

# Intenzivistička skrb bolesnika nakon transplantacije srca

---

Čepić, Petra

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:265210>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-08**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

**Petra Čepić**

**Intenzivistička skrb bolesnika nakon transplantacije srca**

**Diplomski rad**



Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu kirurških struka, pod vodstvom prim. dr. sc. Sanje Konosić, dr. med., specijalista anesteziologije, reanimatologije i intenzivnog liječenja, subspecijalista intenzivne medicine, i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022/2023.

## Popis kratica korištenih u radu:

JIL	- jedinica intenzivnog liječenja
NYHA	- eng. „New York Heart Association“ klasifikacija
KOPB	- kronična opstruktivna plućna bolest
AIDS	- eng. „acquired immunodeficiency syndrome“, sindrom stečene imunodeficijencije
BMI	- eng. „body mass indeks“, indeks tjelesne mase
KKS	- kompletna krvna slika
FiO <sub>2</sub>	- eng. „fraction of inspired oxygen“, frakcija udahnutog kisika
TV	- eng. „tidal volume“, respiracijski volumen
PEEP	- eng. „positive end-expiratory pressure“, pozitivni tlak na kraju ekspirija
ECC	- eng. „extracorporeal circulation“, vantjelesna cirkulacija
CPB	- eng. „cardiopulmonary bypass“, vantjelesni krvotok
APT <sub>V</sub>	- aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme
BTT	- eng. „bridge to transplant“, potpora do transplantacije
IABP	- intraaortalna balon pumpa
VA - ECMO	- eng. „veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation“, veno-arterijska izvantjelesna membranska oksigenacija
LVAD	- eng. „left ventricular assist device“, potpora radu lijeve klijetke
RVAD	- eng. „right ventricular assist device“, potpora radu desne klijetke
EF	- ejekcijska frakcija
PAP	- plućni arterijski tlak

EKG	- elektrokardiogram
AF	- atrijska fibrilacija
RTG	- rendgen
NG	- nazogastrično
CK	- kreatin-kinaza
GUK	- glukoza u krvi
TEE	- transezofagealna ehokardiografija
RVD	- eng. „right ventricular disfunction“, disfunkcija desne klijetke
PaO <sub>2</sub>	- parcijalni tlak kisika u krvi
PaCO <sub>2</sub>	- parcijalni tlak ugljičnog dioksida u krvi
Hb	- hemoglobin
MAP	- eng. „mean arterial pressure“, srednji arterijski tlak
CVP	- eng. „central venous pressure“, centralni venski tlak
SI	- srčani indeks
ISHLT	- eng. „International Society for Heart and Lung Transplantation“
RVF	- eng. „right ventricular failure“, zatajenje desne klijetke
PVR	- plućna vaskularna rezistencija
NO	- eng. „nitric oxide“, dušični oksid
SIRS	- eng. „systemic inflammatory response syndrome“, sindrom sustavnog upalnog odgovora
PCV	- eng. „pressure control ventilation“, tlačno kontrolirana ventilacija
ABS	- acidobazni status
ITP	- eng. „intrathoracic pressure“, intratorakalni tlak

SpO <sub>2</sub>	- saturacija kisikom
ARDS	- akutni respiratorni distresni sindrom
ABZ	- akutno bubrežno zatajenje
AKI	- eng. „acute kidney injury“, akutna bubrežna ozljeda
HIT	- heparinom inducirana trombocitopenija
PF4	- eng. „platelet factor 4“, trombocitni faktor 4
NOAK	- novi oralni antikoagulansi
NSAID	- eng. „non-steroidal anti-inflammatory drugs“, nesteroidni protuupalni lijekovi
CNI	- eng. „calcineurin inhibitors“, inhibitori kalcineurina
R – ATG	- eng. „rabbit anti-thymocyte globulin“, zečji antitimocitni globulin
H – ATG	- eng. „horse anti-thymocyte globulin“, konjski antitimocitni globulin
IL – 2	- interleukin 2
TDM	- eng. „therapeutic drug monitoring“
MMF	- mikofenolat mofetil
EC – MPS	- eng. „enteric-coated mycophenolate sodium“
PSI	- eng. „proliferation signal inhibitors“, inhibitori proliferacije signala
mTOR	- eng. „mammalian target of rapamycin“
CAV	- eng. „cardiac allograft vasculopathy“, vaskulopatija srčanog alografta
CMV	- citomegalovirus
PGD	- eng. „primary graft dysfunction“, primarna disfunkcija presatka
MODS	- eng. „multiple organ dysfunction syndrome“, sindrom multiorganske disfunkcije

PGF - eng. „primary graft failure“, primarno zatajenje presatka

PGD – LV - eng. „primary graft dysfunction – left ventricle“,  
primarno zatajenje presatka, lijeva klijetka

PGD – RV - eng. „primary graft dysfunction – right ventricle“,  
primarno zatajenje presatka, desna klijetka

CVVH - eng. „continuous veno-venous hemofiltration“,  
kontinuirana veno-venska hemofiltracija

VT - ventrikularna tahikardija

VF - ventrikularna fibrilacija

SA - sinusatrijski čvor

AAI - eng. „atrial antibradycardia pacing“

DDD - eng. „dual-chamber antibradycardia pacing“

eGFR - eng. „estimated glomerular filtration rate“,  
procijenjena brzina glomerularne filtracije

INR - eng. „international normalised ratio“, internacionalni normalizirani omjer

HLA - humani leukocitni antigen

GI - gastrointestinalno

PJP - Pneumocystis jiroveci pneumonia

LDH - laktat dehidrogenaza

TMP – SMX - trimetoprim-sulfametoksazol

## SADRŽAJ

### SAŽETAK

### SUMMARY

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>2. TRANSPLANTACIJA SRCA</b> .....	2
<b>2.1. Predoperativna obrada</b> .....	2
<b>2.2. Intraoperativni nadzor</b> .....	3
<b>2.3. Tehnike transplantacije</b> .....	5
<b>3. POSTOPERATIVNI NADZOR</b> .....	6
<b>3.1. Jedinica intenzivnog liječenja</b> .....	6
<b>3.2. Hemodinamika</b> .....	7
<b>3.3. Mehanička ventilacija</b> .....	9
<b>3.4. Diureza</b> .....	10
<b>3.5. Hemostaza</b> .....	11
<b>3.6. Sedacija i kontrola boli</b> .....	11
<b>4. IMUNOSUPRESIVNA TERAPIJA</b> .....	12
<b>4.1. Glukokortikoidi</b> .....	13
<b>4.2. Inhibitori kalcineurina</b> .....	14
<b>4.3. Antimetaboliti i antiproliferativni lijekovi</b> .....	14
<b>4.4. Inhibitori proliferacijskih signala</b> .....	15
<b>4.5. Nova imunosupresivna terapija</b> .....	15
<b>5. RANE KOMPLIKACIJE</b> .....	16
<b>5.1. Primarna disfunkcija presatka</b> .....	16
<b>5.2. Aritmije</b> .....	18



<b>5.3. Vazoplegija .....</b>	<b>19</b>
<b>5.4. Akutno bubrežno zatajenje .....</b>	<b>20</b>
<b>5.5. Krvarenje .....</b>	<b>21</b>
<b>5.6. Infekcije .....</b>	<b>22</b>
<b>6. REAKCIJA ODBACIVANJA TRANSPLANTATA.....</b>	<b>24</b>
<b>6.1. Hiperakutno odbacivanje .....</b>	<b>25</b>
<b>6.2. Akutno humoralno odbacivanje .....</b>	<b>25</b>
<b>6.3. Akutno stanično odbacivanje .....</b>	<b>26</b>
<b>6.4. Dijagnostika i liječenje .....</b>	<b>26</b>
<b>7. PREŽIVLJENJE.....</b>	<b>27</b>
<b>8. ZAKLJUČAK .....</b>	<b>28</b>
<b>9. ZAHVALE.....</b>	<b>29</b>
<b>10. LITERATURA .....</b>	<b>30</b>
<b>11. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>43</b>

## **SAŽETAK**

### **Intenzivistička skrb bolesnika nakon transplantacije srca**

Transplantacija srca je metoda liječenja pacijenata s terminalnim srčanim zatajenjem čije je očekivano trajanje života manje od godinu dana. Godišnje se u svijetu transplantira preko 5500 srca, s preživljenjem od 91% u prvoj godini nakon operacije i ukupnim medijanom preživljenja 12 godina (1). Mortalitetni rizik za pacijenta najveći je neposredno nakon transplantacije, za vrijeme boravka u jedinici intenzivne njege. Iako je poslijeoperativna skrb za sve pacijente nakon kardiokirurške operacije slična, postoje određene posebitosti i komplikacije kod zbrinjavanja primaoca srčanog presatka. Nakon transplantacije srca očekivana je određena mjera hemodinamske nestabilnosti. Nužna je optimizacija pacijentovog preopterećenja, naknadnog opterećenja i kontraktilnosti kako bi se postigla optimalna srčana funkcija i izbjeglo primarno zatajenje presatka. Farmakološka potpora uključuje inotrope za održavanje kontraktilnosti i funkcije miokarda, koloidnu i kristaloidnu nadoknadu volumena, optimizaciju diureze i vazopresore za podizanje naknadnog opterećenja i održavanje srednjeg arterijskog tlaka u fiziološkom rasponu. U ovom radu opisane su navedene smjernice za održavanje funkcije presađenog srca, strategije imunosupresije, te osvrt na najčešće komplikacije za vrijeme boravka u jedinici intenzivne njege.

**KLJUČNE RIJEČI:** transplantacija srca, jedinica intenzivne njege, hemodinamika, imunosupresija, primarna disfunkcija presatka

## **SUMMARY**

### **Intensive care management of patients after heart transplantation**

Heart transplantation is a therapy method for patients with end-stage heart failure whose life expectancy is less than one year. Over 5,500 hearts are transplanted annually in the world, with a survival rate of 91% in the first year after surgery and an overall median survival of 12 years (1). The main mortality risk for the patient is immediately after transplantation, during the stay in the intensive care unit. Although postoperative care for all patients after cardiac surgery is similar, there are certain peculiarities and complications in the care of post-transplant patients. Certain measure of hemodynamic instability is expected after heart transplantation. Optimization of the patient's preload, afterload, and contractility is necessary to achieve optimal cardiac function and avoid primary graft failure. Pharmacological support includes inotropes to maintain myocardial contractility and function, colloidal and crystalloid volume replacement, diuresis optimization, and vasopressors to increase afterload and maintain mean arterial pressure in the physiological range. This paper describes the guidelines for maintaining the function of a transplanted heart, immunosuppression strategies, and a review of the most common complications during a stay in the intensive care unit.

**KEY WORDS:** heart transplantation, intensive care unit, hemodynamics, immunosuppression, primary graft dysfuncti

## 1. UVOD

Metoda liječenja za pacijente s terminalnim srčanim zatajenjem kod kojih su iscrpljene mogućnosti standardnog kirurškog liječenja i farmakoterapije je transplantacija srca. Transplantacija ili presađivanje srca kirurški je postupak čiji počeci datiraju od 1905. godine kada su izvedene prve heterotopične transplantacije na psima. Prva transplantacija srca s čovjeka na čovjeka izvedena je 3. prosinca 1967. godine u Groote Schuur bolnici u Cape Townu, Južnoafričkoj Republici. Izveo ju je Dr. Christiaan Nethling Barnard, a pedeset četverogodišnji pacijent Louis Washkansky živio je do 18. postoperativnog dana, kada je preminuo od obostrane upale pluća. Do kraja 1968. godine izvedene su 102 transplantacije srca u 17 zemalja, no uspjesi su bili ograničeni velikim brojem odbacivanja presatka i učestalim postoperativnim infekcijama (2). Era moderne transplantacije srca počela je 1980. godine uvođenjem ciklosporina kao imunosupresiva na Sveučilištu Stanford u Kaliforniji. S vremenom se incidencija odbacivanja presatka i smrt od infekcija uvelike smanjila (3), no takve se komplikacije viđaju i danas zbog čega je poslijeoperacijska intenzivistička skrb od presudne važnosti. Unutar prvih nekoliko dana u jedinicama intenzivne njege (JIL) monitoriraju se hemodinamski parametri, ventilacija, prisutnost znakova infekcije, pravilna upotreba farmakoloških pripravaka, sedacija i kontrola boli kod transplantiranih pacijenata. Mortalitetni rizik nakon transplantacije najveći je upravo tijekom neposrednog poslijeoperacijskog boravka JIL-u. Individualizirana terapija, konstantni nadzor i dobra suradnja multidisciplinarnog tima u kojem su od specijalista medicine najangažiraniji anesteziolog/intenzivist, kardiokirurg i kardiolog, ključni su za uspješan ishod i brz oporavak nakon zahvata (4).

