunction phenotypes and treatment. J Thorac Dis [Internet]. 2017 Aug;9(8):2650–9. Available from: <http://jtd.amegroups.com/article/view/15056/12295>
 25. Dass C, Simpson S. Partha Hota 1 Chandra Dass Maruti Kumaran Scott Simpson. Cardiopulm imaging. 2018;(July):13–21.
 26. Aguilar-Guisado M, Givaldá J, Ussetti P, Ramos A, Morales P, Blanes M, et al. Pneumonia After Lung Transplantation in the Resitra Cohort: A Multicenter Prospective Study. Am J Transplant[Internet].2007Aug;7(8):198996.Availablefrom:<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-6143.2007.01882.x>
 27. Pavliša G, Hećimović A, Džubur F, Samaržija M. Pneumonije u imunosuprimiranih Bolesnika. Medicus. 2016;25(1):65–71.
 28. Alsaeed M, Husain S. Infections in Heart and Lung Transplant Recipients. Crit Care Clin [Internet]. 2019 Jan;35(1):75–93. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2018.08.010>

29. Evans R, Bhagani S, Haque T, Harber M. Infectious Complications of Transplantation. In: Practical Nephrology [Internet]. London: Springer London; 2014. p. 829–56. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4471-5547-8_71
30. Rodriguez DL. Cytomegalovirus Infection. *Off Pract Neurol* Second Ed. 2003;477–80.
31. Herrero JI, Panizo C. Post-transplant lymphoproliferative disease after liver transplantation. *Rev Esp Enfermedades Dig.* 2018;110(2).
32. Paranjothi S, Yusen RD, Kraus MD, Lynch JP, Patterson GA, Trulock EP. Lymphoproliferative disease after lung transplantation: Comparison of presentation and outcome of early and late cases. *J Hear Lung Transplant.* 2001;20(10):1054–63.
33. Ringoir S. Transplant pathology. Vol. 17, *Chirurgia e patologia sperimentale.* 1969. 80–91 p.
34. Olland A, Falcoz P-E, Massard G. Malignancies after lung transplantation. *J Thorac Dis* [Internet].2018May;10(5):313240.Availablefrom:<http://jtd.amegroups.com/article/view/21199/16519>
35. Van Raemdonck D, Vos R, Yserbyt J, Decaluwe H, De Leyn P, Verleden GM. Lung cancer: A rare indication for, but frequent complication after lung transplantation. *J Thorac Dis.* 2016;8(Suppl 11):S915–24.
36. HOŠKOVÁ L, MÁLEK I, KOPKAN L, KAUTZNER J. Pathophysiological Mechanisms of Calcineurin Inhibitor-Induced Nephrotoxicity and Arterial Hypertension. *Physiol Res* [Internet].2017Apr30;66(2):16780.Availablefrom:http://www.biomed.cas.cz/physiolres/pdf/66/66_167.pdf
37. Fazekas-Lavu M, Reyes M, Malouf M, Plit M, Havryk A, Campbell L V., et al. High prevalence of diabetes before and after lung transplantation: target for improving outcome? *Intern Med J.* 2018;48(8):916–24.
38. Hariman A, Alex C, Heroux A, Camacho P. Incidence of fractures after cardiac and lung transplantation: A single center experience. *J Osteoporos.* 2014;2014.
39. Diamond JM, Lee JC, Kawut SM, Shah RJ, Localio AR, Bellamy SL, et al. Clinical Risk Factors for Primary Graft Dysfunction after Lung Transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*[Internet].2013Mar;187(5):527–34.Availablefrom: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.201210-1865OC>

