

Incidencija infekcije izlazišnog mjesta perkutanog kabla (drivelinea) u bolesnika s ugrađenom trajnom mehaničkom potporom srcu

Glavina, Mihaela

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University North / Sveučilište Sjever**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:122:186667>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-23**



Repository / Repozitorij:

[University North Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE SJEVER
SVEUČILIŠNI CENTAR VARAŽDIN



DIPLOMSKI RAD br.

**INCIDENCIJA INFEKCIJE IZLAZIŠNOG
MJESTA PERKUTANOG KABLA
(DRIVELINEA) U BOLESNIKA S
UGRAĐENOM TRAJNOM MEHANIČKOM
POTPOROM SRCU**

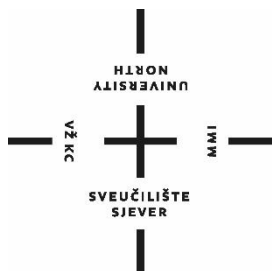
Mihaela Glavina

Varaždin, lipanj 2024.godine

SVEUČILIŠTE SJEVER

SVEUČILIŠNI CENTAR VARAŽDIN

**Sveučilišni diplomski studij „Sestrinstvo –
menadžment u sestrinstvu“**



DIPLOMSKI RAD br.

**INCIDENCIJA INFEKCIJE IZLAZIŠNOG
MJESTA PERKUTANOG KABLA
(DRIVELINEA) U BOLESNIKA S
UGRAĐENOM TRAJNOM MEHANIČKOM
POTPOROM SRCU**

Student:

Mihaela Glavina,

Mentor:

izv. prof. dr. sc. Tomislav Meštrović

Varaždin, lipanj 2024.godine

Prijava diplomskog rada

Definiranje teme diplomskog rada i povjerenstva

ODJEL	Odjel za sestrinstvo		
STUDIJSKI	diplomski sveučilišni studij Sestrinstvo – menadžment u sestrinstvu		
PRISTUPNIK	Mihaela Glavina	MATIČNI BROJ	1003065997
DATUM	17.10.2023.	KOLEGIJ	Infekcije povezane sa zdravstvenom skrbi
NASLOV RADA	Incidencija infekcije izlazišnog mjesta perkutanog kabla (drivelinea) u bolesnika s ugrađenom trajnom mehaničkom potporom srcu		
NASLOV RADA NA ENGL. JEZIKU	Incidence of percutaneous cable (driveline) infection in patients with permanent mechanical support to the heart		
MENTOR	Izv. prof. dr. sc. Tomislav Meštrović	ZVANJE	Izvanredni profesor; viši znanstveni suradnik
ČLANOVI POVJERENSTVA	1. Doc. dr. sc. Diana Rudan, predsjednica Povjerenstva 2. Izv. prof. dr. sc. Tomislav Meštrović, mentor 3. Izv. prof. dr. sc. Marijana Neuberg, članica 4. Izv. prof. dr. sc. Rosana Ribić, zamjenska članica 5.		

Zadatak diplomskog rada

BROJ	315/SSD/2024
OPIS	Mehanička potpora lijeve strane srca srca (LVAD - "left ventricular assist device") postala je vrijedna mogućnost liječenja, kao most do određene terapije ili transplantacije za bolesnike u završnom stadiju zatajenja srca. Ovaj uređaj znatno povećava funkcionalni kapacitet, kvalitetu života i trajanje života u ovoj populaciji bolesnika. Unatoč povoljnim rezultatima, lokalne infekcije povezane s uređajem nakon implantacije predstavljaju izazov i povećavaju rizik od morbiditeta i mortaliteta kod ovih bolesnika. Infekcije povezane s mehaničkom potporom srca prijavljuju se u stopama od 30 do 50 slučajeva, a najčešće su upala pluća, sepsa i infekcije izlazišnog mjesta pogonskog sustava. Prevalencija komplikacija ventrikularnog pomoćnog uređaja, uključujući infekciju, raste kako se uporaba uređaja proširila s kratkotrajne upotrebe kao mosta do transplantacije, također uključuje dugotrajnu određenu terapiju kod bolesnika koji nisu podobni za transplantaciju. Cilj ovog rada je utvrditi incidenciju infekcije izlazišnog mjesta perkutanog kabla (drivelinea) u bolesnika s ugrađenom mehaničkom cirkulacijskom potporom lijeve strane srca. Važno je analizirati koji su najčešći uzročnici pojave infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi kako bi se mogla prevenirati njihova pojava. U sklopu ovog diplomskog rada naglasak će se staviti i na ulogu magistre sestrinstva u ovoj problematici.