## 2. TRANSPLANTACIJA SRCA

### 2.1. Predoperativna obrada

Krajnji stupanj srčanog zatajenja predstavlja apsolutnu indikaciju za transplantaciju. Funkcionalna klasifikacija NYHA (New York Heart Association) pruža jednostavan način klasifikacije razmjera zatajenja srca. Prema NYHA klasifikaciji pacijenti se klasificiraju prema funkcionalnim sposobnostima, tj. koliki im je opseg obavljanja svakodnevne fizičke aktivnosti bez pojave zaduhe i ostalih znakova slabljenja srčane funkcije. Da indikacija za transplantaciju bude što točnija, potrebno je objektivizirati funkcijski kapacitet kod takvih bolesnika, najčešće spirometrijom te testom šestominutnog hodanja (5). Populacija kandidata za transplantaciju srca uključuje pacijente u NYHA stadijima III i IV srčanog zatajenja uzrokovanih ishemijskim ili neishemijskim promjenama miokarda. Najčešće se kao uzrok teškog srčanog zatajenja navodi ishemijska kardiomiopatija, a druga po učestalosti je dilatacijska kardiomiopatija. Osim njih, u stanja koja dovode do srčanog popuštanja ubrajamo i hipertenzivnu bolest srca, neliječene valvularne bolesti s posljedičnim teškim remodeliranjem i disfunkcijom miokarda, toksičnu kardiomiopatiju, miokarditis te neke nasljedne, odnosno prirođene bolesti srca (6). S druge strane, osobe koje se nalaze u terminalnim fazama srčanog zatajenja često imaju i brojne kontraindikacije za transplantaciju. Najčešće apsolutne kontraindikacije uključuju uznapredovanu kroničnu opstruktivnu plućnu bolest (KOPB), trajnu plućnu hipertenziju s porastom plućne vaskularne rezistencije, kroničnu ireverzibilnu jetrenu ili bubrežnu bolest te uznapredovale sistemske bolesti poput sindroma stečene imunodeficijencije (AIDS), malignih bolesti ili sistemskog eritematoznog lupusa. U relativne kontraindikacije ubrajamo šećernu bolest s terminalnim oštećenjem organa, dob pacijenta iznad 65 godina, povišen indeks tjelesne mase ( $BMI > 35 \text{ kg/m}^3$ ), teške psihijatrijske poremećaje te tešku perifernu vaskularnu bolest (7,8). Zbog žurnosti samog postupka jednom kada srce za donaciju postane dostupno, pacijente na transplantacijskoj listi potrebno je

redovito pratiti kako bi se postupak same transplantacije izveo što brže i oporavak bio što uspješniji. U praćenju se koriste redovita mjerenja plućne vaskularne rezistencije, provođenje testova opterećenja, te se evidentiraju novi lijekovi i infekcije koje je pacijent imao (6). U Republici Hrvatskoj donorom organa smatra se svaka preminula osoba koja se za života nije tome izričito protivila. Donor srca uvijek je moždano mrtva osoba, odnosno radi se o kadaveričnoj transplantaciji. Potrebno je da određeni kriteriji podudarnosti budu zadovoljeni između donora i primatelja. Donor prvenstveno treba biti kompatibilan u AB0 sustavu krvnih grupa. Od ostalih kriterija tu je i podudarnost u križnoj reakciji, visini i težini. Dob donora bi trebala biti ispod 45 godina, a funkcija srca i pluća očuvana. Maligna, infektivna, koronarna, i druga srčana oboljenja kontraindikacije su za darivanje srca (9). Kada se utvrde podudarnost donora i primatelja, započinje neposredna predoperativna priprema. Prije ulaska u operacijsku salu potrebno je imati uvid u vrijednosti svježih laboratorijskih nalaza (kompletna krvna slika, biokemijski i koagulacijski testovi), te rendgen pluća (10). Ukoliko su primaoci uzimali antikoagulantnu terapiju, potreban je prekid iste i eventualno antagoniziranje njenog djelovanja vitaminom K ili koncentratom protrombinskog kompleksa.

## **2.2. Intraoperativni nadzor**

Precizno planiranje postupaka pripreme pacijenta za primitak novog srca je važan faktor prilikom organizacije transplantacije zbog toga što vrijeme ishemije donorskog srca mora biti što kraće kako bi se smanjila ishemijsko – reperfuzijska ozljeda. Patofiziologija takve ozljede može se objasniti mehanizmima oksidativnog stresa, intracelularnim suviškom kalcija, poremećajem energetskeg metabolizma stanice te apoptozom (7,11). Optimalnim vremenom ishemije smatra se manje od 4 sata od prestanka cirkulacije donora. Po ulasku u operacijsku salu primaoc dobiva prvu dozu antibiotske perioperacijske profilakse koja se zatim nastavlja kroz 48 sati. Prilikom transplantacije srca posebno vrijedi pravilo da lijekovi korišteni za opću anesteziju primaoca trebaju što manje interferirati s hemodinamikom. U praksi se za indukciju favorizira uporaba intravenskih anestetika zbog nešto povoljnijeg hemodinamskog profila. Održavanje anestezije provodi se intravenskim

ili inhalacijskim anestheticima. Randomiziranim kliničkim pokusom provedenim 2019. godine koji je uključivao 5400 pacijenata dokazano je da niti jedna metoda nema značajnih benefita nad drugom, tako da možemo zaključiti da su obje metode anestezije prihvatljive i efikasne (12,13). Prije indukcije postavlja se intraoperacijski monitoring (EKG, periferna saturacija, arterijski kateter za invazivno praćenje tlaka), a nakon indukcije plućni arterijski i višeluminalni venski kateter za praćenje centralnog venskog tlaka i farmakoterapiju, transezofagealna ultrazvučna sonda, temperaturna sonda te urinarni kateter za praćenje satne diureze. Tijekom samog zahvata nakon učinjene sternotomije i pristupa srcu, potrebno je pacijentu uspostaviti ekstrakorporalnu cirkulaciju (ECC) putem sustava za vantjelesni krvotok (CPB). Radi se o metodi provođenoj posebnim aparatom kod koje mehanička pumpa i oksigenator preuzimaju fiziološke funkcije pluća i srca. Prije uspostave CPB-a važno je bolesnika u potpunosti antikoagulirati nefrakcioniranim heparinom (300-400 U/kg). Stupanj antikoagulacije monitoriran je određivanjem aktiviranog koagulacijskog vremena koje mora biti minimalno 480 s. Za protekciju organa tijekom ove metode koristimo induciranu hipotermiju jer ona smanjuje potrebu organizma za kisikom (7,14). Po ugradnji srca, inotropi i vazoaktivni lijekovi koje najčešće koristimo za održavanje optimalnih hemodinamskih parametara su adrenalin, milrinon, dobutamin i noradrenalin. Adrenalin se u dozi 0.05–0.25 µg/kg/min koristi za poboljšanje funkcije lijeve i desne klijetke, a njegove nuspojave su mogućnost nastanka tahikardije, aritmija i povećana potreba za kisikom. Osim njega, koristi se noradrenalin u dozi do 0.15 µg/kg/min, levosimendan 0.1–0.2 µg/kg/min, milrinon 0.3–0.75 µg/kg/min te vazopresin u dozi 2.5–5 U/h (7). Strategija ventilacije koja se koristi nakon odvajanja od vantjelesnog krvotoka uključuje blagu hiperoksiju i hiperventilaciju kako bi se smanjio plućni vaskularni otpor. Inicijalne postavke mehaničke ventilacije su obično FiO<sub>2</sub> 50-60%, respiracijski volumen (TV) 6-8 ml/kg, frekvencija udaha 12-14/min te vršni tlak na kraju ekspirija (PEEP) 5-6 mmHg (7,14). Intraoperativno je nužno praćenje acidobaznog i koagulacijskog statusa, diureze, temperature, adekvatne nadoknade volumena balansiranim koloidima, kristaloidima i transfuzijskim krvnim pripravcima.

### 2.3. Tehnike transplantacije

Dvije su kirurške tehnike koje se koriste za transplantaciju srca. Ortotopična transplantacija, u kojoj primateljevo srce zamijenimo donorovim, se u praksi puno više koristi od heterotopične, koja uključuje implantaciju donorovog srca pokraj primateljevog. Ortotopična transplantacija uključuje dvije moguće metode: biatrijsku i bikavalnu. Biatrijskom metodom kardiokirurg ostavlja dio primateljevih atrija i na njih ušiva atrije donorskog srca. Češća, bikavalna metoda bazira se na formiranju anastomoza na području gornje i donje šuplje vene te lijevog atrija na mjestu utoka plućnih vena. Ova metoda dovodi do manje učestalosti komplikacija poput disfunkcije desne klijetke, mitralne i trikuspidalne regurgitacije, tromboza i aritmija (10,16). Pacijent u trenutku transplantacije može imati ugrađen jedan od sustava za mehaničku potporu cirkulaciji zbog terminalnog zatajenja srca kao „bridge to transplantation“ (BTT) potporu, a njih je potrebno ukloniti prije implantacije novog srca. Pacijenti s ugrađenim kratkoročnim BTT uređajima imaju prednosti na transplantacijskim listama. Intraaortalna balon pumpa (IABP) s ciljem povišenja dijastoličkog tlaka punjena i smanjenja naknadnog opterećenja (afterloada) jedan je od primjera takvih uređaja. Još možemo spomenuti i TandemHeart koji omogućava kontinuirani centrifugalni protok, Impella pumpu za kontinuirani protok, venoarterijski uređaj za vantjelesnu cirkulaciju (ECMO-VA) i druge. Mehanička pumpa za potporu lijevoj srčanoj komori (LVAD) primjer je dugoročnijeg terapijskog rješenja terminalnog srčanog zatajenja. LVAD je uređaj na vanjske baterije koji se kirurški ugrađuje u ili pokraj srca i zamjenjuje funkciju lijevog ventrikula čija je ejekcijska frakcija (EF) nedostatna za održavanje cirkulacije. Unatoč benefitima LVAD-a, transplantacija srca za te bolesnike znači resternotomiju i time veći rizik od krvarenja, produljeno vrijeme na CPB-u, te porast kratkoročnog i dugoročnog mortalitetnog rizika. U takvim slučajevima važno je biti spreman dati pacijentu veliku količinu kristaloida i transfuzijskih preparata za nadoknadu cirkulirajućeg volumena ako dođe do ozljede velikih krvnih struktura prilikom otvaranja prsnog koša (13). Nakon učinjenog operacijskog zahvata pacijent se premješta u jedinicu intenzivne njege na postoperativno liječenje i kontinuirani nadzor.



### 3. POSTOPERATIVNI NADZOR

#### 3.1. Jedinica intenzivnog liječenja

Preko 80% transplantacija srca učinjeno je po indikaciji dilatativne ili ishemične kardiomiopatije u muškaraca starijih od 40 godina. Nakon zahvata potrebna im je multimodalitetna skrbi jer na ukupno preživljenje ne utječe samo kardiovaskularni status, već i pravilna kontrola ventilacije, imunomodulacija te ravnoteža između intravenske nadoknade volumena i diureze (7). Po operaciji, transplantirani pacijenti smještaju se u posebne odjeljke JIL-a gdje su izolirani od ostalih bolesnika zbog obveznog započinjanja imunosupresivne terapije. Za vrijeme boravka u JIL-u potreban je kontinuirani nadzor svih vitalnih parametara. Invazivni hemodinamski monitoring uključuje mjerenje sistemskog arterijskog i centralnog venskog tlaka, mjerenje tlaka u plućnoj arteriji (PAP) putem Swan-Ganzovog katetera, tlaka u lijevom atriju, te Foleyev kateter za praćenje diureze (17). Cilj je postići vrijednosti predopterećenja (preloada), naknadnog opterećenja (afterloada) i kontraktilnosti miokarda koje s jedne strane ne preopterećuju transplantirano srce, a s druge su dostatne za održavanje adekvatne perfuzije svih organa (18). Osim toga, nužno je i monitoriranje 5-kanalnog elektrokardiograma (EKG), te kontinuirano mjerenje saturacije kisikom i temperature pacijenta. EKG najčešće bilježi bradiaritmije te supraventrikularne aritmije koje mogu biti uzrokovane inotropima i kronotropima, hipervolemijom ili elektrolitnim disbalansom. U slučaju pojave atrijske fibrilacije (AF) treba razmotriti mogućnost nastanka akutnog odbacivanja transplantata i to stanje liječiti bolusom metilprednizolona 500 mg, uz eventualni dodatak amiodarona 300 mg intravenski kroz 30 minuta. Ako ovo ne poluči uspjeha, preporučuje se elektrokardioverzija. Sinus bradikardija se može liječiti kontinuiranom infuzijom adrenalina u niskoj dozi (0.01-0.04  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) ili vođenjem srčanog ritma putem privremenog elektrostimulatora. Osim EKG-a, u JIL-u se često koriste i druge dijagnostičke metode, poput rendgena (RTG) srca i pluća kojom se svakodnevno provjeravaju pozicije intravaskularnih katetera, nazogastrične (NG) sonde,

endotrahealnog tubusa, torakalnih drenova, te eventualno postojanje pleuralnih izljeva ili zona smanjene prozračnosti plućnog parenhima. Redovite laboratorijske pretrage uključuju uvid u acido-bazni status, vrijednosti parametara koagulacije, jetrene i bubrežne funkciju, trombocita, bijele i crvene krvne loze, troponin I, kreatin kinazu (CK), albumine, glukozu (GUK), markere funkcije štitne žlijezde te serologiju na virusne antigene, najčešće viruse hepatitisa B i C. Dodatni dijagnostički alati koji se koriste, posebice pri sumnji na komplikacije ili hemodinamsku nestabilnost su transtorakalni (TTE) i transezofagealni (TEE) ultrazvuk, koje su ujedno i najbolje metode za detekciju disfunkcije desnog ventrikula (RVD) u ranom postoperativnom razdoblju (7,18,19). Općenito, liječenje u JIL-u bazira se na postizanju hemodinamske stabilnosti, održavanju parcijalnog tlaka kisika ( $\text{PaO}_2$ ) iznad 10 kPa, a  $\text{PaCO}_2$  ispod 6 kPa, postizanju razine hemoglobina (Hb) od 8 g/dL, održavanju normotermije, normoglikemije i serumske razine kalija u rasponu od 4.5 do 5.5. mmol/L uz održanu diurezu (20).

