

Uporaba ekstrakorporalne membranske cirkulacije u transplantaciji pluća

Gašpar, Sandro

Master's thesis / Diplomski rad

2018

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:139445>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-19**



Repository / Repozitorij:

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



Sveučilište u Zagrebu
Medicinski fakultet

Sandro Gašpar

Uporaba ekstrakorporalne membranske cirkulacije u transplantaciji pluća

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za plućne bolesti Jordanovac, Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom akademika Miroslava Samaržije, dr. med., i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017/2018.

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA

ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation
ECLS	Extracorporeal life support
ELSO	Extracorporeal Life Support Organization
VV-ECMO	Veno-venski ECMO
VA-ECMO	Veno-arterijski ECMO
PaO ₂	Parcijalni tlak kisika u alveolama
FiO ₂	Fraction of inspired oxygen
PaCO ₂	Parcijalni tlak ugljikovog dioksida u alveolama
Pplat	Plateau pressure
VAD	Ventricular Assist Device
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
HIT	Heparin-induced thrombocytopenia
A-aDO ₂	Alveolar-arterial oxygen difference
CNS	Central nervous system
Rh	Rhesus faktor
HIV	Virus humane imunodeficijencije
CVK	Centralni venski kateter
BAL	Bronchoalveolar lavage
PCR	Polymerase chain reaction
PCP	Pneumocystis pneumonia
ACT	Activated clotting time
FdO ₂	Fractional delivered oxygen concentration
PCO ₂	Parcijalni tlak ugljikova dioksida
RTG	Rentgenska snimka
mmHg	Milimentar živina stupca
AT III	Antithrombin III
SSP	Svježe smrznuta plazma
fHb	Free Hemoglobin
ABS	Acidobazni status

CRRT	Continuous renal replacement therapy
RF	Respiratory frequency
PEEP	Positive end-expiratory pressure
HLA	Human leukocyte antigen
PC	Pressure control
SaO ₂	Oxygen saturation
CRP	C-reaktivni protein
PCI	Percutaneous coronary intervention
BMI	Indeks tjelesne mase
GERB	Gastroezofagealna refluksna bolest
KOPB	Kronična opstruktivna plućna bolest
BODE	BODE indeks – predviđanje preživljenja pacijenata sa KOPB-om
FEV1	Forced Expiratory Volume in the first second
DLCO	Diffusing capacity
CF	Cystic fibrosis for carbon monoxide
ISHLT	The International Society for Heart & Lung Transplantation
IPF	Idiopathic pulmonary fibrosis
6-MWT	Six minute walk test
CVD	Cardiovascular disease
PAH	Pulmonary arterial hypertension
PGD	Primary graft dysfunction
CMV	Citomegalovirus
ACR	Acute Cellular Rejection
FEF25-75	Forced expiratory flow 25–75%
BOS	Bronchiolitis obliterans
LAS	Lung allocation score
UNOS	United Network for Organ Sharing
MOF	Multiple organ failure
GI	Gastrointestinal tract

SADRŽAJ

SAŽETAK.....	I
SUMMARY.....	II
1. UVOD	1
2. FIZIOLOGIJA PLUĆA.....	2
3. EKSTRAKORPORALNA MEMBRANSKA CIRKULACIJA.....	5
3.1 PRINCIP FUNKCIONIRANJA.....	5
3.1.1 VENO-VENSKI ECMO.....	5
3.1.2 VENO-ARTERIJSKI ECMO	6
3.2 INDIKACIJE ZA UPOTREBU.....	7
3.2.1 INDIKACIJE ECMO ZA SRČANU POTPORU.....	7
3.2.2 INDIKACIJE ECMO ZA PLUĆNU, RESPIRATORNU POTPORU.....	8
3.3 KONTRAINDIKACIJE ZA UPORABU ECMO.....	9
3.4 KOMPLIKACIJE KORIŠTENJA ECMO	10
3.4.1 MEDICINSKE KOMPLIKACIJE	12
3.4.2 MEHANIČKE KOMPLIKACIJE	13
4. ECMO PROTOKOL KLINIČKOG BOLNIČKOG CENTRA ZAGREB KLINIKE ZA PLUĆNE BOLESTI JORDANOVAC MEDICINSKOG FAKULTETA SVEUČILIŠTA U ZAGREBU	14
5. INDIKACIJE I KONTRAINDIKACIJE ZA TRANSPLATACIJU PLUĆA.....	22
5.1 INDIKACIJE.....	22
5.2 APSOLUTNE KONTRAINDIKACIJE	23
5.3 RELATIVNE KONTRAINDIKACIJE	23
5.4 VRIJEME UPUĆIVANJA NA TRANSPLANTACIJU PLUĆA	24
5.5 RAZMATRANJA ZA TRANSPLANTACIJU PLUĆA KOD SPECIFIČNIH BOLESTI..	25
5.5.1 KRONIČNA OPSTRUKTIVNA PLUĆNA BOLEST (KOPB).....	25
5.5.2 CISTIČNA FIBROZA ILI DRUGI UZROCI BRONHIEKTAZIJA.....	25

5.5.3 IDIOPATSKA PLUĆNA FIBROZA I NESPECIFIČNE INTERSTICIJKE UPALE PLUĆA	27
5.5.4 PLUĆNA FIBROZA UDRUŽENA SA KOLAGENOM BOLESTI KRVNIH ŽILA	28
5.5.5 PLUĆNA ARTERIJSKA HIPERTENZIJA	28
6. ČESTE KOMPLIKACIJE TRANSPLANTACIJE PLUĆA	29
6.1 PRIMARNA DISFUNKCIJA PRESATKA	29
6.2 KOMPLIKACIJE DIŠNOG PUTA	30
6.3 INFEKCIJE	31
6.4 AKUTNO ODBACIVANJE	32
6.5 SINDROM OBLITERATIVNOG BRONHIOLITISA	33
7. UPORABA ECMO U TRANSPLANTACIJI PLUĆA	35
7.1 PREŽIVLJENJE	35
7.2 DUŽINA UPORABE ECMO I PRIDRUŽENE KOMPLIKACIJE	37
7.3 RASPRAVA PRIMJENE ECMO U TRANSPLANTACIJI PLUĆA	39
ZAKLJUČAK	42
ZAHVALE	43
LITERATURA	44
ŽIVOTOPIS	54

SAŽETAK

Uporaba ekstrakorporalne membranske cirkulacije u transplantaciji pluća

Autor: Sandro Gašpar

Transplantacija pluća postala je standard za liječenje određenih plućnih bolesti u završnoj fazi koje više ne reagiraju na liječenje konzervativnom terapijom. Danas je pacijenata kojim je potrebna transplantacija pluća iznimno puno u kontrastu sa brojem potencijalnih donora, stoga mnogi pacijenti ne uspiju dočekati transplantaciju pluća.

Iz navedenog razloga počele su se primjenjivati terapije premoštenja pacijenata dok čekaju na transplantaciju pluća, mehanička ventilacija i ekstrakorporalna membranska cirkulacija. Ekstrakorporalna membranska cirkulacija dugo je bila napuštena kao terapija premoštenja pacijenata zbog mnogih komplikacija koje je nosila. Napretkom tehnologije koja se primjenjuje u ekstrakorporalnoj membranskoj cirkulaciji danas se ista ponovno počela primjenjivati u potpornoj terapiji premoštenja do transplantacije pluća kod pacijenata kojima se stanje drastično pogoršalo stanje dok čekaju na transplantaciju.

Problem je što su rezultati do sada objavljenih radova iznimno heterogeni u rezultatima uporabe ekstrakorporalne membranske cirkulacije kao terapije premoštenja do transplantacije pluća te bi se trebalo napraviti sustavno istraživanje na navedenu temu. Prema do sada dostupnoj literaturi uporaba ekstrakorporalne membranske cirkulacije podjednako je učinkovita kao uporaba mehaničke ventilacije, koja se donedavno jedina koristila, u potpori pacijenata do transplantacije pluća. Heterogenosti rezultata pridonosi i činjenica kako bolje rezultate u korištenju ekstrakorporalne membranske cirkulacije imaju visokospecijalizirani centri, u usporedbi sa ostalim centrima. Stope smrtnosti pacijenata koji su bili na pred-transplantacijskom ECMO kreću se od 17% do 50%, a jednogodišnje preživljenje kreće se u rasponu od 50% do 90%. Najbolje preživljenje imali su pacijenti koji su na ECMO bili do 14 dana.

Na temelju dosadašnjih istraživanja uporaba ekstrakorporalne membranske cirkulacije potencijalno će dati obećavajuće rezultate u potpori pacijenata do transplantacije pluća, no u budućnosti će trebati izraditi jasne smjernice za njeno korištenje.

Ključne riječi: transplantacija pluća, mehanička ventilacija, ekstrakorporalna membranska oksigenacija, potporna terapija

SUMMARY

Use of extracorporeal life support device in lung transplantation

Author: Sandro Gašpar

Lung transplantation has become a standard for treating end-stage lung disease which do not react to any type of conservative treatment methods. Nowadays, there is a great number of patients who are waiting for lung transplant compared to number of donors, due to that, unfortunately, many number of patients do not meet the time for transplantation.

Form the reasons above, new bridging techniques are started to being used, mechanical ventilation and extracorporeal live support device. For a long period of time extracorporeal life support device because of side effects, was been abandoned as a bridging therapy for patients awaiting lung transplantation. Nowadays, because of development and improvement of technology that has been used in extracorporeal life support, the extracorporeal life support devices have again been introduced as a lifesaving, bridging, therapy in patients who are awaiting for lung transplantation. The results of up to now published studies are very heterogenous about the usage of extracorporeal life support device as bridging therapy till lung transplantation. According to the literature usage of extracorporeal life support device has similar results as mechanical ventilation, which was recently the only therapy, in support bridging the patients till lung transplantation. The heterogeneity of the results contributes the fact that better results of use of extracorporeal life support device are presented in high-specific centres compared to other centres which published their studies. Mortality rates of patients who were on pre-transplantation ECMO were from 17% up to 50%, and one-year-survival of patients were from 50% up to 90%. The best results had patients who were on ECMO up to 14 days before lung transplantation.

Based on recent studies, the use of extracorporeal membrane circulation will potentially give promising results in patient support till lung transplantation, but in the future it will need to make clear guidelines for its use in this indication.

Keywords: lung transplantation, mechanical ventilation, extracorporeal life saving device, supportive therapy

1. UVOD

Transplantacija pluća postala je standard za liječenje određenih plućnih bolesti u završnoj fazi, kada konzervativna terapija više ne donosi uspjeh. Danas je pacijenata kojima je potreba transplantacija pluća puno više od potencijalnih donora organa, stoga kako bi se izbjegla smrtnost pacijenata dok čekaju transplantaciju pluća primjenjuju se nove tehnologije u potpornom procesu premoštavanja pacijenata do transplantacije pluća.

Upotrebljavane tehnike za potporu pacijenata koji čekaju transplantaciju danas su mehanička ventilacije te primjena ekstrakorporalne membranske oksigenacije. Donedavno pacijenti na ECMO nisu išli na transplantaciju pluća, jer je ECMO smatrana kontraindikacijom za transplantaciju, ali razvojem tehnologije ECMO uređaja ponovno se otvorila ta mogućnost.

Obje spomenute tehnike potpore do transplantacije pluća povezana su sa velikim mortalitetom i morbiditetom pacijenata prije transplantacije, kao i sa povećanim komplikacijama nakon transplantacije pluća, poput PGD-a, odbacivanja presatka i sl. te takvi pacijenti imaju manje šanse za jednogodišnje preživljenje od pacijenata koji nisu bili na nikakvoj potpori prije transplantacije pluća. Iz navedenog možemo zaključiti kako je najbitniji odabir pacijenata kako za transplantaciju pluća tako i za primjenu navedenih invazivnih metoda u smislu izbora pacijenata koji imaju manje komorbiditeta, a samim time i povoljniji ishod za primjenu ovih tehnika.

2. FIZIOLOGIJA PLUĆA

Disanje osigurava dotok kisika u tkiva i otpremu ugljikova dioksida iz tkiva. Četiri su glavne funkcije respiracije 1) plućna ventilacija, što znači strujanje zraka između atmosfere i plućnih alveola, 2) difuzija kisika i ugljikova dioksida između alveola i krvi, 3) prijenos kisika i ugljikova dioksida krvlju i tjelesnim tekućinama do tjelesnih tkivnih stanica i od njih te 4) regulacija ventilacije i drugi aspekti respiracije (1).

Pluća se mogu rastezati i stezati na dva načina: spuštanjem i podizanjem ošita i podizanjem i spuštanjem rebara, što povećava odnosno smanjuje anteroposteriorni promjer prsne šupljine. Mirno disanje gotovo se u potpunosti obavlja prvim načinom, tj. kretanjem ošita. Pri udisanju kontrakcija ošita povlači donju površinu pluća naniže, zatim se pri izdisanju ošit jednostavno relaksira, pa elastično stezanje pluća, prsnog koša i trbušnih tvorbi komprimira pluća i izbacuje zrak. Drugi način širenja pluća jest podizanje rebrenog koša, time se šire pluća jer su u mirovanju rebra usmjerena koso prema dolje. Kada se rebreni koš podigne, rebra se usmjere gotovo ravno prema naprijed, pa se i prsna kost pomake naprijed i odmakne se od kralježnice. Zbog navedenog je anteroposteriorni promjer prsnog koša približno 20% veći nego pri izdisaju (1).

Plućni volumeni

Kada zbrojimo niže navedene plućne volumene, dobijemo maksimalni volumen do kojega se pluća mogu rastegnuti. Značenje pojedinih volumena definiramo ovako:

- Respiracijski volumen je volumen zraka koji se udahne i izdahne pri svakoj normalnoj respiraciji.
- Inspiracijski rezervni volumen je maksimalni dodatni volumen zraka koji se može udahnuti nakon normalnoga respiracijskog volumena kada ispitanik najsnažnije udahne.
- Ekspiracijski rezervni volumen je maksimalna dodatna količina zraka koja se nakon normalnog izdisaja može izdahnuti forsiranim izdisajem.
- Rezidualni volumen količina je zraka koja ostaje u plućima čak i poslije najjačeg izdisaja.