40. Raghu G, Carbone RG. Lung Transplantation: Evolving Knowledge and New Horizons. 2018. 1–370 p.
41. Morrison MI, Pither TL, Fisher AJ. Pathophysiology and classification of primary graft dysfunction after lung transplantation. *J Thorac Dis* [Internet]. 2017 Oct;9(10):4084–97. Available from: <http://jtd.amegroups.com/article/view/15845/13453>
42. Mehra MR. Postoperative care and early complications. In: Klein A, Lewis C, Madsen JC, editors. *Organ Transplantation* [Internet]. Cambridge: Cambridge University Press; 2011. p.94101. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/9780511994876%23c19753-613/type/book_part

5 POPIS SLIKA

Slika 1. Akutno humoralno odbacivanje transplantata pluća RTG snimka.....	14
Slika 2. Akutno humoralno odbacivanje transplantata pluća, CT snimka prije liječenja imunoglobulinima I plazmaferezom.....	14
Slika 3. Akutno humoralno odbacivanje transplantata pluća, CT snimka poslije liječenja imunoglobulinima I plazmaferezom.....	15
Slika 4. BOS, slika zadebljanja stijenke	17
Slika 5. RAS, RTG snimka.....	18
Slika 6. RAS, CT snimka	19
Slika 7. CT snimke apscesa pluća u posterobazalnom segmentu donjeg reznja uzrokovanog Acinetobacter brumani prije terapije	21
Slika 8. CT snimke apscesa pluća u posterobazalnom segmentu donjeg reznja uzrokovanog Acinetobacter brumani poslije terapije.....	22
Slika 9. RTG snimka aspergiloma u anteriornom segmentu gornjeg reznja lijevog plućnog krila.	23
Slika 10. CT snimka aspergiloma u anteriornom segmentu gornjeg reznja lijevog plućnog krila	24
Slika 11. CT snimka CMV pneumonitisa, manifestiranog obostrano u plućnom parenhimu infiltratima tipa zrnatog stakla	25

6 POPIS TABLICA

Tablica 1. Indikacije i kriteriji za transplantaciju pluća.....	4
---	---

7 ZAHVALE

Ovim putem zahvaljujem svojoj mentorici doc.dr.sc Gordani Pavliši na pomoći i neizmjernom strpljenju koje mi je pružila tijekom pisanja ovoga rada.

Veliko hvala mojim roditeljima i sestri, jer sve što jesam i što ću postati dugujem isključivo vama.

Hvala i tebi Tomislav što si došao u pravo vrijeme, zbog tebe se još više radujem poglavljima koji slijede.

Zahvaljujem i svojim prijateljima na podršci, razumijevanju i vjeri u mene.

8 ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI:

Ime i prezime: Petra Hodak

Datum i mjesto rođenja: 07.05.1994, Zagreb

Adresa: Pavlenski put 9, 10090 Zagreb

Telefon: 091/8888189

E-mail: petra_hodak@hotmail.com

OBRAZOVANJE:

2013 – danas Medicinski fakultet, Zagreb

2017 – danas Kineziološki fakultet, Zagreb

2009 – 2013 Gimnazija Tituša Brezovačkog, Zagreb

20001– 2009 Osnovna škola Malešnica, Zagreb

AKADEMSKI POSLOVI I POSTIGNUĆA:

Demonstrator, Medicinski fakultet Sveučilišta i Zagrebu

- Katedra za anatomiju, u akademskoj godini 2014./2015., 2015./ 2016., 2016./2017.
- Katedra za kirurgiju, u akademskoj godini 2019./2020.

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

- Odlazak na međunarodne razmjene u sklopu IFMSA (The International Federation of Medical Students Associations), Malaga-Spain 2014./2015., Taipei-Taiwan 2018./2019.

Dodatne aktivnosti

- Član studentske udruge CroMSIC (Croatian Medical Student's International Committee)
- Član studentske sekcije za kirurgiju

Dodatne vještine

Rad na računalu

- Windows sustavi, MS office paketi

Nacionalni sudac A kategorije u ritmičkoj gimnastici

Strani jezici

- Engleski jezik (aktivno u govoru i pismu)
- Njemački jezik (pasivno u govoru i pismu)
- Ruski jezik (pasivno u govoru i pismu)