### **3.2. Hemodinamika**

Novo će se srce neko vrijeme nakon transplantacije oporavljati od stresa uzrokovanog moždanom smrću donora te perioda hladne (tijekom transporta) i tople (tijekom implantacije) ishemije. Kao što je već spomenuto, cilj je uspostaviti ponovni koronarni protok krvi unutar 4 sata od nastupa ishemije. Upravo je vrijeme ishemije glavna odrednica kratkoročnih i dugoročnih ishoda transplantacije srca (20). Disfunkcija miokarda i slaba ejekcijska frakcija (EF) česte su posljedice operacije srca, povezane s nekolicinom mogućih uzroka poput reperfuzijske ozljede, intraoperativno neadekvatne medikamentne zaštite miokarda, upalne reakcije i plućne hipertenzije (21). Glavni parametri koji se prate u svrhu održavanja hemodinamske stabilnosti i njihove optimalne vrijednosti su frekvencija srca 80-120 u minuti, srednji arterijski tlak (MAP) 60-90 mmHg, centralni venski tlak (CVP)  $\leq$  12 mmHg, srčani indeks (SI)  $>$  2.2 L/min/m<sup>2</sup> te diureza  $>$  0.5 mL/kg/h. Službene smjernice, kako za hemodinamske, tako i za ostale komponente nadzora transplantiranog pacijenta, objavljene su u prosincu 2022. godine u časopisu The Journal of Heart and Lung transplantation pod nazivom The International Society for

Heart and Lung Transplantation (ISHLT) Guidelines for the Care of Heart Transplant Recipients (22). Prema navedenim smjernicama, uobičajeno je da u ranom postoperativnom periodu pacijent dobiva vazoaktivnu potporu, i predložena je upotreba inotropnih lijekova kroz prvih tri do pet dana nakon transplantacije te postupno ukidanje kako se funkcija novog srca oporavlja. Kao što je već navedeno, zadaća ovih lijekova je održavanje triju parametara srčane funkcije, pred- i poslijeopterećenja te ejekcijske frakcije, u optimalnim fiziološkim rasponima. Izoproterenol ima inotropno, kronotropno i vazodilatacijsko djelovanje zbog čega se koristi kod pacijenata koji imaju koristi od ubrzavanja srčanog ritma. Milrinon, osim što ima inotropni učinak, smanjuje poslijeopterećenje zbog čega se redovito koristi kod pacijenata s plućnom hipertenzijom. Osim njih, u široj upotrebi su i dobutamin, adrenalin i drugi (17). Inotropna potpora nije jedina medikamentozna terapija u prvim danima nakon transplantacije. Ukoliko je pacijent prije transplantacije imao prekapilarnu ili postkapilarnu plućnu hipertenziju, novo srce borit će se s visokim naknadnim opterećenjem koje ga može odvesti prema zatajenju desne klijetke (RVF). Farmakološka terapija koja se koristi u takvim slučajevima najčešće uključuje intravenski nitroglicerol i natrijev nitroprusid. Cilj im je smanjenje poslijeopterećenja te povišenje ejekcijske frakcije ukoliko ih koristimo zajedno s inotropnom potporom. U slučaju prethodno postojeće plućne hipertenzije preporuča se kombinirana terapija sildenafilom i inhalacijskim dušičnim oksidom (NO) radi smanjenja plućnog vaskularnog otpora (PVR). Nakon ranog postoperativnog razdoblja, inhalacijski NO se može zamijeniti sa sildenafilom 20 mg tri puta dnevno putem NG sonde, sprječavajući tako rebound fenomen uzrokovan naglim prestankom inhaliranja NO. U tijeku oporavka, brojne nuspojave mogu dovesti do kompromitiranja hemodinamske stabilnosti, od kojih su najčešće krvarenje, primarna disfunkcija presatka, aritmije, vazoplegija, plućna hipertenzija i sindrom sustavnog upalnog odgovora (SIRS). Kasne komplikacije uzrokovane su ponajprije respiratornim i bubrežnim zatajenjem ili infekcijama a česta klinička prezentacija je sekundarna disfunkcija presatka (17). Pravodobna dijagnostika i brzo liječenje takvih neželjenih ishoda su ključni za preživljenje, a detaljnije o gore navedenim komplikacijama bit će govora kasnije.

### 3.3. Mehanička ventilacija

Svrha mehaničke ventilacije je održavanje adekvatne saturacije kisikom i eliminacija ugljičnog dioksida. Mehanička ventilacija se u pravilu nastoji primjenjivati što kraće, idealno samo u prvih 24 do 48 postoperativnih sati dok se ne uspostavi hemodinamska stabilnost i započne imunosupresivna terapija (10). Po transplantaciji preporuča se korištenje tlakom kontrolirane ventilacije (PCV), a za protekciju pluća koriste se niski respiracijski volumeni i inspiracijski tlakovi ukoliko je to moguće. U slučaju akutnog respiratornog zatajenja, liječnici su ponekad primorani koristiti i agresivnije postavke respiratora unatoč njihovom negativnom djelovanju, jer cilj održavanja pacijenta na životu premašuje korist protektivne ventilacijske strategije. Redovite kontrole acidobaznog statusa (ABS) pacijenata na mehaničkoj ventilaciji nužne su zbog praćenja eventualnog nastanka hiperkapnije i acidoze koje imaju negativno djelovanje na PVR, protok krvi kroz bubrege i funkciju miokarda. Sama mehanička ventilacija djeluje na ventrikule smanjujući preload u desnom, a preload i afterload u lijevom ventrikulu. Tlak u desnom ventrikulu uvelike ovisi o funkciji pluća. Mehanička ventilacija s pozitivnim tlakom na kraju ekspirija (PEEP) se razlikuje od fiziološkog procesa disanja čime mijenja parametre volumena pluća i intratorakalnog tlaka (ITP) (23). Kako bi se navedeni učinak maksimalno umanjio, odnosno funkcije srca i pluća približile fiziološkim te smanjio negativni učinak na ventrikule, ventilacija bi trebala biti podešena prema sljedećim parametrima: povišenje frakcije udahnutog kisika ( $FiO_2$ ) da se postigne adekvatna oksigenacija (ciljni  $PaO_2 > 80\text{mmHg}$ , saturacija kisikom ( $SpO_2 > 90\%$ ), izbjegavanje vršnog tlaka  $> 35\text{ mbar}$ , postavljanje umjerenih vrijednosti PEEP-a ( $< 10\text{ mbar}$ ) te izbjegavanje hiperkapnije, odnosno održavanje  $PaCO_2$  u rasponu od 35 do 40 mmHg (18,24). Mehanički ventilirani bolesnici imaju veći rizik od razvoja ventilatorom inducirane pneumonije pa je nužno strogo pridržavanje skupine mjera za spječavanje njenog razvoja. Kao što je već spomenuto, cilj je prekid analgosedacije i skidanje pacijenta s mehaničke ventilacije što je prije moguće. Kada hemodinamski parametri postanu stabilni bez kateholaminske terapije, a terapija inhalacijskim NO se može postupno ukinuti bez povišenja tlaka u plućnom arterijskom sustavu, započinje proces prekida umjetne ventilacije (eng.

weaning). Kriteriji za ekstubaciju su nešto stroži nego kod ostalih kardiokirurških operacija, a rani početak fizikalne terapije je ključan za oporavak. Glavni razlozi odgode prekida mehaničke ventilacije su hemodinamska nestabilnost (lijevostrano ili desnostrano srčano zatajenje) koja zahtjeva produženu terapiju kateholaminima i inhalacijskim NO, globalna respiratorna insuficijencija s bronhopneumonijom ili akutni respiratorni distresni sindrom (ARDS), te neurološki deficit s poremećenim stanjem svijesti (7,18).

### **3.4. Diureza**

Kandidati za transplantaciju srca često zbog dugotrajne niske EF imaju određeni stupanj bubrežnog zatajenja (25). U ranom postoperativnom periodu diureza može biti smanjena zbog smanjenja intravaskularnog volumena i bubrežne ozljede uzrokovanih ekstrakorporalnom cirkulacijom tijekom operacije, ili zbog korištenja nebalansiranih otopina tijekom operacije (7). Volumna nadoknada pacijenata nakon transplantacije srca mora biti individualizirana i strogo nadzirana zbog rizika opterećivanja novog srca volumenom. Previsok centralni venski tlak (CVP) potreban za održavanje optimalne pozicije na Frank-Starlingovoj krivulji dovodi do povišenja venskih tlakova kako u srcu tako i u bubrezima, smanjene perfuzije bubrega i naposljetku akutne bubrežne ozljede. Dakle, hipervolemija zbog opterećenja desnog ventrikula i povišenja venskih tlakova oštećuje srce i bubreg, dok hipovolemija dovodi do smanjene perfuzije nastanka ishemijske ozljede (17). Prethodno spomenuti hemodinamski parametri dobiveni invazivnim nadzorom te ehokardiografskom procjenom služe za evaluaciju volumnog statusa pacijenta i određivanje strategija nadoknade volumena. Odluka o vrsti tekućine koja se koristi za nadomjesnu volumnu terapiju također mora biti individualna s ciljem izbjegavanja onkotskog oštećenja na periferiji. Balansirane kristaloidne i koloidne (5% ili 20% otopina albumina) otopine su najčešći oblik volumne nadoknade. Dugoročnu nadoknadu koloidima treba provoditi s oprezom jer koloidne molekule imaju sposobnost direktnog oštećenja bubrežnih tubula procesom „osmotske – nefroze“ (26). Ukoliko diureza padne na vrijednosti manje od 0.5 mL/kg/h unatoč pravilnoj optimizaciji krvnog tlaka, preloada, korištenju diuretika (najčešće furosemida), a nalazi serumske ureje

porastu na više od 200 mg/dL, potrebna je hemodijaliza za nadomjestak bubrežne funkcije (17,22).

### **3.5. Hemostaza**

Tijekom transplantacije srca, prilikom stavljanja pacijenta na sustav za vantjelesni krvotok potrebno je primjeniti antikoagulantnu terapiju nefrakcioniranim heparinom u dozi 300-400 U/kg. Na kraju zahvata navedeni učinak heparina potrebno je antagonizirati protaminom da bi se u što većoj mjeri smanjio rizik postoperativnog krvarenja. Doze protamina primjenjuju se u omjeru 1 mg protamina za svakih 1 mg heparina (7,27). Važno je napomenuti da je individualizacija terapije za svakog pacijenta ključna. U prvih 12 sati nakon operacije ključno je praćenje potencijalnih znakova krvarenja. Krvarenje se češće javlja u pacijenata s prethodnim operacijama na srcu te onih koji su imali ugrađene BTT uređaje za potporu cirkulaciji, a najčešće se prezentira pojačanim doticanjem krvi na torakalne drenove (17). Ukoliko nema znakova pojačanog postoperativnog krvarenja, administracija profilaktične doze nefrakcioniranog ili niskomolekularnog heparina započinje 12 sati nakon operacije. Ciljano aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (APTV) je između 45 i 50 sekundi (18). Ako dođe do razvoja heparinom inducirane trombocitopenije (HIT), protrombotskog poremećaja posredovanog protutijelima koja se vežu na kompleks trombotičnog faktora 4 (PF4) i heparina, pacijentima se daje dabigatran za profilaksu tromboembolije. Dabigatran spada u skupinu novih antikoagulacijskih lijekova (NOAK) a prema mehanizmu djelovanja djeluje kao direktni inhibitor trombina (28–30).

### **3.6. Sedacija i kontrola boli**

Kako je već spomenuto, tijekom operacijskog zahvata održavanje anestezije se najčešće provodi intravenskom infuzijom propofola ili inhalacijom sevoflurana, uz dodatak sufentanila i nekog neuromišićnog relaksansa. Kako pacijent u JIL-u ostaje neko vrijeme

intubiran, tako se i sedacija mora nastaviti do ekstubacije (31). Tijekom ranog postransplantacijskog perioda za kontrolu boli najčešće korištena skupina lijekova su opioidi (fentanil, sufentanil ili morfij) (32). Kao analgetska terapija u kasnijem periodu preporuča se uporaba paracetamola u maksimalnoj dozi 3 g na dan, jer lijekovi iz skupine nesteroidnih antireumatika (NSAID) mogu oštetiti bubrežnu funkciju dok je pacijent na imunosupresivnoj terapiji (33).