Kada razmatramo dva ili više plućnih volumena govorimo o plućnim kapacitetima. Značenje pojedinih plućnih kapaciteta definiramo ovako:

- Inspiracijski kapacitet jednak je zbroju respiracijskog volumena i inspiracijskog rezervnog volumena. To je količina zraka koju čovjek može udahnuti počevši od razine normalnog udisaja i rastežući pluća do najveće moguće mjere.
- Funkcionalni rezidualni kapacitet jednak je zbroju eksipracijskog rezervnog volumena i rezidualnog volumena. To je količina zraka koja ostaje u plućima nakon normalnog izdisaja.
- Funkcionalni rezidualni kapacitet jednak je zbroju eksipracijskog rezervnog volumena, respiracijskog volumena i ekspiracijskog kapaciteta.
- Ukupni plućni kapacitet maksimalni je volumen do kojega se pluća mogu rastegnuti najvećim mogućim naporom, a jednak je zbroju vitalnog kapaciteta i rezidualnog volumena.

Svi su plućni volumeni i kapaciteti u žena oko 20% do 25% manji nego u muškaraca, a veći su u visokih osoba i atletski građenih osoba nego u niskih, asteničnih osoba (1).

Minutni volumen disanja ukupna je količina novog zraka koji svake minute dospije u dišne puteve, a jednak je umnošku respiracijskog volumena i frekvencije disanja (u minuti). Minutni volumen disanja prosječno je oko 6 L u minuti (1).

Za razumijevanje principa rada ECMO je važno razumijevanje plućne cirkulacije. Pluća imaju dvije cirkulacije. Cirkulacija u kojoj je tlak visok, a protok mali, opskrbljuje sistemnom arterijskom krvlju dušnik, bronhalno stablo uključujući i terminalne bronhe, plućne potporne strukture te vanjske omotače plućnih arterija i vena. Bronhalne arterije, koje su ogranci torakalne aorte, opskrbljuju navedene strukture sistemnom arterijskom krvlju pri tlaku neznatno manjem od aortalnog tlaka. Cirkulacija u kojoj je tlak nizak, a protok velik, opskrbljuje venskom krvlju iz svih dijelova tijela alveolarne kapilare, u kojima dolazi do apsorpcije kisika i odstranjivanja ugljikova dioksida. Plućna arterija, koja dobiva krv iz desne klijetke, i njeni arterijski ogranci dovode krv do alveolarnih kapilara u kojima nastaje izmjena plinova; plućne vene nakon toga vraćaju krv u lijevi atrij, a lijeva klijetka je zatim izbacuje u sistemnu cirkulaciju (1).

Manjak kisika u alveolama smanjuje lokalni alveolarni protok krvi i regulira raspodjelu krvnog protok u plućima. Kada se koncentracija kisika u alveolarnom zraku snizi, posebno kad je niža od 70% od normalne koncentracije, krvne žile oko alveola sužuju se, pa se pri izuzetno niskim koncentracijama kisika otpor u žilama poveća više od pet puta. To je potpuno suprotno učinku što se zapaža u sistemskim krvnim žilama. Upravo sužavanje krvnih žila djeluje na usmjeravanje protoka krvi onamo gdje će biti najkorisniji; kada su neke alveole slabo ventilirane, pa je koncentracija kisika mala, okolne se žile suze te zbog toga krv teče kroz druge, bolje ventilirana područja. Na taj se način sustavom automatske kontrole protok krvi raspodjeljuje u pojedina plućna područja razmjerno njihovim alveolarnim tlakovima kisika (1).

ČIMBENICI KOJI UTJEČU NA DIFUZIJU PLINOVA KROZ RESPIRACIJSKU MEMBRANU

Brzinu kojom će neki plin prolaziti kroz respiracijsku membranu određuju ovi čimbenici: debljina membrane, površina membrane, difuzijski koeficijent plina u samoj membrani i razlika parcijalnih tlakova plina između obje strane membrane. Debljina respiracijske membrane može se povećati u patološkim stanjima, primjerice kod plućnog edema, pa respiracijski plinovi moraju difundirati i kroz tu tekućinu. Također, pojedine plućne bolesti izazivaju plućnu fibrozu zbog kojeg pojedini dijelovi respiracijske membrane zadebljaju. Površina respiracijske membrane može se u različitim stanjima veoma smanjiti, primjerice kod uklanjanja plućnog krila kirurškim putem, plućnog emfizema kada alveolarne stijenke nestaju. Difuzijski koeficijent za prijenos pojedinog plina ovisi o topljivosti plina u membrani. Ugljikov dioksid difundira kroz membranu dvadesetak puta brže od kisika (1).

3. EKSTRAKORPORALNA MEMBRANSKA CIRKULACIJA

Ekstrakorporalna membranska oksigenacija (ECMO) je također poznata pod nazivom ekstrakorporalna životna potpora (ECLS) ili ekstrakorporalna membranska cirkulacija, oblik je izvantjelesne tehnike pružanja prolongirane plućne, odnosno respiratorne, i/ili plućne i cirkulatorne potpore kod pacijenata koji su kritično bolesni u smislu nemogućnosti dovoljne oksigenacije krvi i/ili zatajenja cirkulatorne funkcije. Tehnologija ECMO je izvedena iz tehnologije kardio-pulmonalnog bypassa koji pruža kratkoročniju potporu. Bazični princip funkcioniranja ECMO uređaja je sljedeći; krv iz cirkulacije protječe uređajem te se u samom uređaju uklanja ugljikov dioksid i dodaje kisik i na kraju se krv ponovno vraća u organizam (2).

Ekstrakorporalna membranska oksigenacija iznimno je napredovala zadnjih godina te je postala jedna od nezamjenjivih sredstava u brizi za djecu i odrasle pacijente s teškim zatajenjem srca i pluća koja ne reagiraju na konvencionalnu terapiju (2, 3, 4). Zbog napretka u tehnologiji, poboljšanim protokolima te većem znanju indikacije za uporabu ekstrakorporalne membranske cirkulacije su proširene, stoga se danas ECMO koristi i kao most do transplantacije i srca i pluća (2, 5-12). Prema ELSO, ECMO je u 2017. godini korišten preko 9.000 puta (2, 13), što postavlja i etička pitanja u smislu odabira pacijenata za ECMO i prestanak uporabe ECMO uređaja (2, 14).

Moramo biti svjesni kako je ECMO više potporna terapija nego terapija koja mijenja ishod bolesti, stoga treba biti vrlo pažljiv kod izbora pacijenata, točnog tipa ECMO-a i prave konfiguracije ECMO uređaja (2, 15).

3.1 PRINCIP FUNKCIONIRANJA

Danas postoje dva tipa, odnosno moda korištenja ECMO uređaja ovisno o tome odakle se krv drenira i gdje se oksigenirana krv ponovno vraća u sustav. Dva osnovna tipa su veno-venski ECMO i veno-arterijski ECMO uređaji.

3.1.1 VENO-VENSKI ECMO

Veno-venski uređaji imaju sljedeće karakteristike; deoksigenirana krv drenira se iz venske cirkulacije u ECMO cirkulaciju. Potom se krv oksigenira pomoću oksigenatora i vraća se u lijevi

atrij. Iz navedenog možemo vidjeti kako se krv drenira iz velike vene te se vraća u veliku venu. Na ovaj način ECMO rada pomaže se rad isključivo pluća dok se za cirkulaciju krvi koristi cirkulacijski sustav pacijenta, odnosno normalan rad srca (16).

VV ECMO pruža potporu za teško zatajenje pluća, onda kada nije zahvaćen cirkulacijski sustav. Poboljšava oksigenaciju krvi smanjujući količinu krvi koja prolazi kroz pluća, bez da se oksigenira, te također uklanja CO₂ iz pacijentove krvi. Na navedeni način može se smanjiti nivo potpore mehaničke ventilacije što smanjuje rizik ozljede pluća od agresivne mehaničke ventilacije (16).

VV ECMO učinkovitiji je u uklanjanju CO₂ iz krvi pacijenata nego u oksigenaciji te iste krvi (16).

3.1.2 VENO-ARTERIJSKI ECMO

Veno-arterijski uređaji imaju sljedeće karakteristike; deoksigenirana krv drenira se iz venske cirkulacije u ECMO cirkulaciju. Krv se oksigenira pomoću oksigenatora i vraća se direktno u arterijsku cirkulaciju. Iz navedenog možemo vidjeti kako se krv drenira iz velike vene te se vraća u veliku arteriju. Na ovaj način funkcioniranja ECMO uređaja potpomaže se rad i srca i pluća (16).

Tablica 1. Razlike između VA i VV ECMO (2)

VA ECMO	VV ECMO
Omogućuje srčanu potporu sistemske cirkulacije	Ne omogućuje srčanu potporu sistemske cirkulacije
Zahtjeva i arterijsku i vensku kanulaciju krvnih žila	Zahtjeva samo vensku kanulaciju krvnih žila
Zaobilazi pulmonalnu cirkulaciju/ smanjuje pulmonalni arterijski tlak	Održava plućni protok krvi
Može se koristiti u zatajenju desnog srca	Ne može se koristiti u zatajenju desnog srca
Potrebne niže perfuzijske razine	Potrebne više perfuzijske razine
Postiže se veći PaO ₂	Postiže se niži PaO ₂
ECMO krug spaja se paralelno sa srcem i plućima	ECMO krug spaja se u serijskom spoju sa srcem i plućima

3.2 INDIKACIJE ZA UPOTREBU

Indikacije za ECMO mogu biti podijeljene u tri kategorije obzirom na organ koji se potpomaže, srčana potpora, respiratorna potpora ili oboje. Prema godišnjem registru ELSO preko 98,000 pacijenta do sada koristilo je ECMO za pojedine indikacije (2, 13). Većina pacijenata bili su neonatusi, 53%, 25% bili su pedijatrijski bolesnici te 23% su bili odrasli bolesnici. Distribucija indikacija za ECMO bila je sljedeća, preko 41,300 pacijenata (63%) za respiratornu potporu, preko 18,700 pacijenata (29%) za srčanu potporu te preko 5,100 pacijenata (8%) i za srčanu i za respiratornu potporu (2, 13).

3.2.1 INDIKACIJE ECMO ZA SRČANU POTPORU

Tipične srčane indikacije uključuju refraktorno nizak srčani output (srčani indeks niži od 2 L/min/m²) i hipotenzija (sistolni tlak niži od < 90 mmHg) bez obzira na adekvatan intravaskularni volumen, visoku dozu inotropnih lijekova i intra-aortalnu balon pumpu (2, 15). Indikacije za primjenu ECMO kao srčane potpore su sumirane u tablici 2.

Tablica 2. Indikacije za srčanu potporu pomoću ECMO (2)

ECMO indikacije za srčanu potporu (isključivo VA ECMO)
Kardiogeni šok, teško srčano zatajenje uzrokovano bilo kojim uzrokom • Akutni koronarni sindrom • Srčana aritmična „oluja“ refraktorna na druge mjere liječenja • Sepsa sa teškim srčanim zatajenjem • Predoziranje lijekovima s posljedičnim srčanim zatajenjem • Miokarditis • Plućna embolija • Izolirana srčana trauma • Akutni anafilaktički šok
Poslije kardiotomije; nemogućnost skidanja pacijenta sa kardiopulmonalnog bypassa nakon srčane operacije
Poslije transplantacije srca; akutno odbacivanje presatka poslije srčane ili kombinirane srčano-plućne transplantacije
Kronična kardiomiopatija • Most do dugoročnije VAD potpore • Most do odluke o konačnom liječenju ili prekidu liječenja
Potpora prije visoko rizične prekutane srčane intervencije
Most do transplantacije

3.2.2 INDIKACIJE ECMO ZA PLUĆNU, RESPIRATORNU POTPORU

Značajno za ECMO kao plućnu potporu je to što se može koristiti i VV ECMO i VA ECMO. ECMO se koristi kao potpora za oksigenaciju i uklanjanje CO₂ ili oboje dok se pluća ne oporave ili kao most do transplantacije koja konačno rješava plućnu osnovnu bolest (2).

Tablica 3. Indikacije za respiratornu potporu pomoću ECMO (2)

ECMO indikacije za respiratornu potporu
Akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) • Teška bakterijska ili virusna pneumonija • Aspiracijski sindrom
Ekstrakorporalna potpora za „odmor“ pluća • Opstrukcija dišnog puta • Plućno nagnječenje, plućna trauma • Inhalacija dima
Transplantacija pluća • Akutno odbacivanje presatka nakon transplantacije pluća • Most do transplantacije pluća • Korištenje ECMO kao intraoperativne potpore
Hiperinfiltracija pluća • Astmatični status
Plućno krvarenje ili masivna hemoptiza
Kongenitalna dijafragmalna hernija
Aspiracija mekonija

3.3 KONTRAINDIKACIJE ZA UPORABU ECMO

Kontraindikacije za primjenu ECMO prikazane su u tablici 4.

Tablica 4. Apsolutne i relativne kontraindikacije za primjenu ECMO (2)

Kontraindikacije za ECMO
Apsolutne kontraindikacije • Nemogućnost oporavka srčane funkcije te pacijent koji nije kandidat za VAD potporu ili transplantaciju • Diseminirani metastatski tumor • Poznata teška ozljeda mozga • Prolongirana reanimacija bez adekvatne perfuzije tkiva • Teška aortna regurgitacija • Teško kronično oštećenje organa (emfizem, ciroza jetre, bubrežno zatajenje) • Periferna vaskularna bolest je kontraindikacija za VA ECMO • VV ECMO kontraindiciran je u kardiogenom zatajenju te u teškoj kroničnoj pulmonalnoj hipertenziji (pulmonalni arterijski tlak viši od > 50 mmHg)
Relativne kontraindikacije • Osobe koje imaju kontraindikacije za antikoagulantnu terapiju • Starija životna dob • Pretilost

3.4 KOMPLIKACIJE KORIŠTENJA ECMO

Komplikacije korištenja ECMO uređaja vrlo su učestale te su povezane sa velikom stopom mortaliteta i morbiditeta. Komplikacije mogu biti povezane sa uzrokom, indikacijom, korištenja ECMO uređaja ili sa samim ECMO uređajem (kirurška insercija kanila, antiokoagulatna terapija i sl.). ECMO koji se koristi isključivo za plućnu potporu ima manje komplikacija od ECMO koji se koristi i za plućnu i za cirkulatoru potporu. VV ECMO ima manje komplikacija od VA ECMO, djeca imaju manje komplikacija od odraslih pacijenata, osim neuroloških komplikacija (2).