#### **4. IMUNOSUPRESIVNA TERAPIJA**

Imunosupresivna terapija predstavlja ključni faktor u dugoročnom preživljenju alografta sprječavajući reakciju odbacivanja transplantiranog srca. Iako do odbacivanja može doći bilo kada u životu, najčešće se događa upravo unutar prvih 6 mjeseci nakon transplantacije. Zbog tih saznanja, tijekom prve godine nakon operacije koriste se visoke doze imunosupresiva, a nakon tog perioda održavaju se trajno niske razine lijekova u krvi, s jedne strane da se produlji vijek samog alografta, a s druge da se smanji podložnost infekcijama i potencijalnim malignim nuspojavama. Postoje različiti protokoli indukcije i održavanja imunosupresije. Najčešće korišten režim uključuje trostruku imunosupresivnu terapiju kortikosteroidima, inhibitorima kalcineurina i antiproliferativnim lijekovima tijekom prve godine nakon transplantacije, a nakon toga dvostruku terapiju (13,34). S imunosupresivnom terapijom započinje se bolusima intravenskog metilprednizolona prijeoperacijski, iza indukcije anestezije i prije početka reperfuzije grafta (7). Dio transplantacijskih centara u Europi i Sjevernoj Americi koriste neki od oblika indukcijske terapije osim steroida (34,35). Uloga indukcijske terapije je intenziviranje imunosupresije u ranom postoperativnom periodu te odgađanje nefrotoksičnog djelovanja inhibitora kalcineurina (CNI). S obzirom da nije bilo većih studija koje pokazuju značajnije prednosti korištenja indukcijske terapije, zasad je prihvaćen i režim koji ju ne uključuje (22). U svrhu indukcije imunosupresije u najširoj uporabi je zečji antitimocitni globulin (R-ATG). To je

pročišćeni poliklonalni gama globulin s imunosupresivnim svojstvima. Dobiva se iz zečeva (ili konja pa se naziva konjski, H-ATG) koji su imunizirani ljudskim timocitima. Svrha mu je prepoznavanje i uništavanje limfocita T. Za vrijeme terapije R-ATG, koja započinje neposredno nakon operacije, broj CD3<sup>+</sup> limfocita trebao bi biti između 50 i 100 x 10<sup>6</sup>. (20,36) Algoritam intravenske primjene antitimocitnih globulina u dozi 1.5 mg/kg uključuje davanje lijeka 4, 24 i 48 sati nakon transplantacije. Doze se mogu modificirati ovisno o prisustvu visoke temperature, krvarenja i trombocitopenije (37). Nadzor alografta prvi puta se provodi 7 dana od transplantacije, kada se kateterom pristupi kroz jugularnu ili femoralnu venu i napravi biopsija miokarda. Ukoliko se zabilježe znakovi odbacivanja transplantata, potrebno je dati bolus metilprednizolona i promijeniti režim imunosupresivne terapije (7).

#### **4.1. Glukokortikoidi**

Glukokortikoidi su protuupalni lijekovi u širokoj uporabi kao agensi koji sprječavaju akutnu reakciju odbacivanja transplantata. Njihova uloga u modificiranju imunološkog sustava je višestruka, no utjecaj na količinu, distribuciju i funkciju svih vrsta leukocita je najvažniji u smislu imunosupresije (38). Dugotrajna uporaba glukokortikoida povezana je s brojnim nuspojavama poput pojave ili pogoršanja postojeće šećerne bolesti, dislipidemije, hipertenzije, retencije tekućine, miopatije, osteoporoze i drugih (39). Nakon inicijalne doze glukokortikoida tijekom operacije, terapija prednizolonom nastavlja se u ukupnoj dozi 1 mg/kg na dan. Doza se postupno smanjuje dok se ne postigne doza održavanja od 0.2 mg/kg prednizolona na dan (4). Nakon 6 mjeseci do godinu dana moguće je prijeći i na režim imunosupresije koji ne uključuje steroide upravo da bi se izbjegle gore navedene nuspojave (40).



## 4.2. Inhibitori kalcineurina

Otkriće ciklosporina 1980. godine predstavlja početak moderne ere transplantacije organa jer se jednogodišnje preživljenje pacijenata sa transplantiranim srcem povisilo za 70% (41). Predstavnicima skupine inhibitora kalcineurina su takrolimus i ciklosporin. Mehanizam djelovanja im je vezanje s unutarstaničnim proteinima i stvaranje kompleksa koji inhibira kalcineurin, smanjuje transkripciju i sekreciju interleukina 2 (IL-2) te sprječava aktivaciju limfocita T (34). Terapija ciklosporinom kreće nakon završene induksijske terapije. Kontrola koncentracije lijeka u plazmi provodi se jednom tjedno i trebala bi iznositi 250 do 350 µg/L. Ukoliko pacijent ima otprije anamnestički zabilježenu bubrežnu bolest ili im se bubrežna funkcija pogoršala s uporabom ciklosporina, treba razmotriti liječenje sirolimusom kao alternativu (20). Nužno je provoditi therapeutic drug monitoring (TDM) tj. provjeru koncentracije lijeka u plazmi neposredno prije iduće doze (42). Liječenje inhibitorima kalcineurina može biti nefrotoksično zbog vazokonstrukcije bubrežnih arteriola, nadalje uz ciklosporin vežemo i povećanu incidenciju hipertenzije i dislipidemije, dok se pacijentima liječenim takrolimusom učestalije javlja šećerna bolest ovisna o inzulinu (43,44). Liječenje inhibitorima kalcineurina je doživotno uz održavanje niskih razina lijeka u krvi (45).

## 4.3. Antimetaboliti i antiproliferativni lijekovi

Azatioprin i mikofenolat mofetil (MMF) lijekovi su iz skupine antimetabolita i antiproliferativnih lijekova čiji je mehanizam djelovanja interferiranje sa de novo sintezom nukleinskih kiselina i inhibicija proliferacije limfocita T i B. Studije su pokazale da je za povećanje jednogodišnjeg preživljenja bolji izbor MMF (46). Doza mikofenolat mofetila uobičajeno je 0.5 do 1.5 g dvaput na dan. Ukoliko se jave gastrointestinalne smetnje, doza može biti smanjena (4). Mikofenolat mofetil se može zamijeniti enteralno tolerantnijim pripravkom mikofenolat natrijem (Enteric-coated Mycophenolate Sodium, EC-MPS, Myfortic) koji pokazuje sličnu učinkovitost u prevenciji i liječenju akutnog odbacivanja presatka kao i sam MMF uz manje gastrointestinalnih nuspojava (47).

#### **4.4. Inhibitori proliferacijskih signala**

Inhibitori proliferacijskih signala (PSI) ili mTOR (mammalian target of rapamycin) inhibitori djeluju po mehanizmu blokade mTOR receptora time blokirajući proliferaciju limfocita T, B te glatkih mišića stjenke krvnih žila (48). Predstavnici ove skupine su sirolimus i everolimus. Uspoređujući s azatioprinom, mTOR inhibitori su pokazali manju incidenciju akutnog odbacivanja transplantata kombinirani s ciklosporinom i prednizonom (49). Uspoređivani s MMF, nisu pronađene značajnije prednosti ni nedostaci everolimusa, te se mTOR inhibitori i MMF smatraju podjednako dobrim imunosupresivnim lijekovima (50). Uporaba PSI pokazala se korisnom kod pacijenata kojima je potrebno smanjiti dozu ciklosporina zbog nefrotoksičnosti. Također, korišteni su da bi usporili progresiju vaskulopatije srčanog alografta (CAV) (51). Kod pacijenata s malignim bolestima i infekcijama citomegalovirusom (CMV) mogu se koristiti umjesto MMF (52). Nuspojave ove skupine lijekova su slijedeće: dislipidemija, pancitopenija, odgođeno cijeljenje rana, oralne ulceracije te perikardijalni i plueuralni izljevi (34).

#### **4.5. Nova imunosupresivna terapija**

Unatoč prednostima koje sadašnja imunosupresivna terapija pruža u vidu poboljšanja jednogodišnjeg preživljenja, dugoročne posljedice i navedene nuspojave zaostaju kao značajan problem. Dugoročno preživljenje samog grafta ovisi ponajviše o pojavi kronične vaskulopatije alografta, a pacijenta ugrožavaju i stanja poput dislipidemije, šećerne bolesti i hipertenzije (34). Neki od novih imunosupresivnih lijekova koji bi potencijalno eliminirali neželjene ishode su rituksimab, ocrelizumab i ostali anti-CD20 lijekovi, inhibitori signalnih puteva BTK i JAK, inhibitori CD38, C1 esteraze, komplementa, te inhibitori proteasoma (53). Inhibitor kostimulacije belatacept odobren je za pacijente nakon transplantacije bubrega jer je pokazao značajnije benefite u odnosu na ciklosporin (54). Tofacitinib, inhibitor JAK kinaze korišten nakon transplantacije bubrega pokazao je jednaku učinkovitost kao takrolimus, uz manje nuspojave (55). U slučaju transplantacije

srca, neke studije su još u tijeku, ali niti jedan od ovih imunosupresiva se za sada ne testira u tolikoj mjeri koliko kod bubrežnih transplantacija.

## **5. RANE KOMPLIKACIJE**

### **5.1. Primarna disfunkcija presatka**

Primarna disfunkcija presatka (eng. primary graft dysfunction, PGD) komplikacija je transplantacije srca koja predstavlja najčešći uzrok smrti unutar prvih postoperativnih mjesec dana (56). Karakterizira je nemogućnost presatka da održava dostatnu perfuziju organizma primatelja, što zahtjeva liječenje visokim dozama inotropa i korištenje privremene ili trajne mehaničke cirkulacijske potpore. Ukoliko se radi o teškom PGD-u, dolazi do multi-organskog zatajenja (MODS), produljenja vremena provedenog na umjetnoj ventilaciji, povećanog rizika od infekcija, te naposljetku do pogoršanja kratkoročnog i dugoročnog preživljenja (57). Podaci o incidenciji i morbiditetu su varijabilni zbog nedostatka univerzalne definicije disfunkcije presatka. Također, većina presadaka se oporavi od PGD-a unutar prvih nekoliko dana postoperativno, pa se takva stanja često medicinski i ne dokumentiraju (58). Godine 2014. ISHLT je definirao PGF (eng. primary graft failure), te ga podijelio na tri stupnja, blagi, umjereni, i teški oblik (57). Osim primarne, ISHLT je definirao i sekundarnu disfunkciju presatka, koja nastupa tjednima do godinama nakon transplantacije, najčešće kao posljedica neke od kroničnih komplikacija poput vaskulopatije alografta i drugih (17,57). Nadalje, PGD se može dalje podijeliti u PGD-LV (što znači da zahvaća lijevu klijetku), te PGD-RV, odnosno disfunkciju desne klijetke (eng. right ventricular failure, RVF). Iako etiopatogeneza ovog stanja još nije u potpunosti razjašnjena, potencijalni uzroci primarne disfunkcije presatka mogu biti hiperakutna reakcija odbacivanja transplantata, značajna plućna hipertenzija primatelja, kirurške

komplikacije među kojima valja istaknuti ekscesivno krvarenje i greške pri formiranju anastomoza (57). Iako je teško odrediti rizične faktore PGD-a, upravo zbog manjka univerzalne definicije do 2014. godine, ipak postoji sistem bodovanja potencijalnih rizika koji se koristio duže vrijeme. Bodivni sustav RADIAL, koji je uključivao i bodovao faktore rizika poput povišenja tlaka u desnom atriju  $\geq 10$  mmHg, dob primatelja  $\geq 60$  godina, šećernu bolest, dob donora  $\geq 30$  godina i vrijeme ishemije  $\geq 240$  minuta (59). Dodatni faktori rizika potvrđeni drugim studijama su ženski spol, prethodna kardiokirurška operacija, predoperacijska uporaba inotropa i amiodarona (60–62). Još jedan rizični čimbenik kojeg je važno spomenuti je predoperativno korištenje mehaničke cirkulacijske potpore. Studije posebice naglašavaju povezanost korištenja LVAD kao metode BTT i kasnije pojave PGD-a (63–65). Primarnu disfunkciju presatka važno je na vrijeme klinički prepoznati i dijagnosticirati. Već je napomenuto kako većina transplantiranih pacijenata može kroz kratko vrijeme pokazivati znakove PDG-a, nakon čega je moguć samostalan oporavak srčane funkcije. Neki od parametara prema kojima postavljamo sumnju zatajenja desne klijetke su povišen centralni venski tlak, povišen tlak u plućnoj arteriji, trikuspidna regurgitacija, pojava aritmija, perifernih edema s ascitesom, te hepatomegalija s povišenim laboratorijskim vrijednostima jetrenih testova. Lijevostrano zatajenje karakterizirano je povišenjem tlaka u lijevom atriju i plućnog kapilarnog tlaka (20). U terapiji primarne disfunkcije presatka važno je na vrijeme prepoznati pravodobno liječiti pet mogućih komplikacija: smanjenje preloada, smanjenje afterloada, aritmije, smanjenu kontraktilnost i smanjeno koronarno punjenje. Smanjenje preloada optimizira se infuzijama koloida i kristaloida, smanjenjem PEEP na postavkama ventilatora, a ponekad i uspostavom kontinuirane veno-venske hemofiltracije (CVVH). Reducirani afterload se liječi također smanjivanjem PEEP-a, korekcijom nastale hipoksije, upotrebom plućnih vazodilatatora, te ugradnjom intraaortne balon pumpe (IABP). Frekvenciju srca potrebno je držati na optimalnih 90 do 100 otkucaja u minuti i ukoliko je potrebno, pravodobno liječiti nastale aritmije. Smanjena kontraktilnost liječi se farmakološki upotrebom kontinuiranih infuzija inotropa, a za održavanje koronarne perfuzije koriste se vazopresori ili ugradnja IABP. Inotropi u široj uporabi za ovu indikaciju su milrinon, adrenalin, noradrenalin i dopamin (4,10). Ukoliko unatoč svim navedenim mjerama ne dođe do poboljšanja funkcije grafta, pacijentu se ugrađuje neki od oblika

mehaničke cirkulacijske potpore (RVAD, LVAD ili ECMO) dok se presađeno srce ne oporavi (4).