Najčešća komplikacija korištenja ECMO uređaja jest krvarenje, čija se incidencija kreće od 10% do 30% pacijenata (2). Prema Auborn i sur. u 34% pacijenata sa VA ECMO i 17% pacijenata sa VV ECMO potreban je operativni zahvat za rješavanje problema krvarenja kod korištenja ECMO uređaja (17). Rizik od krvarenja je povećan zbog sistemske heparinizacije, disfunkcije trombocita i zbog razrjeđenja faktora zgrušavanja. Krvarenje se, osim operativno kako je navedeno, može rješavati i konzervativnim pristupom, smanjenjem ili prestankom infuzije heparina, infuzije trombocita i faktora zgrušavanja (18). Također postoji terapija za životno ugrožavajuća krvarenja i kada su sve ostale navedene konzervativne opcije zakazale, infuzija aktiviranog faktora VII (19).

Plućno krvarenje često se vidi u pacijenata na ECMO uređaju. Liječenje uključuje već navedene konzervativne metode te uključuje i povremenu bronhoskopiju u svrhu otvaranja dišnog puta (2).

Intracerebralno krvarenje ili cerebralni infarkt pojavljuje se u oko 10% do 15% pacijenata sa ARDS-om na ECMO uređaju (2). Još je bitno napomenuti kako je 43% smrtnih ishoda pacijenata koji su na ECMO uređaju povezano sa intrakranijalnim krvarenjem (2, 20) što je jedan od najučestalijih uzroka smrti pacijenata s ovom metodom potpore.

Hemoliza se ne pojavljuje učestalo u pacijenata na ECMO potpori osim ako ne postoji problem u samom ECMO uređaju ili djelu njegovih komponenata ili ako ne postoji uzrok hemolize u samom pacijentu, odnosno neka od podležućih stanja koja mogu uzrokovati hemolizu (2). Iz navedenog razloga slobodni hemoglobin u plazmi treba se redovito kontrolirati te sve vrijednosti preko 10 mg zahtijevaju danje pretrage u svrhu otkrivanja uzroka hemolize te mogućeg djelovanja i liječenja samog uzroka (2).

Sistema tromboembolija uzrokovana stvaranjem tromba u ECMO uređaju, iako može biti uzrok teških komplikacija ili čak smrti, vrlo je rijetka komplikacija korištenja ECMO uređaja. Učestalost navedene komplikacije češća je kod korištenja VA ECMO nego kod korištenja VV ECMO postavki ECMO uređaja (2). Infuzija heparina tijekom korištenja ECMO uređaja smanjuje rizik tromboembolije u većine pacijenata.

Trombocitopenija uzrokovana heparinom (HIT *heparin-inducet thrombocytopenia*) može se pojaviti kod pacijenata na ECMO uređaju s obzirom da je intravenska heparinizacija pacijenata dio protokola za korištenje ECMO uređaja (2). U trenutku kada je HIT dokazan heparin treba

zamijeniti sa drugim lijekom koji je neheparinski antikoagulans. Pojedini autori navode korištenje Bivalirudina, odmah, umjesto heparina i bez dokazanog HIT-a (2).

Neurološke komplikacije iznimno su varijabilne te se njihova pojavnost navodi od 4% do 37% (2, 20, 21) prema ELSO registru (22) incidencije neuroloških komplikacija najveće se u neonatusa sa 7% komplikacija u vidu neuroloških konvulzija, 3.5% moždanog udara i 11% intrakranijalnog krvarenja. Djeca imaju nešto niže vrijednosti konvulzija i krvarenja, a ponešto veću incidenciju moždanog udara. Odrasle osobe imaju najnižu incidenciju velikih neuroloških komplikacija sa 2% pacijenata koji imaju konvulzije, 4% infarkta te 2% intrakranijalnog krvarenja. U svih navedenih grupa pacijenti kod kojih se pojave navedene neurološke komplikacije imaju niže stope preživljenja (2, 22). Lidergan i sur. (23) navode kako od 123 pacijenta koja su bila na ECMO uređaju CT pregled napravljen je u njih 87. CT nalazi dali su sljedeće rezultate; intrakranijalno krvarenje nađeno je u njih 37%, 15% imalo je fokalno krvarenje dok je 9% imalo fokalni infarkt, a 13% imalo je generalizirani edem mozga. Kod pacijenata na ECMO uređaju ponekad je teško razdvojiti komplikaciju korištenja ECMO uređaja od podležće bolesti koja je dovela do korištenja ECMO uređaja (2, 21).

3.4.1 MEDICINSKE KOMPLIKACIJE

Hipertenzija je opasna komplikacija zbog povećanog rizika od krvarenja i moždanog udara. Aritmije se mogu pojaviti kao rezultat hipoksije i elektrolitskog disbalansa ili podležće srčane patologije zbog koje je pacijent, eventualno, na ECMO uređaju (2). Oligurija je česta komplikacija u ranim fazama korištenja ECMO uređaja, u nekih pacijenata pojavljuje se i akutna tubularna nerkoza koja može zahtijevati dijalizu. Najčešće komplikacije kod GI trakta odnose se na krvarenja (23), krvarenja mogu biti posljedica stresa, ishemije ili posljedica sklonosti krvarenju. Hiperbilirubinemija i kamenci bilijarnog sustava mogu biti direktna posljedica prolongirane parenteralne prehrane, hemolize i diuretika (2).

Komplikacije od infekcija i septične komplikacije mogu se pojaviti jer ECMO zapravo predstavlja veliko intravaskularno strano tijelo i učestale manipulacije sa pojedinim dijelovima ECMO uređaja povećavaju rizik od infekcije i septičnih stanja pacijenata (2). Metaboličke komplikacije uključuju

elektrolitski disbalans te hiperglikemiju i hipoglikemiju. Kod primjene ECMO uređaja treba obratiti pažnju na serumsku koncentraciju lijekova zbog povećanog volumena distribucije ili moguće smanjenje funkcije jetre ili bubrega zbog gore navedenih komplikacija. Posebnu pozornost treba obratiti kada se primjenjuju lijekove uske terapijske širine gdje bi trebalo prilagoditi dozu lijeka (24).

3.4.2 MEHANIČKE KOMPLIKACIJE

Krvni ugrušci u dijelovima ECMO uređaja najčešće su mehaničke komplikacije primjene ECMO (19%). Danas postoje najnoviji ECMO uređaji koji koriste dijelove obložene heparinom kako bi se smanjio rizik od navedene komplikacije primjene ECMO (2).

4. ECMO PROTOKOL KLINIČKOG BOLNIČKOG CENTRA ZAGREB KLINIKE ZA PLUĆNE BOLESTI JORDANOVAC MEDICINSKOG FAKULTETA SVEUČILIŠTA U ZAGREBU

ECMO je vrlo skupa i invazivna napredna metoda održavanja života zbog čega se primjenjuje isključivo u:

- Bolesnika s potencijalno reverzibilnim ARDS-om
- Bolesnika u kojih je predmnijevani Karnofsky performace score u slučaju oporavka plućne funkcije minimalno 80% (normalna aktivnost uz manja ograničenja).

INDIKACIJE ZA PRIMJENU ECMO

Za primjenu ECMO uređaja dovoljna je i jedna indikacija od navedenih:

- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 80$ (100)
- Murray score 3-4 ili više
- $\text{PaCO}_2 < 80$ ili $\text{Ph} < 7.2$
- $\text{Pplat} > 30$
- Osigenacijski indeks > 30
- $\text{A-aDO}_2 > 600$ mmHg.

KONTRAINDIKACIJE (relativne)

- Mehanička ventilacija uz maksimalnu potporu ($\text{FiO}_2 > 0.9$, $\text{P-plat} > 30$) ≥ 7 dana
- Imunosupresija – apsolutni broj neutrofila < 400 (nije apsolutna kontraindikacija)
- Terminalna faza maligne bolesti
- Nedavno (unutar jednog mjesec) krvarenje u CNS
- Autoimune trombocitopenije, pancitopenije, trombastenije i koagulopatije
- Sve ostale kontraindikacije za intenzivno liječenje.

PRIREME ZA ECMO

- Ako se postavi indikacija za primjenu ECMO srodnik ili skrbnik oboljelog treba potpisati informirani pristanak u dva primjerka (jedan se daje srodniku, a drugi ostaje na odjelu).
- Odrediti krvnu grupu i Rh faktor. Naručiti 10 koncentrata eritrocita bez sloja leukocita i 2 litre svježe smrznute plazme.
- Učiniti test na HIV.
- Vađenja krvi prema tablici 5.
- U lijevu subklavijalnu/ jugularnu venu stavlja se troluminalni CVK. Staviti kanilu za mjerenje arterijskog krvnog tlaka.
- Postavljanje dijaliznog katetera nije potrebno, već se Prismaflex može pripojiti na ECMO krug.
- Po mogućnosti bronhoskopiju učiniti nakon početka izvantjelesne oksigenacije, ukoliko nije ranije učinjena u dijagnostici ARDS-a (bronhoskopski se uzima BAL citološki, bakteriološki, PCR na virus gripe i PCP).
- Učiniti RTG pluća i abdomena, provjeriti položaj katetera postavljenog u subklavijalnu/ jugularnu venu.
- Plasirati novi urinarni kateter i nazogastričnu sondu (silikonsku po mogućnosti) jer svaka kasnija manipulacija može dovesti do značajnog krvarenja.

KANILACIJA I POČETAK EKSTRAKORPORALNE OKSIGENACIJE

- Odrediti bazalni ACT (normalna vrijednost 100-130s).
- Dati bolesniku bolus sufentanyla intravenskim putem.
- Pristupiti postavljanju žica vodilica. Nakon što je žica vodilica *in situ* dati prema vrijednostima bazičnog ACT bolus heparina. Ako je ACT normalan dati 2000 i.j. heparina, ako je ACT > od 160s dati 1000 i.j. heparina.
- Serijskom dilatacijom postaviti kanilu za ekstrakorporalnu cirkulaciju u femoro-jugularnom ili femoro-femoralnom pristupu (veličina kanile prema dogovoru 17-19 pedijatrijski pacijent, 19-21 ili 21-23).
- Spojiti kanilu bližu desnom atriju na arterijski kraj, a onu udaljeniju na venski kraj ECMO kruga.

- FdO_2 na ECMO aparatu postaviti na 1.0 (PO_2 u krvi iz oksigenatora treba biti ≥ 300 mmHg).
- Protok pumpe postupno povećavati. Omjer protoka „sweep gas“ i krvnog protoka inicijalno 0.5 litara zraka na 1 litru protoka krvi (radi reaktivnosti CNS-a na CO_2 – ako je inicijalni CO_2 visok postepeno dizati „sweep gas“ do maksimalno 2 litre/ po 1 litri protoka krvi – ovisno o vrijednostima PCO_2 „sweep gas“ postpuno dizati zbog prevencije zračne embolije).
- Održavati ACT inicijalno na oko 180 s uz protok heparina na perfuzor (heparin 25 000 j/50 mL FO – doza 10-15 j/kg/h). Titracija prema ACT između 150-180 (160) uz kontrole svakih 20 minuta prvih sat vremena, potom svakih sat vremena, a po potrebi i češće.
- Održavati tjelesnu temperaturu na $37^\circ C$ pomoću grijača u ECMO sistemu.
- Učiniti RTG pluća i abdomena nakon kanilacije – obratiti pozornost da kanile nisu preblizu radi recirkulacije oksigenirane krvi. Učiniti ultrazvuk abdomena u slučaju sumnje na eventualno krvarenje u abdomen.
- U slučaju potrebe za VA ECMO potporom uvijek u početku koristiti arterijsku kanilu od 15 Fr.

ODRŽAVANJE ECMO I MONITORING PACIJENTA

- Svakodnevna vađenja nalaza prema tablici 5.
- Ciljevi ECMO
 - saturacija u arterijskoj krvi $\geq 85\%$, u krvi iz oksigenatora 100% uz $PO_2 > 300$ mmHg.
 - dobra sistemska perfuzija (pratiti vrijednost laktata).
- ACT održavati između 150 i 180 s.
- Pratiti vrijednost AT III koji treba biti u granici normale (80-120%), a u slučaju da je nizak treba dati SSP ili AT III. Antitrombin se dozira prema formuli: potrebne jedinice = tjelesna masa (kg) x ciljane razina – aktualna razina (%) x 0.5. Antitrombin III se daje ako SSP nema efekta.
- Pratiti vrijednost fibrinogena te ga držati u granicama normalnog davanjem SSP ili krioprecipitata.

- Držati vrijednost Htc iznad 0.30 u slučaju dobre oksigenacije.
- Svakodnevno određivati fHb, ako je isti veći od 500mg/L treba posumnjati na hemolizu.
- Pratiti opseg trbuha te ultrazvuk abdomena učiniti prema potrebi.
- Učiniti svakodnevni RTG pluća zbog procjene dinamike infiltrata.
- U slučaju da je FIX (koagulacijski faktor IX) ispod 30% dati Immunine (rekombinantni faktor IX). Doziranje rekombinantnog faktora: potrebne jedinice = tjelesna masa (kg) x željeni porast (%) x 1.1.
- Traneksamična kiselina u slučaju jačeg krvarenja. Doziranje traneksamične kiseline: 3-4 puta dnevno (2 ampule), za nuspojavu može imati sklonost trombozi.
- Preparati kalcija prema nalacu Ca^{2+} koji se određuje uz ABS.
- Svakodnevno detaljno praćenje stanja bolesnika (osobita pozornost na fotoreaktivnost zjenica, hemodinamsku nestabilnost – kontinuirano mjerene arterijskog tlaka, CVT, odmah posumnjati na sepsu u slučaju hemodinamske nestabilnosti, ultrazvuk srca za procjenu eventualne plućne hipertenzije, povećan opseg abdomena – odmah učiniti ultrazvuk zbog mogućeg krvarenja u abdomen, svakodnevno vagati pacijenta – paziti na preopterećenje tekućinom, nizak prag za CRRT).
- U slučaju pozitivne hemokulture i sumnje na kateter kao ishodište sepse zamijeniti sve katetere osim ECMO kanila.
- Za vrijeme provođenja ECMO pokušati izbjeći davanje subkutanih injekcija. Ako postoji potreba za kontrolom glikemije svakako postaviti trajnu infuziju inzulina.
- Za vrijeme primjene ECMO bolesnik treba biti adekvatno sediran i po potrebi relaksiran.
- Ako dođe do nastanka HIT-a, daje se fondaparinux.

PROTOKOL ZA HEMOLIZU

Hemoliza značajno smanjuje preživljenje pacijenata na ECMO (sa 27% na 60%) stoga je potrebno aktivno pratiti parametre koji nam pomažu da hemolizu detektiramo na vrijeme i poduzmemo potrebne korake.