## 5.2. Aritmije

Poremećaji srčanog ritma česta su komplikacija kardiokirurških operacija. Tijekom boravka u JIL-u nakon transplantacije pacijenti su posebno osjetljivi na elektrolitne disbalanse (7,14). Takvi disbalansi mogu inducirati atrijske i ventrikularne aritmije. Pažnju treba usmjeriti na poremećaje koncentracije ponajprije kalija, te magnezija i fosfora jer oni imaju najveći aritmogeni potencijal. Agresivno ispravljanje elektrolitnog disbalansa ključno je u prevenciji i liječenju aritmija (10). Najčešća aritmija, s učestalošću 18 – 65% u postoperacijskom periodu je atrijska fibrilacija (AF) (66). U liječenju AF je potrebno izbjegavati beta blokatore, digoksin i blokatore kalcijevih kanala jer oni mogu negativno djelovati na funkciju novog denerviranog srca. Uporaba beta blokatora ograničena je time što oni mogu izazvati ili pogoršati postojeću bradikardiju, a blokatori kalcijevih kanala mogu imati neželjene interakcije s imunosupresivima poput takrolimusa i ciklosporina (67). Također često korišteni lijek prvog izbora za AF, amiodaron, može imati nepovoljne interakcije s CNI, zbog čega ga se treba pažljivo dozirati i monitorirati (22,68). Ukoliko se AF javi nakon više od 2 tjedna od zahvata, diferencijalno dijagnostički je kao uzrok potrebno razmotriti mogućnost nastanka reakcije odbacivanja presatka ili novonastalu disfunkciju lijevog ventrikula (69). Poremećaji ritma koji nas najviše zabrinjavaju ali su isto tako najrijeđi nakon transplantacije, su ventrikularna tahikardija (VT) i fibrilacija ventrikula (VF). Ovakav tip aritmija najčešće se liječi elektrokardiverzijom te takvi pacijenti zahtijevaju detaljnu dijagnostičku obradu koja uključuje koronarnu angiografiju ili biopsiju miokarda za provjeru reakcije odbacivanja (70). Nešto češće aritmije povezane s transplantacijom srca su prethodno spomenute bradiaritmije i supraventrikularne aritmije. Njihov nastanak je povezan s denervacijom novougrađenog srca, produljenim vremenom ishemije koje može dovesti do oštećenja sinusatrijskog (SA) čvora, reakcijom odbacivanja ili gore navedenim elektrolitnim disbalansom (17,71). Ovakve aritmije javljaju se rano nakon operacijskog zahvata, a studije su pokazale da im je učestalost manja ukoliko se

kao tehnika operacije koristi bikavalna umjesto biatrijske metode (72). Bez obzira koji je kirurški pristup korišten, novom srcu nakon operacije nedostaju parasimpatička vlakna koja potječu od vagusa, zbog čega je očekivana frekvencija nakon transplantacije oko 100 otkucaja u minuti, a puls manji od 90/min može se smatrati relativnom bradikardijom. Takve relativne i apsolutne bradikardije liječe se korištenjem privremenog srčanih elektrostimulatora ili medikamentozno kontinuiranim infuzijama kronotropa (adrenalin, izoproterenol, teofilin). Puls koji želimo postići je između 90 i 110 otkucaja u minuti (4,69). Elektrode za privremeni elektrostimulator postavljaju se intraoperacijski, a tipično korišteni modaliteti elektrostimulacije su atrijski (AAI) ili dvokomorni (DDD) koji su potrebni za održavanje stabilnog ritma u prvih 48 sati postoperativno (16). Epikardijalne elektrode ostaju na srcu dok sve dok ritam ne bude stabilan kroz minimalno 48 sati tijekom kojih bolesnik ne prima potporu kateholaminima, nakon čega se elektrode mogu izvaditi (10).

### **5.3. Vazoplegija**

Vazoplegija je termin za novonastalu hipotenziju u posttransplantacijskih pacijenata, uzrokovanu najčešće značajnom vazodilatacijom koja posljedično dovodi do hipoperfuzije organa. U najtežim slučajevima može dovesti do distributivnog šoka koji zahtjeva promptno liječenje vazopresorima. Paradoksalno kod vazoplegije jest da unatoč hipotenziji EF ostaje normalna ili čak povišena (17). Etiologija ovog stanja nije u potpunosti razjašnjena i najčešće se povezuje s upalnim odgovorom stijenke krvnih žila na samu operaciju ili CBP, što dovodi do smanjenja tonusa malih krvnih žila a time i perifernog vaskularnog otpora, rezultirajući redistribucijom krvi i hipotenzijom (73,74). Otkriveni su određeni rizični faktori vazoplegije poput veće površine tijela i indeksa tjelesne mase (BMI), bolesti štitnjače, nedavne kardiokirurške operacije, posebice one s produljenim vremenom ishemije uz korištenje sustava za vantjelesni krvotok (75). Terapijski ciljevi su održavanje hemodinamskih parametara u fiziološkim granicama, što se postiže titriranjem intravenskih vazopresora, detaljnije objašnjeno u poglavlju „Hemodinamika“. Najvažniji učinak je na alfa-1 receptore na stijenci krvnih žila, čime se postiže kontrakcija glatkih mišića žile. Lijekovi koji se koriste u tu svrhu su prvenstveno

noradrenalin, a sličan učinak mogu imati i fenilefrin, adrenalin i dopamin. Zbog proaritmogenog učinka, dopamin se koristi rjeđe od ostalih (76,77). Nekateholaminske opcije liječenja uključuju vazopresin kao lijek prvog izbora. Studije su pokazale da uporaba vazopresina smanjuje potrebu za infuzijama kateholamina (76,78). Ipak, valja ga koristiti s oprezom jer uporaba vazopresina sa sobom nosi ozbiljnu nuspojavu, mezenterijsku ishemiju (73). Naposljetku valja još jednom napomenuti da se svakom pacijentu treba pristupiti individualno, kako u općem liječenju, tako i u zbrinjavanju vazoplegije.

#### **5.4. Akutno bubrežno zatajenje**

Incidencija akutnog bubrežnog zatajenja (eng. acute kidney injury, AKI) u pacijenata nakon transplantacije srca doseže vrijednosti do 72%, a jedna trećina tih pacijenata zahtjeva nadomjesnu terapiju bubrežne funkcije dijalizom (35,79). Utvrđeni su određeni faktori rizika za nastanak AKI posttransplantacijski poput vrijednosti procijenjene brzine glomerularne filtracije (eGFR) manje od 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, šećerne bolesti, BMI > 40 te boravka na mehaničkoj ventilaciji (80,81). Intraoperacijski rizični faktor koji doprinosi nastanku svih ranih komplikacija, pa tako i ove, jest produljeno vrijeme ishemije i vrijeme provedeno na CPB-u. Zbog vantjelesnog krvotoka, sternotomije i hipotermije, tijekom operacije u tijelu se razvija sistemska upalna reakcija. Dolazi do aktivacije i infiltracije bubrežnog parenhima neutrofilima, limfocitima i makrofazima, nakon kojih se aktiviraju komponente komplementa, zajedno dovodeći do akutne bubrežne ozljede (82–84). Da bi se ovakva reakcija spriječila, hemodinamski parametri moraju biti strogo monitorirani, a naglasak je na održavanju vrijednosti MAP u fiziološkim granicama (13). Osim hemodinamskih parametara, bubrežnu funkciju direktno može ugroziti i primjena imunosupresivne terapije. Nuspojava ciklosporina i takrolimusa je nefrotoksičnost do koje dolazi zbog vazokonstrikcije aferentne i eferentne arteriole u bubrežnom glomerulu (85). Takvo oštećenje najizraženije je u prvih 6 mjeseci terapije, a kasnije se postepeno smanjuje. Posebice je važno pažljivo doziranje i eventualno smanjenje doze ciklosporina ukoliko ga se primjenjuje zajedno s lijekovima kao što su blokatori kalcijevih kanala ili

flukonazol zbog međusobne interakcije u kojoj dolazi do povećanja koncentracije CNI u plazmi, što rezultira akutnom ozljedom bubrega (70). Korištenje indukcijske terapije u ovim slučajevima ima povoljan učinak jer odgađa primjenu nefrotoksičnih CNI dok se bubrežna funkcija ne oporavi od inzulta izazvanog operacijom (86). Pacijenti koji unatoč svim navedenim mjerama i dalje imaju pogoršanje bubrežne funkcije, koje se očituje anurijom ili oligurijom, vrijednostima serumske ureje  $> 200$  mg/dL, hiperkalemijom ili hipervolemijom, potrebna je nadomjesna terapija bubrežne funkcije dijalizom. Rano postoperativno moguće je koristiti kontinuiranu veno-vensku hemofiltraciju (CVVH) da bi se postigla volumna ravnoteža (18). Kod pacijenata na dijalizi potrebno je dnevno praćenje vrijednosti laboratorijskih parametara (kreatinin, urea, koagulacijski parametri). Kada se hemodinamski parametri stabiliziraju, bez ili uz korištenje niskih doza kateholamina, moguć je prijelaz na intermitentnu dijalizu tri puta tjedno do potpunog oporavka bubrežne funkcije (18,80).

## 5.5. Krvarenje

Krvarenje nakon transplantacije srca najčešće se dijagnosticira pojačanim dotokom krvi na torakalne drenove. Uzroci krvarenja mogu biti višestruki, a postoji i mogućnost da se u jednog pacijenta istovremeno akumulira učinak više rizičnih faktora poput koagulopatije zbog produljenog vremena CPB-a, predoperativnog uzimanja antikoagulansa, hipotermije, nepotpunog antagoniziranja učinka heparina te komplikacije tijekom samog kirurškog postupka. Utjecaj krvarenja na funkciju srca može se objasniti smanjenjem preloada, povišenjem afterloada i poremećajima kontraktilnosti miokarda (87). Liječenje krvarenja često uključuje transfuzije krvi i drugih krvnih preparata da se nadomjesti gubitak volumena, korekciju koagulopatije i eventualno nastale acidoze te isključenje potencijalno smrtonosne srčane tamponade (73,87). Dijagnozu tamponade je iznimno teško postaviti, a klinički parametri prema kojima se postavlja sumnja su hemodinamska kompromitacija uz povišenje centralnog venskog tlaka. Transtorakalni ehokardiogram je koristan dijagnostički alat, no moguće je da se male ili posteriorne krvareće lezije previde. Jedina prava dijagnostička i terapijska metoda u slučaju sumnje na tamponadu je



ponovna sternotomija i evakuacija krvi koja kompromitira srčanu funkciju (88,89). Prema nekim studijama, gubitak više od 300 mL krvi u prvim satima nakon operacije zahtjeva hitno liječenje transfuzijama koncentrata trombocita i svježe smrznute plazme. Ukoliko krvarenje progredira, preporučene su transfuzije pune krvi. Vrijednosti koje želimo postići transfuzijom krvnih pripravaka su internacionalni normirajući omjer (INR) < 1.8, broj trombocita > 100 x 10<sup>9</sup>/L i hemoglobin veći od 80 g/L (17). Transfuzija krvi, osim prednosti, nosi i mogućnost alosenzitizacije na HLA antigene leukocita i eritrocita donora, što može pojačati reakciju odbacivanja transplantiranog srca (90). Da se izbjegnu nepotrebne transfuzije krvi razvijen je algoritam pravilnog nadomjesnog liječenja krvnim pripravcima nazvan POCT (eng. Point-of-care hemostatic testing algorithm) (91,92). Smjernice za korištenje ovog algoritma objavilo je Europsko udruženje za kardio-torakalnu kirurgiju i Europsko udruženje kardiotorakalne anesteziologije (eng. European Association for Cardio-Thoracic Surgery and European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology) 2017. godine, sa svrhom što kvalitetnijeg liječenja pacijenata koji zahtijevaju krvne pripravke u terapiji nakon transplantacije srca (93).

## 5.6. Infekcije

Infekcije su jedan od vodećih uzroka smrti u pacijenata nakon transplantacije za vrijeme boravka u jedinicama intenzivne njege. Gotovo 12 % smrti unutar prvih 30 dana može se pripisati infekcijama, a unutar jedne godine brojke rastu do 30% (35). Vodeći patogeni su upravo oni stečeni nozokomijalno ili oportunistički zbog djelovanja trostruke imunosupresivne terapije. Patogeni tipični za bolničku sredinu su *Staphylococcus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Legionella pneumophila*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* i *Escherichia coli*, dok su tri najučestalije oportunističke infekcije uzrokovane citomegalovirusom (CMV), toksoplazmom, *Pneumocystis jirovecii* infekcijom te fungalnim patogenima poput *Candida* spp. (16,34). Putevi ulaska i širenje nozokomijalnih infekcija najčešće su putem endotrahealnog tubusa, urinarnog katetera ili centralnog venskog katetera. Osim njih važno je napomenuti da se infekcija može započeti širiti i od kirurške rane (16). Prema ovome, jasno je zašto je u JIL-u cilj što prije osigurati samostalnu

ventilaciju i ukloniti sve katetere i torakalne drenove. Glavni i vodeći simptom bilo koje infekcije u transplantiranih pacijenata je povišena tjelesna temperatura. Pojava povišene tjelesne temperature mora se u svakom slučaju shvatiti ozbiljno, jer kompletna krvna slika, odnosno broj leukocita može biti snižen zbog imunosupresivne terapije ili pak povišen zbog terapije kortikosteroidima. U svakom slučaju, vrućica, neovisno o leukocitozi, dovoljan je simptom da se pacijenta uputi na daljnju dijagnostičku obradu i primjeni empirijski antibiotik, sa sumnjom na nozokomijalnu infekciju (10,70). S prevencijom oportunističkih infekcija, započinje se odmah prvi postoperativni dan. Primjena profilakse preporučena je u neposrednom postoperativnom razdoblju, za vrijeme primjene indukcijske imunosupresivne terapije, te u slučaju akutnog odbacivanja presatka (70). Oportunistički patogeni će zbog svoje važnosti i varijabilnosti kliničke slike, u nastavku biti detaljnije opisani. Prvi od njih je citomegalovirus. Infekcija CMV-om se prezentira raznolikom kliničkom slikom, od blagih i samoograničavajućih infekcija pa do životno ugrožavajućih. U većeg broja pacijenata javljaju se opći alglički simptomi, periodične vrućice, artralgijske, umor, anoreksija, abdominalna bol te proljevi (94). U težim slučajevima dolazi do retinitisa s poslijedičnom sljepoćom, reakcije odbacivanja presatka i smrti. Put širenja infekcije je kapljičnim putem preko respiratornog trakta kod bliskog kontakta s oboljelim. Većina populacije zaražena je CMV (pretpostavke su do 83% globalne populacije (95), no on oportunistički izaziva kliničku sliku samo u pacijenata koji su zbog nekog razloga imunokompromitirani. U rijetkim slučajevima dolazi do diseminacije virusa u udaljene organe, gastrointestinalni (GI) trakt, jetru, gušteraču, bubreg i mozak (96). Ovaj virus ima i imunomodulatorni učinak pa može pogoršati postojeću imunosupresiju, učinivši pacijenta podložnijim zarazi oportunističkim gljivama i bakterijama. Primatelj srca koji je serološki negativan na CMV, a primio je srce od CMV pozitivne osobe, pod visokim je rizikom za CMV infekciju (16). Profilaksom se započinje prvog postoperativnog dana, a terapijske opcije su vangaciklovir 900 mg/dan koji se uzima per os, te intravenska opcija ganciklovir 5 mg/kg svakih 12 sati (34). Najčešća bakterijska oportunistička infekcija jest *Pneumocystis jiroveci pneumonia* (PJP) (70,94). Simptomatologija je respiratorna, uključujući dispneju, hipoksemiju, suhi kašalj, a od općih simptoma javljaju se vrućica, anoreksija, zimice i tresavice. Laboratorijski se često nalazi povišenje laktat dehidrogenaze (LDH) iznad 220 U/L (97,98). Osim laboratorija,

dijagnostički su značajni i rendgen srca i pluća, a ukoliko je sumnja na respiratornu infekciju velika, uzima se i uzorak sputuma (98). Antibiotikom profilaksom započinje se također prvi postoperativni dan, i primjenjuje se do 12 mjeseci nakon transplantacije. Prva linije liječenja je trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX) u dozi 80 mg/400 mg svaki dan, ili 160 mg/800 mg tri puta tjedno. Antibiotici druge linije koji se daju u slučaju preosjetljivosti na TMP-SMX su dapson, atovakvon ili pentamidin (34). *Toxoplasma gondii* je parazit koji uzrokuje oportunističku infekciju toksoplazmozu. U kliničkoj slici dominira neurološka simptomatologija, glavobolja, vrtoglavica, smetnje vida, epileptički napadaji i otežana koordinacija (99). Simptomi izvan neuroloških uključuju miokarditis i retinokoroiditis, a kod značajno imunokompromitiranih pacijenata može doći do diseminacije infekcije sa smrtnim ishodom. Dijagnoza se potvrđuje uzorkom sputuma (100). Kao i za ostale oportuniste, profilaksa započinje prvog postoperativnog dana, a lijek izbora prve linije je, kao i za PJP, trimetoprim-sulfametoksazol u jednakoj dozi (34). *Candida* spp. najčešći je fungalni patogen, kojeg se povezuje s razvojem ezofagitisa, mukozitisom i oralnim infekcijama. Profilaksa nistatinom uvodi se svim pacijentima koji primaju terapiju kortikosteroidima u dozi većoj od 10 mg/dan (10).

## **6. REAKCIJA ODBACIVANJA TRANSPLANTATA**

Na reakcije odbacivanja otpada oko 10% smrti pacijenata sa transplantiranim srcem unutar prve postoperativne godine (35). Reakcije odbacivanja najčešće nalazimo unutar prvih 3 do 6 mjeseci nakon transplantacije te im se nakon 6 mjeseci incidencija smanjuje (101). Prema ISHLT izvješćima, od 2010.-2011. godine čak 25% pacijenata je imalo neki tip reakcije odbacivanja unutar prvih godinu dana od transplantacije (35). U kliničkoj slici, odbacivanje srca najčešće se prezentira dispnejom, porastom tjelesne mase, pojavom perifernih edema, distenzijom jugularnih vena, porastom opsega abdomena, askultatorno pojavom S3 galopa i hipotenzijom. Rjeđa simptomatologija uključuje smanjenu toleranciju

aktivnosti, umor, vrućicu, bradikardiju ili pojavu aritmija (16,94). Reakcije odbacivanja možemo podijeliti u 3 kategorije: hiperakutno odbacivanje, akutno odbacivanje posredovano protutijelima (humoralno) i akutno odbacivanje posredovano stanicama (102).

### **6.1. Hiperakutno odbacivanje**

Hiperakutno odbacivanje tipično nastupa unutar prvih 48 sati od transplantacije, ali nije rijetko da se ovakva reakcija javi i unutar 7 dana od zahvata. Patofiziološki mehanizam hiperakutnog odbacivanja je imunosna reakcija na alograft zbog prethodne senzibilizacije primatelja na HLA antigene donora. U današnje vrijeme, zbog uporabe križne reakcije i suvremenih imunosupresivnih agensa, ovakav tip odbacivanja je iznimno rijedak, s incidencijom manjom od 1%. Klinička prezentacija ove reakcije nastupa odmah nakon operacije, a karakterizirana je teškom reakcijom odbacivanja presatka. U terapiji je potrebna rana imunosupresija, plazmafereza, te cirkulacijska potpora. Bez brzog i agresivnog liječenja, ishod je uglavnom smrt pacijenta (34,103).

### **6.2. Akutno humoralno odbacivanje**

Akutno humoralno, nazvano još i protutijelima posredovano odbacivanje, karakterizirano je sintezom protutijela primatelja na HLA antigene donorskog alografta. Ovakva reakcija rezultira direktnom ozljedom endotela kapilara ili indirektno aktivacijom sustava komplementa. Upalna reakcija posredovana je citokinima, aktivacijom endotela, infiltracijom makrofaga, povećanom permeabilnosti endotela i naposljetku, mikrovaskularnim trombozama (104). Incidencija akutnog odbacivanja posredovanog protutijelima najveća je tijekom prvih 1 do 2 mjeseca nakon transplantacije (105). Studije su potvrdile postojanje određenih rizičnih faktora za razvoj ovog tipa odbacivanja kao što su ženski spol, pozitivna križna reakcija, CMV seropozitivni primatelj, retransplantacija i korištenje LVADA kao BTT metode (103,106).

### **6.3. Akutno stanično odbacivanje**

Akutno odbacivanje posredovano stanicama označava reakciju limfocita T primatelja na donorski alograft, najčešće unutar prvih 6 mjeseci od transplantacije (35). Imunohistološki, graft je infiltriran CD4+ i CD8+ limfocitima T s visokim afinitetom za IL-2 receptore. Rizični faktori za ovaj tip odbacivanja su mlađi primatelji, afroamerička rasa, ženski spol te korištenje indukcijske imunoterapije. Kao i kod ostalih tipova odbacivanja vrijedi pravilo, što je odbacivanje višeg stupnja, prognoza je lošija (1,35).

### **6.4. Dijagnostika i liječenje**

Dijagnoza reakcije odbacivanja transplantata potvrđuje se transjugularnom ili transfemoralnom biopsijom miokarda desne klijetke (104). Prva biopsija najčešće se provodi rutinski unutar prvog tjedna postoperativno (16,107). Uzeto tkivo se pregledava mikroskopski, a ukoliko postoji odbacivanje, gradira ga se prema stupnjevima. Stupanj 0R označava da ne postoji odbacivanje, 1R je blaga, 2R umjerena, a 3R izražena reakcija odbacivanja (108). Upravo o tome ovisi i liječenje, a uz poznavanje stupnja odbacivanja, važna je i klinička prezentacija, hemodinamska stabilnost te broj prethodnih reakcija odbacivanja (35). Stupanj 1R liječi se samo ukoliko postoji hemodinamska nestabilnost. U tom slučaju, pacijentu se daje kortikosteroidna terapija u obliku oralnog prednizona ili intravenskog metilprednizolona (109). Stadij 2R, ukoliko nema hemodinamske nestabilnosti, liječi se bolusom steroida, a ukoliko je pacijent nestabilan, potrebna je dodatna doza steroida (107). Ukoliko se stanje pacijenta i dalje ne poboljšava, potrebno je započeti terapiju antitimocitnim globulinima (10). Svi pacijenti s odbacivanjem stupnja 3R započinju terapiju antitimocitnim globulinima uz primjenu steroida. Za to vrijeme potrebna je i antimikrobna profilaksa oportunistčkih infekcija. Po potrebi u terapiju se mogu uključiti inotropi i vazopresori za održavanje hemodinamske stabilnosti (107).

## 7. PREŽIVLJENJE

Od 1982. do 2012. godine medijan preživljenja pacijenata nakon transplantacije srca bio je 11 godina. Detaljnije, pacijenti s kardiomiopatijom kao indikacijom za transplantaciju živjeli su u prosjeku 11.8 godina nakon operacije, s koronarnom arterijskom bolešću 9.5 godina, kongenitalnom srčanom greškom 14.7 godina, a pacijenti kojima je učinjena retransplantacija imali su medijan preživljenja 6.6 godina (35). Statistika je pokazala i da mlađe dobne skupine koje su primile novo srce imaju dulji medijan preživljenja, pa tako pacijenti u dobi 18 do 39 godina u prosjeku žive još 12.6 godina, a pacijenti stariji od 70 godina 8.2 godine (35). Najčešći uzrok smrti pacijenta unutar prvih mjesec dana nakon transplantacije srca je primarna disfunkcija presatka koja uzrokuje 39% smrti, nakon koje slijede akutno bubrežno zatajenje, infekcije i ostali uzroci, u značajno manjem postotku (35). Kao što je i očekivano, pokazano je i da ustanove u kojima se provodi više transplantacija godišnje, imaju i bolje ishode (110).