Indikacije: anurija/oligurija, hipernatrijemija, preopterećenje tekućinom.

- Svakodnevno praćenje slobodnog hemoglobina (fHb) u plazmi, u slučaju porasta vrijednosti iznad 500 mg/L potrebno je reagirati. Ukoliko se ne nađe tromb u pumpi promijeniti cijeli sistem uključujući i pumpu.
- Dnevno vizualna inspekcija pumpe zbog mogućih tromba, ukoliko se nađe tromb promijeniti pumpu.
- Ako primjećujemo porast fHb smanjiti agresivne sile u ECMO krugu (protok pumpe).

POSTAVKE RESPIRATORA ZA VRIJEME ECMO

Pressure controled ventilation (BILEVEL): RF 14-16, FiO₂ 21-30%, PEEP do 8-10 cm H₂O, PEEP do 20 (maksimalno 25 cm H₂O). Inspirij naprema ekspirij 1:2 – nije nužno, navedeno u protokolu Karolinska instituta.

Ukoliko bolesnik nije na VA ECMO potpori ostaviti FiO₂ na oko 60% zbog kompetitivnog protoka i bolje oksigenacije gornjeg dijela tijela.

Minimalno jednom dnevno učiniti „recrutiment“ manevar (staviti vršni tlak na PC ventilaciji između 40-45 cm H₂O).

VV ECMO WEANING I DEKANILACIJA

Weaning treba biti prethodno detaljno razmotren i isplaniran na sastanku liječnika i sestara dan prije planiranog provođenja (pitanje bronhoskopije, potrebe za koncentratom eritrocita itd.)

Kako provesti weaning?

Smanjivanje protoka i ECMO FiO₂ provodi se na sljedeći način:

- Protok nije potrebno smanjivati. Postupno se smanjuje FiO₂ na ECMO uređaju uz postavke respiratora kojima smo zadovoljni (FiO₂ najviše 75-80%, po mogućnosti 70% uz MAP ispod 30 te PEEP ne veći od 12) uz smanjivanje protoka „sweep gas-a“. Kroz 30 minuta se smanji FiO₂ na 21% i „sweep gas“ na 0.3.
- Ako je SaO₂ > 90%, pCO₂ manji od 40 treba „zaklemati“ femoralnu i jugularnu kanilu. Isključiti perfuzor heparina.

- Ako je bolesnik stabilan kroz 20 minuta donosi se konačna odluka o dekanilaciji. Prije dekanilacije FiO_2 na ECMO uređaju mora biti 21%, a „sweep gas“ ugašen i temperatura pacijenta viša od 36°C.

Pacijent treba biti adekvatno sediran i relaksiran.

Kako ukloniti kanile?

Prije uklanjanja kanila provjeriti na koji način su postavljene (kirurški, semi-Seldinger ili Seldinger tehnikom). Ako su postavljene kirurškim postupkom uklanja ih kardiokirurg ili vaskularni kirurg, a ako su postavljene semi-Seldinger i Seldinger postupkom mogu ih ukloniti i drugi liječnici i sestre obučeni za ovaj postupak. Ako je postavljena arterijska kanila obavezno je uklanja kirurg. Za uklanjanje kanila potrebna su dva liječnika i dvije medicinske sestre.

Trideset minuta prije dekanilacije treba:

- Oko mjesta kanilacije postaviti šav/šavove koji će biti stegnuti u trenutku hemostaze.

Neposredno prije dekanilacije treba:

- Provjeriti je li pacijent adekvatno sediran i relaksiran. Dati bolus Sufentanyl.
- Pokriti ubodna mjesta sterilnim pokrovima, imati pri ruci alkoholni dezinficijens, sterline rukavice, šavove i tupfere za kompresiju.
- Prerezati sigurnosne šavove od mjesta insercije prema van.
- Provjeriti jesu li kanile potpuno slobodne od šavova te je li „povratni“ šav slobodan.
- Provjeriti jesu li femoralna i jugularna kanila zaklemane.
- Nakon što je provjereno sve navedeno prelazi se na dekanilaciju:
 - Čvrsto pritisnuti šakom dvije sterilne gaze oko mjesta kanilacije.
 - Brzo ukloniti kanilu i pritisnuti čvrsto kako bi se priječilo krvarenje iz ubodnog mjesta.
 - Nakon hemostaze stegnuti „povratni“ kožni šav.
 - Kod dekanilacije je vrlo rijetko potrebno dati protamin-sulfat u dozi od 50 mg intravenski.

Postaviti laganu kompresiju (vrećica s pijeskom) i monitorirati radi mogućeg danjeg krvarenja. Sat vremena nakon dekanilacije provjeriti koagulogram i KKS kako bi se vidjelo je li se koagulogram vratio u normalne vrijednosti. ACT treba biti normalan.

INDIKACIJE ZA PREKIDANJE ECMO

Osnovne indikacije za prekidanje postupka ekstrakorporalne membranske oksigenacije su moždana smrt pacijenta i nekontrolirano krvarenje uz prestanak heparinizacije (25).

SVAKODNEVNA DIJAGNOSTIKA – VAĐENJA

Tablica 5. Svakodnevna vađenja nalaza u sklopu monitoriranja na ECMO (25)

6h	12h	18h	24h
Urea, kreatinin, Na, K, Cl, CRP, PCT, TP, albumini KKS Bilirubin, AST, ALT, GGT, AP, CK, LDH, PV, APTV, TV, EET, FBG, AT III fHb Amilaza/S Laktat Ponedjeljkom: faktori koagulacije Ponedjeljkom i četvrtkom: Ca, P, Mg, D-dimeri NH ₄ (amonijak) – prema potrebi	KKS Laktat (VA ECMO)	Screening koagulogram (PV, APTV, TV) + AT III KKS Laktat Urea, kreatinin, Na, K, CRP	KKS Laktat (VA ECMO)
Hemokulture po ordiniranju Haptoglobin – prema indikaciji Anti-HIT – prema indikaciji			
ACT svaki sat ABS (acidobazni status) iz arterije svaka 4-6 sati ABS iz oksigenatora 1 puta dnevno Svakodnevno (nakon 5 dana svakih 2-3 dana) RTG pluća Svakodnevno mjerenje opsega abdomena UZV abdomena prema kliničkoj procjeni Svakodnevno vaganje pacijenta			

5. INDIKACIJE I KONTRAINDIKACIJE ZA TRANSPLANTACIJU PLUĆA

S obzirom na uporabu ECMO uređaja u transplantaciji pluća kao potporne terapije do same transplantacije pluća važno je navesti indikacije za transplantaciju pluća kako bi se shvatila važnost navedene potporne terapije. Također, ECMO se može koristiti i za vrijeme same transplantacije pluća kao i post-transplantacijski ukoliko dođe do određenih komplikacija koje se mogu potpuno liječiti ECMO uređajem. Danas se transplantacija pluća smatra važnom terapijskom metodom za širok spektar teških plućnih bolesti odnosno poremećaja sa jasnim dokazima gdje se pacijentima sa transplantiranim plućima poboljšava kvaliteta života i postiže se produžen životni vijek u odnosu na pacijente kojima pluća nisu transplantirana (26, 27). Jedan od velikih problema i izazova danas je potencijalno mali broj donatora organa u odnosu na pacijente kojima je transplantacija potrebna. Stoga danas se temelj stavlja na kriterijima odabira pacijenata za transplantaciju – da budu izabrani oni pacijenti koji imaju realne šanse za dugoročnu korist od transplantacije pluća (26).

5.1 INDIKACIJE

Transplantacija pluća je indicirana za pacijente sa kroničnim bolestima pluća i bolestima pluća u završnoj fazi gdje se iscrpila mogućnost medikamentoznog liječenja određene plućne bolesti ili kod pacijenata kod kojih nema efekata medikamentoznog liječenja (26). Primarni cilj transplantacije pluća jest pružiti mogućnost preživljene i poboljšati kvalitetu života pacijenta. Nekoliko studija pokazuje izravnu korist plućne transplantacije kod pacijenata sa uznapredovalom cističnom fibrozom, idiopatskom plućnom fibrozom te primarnom plućnom hipertenzijom (28, 29, 30, 31). Studije ne pokazuju jednoznačno poboljšanje preživljene kod pacijenata sa emfizemom pluća (32), dok studije kod pacijenata sa razvijenim Eisenmengerovim sindromom uopće ne pokazuju bolje preživljene (28, 29). Kasnije će biti navedene specifične indikacije za transplantaciju pluća.

5.2 APSOLUTNE KONTRAINDIKACIJE

Nabrojiti ćemo apsolutne kontraindikacije prema Međunarodnoj zajednici za transplantaciju srca i pluća (26).

- Maligna bolest prisutna u protekle dvije godine, s iznimkom kožnih skvamoznih i bazocelularnih karcinoma. Općenito, petogodišnji period bez znakova malignih bolesti je razuman period kada se pacijenta može staviti na listu za transplantaciju. Uloga transplantacije pluća za lokaliziran bronhoalveolarni karcinom je danas kontroverzno pitanje (26).
- Nemogućnost liječenja uznapredovale disfunkcije drugog velikog organskog sustava (npr. srce, jetra ili bubreg). Koronarna bolest srca koja se ne može liječiti PCI-om ili operativno bypassom ili bolest koja značajno zahvaća funkciju lijevog srca je apsolutna kontraindikacija za transplantaciju pluća, ali kod specifičnih slučajeva može se razmotriti transplantacija i srca i pluća.
- Neizlječiva kronična infektivna izvan plućna; bolest poput kroničnog hepatitisa B, hepatitisa C i HIV-a.
- Značajan deformitet prsnog koša ili kralježnice.
- Neliječeno psihičko ili psihološko stanje koje može utjecati na suradljivost bolesnika i/ili na redovito uzimanje terapije.
- Odsutnost adekvatne i stalne socijalne potpore pacijentu.
- Ovisnost (npr. alkohol, cigarete ili droge) koja još uvijek traje ili je prestala u vremenskom periodu manjem od 6 mjeseci (26).

5.3 RELATIVNE KONTRAINDIKACIJE

- Dob, pacijenti stariji od 65 godina. Stariji pacijenti imaju manje optimalno preživljene (27), najčešće zbog drugih bolesti te komorbiditeta stoga je dob relativna kontraindikacija za transplantaciju pluća. Ne može se postaviti gornja granica dobi za apsolutnu kontraindikaciju (samo veća dob pacijenta sa malo komorbiditeta nužno ne kompromitira uspješnost ishoda transplantacije pluća) prisutnost nekoliko težih relativnih

kontraindikacija za transplantaciju može povećati rizik za uspješnu transplantaciju preko sigurne granice (26).

- Kritično ili nestabilno stanje pacijenta (npr. šok, mehanička ventilacija ili ECMO).
- Slab potencijal za rehabilitaciju.
- Kolonizacija sa visoko rezistentnim ili visoko virulentnim sojevima bakterija, gljiva ili mikobakterijama.
- Pretilost definirana sa BMI-om većim od 30 kg/m² (33).
- Mehanička ventilacija. Pažljivo izabrani pacijenti, odnosno kandidati za transplantaciju, na mehaničkoj ventilaciji bez drugih akutnih ili kroničnih bolesti, a koji nakon transplantacije mogu aktivno sudjelovati u rehabilitaciji, mogu biti uspješno transplantirani.
- Ostala medicinska stanja koja nisu rezultirala u krajnjem oštećenju organa, poput dijabetes melitusa, hipertenzije, peptične bolesti želuca, GERB – navedena stanja trebaju biti optimalno liječena prije same transplantacije (26). Pacijenti sa koronarnom bolesti srca mogu biti podvrgnuti PCI ili operaciju premoštavanja ugradnjom premosnice (34).

5.4 VRIJEME UPUĆIVANJA NA TRANSPLANTACIJU PLUĆA

Vrijeme procjene za upućivanja na transplantaciju pluća općenito se preporučuje kada pacijenti imaju manje od 50% šanse za preživljene u sljedeće 2-3 godine ili prema NYHA smjernicama klase III ili IV ili oboje od navedenog (26). Šanse za preživljene perioda čekanja ovisi o mnogo čimbenika, prvenstveno o vremenu čekanja na adekvatnog donora, podležeće bolesti te prisutnost sustava za alokaciju organa. Vrijeme čekanja je veoma varijabilno te ovisi o mnogim čimbenicima poput krvne grupe, također pokazalo se kako je duže za manje žene nego za visoke pacijente (26). Pacijenti koji imaju idiopatsku plućnu fibrozu, cističnu fibrozu ili primarnu plućnu hipertenziju imaju manje stope preživljena dok čekaju na transplantaciju pluća u usporedbi sa pacijentima koji imaju emfizem ili Eisenmengerov sindrom (28).

5.5 RAZMATRANJA ZA TRANSPLANTACIJU PLUĆA KOD SPECIFIČNIH BOLESTI

5.5.1 KRONIČNA OPSTRUKTIVNA PLUĆNA BOLEST (KOPB)

KOPB je jedna o najčešćih indikacija zbog koje se izvodi transplantacija pluća (27). Kod pacijenata koji imaju dijagnosticiran KOPB transplantaciju pluća treba razmotriti u onih pacijenata kod kojih se usprkos redovitoj terapiji, poput maksimalnoj dozi bronhodilatatora, dugoročnoj terapiji kisikom te endoskopskom ili kirurškom smanjenju plućnog volumena, stanje progresivno pogoršava. Odgovarajuće vrijeme za transplantaciju pacijenata sa KOPB-om nekada je teško definirati jer je moguće da pacijenti sa simptomatski izraženim KOPB-om imaju vrlo dobru prognozu te potencijalno vrlo dobro preživljenje (27).

Smjernice za upućivanje na transplantaciju pluća

- BODE indeks veći od 5 (35).

Smjernice za transplantaciju

- Pacijenti sa BODE indeksom od 7 do 10 ili barem jedno od sljedećeg:
- Povijest hospitalizacije zbog egzacerbacije sa akutnom hiperkapnijom (PCO_2 veći od 50 mmHg (36)).
- Pulmonalna hipertenzija ili cor pulmonale, ili oboje, neovisno o terapiji kisikom.
- FEV1 manji od 20% ili DLCO manje od 20% ili homogena distribucija emfizema.

5.5.2 CISTIČNA FIBROZA ILI DRUGI UZROCI BRONHIEKTAZIJA

Cistična fibroza (CF) treći je razlog po učestalosti za transplantaciju pluća (27). Pacijenti sa CF često su kronično inficirani sa uzročnicima bolesti koji su otporni na antibiotike te koji često ostaju prisutni u gornjem respiratornom traktu i sinusima nakon transplantacije pluća što predstavlja potencijalni rizik za pacijente s obzirom na imunosupresivnu terapiju nakon transplantacije (26). Osim navedenog, CF zapravo je bolest koja zahvaća više organskih sustava te predstavlja izazov

za selekciju pacijenata za transplantaciju. Post transplantacijsko preživljene pacijenata sa CF je slično ili veće u odnosu na pacijente sa ostalim zdravstvenim stanjima (28, 29, 32, 37, 38).

ŠTO TREBA RAZMOTRITI KOD PACIJENATA SA CF

Infekcije. Određeni rezistentni patogeni koji su često prisutni kod pacijenata sa CF mogu dovesti do lošeg ishoda i to kratkoročnog i dugoročnog, ali nije moguće postaviti apsolutne kontraindikacije za određene patogene. Za ne stavljanje pacijenta koji ima CF na listu za transplantaciju treba uzeti u obzir i drug komorbiditete (26).

Bolest jetre. Transplantacija pluća bez transplantacije jetre primijenjena je u pacijenata koji imaju kontroliranu portalnu hipertenziju te očuvanu jetrenu funkciju (39). Ipak, što znači „očuvana jetrena funkcija“ u okviru pacijenata sa CF-om trenutno nije poznato.

Uporaba mehaničke ventilacije. Danas među transplantacijskim centrima nema konsenzusa o tome treba li transplantaciju pluća izvesti na pacijentima koji zahtijevaju invazivnu mehaničku ventilaciju. ISHLT baza podataka (27) indicira kako je pre-transplantacijska mehanička ventilacija rizični faktor za post-transplantacijsku smrtnost kod svih (26), dok studije određenih centara (40, 41) govore kako se ovo ne može primijeniti na pacijente sa CF-om. Osim plućnih problema, problemi koji su često povezani sa CF-om trebali bi biti optimalno liječeni prije operacije ili neposredno nakon operacije; navedena stanja su dijabetes melitus, osteoporoza, bolesti sinusa, GERB. Ukoliko su navedene bolesti optimalno liječene ne smatraju se komorbiditetima za transplantaciju (26).

Prognostički čimbenici. Transplantacija pluća treba biti razmatrana sa pacijentom ili obitelji kada FEV1 padne na 30% od predviđene vrijednosti ili kada postoji drastičan pad FEV1 (42, 43). Također, pacijenti koji su bili hospitalizirani zbog plućne egzacerbacije u jedinicama intenzivnog liječenja (42). Konačna odluka za transplantaciju pacijenata sa CF-om treba biti donijeta na temelju više čimbenika poput vrijednosti FEV1, povećane potrebe za kisikom, hiperkapnija, potrebna za neinvazivnom ventilacijom pluća, plućna hipertenzija, funkcijski status pluća (26).

SMJERNICE ZA UPUĆIVANJE NA TRANSPLANTACIJU PLUĆA

- FEV1 ispod 30% ili naglo smanjenje FEV1 – posebno u mladih ženskih pacijentica (42, 43, 44).
- Egzacerbacija plućne bolesti koje zahtijeva liječenje u jedinici intenzivnog liječenja (42).
- Povećana frekvencija egzacerbacija koje zahtijevaju antibiotsko liječenje.
- Refraktorni i/ili ponavljajući pneumotoraks.
- Ponavljajuća hemoptiza koja se ne može kontrolirati embolizacijom.

Smjernice za transplantaciju

- Zatajenje plućne funkcije ovisne o kisiku.
- Hiperkapnija.
- Plućna hipertenzija (45).

5.5.3 IDIOPATSKA PLUĆNA FIBROZA I NESPECIFIČNE INTERSTICIJSKE UPALE PLUĆA

Idiopatska plućna fibroza, koja je također poznata i pod nazivom uobičajena intersticijska pneumonija, je najčešća i najozbiljnija intersticijska pneumonija i drugi najučestaliji razlog za transplantaciju pluća (27, 46). Pacijenti s IPF umiru bez transplantacije pluća (medijan preživljena takvih pacijenata bez transplantacije je 2.5 do 3.5 godina). Osim navedenog pacijenti s IPF-om imaju najveću smrtnost dok čekaju transplantaciju na transplantacijskoj listi čekanja (27).

Smjernice za upućivanje na transplantaciju pluća

- Histološki ili radiološki dokaz UIP bez obzira na vitalni kapacitet pluća.
- Histološki dokaz fibrotičnog NSIP.

Smjernice za transplantaciju

- Histološki ili radiološki dokaz UIP i bilo što od navedenog:
 - DLCO manji od 39% od predviđenog
 - 10% ili više posto opadanja u FVC tijekom 6 mjeseci praćenja.

- Pad oksigeniranosti krvi ispod 88% mjereno pulsnom oksimetrijom tijekom 6-MWT.
- Skor fibroze > 2.
- Histološki dokaz NSIP i bilo što od navedenog:
 - DLCO manji od 35% od predviđenog.
 - 10% ili više posto opadanja u FVC-u ili 15% u DLCO tijekom 6 mjeseci praćenja.

5.5.4 PLUĆNA FIBROZA UDRUŽENA SA KOLAGENOM BOLESTI KRVNIH ŽILA

Difuzna bolest pluća i/ili plućna hipertenzija udružena sa CVD-om veoma je rijetka indikacija za transplantaciju pluća (0.5% transplantacija pluća). Plućna fibroza česta je u sklerodermi, reumatoidnom artritisu i bolestima vezivnog tkiva. Manifestacije CVD-a među pacijentima su vrlo varijabilne te odluka o svakom pacijentu vezano za transplantaciju treba biti individualna (26).

5.5.5 PLUĆNA ARTERIJSKA HIPERTENZIJA

Plućna arterijska hipertenzija progresivna je bolest koja je uzrokovana povećanjem plućne vaskularne rezistencije koja dovodi do preopterećenja desnog srca i posljedičnog zatajenja desnog srca te smrti. Pacijenti koji imaju dijagnosticiran PAH imaju medijan preživljenja 2.8 godina ukoliko se ne liječi (47). Unutar zadnjeg desetljeća terapija PAH-a drastično je promijenila preživljenje od navedene bolesti (48).

6. ČESTE KOMPLIKACIJE TRANSPLANTACIJE PLUĆA

6.1 PRIMARNA DISFUNKCIJA PRESATKA

Primarna disfunkcija presatka (PGD) opisuje se kao akutna ozljeda presatka karakterizirana razvojem nekardiogenog plućnog edema unutar 72 sata od transplantacije uz odsutnost ostalih mogućih uzroka navedenog stanja (49, 50). Pretpostavlja se da je PGD uzrokovan ozljedom grafta po principu ishemija-ponovna reperfuzija pluća, ali osim navedenog pretpostavlja se da predisponirajući čimbenici mogu biti i moždana smrt donora, kirurška trauma i limfatička opstrukcija nakon kirurškog zahvata (49). Danas je identificirano nekoliko rizičnih faktora povezanih za razvojem PGD-a. Faktori povezani uz donora uključuju ženski spol, afroamerička rasa, stariju dob te nizak omjer $\text{PaO}_2/\text{GIO}_2$ (49, 51, 52, 53). Povećana razina interleukina-8 u bronhoalveolarnoj lavaži kod donora povezana je sa razvojem teškog PGD-a, a navedeno podupire teoriju o mogućoj upalnoj promjeni prije same transplantacije organa (54). Osim određenih navedenih rizika kod davaoca organa postoji i rizici kod primaoca poput bilo kojeg podležećeg uzroka PAH-a kao i povećani plućni tlak neovisan o bilo kojoj dijagnozi (51, 53).

Dijagnoza PGD-a bazira se na prisutnosti radiografskih sjena u presatku 72 sata nakon transplantacije, hipoksemijom te isključenjem ostalih, sekundarnih rizika poput volumnog preopterećenja, pneumonije, odbacivanja, atelektaza ili opstrukcija venskog sustava (50). Sustav gradiranja baziran na omjeru $\text{PaO}_2/\text{PIO}_2$ često se koristi za klasifikaciju težine PGD-a (55). U većini slučajeva radi se blagom i prolaznom obliku, ali u otprilike 10-20% slučajeva ozljeda je teška te može uzrokovati tešku hipoksemiju ($\text{PaO}_2/\text{PIO}_2$ omjer < 200 , PGD klase 3) i klinički može izgledati kao akutni respiratorni distress sindrom (56, 57).

Terapija teškog PGD-a je potporna te se pretežito oslanja na mehaničku ventilaciju. U pojedinim slučajevima, ECMO uređaj može stabilizirati pacijente koji su kritičnog stanja. Rezultati retransplantacije u ovom slučaju pokazali su se veoma loši (58). Teški oblik PGD-a vodeći je uzrok smrtnosti u perioperativnom razdoblju, dok je u kratkoročnom razdoblju uzrok smrtnosti u 30-40% slučajeva (56, 57, 59). Rizik smrtnosti ostaje prisutan i velik čak i nakon prve godine što govori u prilog kako posljedice PGD-a ostaju prisutne i nakon akutnog događaja (57, 59).

Oporavak pacijenata od PGD-a je često produžen i nepotpun, iako postoji vjerojatnost da pacijent ima normalnu plućnu funkciju i podnošljivost vježbanja nakon preboljele akutne faze (49).

6.2 KOMPLIKACIJE DIŠNOG PUTA

Rijetka komplikacija operativnog zahvata jest ishemija dišnog puta nakon transplantacije što može rezultirati u dehiscenciji bronhalne anastomoze što, nadalje, može dovesti do medijastinitisa, pneumotoraksa, krvarenja, i u konačnici do smrti pacijenta (49). Uporaba sirolimusa odmah nakon transplantacije također se povezuje sa dehiscencijom bronha te se ne bi trebao primjenjivati sve dok se ne potvrdi potpuno cijeljenje (49, 60). Kirurško liječenje bronhalne dehiscencije je rizično i često neuspješno (49). U zadnje vrijeme uspjeh je polučio postupak privremenog stavljanja metalnog dišnog puta preko dehiscencije kako bi pružio potporu preko koje se granulacijsko tkivo može formirati (61). Za manje dehiscencije može se primijeniti konzervativna terapija sa redukcijom kortikosteroida gdje može doći do formiranja granulacijskog tkiva (49).

Najčešća komplikacija koja se tiče dišnog puta je bronhalna stenoza, najčešće se pojavljuje distalno od anastomoze te se pretpostavlja da stenoza nastaje kao zakašnjela manifestacija inicijalne ishemije u području anastomoze. Prevalencija navedene komplikacije je od 4% do 24% ovisno o studiji (62, 63, 64). Uzrok suženja dišnog puta najčešće nastaje zbog fibrozne strikture dišnog puta ili zbog ekscesivnog bujanja granulacijskog tkiva te se pojavljuje najčešće nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci nakon transplantacije pluća. Klinički se suženje ne mora manifestirati ili se manifestira kao fokalni wheezing ili kao sporadične pneumonije, purulentni bronhitis ili suboptimalni nalaz spirometrije koje pokazuje opstrukciju dišnog puta.

Bronhoskopija je dijagnostičko terapijska pretraga kojem se može dokazati suženje dišnog puta kao te može biti i terapijska metoda i to balon dilatacijom, uklanjanje suženja laserom ili postavljanjem stenta. Pojedini pacijenti imaju opetovano ponavljanje strikutra te se navedena terapijska metoda mora ponavljati što može dovesti do kasnijih komplikacija (49).

6.3 INFEKCIJE

Infekcije su uvijek prisutan rizik za pacijente sa transplantiranim plućima te vodeći uzrok smrtnosti, i to rane i kasne smrtnosti kod transplantacije (49). Prezentirati ćemo najčešće patogene uzročnike infekcije u pacijenata sa transplantiranim plućima.

Najučestalija infekcija kod pacijenata sa transplantiranim plućima je bakterijska infekcija sa najvećom incidencijom u prvim mjesecima post-transplantacijskog perioda (65). Postoji vjerojatnost pasivnog transfera uzročnika od donora, ali čimbenici rizika od strane primatelja organa su vjerojatno učestaliji (49). Rizični čimbenici kod primatelja su sljedeći; mehanička ventilacijska potpora, kirurški poremećena limfna drenaža, aspiracija sadržaja post-operativno te disfunkcija mukocilijarnog aparata uslijed ishemične ozljede tijekom operacije. *P. aeruginosa* predominantan je organizam koji uzrokuje infekcije u transplantiranih bolesnika, odmah nakon navedenog je *S. aureus* (49).

CMV je najčešći virusni patogen koji se susreće sa pacijentima kojima su pluća transplantirana. Iako se danas upotrebljavaju standardne profilaktičke mjere, više od jedne trećine transplantiranih razviju infekciju CMV unutar prve godine od transplantacije (66). Infekcija se može dogoditi na dva načina, dobivanje virusa transplantiranim organom od davaoca ili reaktivacijom latentnog virusa u primaoca organa. Najteže infekcije pojavljuju se u seronegativnog primaoca koji dobiva organ od seropozitivnog davaoca. Infekcija CMV-om najčešće slična mononukleozu, prisutna vrućica, malaksalost te leukopenija (CMV sidrom) ili kao invazivna infekcija pluća, GI trakta ili CNS-a. Standardna terapija CMV-a uključuje ganciklovir ili u slučaju lakših infekcija oralni valganciklovir minimalno 2-3 tjedna, a idealno sve dok se nalazima ne isključi prisutnost virusa (67). Osim antivirusnih lijekova može se primijeniti hiperimuni globulini kod težih slučajeva, no njihova uporaba nema dokazanu vrijednost. Zbog komplikacija kod aktivacije ili zaražavanja CMV-om preporučuje se profilaksa, danas se oralna primjena valganciklovira zamijenila intravenski ganciklovir zbog svoje bioraspoloživosti, jednostavnosti primjene te dokazane učinkovitosti (67). Danas se profilaksa često ne primjenjuje samo u slučaju seronegativnih primatelja/seropozitivnih donora (6 mjeseci prije transplantacije) već se primjenjuje i u seropozitivnih primatelja 3 do 6 mjeseci prije transplantacije (67).