## 8. ZAKLJUČAK

Transplantacija srca kirurški je postupak rezerviran za pacijente u terminalnoj fazi srčanog zatajenja. Opsežna predoperativna obrada, kompliciran kirurški zahvat i zahtjevna postoperativna skrb sastavni su dio ovog postupka. Najveći mortalitet zabilježen je upravo nakon operacije, u jedinici intenzivne njege, zbog čega je nužan multidisciplinarni pristup i individualizirana skrb. Praćenje hemodinamike, ventilacije, bubrežne funkcije i koagulacije samo su neki od parametara koji zahtijevaju 24 satni nadzor. Nakon transplantacije srca i otpusta iz jedinice intenzivne njege, oporavak pacijenta nije završen. Primatelj srca mora proći dugotrajnu rehabilitaciju, mukotrpan oporavak, česte kontrole i promjenu načina života. Proces transplantacije nije stresan samo za pacijenta, već i za njegovu okolinu, od koje se očekuje pomoć i podrška u svim fazama, kako bolesti, tako i oporavka. Od svojih početaka do danas, era transplantacije srca obuhvaća preko 11 000 pacijenata širom svijeta (4). Danas je broj transplantacija ograničen brojem donora, što ujedno znači i da su transplantacijske liste duge, a pacijenti koji čekaju u završnim stadijima srčanog zatajenja. Ukupno gledajući, pacijenti koji uspiju doći na red i za koje se pronađe odgovarajuće srce, dobivaju priliku za nov život, bez bolesti srca, s povratkom visoke kvalitete života.

## **9. ZAHVALE**

Zahvaljujem svojoj mentorici prim. dr. sc. Sanji Konosić za podršku i pomoć u pisanju ovog rada.



## 10. LITERATURA

1. Khush KK, Potena L, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes D, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 37th adult heart transplantation report—2020; focus on deceased donor characteristics. *J Heart Lung Transplant*. 2020 Oct;39(10):1003–15.
2. Stolf NAG. History of Heart Transplantation: a Hard and Glorious Journey. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2017;32(5):423–7.
3. Robbins RC, Barlow CW, Oyer PE, Hunt SA, Miller JL, Reitz BA, et al. Thirty years of cardiac transplantation at Stanford university. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999 May;117(5):939–51.
4. Pettit SJ, Kydd A. Heart Transplantation. In: Valchanov K, Jones N, Hogue CW, editors. *Core Topics in Cardiothoracic Critical Care* [Internet]. 2nd ed. Cambridge University Press; 2018 [cited 2023 Feb 5]. p. 333–9. Available from: [https://www.cambridge.org/core/product/identifier/9781316443415%23CN-bp-41/type/book\\_part](https://www.cambridge.org/core/product/identifier/9781316443415%23CN-bp-41/type/book_part)
5. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 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. *Circulation*. 2009 Apr 14;119(14):e391-479.
6. Samardžić J, Lovrić D, Miličić D. Transplantacija srca – indikacije, kontraindikacije i dugoročno liječenje transplantiranih bolesnika.
7. Baiocchi M, Benedetto M, Agulli M, Frascaroli G. Anesthesia and Intensive Care Management for Cardiac Transplantation. In: Loforte A, Montalto A, Amarelli C, editors. *Heart Transplantation* [Internet]. InTech; 2018 [cited 2023 Feb 5]. Available from:

<http://www.intechopen.com/books/heart-transplantation/anesthesia-and-intensive-care-management-for-cardiac-transplantation>

8. Ahmed T, Jain A. Heart Transplantation. In: StatPearls [Internet] [Internet]. StatPearls Publishing; 2022 [cited 2023 Apr 28]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557571/>
9. Kilic A, Emani S, Sai-Sudhakar CB, Higgins RSD, Whitson BA. Donor selection in heart transplantation. *J Thorac Dis.* 2014 Aug;6(8):1097–104.
10. Freeman R, Koerner E, Clark C, Halabicky K. Cardiac Transplant Postoperative Management and Care. *Crit Care Nurs Q.* 2016 Jul;39(3):214–26.
11. He J, Liu D, Zhao L, Zhou D, Rong J, Zhang L, et al. Myocardial ischemia/reperfusion injury: Mechanisms of injury and implications for management (Review). *Exp Ther Med.* 2022 Jun 1;23(6):1–11.
12. Landoni G, Lomivorotov VV, Neto CN, Monaco F, Pasyuga VV, Bradic N, et al. Volatile anesthetics versus total intravenous anesthesia for cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2019;380(13):1214–25.
13. Neethling E, Moreno Garijo J, Mangalam TK, Badiwala MV, Billia P, Wasowicz M, et al. Intraoperative and Early Postoperative Management of Heart Transplantation: Anesthetic Implications. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020 Aug;34(8):2189–206.
14. Sarkar M, Prabhu V. Basics of cardiopulmonary bypass. *Indian J Anaesth.* 2017 Sep;61(9):760–7.
15. Carvajal C, Goyal A, Tadi P. Cardioplegia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Apr 29]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554463/>
16. Klein DG. Current trends in cardiac transplantation. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2007 Dec;19(4):445–60, vii.

17. Rabin J, Kaczorowski DJ. Perioperative Management of the Cardiac Transplant Recipient. *Crit Care Clin*. 2019 Jan;35(1):45–60.
18. Simsch O, Gromann T, Knosalla C, Hübler M, Hetzer R, Lehmkuhl H. The intensive care management of patients following heart transplantation at the Deutsches Herzzentrum Berlin.
19. Longobardo L, Kramer C, Carerj S, Zito C, Jain R, Suma V, et al. Role of Echocardiography in the Evaluation of Left Ventricular Assist Devices: the Importance of Emerging Technologies. *Curr Cardiol Rep*. 2016 Jul;18(7):62.
20. Gooi J, Dhital K. Management after heart transplant. In: Klein A, Vuylsteke A, Nashef SAM, editors. *Core Topics in Cardiothoracic Critical Care* [Internet]. 1st ed. Cambridge University Press; 2008 [cited 2023 Feb 24]. p. 406–11. Available from: [https://www.cambridge.org/core/product/identifier/CBO9781139062381A077/type/book\\_part](https://www.cambridge.org/core/product/identifier/CBO9781139062381A077/type/book_part)
21. St. André AC, DelRossi A. Hemodynamic management of patients in the first 24 hours after cardiac surgery: *Crit Care Med*. 2005 Sep;33(9):2082–93.
22. Velleca A, Shullo MA, Dhital K, Azeka E, Colvin M, DePasquale E, et al. The International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) Guidelines for the Care of Heart Transplant Recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2022 Dec;S1053249822021660.
23. Buda AJ, Pinsky MR, Ingels NB, Daughters GT, Stinson EB, Alderman EL. Effect of Intrathoracic Pressure on Left Ventricular Performance. *N Engl J Med*. 1979 Aug 30;301(9):453–9.
24. Miller PE, Mullan CW, Chouairi F, Sen S, Clark KA, Reinhardt S, et al. Mechanical ventilation at the time of heart transplantation and associations with clinical outcomes. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2021 Oct 27;10(8):843–51.
25. Sarnak MJ. A Patient with Heart Failure and Worsening Kidney Function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014 Oct;9(10):1790–8.

26. Schortgen F, Brochard L. Colloid-induced kidney injury: experimental evidence may help to understand mechanisms. *Crit Care*. 2009;13(2):130.
27. Applefield D, Krishnan S. Protamine. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 May 7]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547753/>
28. Comin J, Kallmes DF. Dabigatran (Pradaxa). *Am J Neuroradiol*. 2012 Mar;33(3):426–8.
29. Ahmed I, Majeed A, Powell R. Heparin induced thrombocytopenia: diagnosis and management update. *Postgrad Med J*. 2007 Sep 1;83(983):575–82.
30. Pishko A, Cuker A. Heparin-Induced Thrombocytopenia in Cardiac Surgery Patients. *Semin Thromb Hemost*. 2017 Oct;43(07):691–8.
31. Hughes CG, McGrane S, Pandharipande PP. Sedation in the intensive care setting. *Clin Pharmacol Adv Appl*. 2012;4:53–63.
32. Lentine KL, Shah KS, Kobashigawa JA, Xiao H, Zhang Z, Axelrod DA, et al. Prescription opioid use before and after heart transplant: Associations with posttransplant outcomes. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2019 Dec;19(12):3405–14.
33. Safe OTC Medications and Vitamins for Transplant Recipients [Internet]. [cited 2023 May 7]. Available from: <https://www.pennmedicine.org/updates/blogs/transplant-update/2022/august/what-otc-medications-and-vitamins-are-safe-for-transplant-recipients>
34. Fida N, Tantrachoti P, Guha A, Bhimaraj A. Post-transplant Management in Heart Transplant Recipients: New Drugs and Prophylactic Strategies. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2021 Aug;23(8):56.
35. Lund LH, Khush KK, Cherikh WS, Goldfarb S, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-

fourth Adult Heart Transplantation Report—2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant*. 2017 Oct;36(10):1037–46.

36. Antithymocyte Globulin Rabbit (Intravenous Route) Description and Brand Names - Mayo Clinic [Internet]. [cited 2023 May 8]. Available from: <https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/antithymocyte-globulin-rabbit-intravenous-route/description/drg-20061948>
37. Zuckermann A, Schulz U, Deuse T, Ruhpawar A, Schmitto JD, Beiras-Fernandez A, et al. Thymoglobulin induction in heart transplantation: patient selection and implications for maintenance immunosuppression. *Transpl Int*. 2015 Mar;28(3):259–69.
38. Kittleson MM. New Issues in Heart Transplantation for Heart Failure. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2012 Aug;14(4):356–69.
39. Buchman AL. Side Effects of Corticosteroid Therapy: *J Clin Gastroenterol*. 2001 Oct;33(4):289–94.
40. Baraldo M, Gregoraci G, Livi U. *Steroid-free and steroid withdrawal* protocols in heart transplantation: the review of literature. *Transpl Int*. 2014 Jun;27(6):515–29.
41. Kobashigawa J. Clinical trials in heart transplantation: The evolution of evidence in immunosuppression. *J Heart Lung Transplant*. 2017 Dec;36(12):1286–90.
42. van den Hoogen MWF, Seghers L, Manintveld OC, Roest S, Bekkers JA, den Hoed CM, et al. Care for the organ transplant recipient on the intensive care unit. *J Crit Care*. 2021 Aug;64:37–44.
43. Kobashigawa JA, Miller LW, Russell SD, Ewald GA, Zucker MJ, Goldberg LR, et al. Tacrolimus with Mycophenolate Mofetil (MMF) or Sirolimus vs. Cyclosporine with MMF in Cardiac Transplant Patients: 1-Year Report. *Am J Transplant*. 2006 Jun;6(6):1377–86.

44. Ye F, Ying-Bin X, Yu-Guo W, Hetzer R. Tacrolimus Versus Cyclosporine Microemulsion for Heart Transplant Recipients: A Meta-analysis. *J Heart Lung Transplant*. 2009 Jan;28(1):58–66.
45. Söderlund C, Rådegran G. Immunosuppressive therapies after heart transplantation — The balance between under- and over-immunosuppression. *Transplant Rev*. 2015 Jul;29(3):181–9.
46. A randomized active-controlled trial of mycophenolate: Transplantation [Internet]. LWW. [cited 2023 May 8]. Available from: [https://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/1998/08270/A\\_RANDOMIZED\\_ACTIVE\\_CONTROLLED\\_TRIAL\\_OF.16.aspx](https://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/1998/08270/A_RANDOMIZED_ACTIVE_CONTROLLED_TRIAL_OF.16.aspx)
47. Kobashigawa JA, Renlund DG, Gerosa G, Almenar L, Eisen HJ, Keogh AM, et al. Similar Efficacy and Safety of Enteric-coated Mycophenolate Sodium (EC-MPS, Myfortic) Compared With Mycophenolate Mofetil (MMF) in De Novo Heart Transplant Recipients: Results of a 12-Month, Single-blind, Randomized, Parallel-group, Multicenter Study. *J Heart Lung Transplant*. 2006 Aug;25(8):935–41.
48. Thomson AW, Turnquist HR, Raimondi G. Immunoregulatory functions of mTOR inhibition. *Nat Rev Immunol*. 2009 May;9(5):324–37.
49. Sirolimus in De Novo Heart Transplant Recipients Reduces Acute Rejection and Prevents Coronary Artery Disease at 2 Years | *Circulation* [Internet]. [cited 2023 May 8]. Available: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.0000136812.90177.94>
50. Eisen HJ, Kobashigawa J, Starling RC, Pauly DF, Kfoury A, Ross H, et al. Everolimus Versus Mycophenolate Mofetil in Heart Transplantation: A Randomized, Multicenter Trial. *Am J Transplant*. 2013 May;13(5):1203–16.
51. Andreassen AK, Andersson B, Gustafsson F, Eiskjær H, Rådegran G, Gude E, et al. Everolimus Initiation and Early Calcineurin Inhibitor Withdrawal in Heart Transplant Recipients: A Randomized Trial. *Am J Transplant*. 2014 Aug;14(8):1828–38.