Još jedna infekcija koja se često nalazi među pacijentima sa transplantacijom pluća je oportunistički patogen, *Aspergillus*. Infekcija može zahvatiti dišne puteve, plućni parenhim ili može biti prisutna izvan pluća. Infekcije dišnih puteva pojavljuju se u oko 5% osoba s transplantiranim plućima i to unutar prvih 6 mjeseci u post-transplantacijskom razdoblju (68). Najčešće je infekcija lokalizirana u bronhalnoj anastomozi. Infekcije dišnih puteva često su bez ikakvih simptoma te se otkriju kontrolnim bronhoskopijama. Invazivna aspergiloza susreće se u oko 5% pacijenata sa transplantiranim plućima i to najčešće unutar prve godine post-transplantacijski te predstavljaju puno ozbiljniju komplikaciju (68). Kod invazivne aspergiloze zahvaćen je plućni parenhim te se infekcija vrlo često pojavljuje i izvan pluća. Vrlo je često i teško dijagnosticirati aspergilozu te je za navedeno potrebno veliko iskustvo kliničara, BAL je često negativan, određene studije pokazale su da je bal negativan u preko 40% bolesnika sa invazivnim oblikom bolesti (69).

6.4 AKUTNO ODBACIVANJE

Prema ISHLT registru 36% primatelja transplantiranih pluća doživi barem jednu epizodu akutnog staničnog odbacivanja (ACR) unutar prve godine, iako su stope puno više, oko 75%, u rezultatima transbronhalne biopsije (70, 71). Osim prve godine, kod ostalih godine tijekom praćenja pacijenata stope odbacivanja drastično padaju. Rizični čimbenici za ACR su slabo definirani. Stupanj HLA nepodudarnosti između donora i primatelja definirani su kao rizični čimbenici u određenim studijama (72, 73), dok su u drugim studijama nisu definirani kao rizični čimbenici (71, 74). Polimorfizmi u *toll-like* receptoru 4 koji reguliraju imuni odgovor pokazuju smanjenu incidenciju ACR-a (74). ACR može biti klinički tih u preko 40% slučajeva (71), a kada se manifestira prisutni su simptomi malaksalosti, niske vrućice, dispneje, kašlja i leukocitoze. Pad u oksigenaciji i/ili lošiji spirometrijski pokazatelji kao i prisutnost sjena na torakalnom RTG-u ili CT-u mogu pružiti dodatne nespecifične dokaze navodnom akutnom odbacivanju presatka. Transbronhalna biopsija pluća zlatni je standard za dijagnozu ACR-a. Histološka klasifikacija ACR-a ocjenjuje težinu ACR-a od 0 (bez znakova odbacivanja) do 4 (teški znakovi odbacivanja) (75).

Konvencionalna terapija ACR-a sastoji se od 3 dana intravenske pulsne terapije Solu-Medrola zajedno sa prednizolonom. U većini slučajeva navedena terapija dovodi do značajnog poboljšanja

u simptomatologiji, plućnoj funkciji, i radiološkim znakovima, ali histološki znakovi u 26% bolesnika sa transplantiranim plućima pokazuje prezentirajuće odbacivanje presatka (76).

6.5 SINDROM OBLITERATIVNOG BRONHIOLITISA

Sindrom obliterativnog bronhiolitisa je fibroproliferativni proces koji sužava i na kraju obliterira lumen malih dišnih puteva te rezultira u progresivnoj i velikoj ireverzibilnoj opstrukciji dišnih puteva (49). Budući da je teško okarakterizirati i vidjeti progresiju bolesti histološkim pristupom, kao surogatna metoda za dokazivanje BOS-a koristi se FEV1 (77).

Tablica 6. Sustav klasifikacije BOL (49)

Stupanj	Kriteriji spirometrije
0	FEV1 > 90% od početnog i FEF25-75 > 75% od početnog
0-potencijalni	FEV1 81-90% od početnog i FEF25-75 ≤ 75% od početnog
1	FEV1 66-80% od početnog
2	FEV1 51-65% od početnog
3	FEV1 ≤ 50% od početnog

Otprilike 50% transplantiranih pacijenata razvije BOS unutar 5 godina od same transplantacije, dok preko 75% pacijenata razvije BOS unutar 10 godina od transplantacije (70). ACR i bronhiolitis identificirani su kao najveći faktori rizika za razvoj BOS-a te je zapravo BOS manifestacija kroničnog odbacivanja presatka (78).

Tablica 7. Rizični čimbenici za razvoj BOS-a (49)

Imuno inducirani rizični čimbenici
• ACR • Limfocitni bronhiolitis • Prisutnost anti-HLA antitijela; posebno donor specifična protutijela • Autoimunost na kolagen tip V • Donor-primatelj HLA neslaganje
Neimuno inducirani rizični čimbenici
• GERB/ tiha aspiracija • Pneumonija uzrokovana CMV-om • Virusna infekcija respiratornog sustava • Kolonizacija dišnih puteva pseudomonasom • Kolonizacija aspergilusom • PGD • Ishemija dišnih puteva

Prijašnje liječenje BOS-a bilo je fokusirano na povećanje doza imunosupresivne terapije, ali rezultati takvog pristupa doveli su do povećanja broja i težine infekcija stoga su vrlo upitni (49). U zadnje vrijeme razmatra se liječenje makrolidima gdje je potencijalni korist istih u tome što imaju mogućnost supresije imunog odgovora u dišnim putevima. Također određene studije pokazale su pozitivan učinak primjene azitromicina u 30-40% pacijenata (79, 80). Retransplantacija je najčešće jedina konačna opcija za uznapredovali BOS (49).

7. UPORABA ECMO U TRANSPLANTACIJI PLUĆA

Prije tridesetak godina ECMO uređaj predstavljen je kao spasonosna terapija, odnosno most za sve pacijente sa plućnom bolesti u završnoj fazi koji čekaju transplantaciju pluća (81, 82, 83). Prvi izvještaji o ECMO-u kao strategiji za pacijente koji su na listi čekanja za transplantaciju pluća iz 1975. godine pokazali su da pacijenti koji su preživjeli transplantaciju pluća umrli ubrzo od komplikacija infekcije (84). Nakon randomizirane studije koja govori o tome da su ECMO pacijenti imali lošije konačne ishode u usporedbi sa pacijentima koji su bili na mehaničkoj ventilaciji (85), ECMO se kao takav se prestao upotrebljavati u navedenoj indikaciji (81, 82).

Unazad desetak godina, zahvaljujući napretku tehnologije, ECMO je ponovno predstavljen kao opcija za pacijente sa teškim respiratornim zatajenjem koji čekaju transplantaciju pluća (81, 82, 83, 86, 87, 88). Broj pacijenata koji danas mogu imati koristi od ECMO-a je značajno veći (83, 87, 88, 89). Izvještaj UNOS-a pokazuje da usprkos složenosti uređaja i mnogobrojnim nuspojavama uporaba ECMO kao mosta do transplantacije skočila za 150% (od 1970. do 2010. godine) (82). Danas je etički problem stavljen pred liječnike o stavljanju pacijenata na ECMO uređaj s obzirom na težinu stanja i mogućnost preživljanja pacijenata koji čekaju transplantaciju, kao i samog stanja pacijenta za transplantaciju i šanse za pozitivan ishod transplantacije (81).

7.1 PREŽIVLJENJE

Stope smrtnosti pacijenata koji su bili na ECMO uređaju prije transplantacije pluća prikazane su u nekoliko studija te su u rasponu od 17% do 50% sa razlozima smrtnosti od kojih su najučestaliji MOF, srčano zatajenje te krvarenje (81). Jedan od zanimljivih razloga smrtnosti pokazala je studija Weig i sur. gdje je zatajenje jetre prijavljeno u polovice pacijenata koji su čekali transplantaciju (90).

Četnaest studija prikazalo je rezultate jednogodišnjeg preživljena nakon transplantacije. U pet studija preživljene je bilo u rasponu od 50% do 70% (86, 88, 90, 91, 92), u četiri od 70% do 90% (93, 94, 95, 96), a u dvije do 90% (97, 98). Kada su se pacijenti posebno stratificirali prema ventilacijskim strategijama na ECMO (99) ili prema trajanju ECMO (100) jednogodišnje preživljene bilo je značajno bolje u pacijenata koji su samostalno, spontano, disali nego onih koji

su bili na mehaničkoj ventilaciji (85% naprema 50%) te kad je trajanje korištenja ECMO bilo kraće od 14 dana (82% naprema 29%).

Bermudez i sur. prikazali su slične stope preživljenja u pacijenata koji su bili na ECMO kao i kontrolnoj skupini koja je bila mehanički ventilirana (74% naprema 78%), ali nažalost nisu prikazali LAS score kako bi mogli vidjeti klinički status navedenih grupa (81). Ipak, u pacijenata sa sličnim LAS scorom (54 ± 22 i 54 ± 21) Mason i sur. prikazali su slične stope preživljenja onih koji su prije transplantacije pluća bili na ECMO kao i one koji su bili na mehaničkoj ventilaciji (50% naprema 62%), međutim to je bilo značajno niže od pacijenata koji nisu bili na nikakvoj potpori (79%) iako su i ovi pacijenti imali nizak LAS score (40 ± 11) (91).

Bez obzira na značajno viši LAS score (87 ± 9 naprema 44 ± 15) Toyoda i sur. prikazali su usporedive stope preživljenja (74% i 83%) u pacijenata koji su bili na ECMO prije transplantacije pluća i u pacijenata koji su bili podvrgnuti transplantaciji bez potpore (93). Nadalje Hoopes i sur. prikazali su post-transplantacijsko preživljenje pacijenata na ECMO usporedive ili nešto više u usporedbi sa pacijentima s LAS scorom višim od 50, a koji su bili transplantirani bez potpore prije transplantacije (97). U kontrastu sa navedenim, George i sur. prikazali su značajno niže stope preživljenja u pacijenata koji su bili na ECMO potpori kao i u pacijenata koji su bili na mehaničkoj ventilaciji u usporedbi sa pacijentima koji nisu bili na nikakvoj potpori sa najvišim LAS scorom (58%, 68% i 81%) (86), međutim, što je zanimljivo za napomenuti, preživljenje pacijenata značajno je poraslo od 2005. godine (30%) u usporedbi sa 2010. godinom (75%) (81).

Fuehner i sur., primjenjujući awake-ECMO strategiju te izbjegavajući intubaciju i opću anesteziju, predstavili su značajno bolje stope preživljenja u odnosu na primjenu mehaničke ventilacije (80% naprema 50%) (101). Iako ova studija sugerira da je ECMO potpora kao alternativa mehaničkoj ventilaciji postiže bolje rezultate navedena studija dolazi iz vrlo iskusnog centra te je moguće da rezultati ne mogu biti generalizirani te postoji vjerojatnost da navedeni rezultati ne bi bili reproducibilni u manje stručnom centru (81).

7.2 DUŽINA UPORABE ECMO I PRIDRUŽENE KOMPLIKACIJE

Ostanak u intenzivnoj jedinici i broj bolničkih dana predstavljene su u šest (88, 94, 98, 99, 101, 102), odnosno devet studija (86, 88, 91, 93, 95, 96, 97, 99, 101) sa medijanom od 15 do 47 dana (88, 94), odnosno 22 do 47 dana (81, 88). Crotti i sur. prikazali su da je neinvazivna ventilacija tijekom ECMO kao potporne terapije do transplantacije udružena sa značajno kraćim boravkom u jedinici intenzivnog liječenja odnosno kraći boravak u bolnici u usporedbi sa mehaničkom ventilacijom (31 ± 19 naprema 84 ± 44 dana, i 52 ± 28 naprema 119 ± 55 dana) (100). Slično su Nosotti i sur. prezentirali kraće ostajanje pacijenata u jedinicama intenzivnog liječenja poslije transplantacije pluća kojima je primijenjen awake-ECMO u usporedbi s onim pacijentima koji su mehanički ventilirani, ali ta razlika nije bila statistički značajna (99).

Najčešće poslijeopracijske komplikacije prije otpuštanja iz bolnice prikazane su tablici 8. Najčešća komplikacija bila je potreba za traheostomijom (do 77% pacijenata) (98), PGD koji zahtjeva ECMO (54%) (93), pneumonija (52%) (94), zatajenje bubrega i bolesti poput polineuropatije/miopatije (do 70% pacijenata) (81). Najčešći uzroci smrti pacijenata nakon transplantacije pluća u pacijenata sa ECMO potporom prije otpusta iz bolnice bili su sepsa, MOFS, krvarenje i PGD (81).

Tablica 8. Komplikacije i uzorci smrti pacijenata nakon transplantacije pluća koji su imali ECMO potporu (81)

Komplikacije kod pacijenata koji su živi otpušteni iz bolnice	Uzorci smrti pacijenata u bolnici nakon transplantacije pluća
Respiratorne komplikacije - PGD koji zahtjeva postransplantacijski ECMO - PGD unutar 72 sata, 3. stupnja - Traheostomija - Bronhopleuralna fistula - Akutno odbacivanje	- MOF - Sepsa - Akutna ruptura kolona - Kardiogeni šok - Srčani arest - Krvarenje - Neurološki događaj - Bronhopleuralna fistula - PGD - Drugi
Akutno zatajenje bubrega	
Infektivne komplikacije - Pneumonija - Sepsa	
Komplikacije krvarenja - GI krvarenje - Krvarenje iz femoralne arterije - Masivna hemoptiza	
Neurološke komplikacije - Cerebralno krvarenje - Moždani udar - Ishemija torakalnog dijela leđne moždine	

7.3 RASPRAVA PRIMJENE ECMO U TRANSPLANTACIJI PLUĆA

Prema svim spomenutim studijama ECMO kao potporna strategija do transplantacije pluća povezana je sa visokim perioperativnim morbiditetom i mortalitetom, ali postiže prihvatljivo jednogodišnje preživljenje nakon transplantacije, koje je vrlo slično onom kod uporabe mehaničke ventilacije (81). Ono što je još vidljivo iz navedenih studija jest veoma velika heterogenost rezultata, iz razloga što su navedene studije retrospektivnog tipa te pacijenti nisu bili homogena grupa što je sigurno utjecalo na rezultate primjene ECMO.

Transplantacija pluća je jedina opcija za pacijente sa zatajenjem plućne funkcije. Nažalost, danas, dostupnost organa za transplantaciju nije dostatna s obzirom na potrebe organa kod pacijenata sa zatajenjem plućne funkcije (91), stoga je smrtnost u pacijenata koji čekaju transplantaciju još uvijek vrlo visoka. U tom kontekstu, mehanička ventilacija i ECMO predstavljaju jedine potporne metode za pacijente koji su na listama čekanja kako bi im se produžio život i povećala mogućnost za transplantaciju.

Glavna korist mehaničke ventilacije je poboljšanje izmjene plinova (81), ali nažalost može otvoriti put plućnim infekcijama, sepsi i mišićnoj atrofiji, što može produžiti i otežati odvikavanje od mehaničke ventilacije nakon transplantacije pluća (81, 91, 102). ECMO potencijalno može osigurati adekvatnu respiratornu potporu i hemodinamsku potporu pacijentima koji čekaju transplantaciju sa manje nuspojava od mehaničke ventilacije te omogućuje alternativnu strategiju premoštenja do transplantacije (81, 83, 88). Ipak, danas, mnogi transplantacijski centri smatraju ECMO kontraindikacijom za transplantaciju pluća s obzirom na različite ishode u pacijenata koji su transplantirani nakon ECMO (81). Nakon pregleda navedenih radova možemo reći kako pacijenti koji su imali ECMO potporu imaju zadovoljavajuće rezultate post-transplantacijskog preživljenja, slične pacijentima koji su bili na mehaničkoj ventilaciji. ECMO je zapravo pomogao spasiti brojne visokorizične kandidate za transplantaciju koji bi inače imali letalan ishod (81).

Dobar izbor pacijenata za primjenu ECMO je ključan za dobre dugoročne ishode. U spomenutim studijama ECMO nije smatran pogodnim za pacijente sa sepsom, neurološkim poremećajima, malunitricijom (96) ili teškom disfunkcijom presatka nakon transplantacije pluća (88), ali starija životna dob (>50 godina) nije smatrana kontraindikacijom za primjenu ECMO (81). Kliničko

stanje pacijenata koji su kao potporu imali ECMO vrlo često su teža od druge populacije koja je čekala transplantaciju pluća te je navedeno moglo imati općenito negativan utjecaj na njihovo preživljenje (81). Općenito post-transplantacijski ishod pacijenata koji su bili na ECMO su usporedivi sa primateljima koji nisu imali prije-transplantacijsku potporu. U budućnosti bi svakako trebalo definirati kliničke parametre i pokušati predvidjeti ishode preživljenja za pacijente na ECMO potpori prije transplantacije pluća.

U većini studija koje su spomenute, pacijenti koji su imali ECMO potporu također su imali i primijenjenu mehaničku ventilaciju, tako da su kombinirana dva invazivna načina respiratorne potpore, obje metode sa potencijalno teškim nuspojavama. Recentne studije pokazuju da invazivna mehanička ventilacija također može biti efektivna potpora za pacijente do transplantacije pluća (81). Mason i sur. u svojoj studiji pokazali su rezultate post-transplantacijskog jednogodišnjeg preživljenja 62% za pacijente sa mehaničkom ventilacijom kao potporom, 50% sa potporom ECMO te 79% za pacijente bez dodatne potpore (91). Vermijeden i sur. usporedili su ishode 13 pacijenata kojima je invazivna mehanička ventilacija bila potpora do transplantacije sa 70 pacijenata koji nisu imali pred-transplantacijsku potporu (81) te dvije grupe imale su slično post-transplantacijsko preživljenje i incidenciju PGD-a.

Kako bi se još više poboljšalo preživljenje pacijenata sa ECMO potporom prije transplantacije pluća predloženo je da se umjesto invazivne mehaničke ventilacije koristiti neinvazivna mehanička ventilacije. Navedeno bi moglo smanjiti mišićnu atrofiju i smrtnost udruženu sa invazivnom mehaničkom ventilacijom (81, 102). Nadalje, mogućnost da pacijenti budu budni tijekom ECMO mogli bi se izbjeći hemodinamske posljedice opće anestezije i ventilacije s pozitivnim tlakom, posebno u pacijenata sa plućnom hipertenzijom. Studija koja je uključivala pacijente kojima je kao potpora do transplantacije korišten ECMO kao alternativa mehaničkoj ventilaciji pokazala je značajno bolje šestomjesečne rezultate preživljenja (62% naprema 35%) (101) što sugerira da očuvanje spontanog disanja održava pacijente u boljem fizičkom stanju.

Među faktorima koji utječu na post-transplantacijske ishode kod pacijenata kojima je kao potpora korišten ECMO, najvažniji je dužina trajanja potpore i vrijeme transplantacije pluća (81). Iako pacijenti mogu tolerirati ECMO tijekom dužih razdoblja (81, 94) svako duže vrijeme čekanja transplantacije značajno povećava smrtnost pacijenata. Crotti i sur. pokazali su kako pacijenti koji

čekaju transplantaciju duže od 14 dana, a koriste ECMO kao potporu do transplantacije, imaju značajno više stope mortaliteta i morbiditeta od onih koji su na ECMO manje od 14 dana. Pacijenti na ECMO trebaju biti rutinski re-evaluirani kako bi bili sigurni da nema kriterija koji onemogućuju transplantaciju kako bi se optimizirali ishodi (81).

Incidencija komplikacija pacijenata na ECMO koji čekaju transplantaciju pluća slična je kako kod studija među pacijentima koji koriste ECMO za druge indikacije, poput ARDS-a ili kardiogenog šoka (81).

ZAKLJUČAK

Transplantacija pluća danas je sve češće primjenjivana metoda za liječenje pacijenata sa respiratornim zatajenjem, odnosno pacijenata sa završnom fazom plućnih bolesti. Takvih pacijenata u svijetu je iznimno puno te postoji nedostatan broj donora organa. Iz navedenog je lako zaključiti kako postoji iznimno velik broj pacijenata koji čekaju transplantaciju pluća, pojedini od njih uz sve konzervativne metode liječenja, nažalost, ne dočekaju transplantaciju pluća. Stoga, danas se primjenjuju invazivne metode potpore, kao mosta, do transplantacije pluća, ECMO i invazivna mehanička ventilacija (81).

Od prve primjene ECMO kao potpore, mosta, do transplantacije pluća u pacijenata sa dekompenziranim akutnim zatajenjem, ECMO potpora se postepeno sve više primjenjuje, ne samo kao spasonosna terapija već kao vrlo obećavajuća alternativa potpore mehaničkoj ventilaciji koja omogućuje više fiziološki pristup potpori plućne funkcije. Prema danas dostupnim studijama ECMO kao potpora transplantaciji ne pokazuje čvrste i snažne dokaze o efikasnosti ECMO kao potpori do transplantacije pluća ili kao alternativni mehaničkoj ventilaciji. Stoga bi svakako trebalo sustavno i sistematično pristupiti navedenoj temi u budućim studijama. Buduće studije, u idealnom slučaju, trebale bi predložiti ECMO kao dio globalnog algoritma brige za pacijenta sa završnom fazom plućne bolesti.

Glavne poruke

- Pacijenti koji čekaju transplantaciju pluća imaju visok rizik od smrtnog ishoda.
- Mehanička ventilacijska potpora može biti potrebna u zadnjoj fazi teškog akutnog zatajenja plućne funkcije.
- ECMO potpora do transplantacije pluća predložena je kao alternativna metoda mehaničkoj ventilaciji.
- ECMO potpora trebala biti dio globalnog algoritma brige za pacijente koji čekaju transplantaciju pluća (81).

ZAHVALE

Srdačno zahvaljujem svom mentoru, akademiku Miroslavu Samaržiji, na ukazanom povjerenju, razumijevanju i pomoći prilikom pisanja ovog rada. Zahvaljujem svojim roditeljima na neizmjenoj podršci i razumijevanju tijekom studija, kao i svojim prijateljima.

LITERATURA

1. Guyton AC, Hall JE (2012) Medicinska fiziologija, Medicinska naklada, Zagreb
2. Makdisi G, Wang I. Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO) review of a lifesaving technology. *Journal of Thoracic Disease*. 2015;7(7):E166-E176
3. MacLaren G, Combes A, Bartlett RH. Contemporary extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory failure: life support in the new era. *Intensive Care Med* 2012;38:210-20.
4. Shekar K, Mullany DV, Thomson B, et al. Extracorporeal life support devices and strategies for management of acute cardiorespiratory failure in adult patients: a comprehensive review. *Crit Care* 2014;18:219.
5. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1351-63.
6. Cooper DS, Jacobs JP, Moore L, et al. Cardiac extracorporeal life support: state of the art in 2007. *Cardiol Young* 2007;17 Suppl 2:104-15.
7. Marasco SF, Esmore DS, Negri J, et al. Early institution of mechanical support improves outcomes in primary cardiac allograft failure. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:2037-42.
8. Acker MA. Mechanical circulatory support for patients with acute-fulminant myocarditis. *Ann Thorac Surg* 2001;71:S73-6; discussion S82-5.
9. Clark JB, Pauliks LB, Myers JL, et al. Mechanical circulatory support for end-stage heart failure in repaired and palliated congenital heart disease. *Curr Cardiol Rev* 2011;7:102-9.
10. Rinieri P, Peillon C, Bessou JP, et al. National review of use of extracorporeal membrane oxygenation as respiratory support in thoracic surgery excluding lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015;47:87-94.
11. McFadden PM, Greene CL. The evolution of intraoperative support in lung transplantation: Cardiopulmonary bypass to extracorporeal membrane oxygenation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;149:1158-60.

12. Gulack BC, Hirji SA, Hartwig MG. Bridge to lung transplantation and rescue post-transplant: the expanding role of extracorporeal membrane oxygenation. *J Thorac Dis* 2014;6:1070-9.
13. Extracorporeal Life Support Registry Report. Available online: <https://www.else.org/Registry/Statistics.aspx> InternationalSummary.aspx, pristup svibanj 2018.
14. Ramanathan K, Cove ME, Caleb MG, et al. Ethical dilemmas of adult ECMO: emerging conceptual challenges. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2015;29:229-33.
15. Fraser JF, Shekar K, Diab S, et al. ECMO – the clinician’s view. *ISBT Sci Ser* 2012;7:82-8.
16. Nekic P, Extra Corporeal Oxygenation (Ecmo) Learning Package, Liverpool Hospital, 2016
17. Aubron C, Cheng AC, Pilcher D, et al. Factors associated with outcomes of patients on extracorporeal membrane oxygenation support: a 5-year cohort study. *Crit Care* 2013;17:R73.
18. Peek G, Wittenstein B, Harvey C, et al. Management of bleeding during ECLS. In: Van Meurs K, Lally KP, Peek G, et al. editors. *ECMO in Critical Care*. Extracorporeal life support organization, Ann Arbor 2005.
19. Wittenstein B, Ng C, Ravn H, et al. Recombinant factor VII for severe bleeding during extracorporeal membrane oxygenation following open heart surgery. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:473-6.
20. Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators, Davies A, Jones D, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA* 2009;302:1888-95.
21. Mateen FJ, Muralidharan R, Shinohara RT, et al. Neurological injury in adults treated with extracorporeal membrane oxygenation. *Arch Neurol* 2011;68:1543-9.
22. Mehta A, Ibsen LM. Neurologic complications and neurodevelopmental outcome with extracorporeal life support. *World J Crit Care Med* 2013;2:40-7.

23. Lidegran MK, Mosskin M, Ringertz HG, et al. Cranial CT for diagnosis of intracranial complications in adult and pediatric patients during ECMO: Clinical benefits in diagnosis and treatment. *Acad Radiol* 2007;14:62-71.
24. Shekar K, Fraser JF, Smith MT, et al. Pharmacokinetic changes in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *J Crit Care* 2012;27:741.e9-18.
25. ECMO protokol Klinike za plućne bolesti Jordanovac Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu; 2018.
26. Orens, J.B., Estenne, M., Arcasoy, S. et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update—a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2006; 25: 745–755
27. Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, Boucek MM, Keck BM, Hertz MI. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-second official adult lung and heart-lung transplant report—2005. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:956 – 67.
28. Charman SC, Sharples LD, McNeil KD, Wallwork J. Assessment of survival benefit after lung transplantation by patient diagnosis. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:226 –32.
29. Demeester J, Smits J, Persijn GG, Haverich A. Listing for lung transplantation: Life expectancy and transplant effect, stratified by type of end-stage lung disease, the Eurotransplant Experience. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20:518 –24.
30. Thabut G, Mal H, Castier Y, et al. Survival benefit of lung transplantation for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:469 –75.
31. Geertsma A, ten Vergert EM, Bonsel GJ, de Boer WJ, van der BW. Does lung transplantation prolong life? A comparison of survival with and without transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:511– 6.
32. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Edwards E, Novick RJ. Effect of diagnosis on survival benefit of lung transplantation for end-stage lung disease. *Lancet* 1998;351: 24 –7.
33. Kanasky WF Jr, Anton SD, Rodrigue JR, Perri MG, Szwed T, Baz MA. Impact of body weight on long-term survival after lung transplantation. *Chest* 2002;121:401–6.
34. Parekh K, Meyers BF, Patterson GA, et al. Outcome of lung transplantation for patients requiring concomitant cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:859 – 63.

35. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:1005–12.
36. Connors A Jr, Dawson N, Thomas C, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:959 – 67.
37. Egan TM, Detterbeck FC, Mill MR, et al. Long-term results of lung transplantation for cystic fibrosis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22:602–9.
38. Liou TG, Adler FR, Cahill BC, et al. Survival effect of lung transplantation among patients with cystic fibrosis. *JAMA* 2001;286:2683–9.
39. Klima LD, Kowdley KV, Lewis SL, Wood DE, Aitken ML. Successful lung transplantation in spite of cystic fibrosis-associated liver disease: a case series. *J Heart Lung Transplant* 1997;16:934–8.
40. Flume PA, Egan TM, Westerman JH, et al. Lung transplantation for mechanically ventilated patients. *J Heart Lung Transplant* 1994;13:15–21.
41. Bartz RR, Love RB, Leverson GE, Will LR, Welter DL, Meyer KC. Pre-transplant mechanical ventilation and outcome in patients with cystic fibrosis. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:433–8.
42. Ellaffi M, Vinsonneau C, Coste J, et al. One-year outcome after severe pulmonary exacerbation in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:158 – 64.
43. Rosenbluth DB, Wilson K, Ferkol T, Schuster DP. Lung function decline in cystic fibrosis patients and timing for lung transplantation referral. *Chest* 2004;126:412–9.
44. Davis PB. The gender gap in cystic fibrosis survival. *J Gend Specif Med* 1999;2:47–51.
45. Venuta F, Rendina EA, Rocca GD, et al. Pulmonary hemodynamics contribute to indicate priority for lung transplantation in patients with cystic fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:682–9.
46. Grover FL, Barr ML, Edwards LB, et al. Thoracic transplantation. *Am J Transplant* 2003;3(Suppl 4):91–102.
47. D’Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115: 343–9.