52. Everolimus is associated with a reduced incidence of cytomegalovirus infection following de novo cardiac transplantation - Kobashigawa - 2013 - Transplant Infectious Disease - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2023 May 8]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tid.12007>
53. Novel Therapeutic Approaches to Allosensitization: Transplantation [Internet]. [cited 2023 May 9]. Available from: [https://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/2019/02000/Novel\\_Therapeutic\\_Approaches\\_to\\_Allosensitization.14.aspx](https://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/2019/02000/Novel_Therapeutic_Approaches_to_Allosensitization.14.aspx)
54. Vincenti F, Charpentier B, Vanrenterghem Y, Rostaing L, Bresnahan B, Darji P, et al. A Phase III Study of Belatacept-based Immunosuppression Regimens versus Cyclosporine in Renal Transplant Recipients (BENEFIT Study). *Am J Transplant*. 2010 Mar;10(3):535–46.
55. Busque S, Leventhal J, Brennan DC, Steinberg S, Klintmalm G, Shah T, et al. Calcineurin-Inhibitor-Free Immunosuppression Based on the JAK Inhibitor CP-690,550: A Pilot Study in De Novo Kidney Allograft Recipients. *Am J Transplant*. 2009 Aug;9(8):1936–45.
56. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Aurora P, Christie JD, Kirk R, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-seventh official adult heart transplant report—2010. *J Heart Lung Transplant*. 2010 Oct;29(10):1089–103.
57. Kobashigawa J, Zuckermann A, Macdonald P, Leprince P, Esmailian F, Luu M, et al. Report from a consensus conference on primary graft dysfunction after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2014 Apr;33(4):327–40.
58. Truby LK, DeRoo S, Spellman J, Jennings DL, Takeda K, Fine B, et al. Management of primary graft failure after heart transplantation: Preoperative risks, perioperative events, and postoperative decisions. *Clin Transplant* [Internet]. 2019 Jun [cited 2023 Feb 24];33(6). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ctr.13557>

59. Segovia J, Cosío MDG, Barceló JM, Bueno MG, Pavía PG, Burgos R, et al. RADIAL: A novel primary graft failure risk score in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2011 Jun;30(6):644–51.
60. Segovia J, Pulpón LA, Sanmartín M, Tejero C, Serrano S, Burgos R, et al. Primary graft failure in heart transplantation: a multivariate analysis. *Transplant Proc*. 1998 Aug;30(5):1932.
61. Wright M, Takeda K, Mauro C, Jennings D, Kurlansky P, Han J, et al. Dose-dependent association between amiodarone and severe primary graft dysfunction in orthotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2017 Nov;36(11):1226–33.
62. Cosío Carmena MDG, Gómez Bueno M, Almenar L, Delgado JF, Arizón JM, González Vilchez F, et al. Primary graft failure after heart transplantation: Characteristics in a contemporary cohort and performance of the RADIAL risk score. *J Heart Lung Transplant*. 2013 Dec;32(12):1187–95.
63. Truby LK, Takeda K, Topkara VK, Takayama H, Garan AR, Yuzefpolskaya M, et al. Risk of severe primary graft dysfunction in patients bridged to heart transplantation with continuous-flow left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant*. 2018 Dec;37(12):1433–42.
64. Chinnadurai T, Patel SR, Sims D, Saeed O, Shin J, Madan S, et al. Primary Graft Failure is More Common in Patients Bridged to Heart Transplant with LVAD: Role of Early Peripheral ECMO. *J Heart Lung Transplant*. 2018 Apr;37(4):S349.
65. ISHLT: The International Society for Heart & Lung Transplantation - Home [Internet]. [cited 2023 May 23]. Available from: <https://www.isHLT.org/>
66. Ahmari S, Bunch T, Chandra A, Chandra V, Ujino K, Daly R, et al. Prevalence, Pathophysiology, and Clinical Significance of Post-heart Transplant Atrial Fibrillation and Atrial Flutter. *J Heart Lung Transplant*. 2006 Jan;25(1):53–60.
67. Page RL, Miller GG, Lindenfeld J. Drug Therapy in the Heart Transplant Recipient: Part IV: Drug–Drug Interactions. *Circulation*. 2005 Jan 18;111(2):230–9.



68. Poeze M, Ramsay G, Greve JWM, Singer M. Prediction of postoperative cardiac surgical morbidity and organ failure within 4 hours of intensive care unit admission using esophageal Doppler ultrasonography: *Crit Care Med*. 1999 Jul;27(7):1288–94.
69. Vega E, Schroder J, Nicoara A. Postoperative management of heart transplantation patients. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2017 Jun;31(2):201–13.
70. Costanzo MR, Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2010 Aug;29(8):914–56.
71. Leonelli FM, Dunn JK, Young JB, Pacifico A. Natural history, determinants, and clinical relevance of conduction abnormalities following orthotopic heart transplantation. *Am J Cardiol*. 1996 Jan;77(1):47–51.
72. Weiss ES, Nwakanma LU, Russell SB, Conte JV, Shah AS. Outcomes in Bicaval Versus Biatrial Techniques in Heart Transplantation: An Analysis of the UNOS Database. *J Heart Lung Transplant*. 2008 Feb;27(2):178–83.
73. Stephens RS, Whitman GJR. Postoperative Critical Care of the Adult Cardiac Surgical Patient: Part II. *Crit Care Med*. 2015 Sep;43(9):1995–2014.
74. Fischer GW, Levin MA. Vasoplegia During Cardiac Surgery: Current Concepts and Management. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;22(2):140–4.
75. Patarroyo M, Simbaqueba C, Shrestha K, Starling RC, Smedira N, Tang WHW, et al. Pre-operative risk factors and clinical outcomes associated with vasoplegia in recipients of orthotopic heart transplantation in the contemporary era. *J Heart Lung Transplant*. 2012 Mar;31(3):282–7.
76. Egi M, Bellomo R, Langenberg C, Haase M, Haase A, Doolan L, et al. Selecting a Vasopressor Drug for Vasoplegic Shock After Adult Cardiac Surgery: A Systematic Literature Review. *Ann Thorac Surg*. 2007 Feb;83(2):715–23.

77. Shaefi S, Mittel A, Klick J, Evans A, Ivascu NS, Gutsche J, et al. Vasoplegia After Cardiovascular Procedures—Pathophysiology and Targeted Therapy. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018 Apr;32(2):1013–22.
78. Hajjar LA, Vincent JL, Barbosa Gomes Galas FR, Rhodes A, Landoni G, Osawa EA, et al. Vasopressin *versus* Norepinephrine in Patients with Vasoplegic Shock after Cardiac Surgery. *Anesthesiology*. 2017 Jan 1;126(1):85–93.
79. Romeo FJ, Varela CF, Vulcano N, Pizarro R, Greloni G, Posatini R, et al. Acute Kidney Injury After Cardiac Transplantation: Foe or Common Innocent Bystander? *Transplant Proc*. 2018 Jun;50(5):1489–95.
80. Fortrie G, Manintveld OC, Caliskan K, Bekkers JA, Betjes MGH. Acute Kidney Injury as a Complication of Cardiac Transplantation: Incidence, Risk Factors, and Impact on 1-year Mortality and Renal Function. *Transplantation*. 2016 Aug;100(8):1740–9.
81. Kolsrud O, Karason K, Holmberg E, Ricksten SE, Felldin M, Samuelsson O, et al. Renal function and outcome after heart transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018 Apr;155(4):1593-1604.e1.
82. Kraft F, Schmidt C, Van Aken H, Zarbock A. Inflammatory response and extracorporeal circulation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2015 Jun;29(2):113–23.
83. Alazawi W, Pirmadjid N, Lahiri R, Bhattacharya S. Inflammatory and Immune Responses to Surgery and Their Clinical Impact. *Ann Surg*. 2016 Jul;264(1):73–80.
84. Nadim MK, Forni LG, Bihorac A, Hobson C, Koyner JL, Shaw A, et al. Cardiac and Vascular Surgery–Associated Acute Kidney Injury: The 20th International Consensus Conference of the ADQI (Acute Disease Quality Initiative) Group. *J Am Heart Assoc*. 2018 Jun 5;7(11):e008834.
85. Boyle JM, Moualla S, Arrigain S, Worley S, Bakri MH, Starling RC, et al. Risks and Outcomes of Acute Kidney Injury Requiring Dialysis After Cardiac Transplantation. *Am J Kidney Dis*. 2006 Nov;48(5):787–96.

86. González-Vílchez F, Vázquez De Prada JA. Chronic Renal Insufficiency in Heart Transplant Recipients: Risk Factors and Management Options. *Drugs*. 2014 Sep;74(13):1481–94.
87. Stephens RS, Whitman GJR. Postoperative Critical Care of the Adult Cardiac Surgical Patient. Part I: Routine Postoperative Care. *Crit Care Med*. 2015 Jul;43(7):1477–97.
88. Carmona P, Mateo E, Casanovas I, Peña JJ, Llagunes J, Aguar F, et al. Management of Cardiac Tamponade After Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2012 Apr;26(2):302–11.
89. McCanny P, Colreavy F. Echocardiographic approach to cardiac tamponade in critically ill patients. *J Crit Care*. 2017 Jun;39:271–7.
90. Scornik JC, Meier-Kriesche HU. Blood Transfusions in Organ Transplant Patients: Mechanisms of Sensitization and Implications for Prevention. *Am J Transplant*. 2011 Sep;11(9):1785–91.
91. Karkouti K, Callum J, Wijeyesundera DN, Rao V, Crowther M, Grocott HP, et al. Point-of-Care Hemostatic Testing in Cardiac Surgery: A Stepped-Wedge Clustered Randomized Controlled Trial. *Circulation*. 2016 Oct 18;134(16):1152–62.
92. Serraino GF, Murphy GJ. Routine use of viscoelastic blood tests for diagnosis and treatment of coagulopathic bleeding in cardiac surgery: updated systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2017 Jun;118(6):823–33.
93. Boer C, Meesters MI, Milojevic M, Benedetto U, Bolliger D, Von Heymann C, et al. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018 Feb;32(1):88–120.
94. Bahruth AJ. What Every Patient Should Know ... Pretransplantation and Posttransplantation: *Crit Care Nurs Q*. 2004 Jan;27(1):31–60.

95. Cytomegalovirus (CMV) [Internet]. Diagnostics. [cited 2023 May 18]. Available from: <https://diagnostics.roche.com/global/en/article-listing/health-topics/infectious-diseases/cytomegalovirus.html>
96. Gupta M, Shorman M. Cytomegalovirus. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 May 16]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459185/>
97. Truong J, Ashurst JV. Pneumocystis Jirovecii Pneumonia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 May 18]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482370/>
98. Gilroy S, Bennett N. Pneumocystis Pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011 Dec;32(06):775–82.
99. CDC - Toxoplasmosis [Internet]. 2021 [cited 2023 May 18]. Available from: <https://www.cdc.gov/parasites/toxoplasmosis/index.html>
100. Derouin F, Pelloux H. Prevention of toxoplasmosis in transplant patients. *Clin Microbiol Infect*. 2008 Dec;14(12):1089–101.
101. Costanzo-Nordin MR, Heroux AL, Radvany R, Koch D, Robinson JA. Role of humoral immunity in acute cardiac allograft dysfunction. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 1993;12(2):S143-146.
102. Ludhwani D, Abraham J, Kanmanthareddy A. Heart Transplantation Rejection. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 May 25]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537057/>
103. Kim IC, Youn JC, Kobashigawa JA. The Past, Present and Future of Heart Transplantation. *Korean Circ J*. 2018;48(7):565.
104. Colvin MM, Cook JL, Chang P, Francis G, Hsu DT, Kiernan MS, et al. Antibody-Mediated Rejection in Cardiac Transplantation: Emerging Knowledge in Diagnosis and

Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2015 May 5;131(18):1608–39.

105. Coutance G, Ouldamar S, Rouvier P, Saheb S, Suberbielle C, Bréchet N, et al. Late antibody-mediated rejection after heart transplantation: Mortality, graft function, and fulminant cardiac allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant*. 2015 Aug 34(8):1050–7.
106. Kfoury AG, Hammond MEH, Snow GL, Drakos SG, Stehlik J, Fisher PW, et al. Cardiovascular Mortality Among Heart Transplant Recipients With Asymptomatic Antibody-Mediated or Stable Mixed Cellular and Antibody-Mediated Rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2009 Aug;28(8):781–4.
107. Kansara P, Kobashigawa JA. Management of Heart Transplant Recipients: Reference for Primary Care Physicians. *Postgrad Med*. 2012 Jul;124(4):215–24.
108. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, Tazelaar HD, Kobashigawa J, Abrams J, et al. Revision of the 1990 Working Formulation for the Standardization of Nomenclature in the Diagnosis of Heart Rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2005 Nov;24(11):1710–20.
109. Hosenpud JD, Norman DJ, Pantely GA. Low-dose oral prednisone in the treatment of acute cardiac allograft rejection not associated with hemodynamic compromise. *J Heart Transplant*. 1990;9(3 Pt 2):292–6.
110. Hunt SA, Haddad F. The Changing Face of Heart Transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Aug;52(8):587–98.

## 11. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 9. srpnja 1998. godine u Splitu. Osnovnu i srednju školu završila sam u Omišu. Medicinski fakultet upisala sam 2017. godine na Sveučilištu u Zagrebu. U sklopu fakulteta bila sam demonstrator na katedri za Medicinsku biologiju i katedri za Medicinsku kemiju, biokemiju i kliničku kemiju. Aktivan sam član sekcija za infektologiju, otorinolaringologiju i transfuzijsku medicinu. 2020. godine dobila sam dekanovu nagradu kao potpredsjednica sekcije za transfuzijsku medicinu, za doprinos znanosti i medicinskom fakultetu.