48. Hopkins WE, Ochoa LL, Richardson GW, Trulock EP. Comparison of the hemodynamics and survival of adults with severe primary pulmonary hypertension or Eisenmenger syndrome. *J Heart Lung Transplant* 1996;15: 100–5.
49. Kotloff RM, Thabut G. Lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(2):159–171.
50. Christie JD, Bavaria JE, Palevsky HI, Litzky L, Blumenthal NP, Kaiser LR, Kotloff RM. Primary graft failure following lung transplantation. *Chest* 1998;114:51–60.
51. Christie JD, Kotloff RM, Pochettino A, Arcasoy SM, Rosengard BR, Landis JR, Kimmel SE. Clinical risk factors for primary graft failure following lung transplantation. *Chest* 2003;124:1232–1241.
52. Pilcher DV, Snell GI, Scheinkestel CD, Bailey MJ, Williams TJ. High donor age, low donor oxygenation, and high recipient inotrope requirements predict early graft dysfunction in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1814–1820.
53. Whitson BA, Nath DS, Johnson AC, Walker AR, Prekker ME, Radosevich DM, Herrington CS, Dahlberg PS. Risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:73–80.
54. Fisher AJ, Donnelly SC, Hirani N, Haslett C, Strieter RM, Dark JH, Corris PA. Elevated levels of interleukin-8 in donor lungs is associated with early graft failure after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:259–265.
55. Christie JD, Carby M, Bag R, Corris P, Hertz M, Weill D. Report of the ISHLT working group on primary lung graft dysfunction part II: definition. A consensus statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005;24: 1454–1459.
56. Christie JD, Bellamy S, Ware LB, Lederer D, Hadjiliadis D, Lee J, Robinson N, Localio AR, Wille K, Lama V. Construct validity of the definition of primary graft dysfunction after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:1231–1239.
57. Christie JD, Kotloff RM, Ahya VN, Tino G, Pochettino A, Gaughan C, DeMissie E, Kimmel SE. The effect of primary graft dysfunction on survival after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:1312–1316.

58. Aigner C, Jaksch P, Taghavi S, Lang G, Reza-Hoda MA, Wisser W, Klepetko W. Pulmonary retransplantation: Is it worth the effort? A long-term analysis of 46 cases. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:60–65.
59. Prekker ME, Nath DS, Walker AR, Johnson AC, Hertz MI, Herrington CS, Radosevich DM, Dahlberg PS. Validation of the proposed International Society for Heart and Lung Transplantation grading system for primary graft dysfunction after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:371–378.
60. King-Biggs MB, Dunitz JM, Park SJ, Kay Savik S, Hertz MI. Airway anastomotic dehiscence associated with use of sirolimus immediately after lung transplantation. *Transplantation* 2003;75: 1437–1443.
61. Mughal MM, Gildea TR, Murthy S, Pettersson G, DeCamp M, Mehta AC. Short-term deployment of self-expanding metallic stents facilitates healing of bronchial dehiscence. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:768–771.
62. Dutau H, Cavailles A, Sakr L, Badier M, Gaubert J-Y, Boniface S, Doddoli C, Thomas P, Reynaud-Gaubert M. A retrospective study of silicone stent placement for management of anastomotic airway complications in lung transplant recipients: short- and long-term outcomes. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:658–664.
63. Moreno P, Alvarez A, Algar FJ, Cano JR, Espinosa D, Cerezo F, Baamonde C, Salvatierra A. Incidence, management and clinical outcomes of patients with airway complications following lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34:1198–1205.
64. Weder W, Inci I, Korom S, Kestenholz P, Hillinger S, Eich C, Irani S, Lardinois D. Airway complications after lung transplantation: risk factors, prevention and outcome. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;35: 293–298.
65. Aguilar-Guisado M, Givalda J, Ussetti P, Ramos A, Morales P, Blanes M, Bou G, de la Torre-Cisneros J, Roman A, Borro JM, et al. Pneumonia after lung transplantation in the RESITRA cohort: a multicenter prospective study. *Am J Transplant* 2007;7: 1989–1996.
66. Palmer SM, Limaye AP, Banks M, Gallup D, Chapman J, Lawrence EC, Dunitz J, Milstone A, Reynolds J, Yung GL, et al. Extended valganciclovir prophylaxis to prevent cytomegalovirus after lung transplantation: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2010;152:761–769.

67. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, A°sberg A, Chou S, Snyderman DR, Allen U, Humar A. International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Transplantation* 2010;89:779–795.
68. Mehrad B, Paciocco G, Martinez FJ, Ojo TC, Iannettoni MD, Lynch JP III. Spectrum of aspergillus infection in lung transplant recipients: case series and review of the literature. *Chest* 2001;119:169–175.
69. Husain S, Kwak EJ, Obman A, Wagener MM, Kusne S, Stout JE, McCurry KR, Singh N. Prospective assessment of Platelia Aspergil- lus galactomannan antigen for the diagnosis of invasive aspergillosis in lung transplant recipients. *Am J Transplant* 2004;4:796–802.
70. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Aurora P, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, Stehlik J, Hertz MI. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-Seventh Official Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report22010. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:1104–1118.
71. Hopkins PM, Aboyoun CL, Chhajed PN, Malouf MA, Plit ML, Rainer SP, Glanville AR. Prospective analysis of 1,235 transbronchial lung biopsies in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21:1062–1067.
72. Schulman LL, Weinberg AD, McGregor C, Galantowicz ME, Suciu- Foca NM, Itescu S. Mismatches at the HLA-DR and HLA-B loci are risk factors for acute rejection after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1833–1837.
73. Peltz M, Edwards LB, Jessen ME, Torres F, Meyer DM. HLA mismatches influence lung transplant recipient survival, bronchiolitis obliterans and rejection: Implications for donor lung allocation. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:426–434.
74. Palmer SM, Burch LH, Davis RD, Herczyk WF, Howell DN, Reinsmoen NL, Schwartz DA. The role of innate immunity in acute allograft rejection after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:628–632.
75. Stewart S, Fishbein MC, Snell GI, Berry GJ, Boehler A, Burke MM, Glanville A, Gould FK, Magro C, Marboe CC, et al. Revision of the 1996 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of lung rejection. *J Heart Lung Transplant* 2007;26: 1229–1242.

76. Aboyoun CL, Tamm M, Chhajed PN, Hopkins P, Malouf MA, Rainer S, Glanville AR. Diagnostic value of follow-up transbronchial lung biopsy after lung rejection. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164: 460–463.
77. Estenne M, Maurer JR, Boehler A, Egan JJ, Frost A, Hertz M, Mallory GB, Snell GI, Yousem S. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. *J Heart Lung Transplant* 2002;21: 297–310.
78. Sharples LD, McNeil K, Stewart S, Wallwork J. Risk factors for bronchiolitis obliterans: a systematic review of recent publications. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:271–281.
79. Vos R, Vanaudenaerde BM, Ottevaere A, Verleden SE, De Vleeschauwer SI, Willems-Widyastuti A, Wauters S, Van Raemdonck DE, Nawrot TS, Dupont LJ, et al. Long-term azithromycin therapy for bronchiolitis obliterans syndrome: divide and conquer? *J Heart Lung Transplant* 2010;29:1358–1368.
80. Gottlieb J, Szangolies J, Koehnlein T, Golpon H, Simon A, Welte T. Long-term azithromycin for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Transplantation* 2008;85:36–41.
81. Chiumello D, Coppola S, Froio S, Colombo A, Del Sorbo L. Extracorporeal life support as bridge to lung transplantation: a systematic review. *Crit Care*. 2015;19:19.
82. Diaz-Guzman E, Hoopes CW, Zwischenberger JB: The evolution of extracorporeal life support as a bridge to lung transplantation. *ASAIO J* 2013, 59:3–10.
83. Strueber M: Bridges to lung transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2011, 16:458–461.
84. Veith FJ: Lung transplantation. *Transplant Proc* 1977, 9:203–208.
85. Zapol WM, Snider MT, Hill JD, Fallat RJ, Bartlett RH, Edmunds LH, Morris AH, Peirce EC 2nd, Thomas AN, Proctor HJ, Drinker PA, Pratt PC, Bagniewski A, Miller RG Jr: Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. *JAMA* 1979, 242:2193–2196.
86. George TJ, Beaty CA, Kilic A, Shah PD, Merlo CA, Shah AS: Outcomes and temporal trends among high-risk patients after lung transplantation in the United States. *J Heart Lung Transplant* 2012, 31:1182–1191.

87. Del Sorbo L, Ranieri VM, Keshavjee S: Extracorporeal membrane oxygenation as “bridge” to lung transplantation: what remains in order to make it standard of care? *Am J Respir Crit Care Med* 2012, 185:699–701.
88. Javidfar J, Brodie D, Iribarne A, Jurado J, Lavelle M, Brenner K, Arcasoy S, Sonett J, Bacchetta M: Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation and recovery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012, 144:716–721.
89. Strueber M: Extracorporeal support as a bridge to lung transplantation. *Curr Opin Crit Care* 2010, 16:69–73.
90. Weig T, Irlbeck M, Frey L, Zwissler B, Winter H, Preissler G, Schramm R, Neurohr C, Dolch ME: Parameters associated with short- and midterm survival in bridging to lung transplantation with extracorporeal membrane oxygenation. *Clin Transplant* 2013, 27:E563–E570.
91. Mason DP, Thuita L, Nowicki ER, Murthy SC, Pettersson GB, Blackstone EH: Should lung transplantation be performed for patients on mechanical respiratory support? The US experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010, 139:765–773.
92. Lafarge M, Mordant P, Thabut G, Bouchet L, Falcoz PE, Haloun A, Le Pimpec-Barthes F, Maury JM, Reynaud-Gaubert M, Saint-Raymond C, Sage E, Stern M, Thomas P, Castier Y, Dorent R, Mal H: Experience of extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation in France. *J Heart Lung Transplant* 2013, 32:905–913.
93. Toyoda Y, Bhama JK, Shigemura N, Zaldonis D, Pilewski J, Crespo M, Bermudez C: Efficacy of extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013, 145:1065–1070.
94. Bermudez CA, Rocha RV, Zaldonis D, Bhama JK, Crespo MM, Shigemura N, Pilewski JM, Sappington PL, Boujoukos AJ, Toyoda Y: Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplant: midterm outcomes. *Ann Thorac Surg* 2011, 92:1226–1231.
95. Anile M, Diso D, Russo E, Patella M, Carillo C, Pecoraro Y, Onorati I, Pugliese F, Ruberto F, De Giacomo T, Angioletti D, Mantovani S, Mazzesi G, Frati G, Rendina EA, Venuta F: Extracorporeal membrane oxygenation as bridge to lung transplantation. *Transplant Proc* 2013, 45:2621–2623.

96. Shafii AE, Mason DP, Brown CR, Vakil N, Johnston DR, McCurry KR, Pettersson GB, Murthy SC: Growing experience with extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation. *ASAIO J* 2012, 58:526–529.
97. Hoopes CW, Kukreja J, Golden J, Davenport DL, Diaz-Guzman E, Zwischenberger JB: Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to pulmonary transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013, 145:862–867.
98. Hammainen P, Schersten H, Lemstrom K, Riise GC, Kukkonen S, Sward K, Sipponen J, Silverborn M, Dellgren G: Usefulness of extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation: a descriptive study. *J Heart Lung Transplant* 2011, 30:103–107.
99. Nosotti M, Rosso L, Tosi D, Palleschi A, Mendogni P, Nataloni IF, Crotti S, Tarsia P: Extracorporeal membrane oxygenation with spontaneous breathing as a bridge to lung transplantation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013, 16:55–59.
100. G, Meloni F, Pappalètera M, Nosotti M, Santambrogio L, Viganò M, Braschi A, Gattinoni L: Organ allocation waiting time during extracorporeal bridge to lung transplant affects outcomes. *Chest* 2013, 144:1018–1025.
101. Fuehner T, Kuehn C, Hadem J, Wiesner O, Gottlieb J, Tudorache I, Olsson KM, Greer M, Sommer W, Welte T, Haverich A, Hoeper MM, Warnecke G: Extracorporeal membrane oxygenation in awake patients as bridge to lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2012, 185:763–768.
102. Chastre J, Fagon JY: Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002, 165:867–903.

ŽIVOTOPIS

Rođen sam 12. listopada 1993. godine u Splitu. Pohađao sam Osnovnu školu Zaprude te Prvu gimnaziju u Novom Zagrebu. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisao sam 2012. godine. Tijekom studija bio sam demonstrator na Katedri za histologiju i embriologiju četiri godine. Dobitnik sam Dekanove nagrade za promicanje ugleda Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu te sam dobitnik i Rektorove nagrade. U sklopu studija bio sam iznimno aktivan na području studentskog predstavništva, tako sam dva mandata bio članom Studentskog zbora Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, osim navedenog bio sam član Predsjedništva Studentskog zbora Sveučilišta u Zagrebu dvije godine, a jednu godinu sam obnašao dužnost predsjednika Studentskog zbora Sveučilišta u Zagrebu, kao i zamjenika predsjednika Hrvatskog studentskog zbora. Tijekom članstava u navedenim organizacijama organizirao sam mnoge studentske događaje sa više tisuća sudionika. Izdvojio bih to što sam bio predsjednik Organizacijskog odbora Croatian Student Summita – CROSS 14. Tijekom studija 5 godina sam bio član Fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta, dvije godine član Senata Sveučilišta u Zagrebu kao i član mnogih odbora i povjerenstava kako na Medicinskom fakultetu tako i na Sveučilištu. Usavršio sam se u pogledu ocjenjivanja kvalitete u visokom obrazovanju, tako sam prošao edukaciju EQUIP pod nazivom ESG 2015 u Portugalu 2016. godine.

Tijekom studija radio sam u Hrvatskoj agenciji za lijekove i medicinske proizvode na odjelu za farmakovigilaciju i prijavljivanje nuspojava. Kao aktivni sudionik sudjelovao sam na Zagreb International Medical Student Summit-u, Croatian Student Summitu, simpoziju Štamparovim danima i mnogim drugim. Jedan sam od osnivača Studentske sekcije za javno zdravstvo „Andrija Štampar“ te jedan od inicijalnih pokretača portala namijenjenog zdravlju studenata „Pitaj Andriju!“.

I na kraju, istaknuo bih studentske razmjene u vlastitoj organizaciji u Nepal, Nepal Medical College te u Njemačkoj, u Remagenu, Krankenhaus Maria Stern.