ZADATAK URUČEN

POTPIS MENTORA

Tomislav Meštrović

Sažetak

Infekcije izlaznog mjesta perutanog kabela (drivelinea) u bolesnika s ugrađenom trajnom mehaničkom potporom srcu predstavljaju ozbiljan medicinski problem koji zahtijeva pažljivo upravljanje kako bi se smanjila incidencija komplikacija i poboljšao ishod bolesnika. Mehanička potpora srcu, kao što je ventrikularni pomoćni uređaj, postala je sve češća terapija za bolesnike s terminalnim zatajivanjem srca koji nisu kandidati za transplantaciju srca. Driveline je vitalni dio ovog sustava, koji povezuje unutarnji dio srčane potpore s vanjskim komponentama. Međutim, njegova eksteriorna lokacija čini ga podložnim infekcijama. Infekcije izlaznog mjesta drivelinea mogu biti uzrokovane različitim mikroorganizmima, uključujući bakterije, gljivice i rijetko viruse. Čimbenici rizika uključuju prethodne infekcije, lošu higijenu, nedovoljnu profilaksu antibiotika te druge komorbiditete poput dijabetesa ili pretilosti. Dijagnoza se obično postavlja na temelju kliničkih simptoma poput crvenila, otoka ili iscjedaka oko drivelinea, a potvrđuje se kulturom uzoraka. Prevencija infekcija izlaznog mjesta perutanog kabela ključna je za poboljšanje ishoda bolesnika. To uključuje strogu asepsu tijekom postavljanja i održavanja drivelinea, redovito praćenje rane te edukaciju bolesnika i zdravstvenih djelatnika o pravilnoj njezi. Profilaktička primjena antibiotika može se razmotriti kod bolesnika s povećanim rizikom. Kada se infekcija pojavi, važno je brzo djelovati. Terapija obično uključuje sistemske antibiotike usmjerene prema identificiranom uzročniku, uz mogućnost lokalne terapije kao što su ispiranje rane ili primjena topičkih antibiotika. Komplikacije infekcija izlaznog mjesta drivelinea mogu biti ozbiljne, uključujući sepse, endokarditis, formiranje apscesa te trajno oštećenje srca ili drugih organa. Stoga je rano prepoznavanje i agresivno liječenje ključno za sprječavanje ozbiljnih posljedica. Dugoročno zbrinjavanje bolesnika s trajnom mehaničkom potporom srcu uključuje redovite preglede, praćenje funkcije drivelinea, provjeru mogućih komplikacija te podršku u promjeni načina života. Edukacija bolesnika o znakovima i simptomima infekcije te pravilnoj njezi drivelinea ključna je za sprječavanje recidiva.

Ključne riječi: izlazno mjesto, driveline, trajna mehanička potpora srcu, infekcija

Summary

Infections at the exit site of the percutaneous cable (driveline) in patients with implanted permanent mechanical circulatory support represent a serious medical issue that requires careful management to reduce the incidence of complications and improve patient outcomes. Mechanical circulatory support, such as a ventricular assist device, has become an increasingly common therapy for patients with end-stage heart failure who are not candidates for heart transplantation. The driveline is a vital part of this system, connecting the internal part of the cardiac support to external components. However, its exterior location makes it susceptible to infections. Infections at the driveline exit site can be caused by various microorganisms, including bacteria, fungi, and rarely viruses. Risk factors include previous infections, poor hygiene, inadequate antibiotic prophylaxis, and other comorbidities such as diabetes or obesity. Diagnosis is usually based on clinical symptoms such as redness, swelling, or discharge around the driveline, and confirmed by sample cultures. Prevention of infections at the exit site of the percutaneous cable is crucial for improving patient outcomes. This includes strict asepsis during placement and maintenance of the driveline, regular monitoring of the wound, and education of patients and healthcare workers on proper care. Prophylactic antibiotic use may be considered in patients at increased risk. When an infection occurs, prompt action is important. Therapy typically involves systemic antibiotics targeted at the identified pathogen, with the possibility of local treatments such as wound irrigation or topical antibiotic application. Complications of driveline exit site infections can be serious, including sepsis, endocarditis, abscess formation, and permanent damage to the heart or other organs. Therefore, early recognition and aggressive treatment are crucial to prevent serious consequences. Long-term management of patients with permanent mechanical circulatory support includes regular check-ups, monitoring of driveline function, checking for possible complications, and support in lifestyle changes. Patient education about the signs and symptoms of infection and proper driveline care is essential for preventing recurrences.

Keywords: exit site, driveline, permanent mechanical circulatory support, infection

Popis korištenih kratica

AI	aortalna insuficijencija
AV	atrioventrikularni
BSI	infekcije krvotoka, engl. Bacterial bloodstream infections
CF	sustav kontinuiranog protoka
CIED	infekcija kardiovaskularnog implantabilnog elektroničkog uređaja
CT	kompjuterizirana tomografija
DESTINE	prema engl. Driveline expert staging and care
DK	desna klijetka
ECM	ekstrakorporalna membranska oksigenacija
EDPVR	krajnji dijastolički tlak i volumen
EDV	krajnji dijastolički tlak
EPS	izvanstanične polimerne tvari
ESPVR	trenutni krajnji sistolički tlak i volumen
ESV	krajnji sistolički tlak
EUROMASC	prema engl. European registry for patients with mechanical circulatory support
IE	infektivni endokarditis
INTERMACS	Sjevernoamerički međuagencijski registar za mehanički potpomognutu cirkulacijsku potporu, engl. Interagency registry for mechanically assisted circulatory support
	International society for heart and lung transplantatio
ISHLT	Međunarodno društvo za transplantaciju srca i pluća, engl.
LK	lijeva klijetka

LVAD	lijevi ventrikularni pomoćni uređaj
LVEDP	krajnji dijastolički tlak i volumen lijeve klijetke
MRSA	meticilin-rezistentni Staphylococcus aureus
MVS	minutni volumen srca
OMM	optimalno medicinsko liječenje
PAPi	indeksa pulsacije plućne arterije
PCWP	plućni kapilarni klinasti tlak
PFGE poljem	pogonska linija pomoću gel elektroforeze s pulsirajućim
PV	petlja volumen-tlak
PVC	polivinil klorid
RAP	porast tlaka u desnom atriju
SPECT	jednofotonska emisijska kompjutorizirana tomografija
TRAViATA	prema engl. Insights from the trans-atlantic registry on vad and transplant
UV	udarni volumen
VA – ECMO	veno-arterijska ekstrakorporalna membranska oksigenacija
VAD	Ventrikularni pomoćni uređaj
ZS	zatajenje srca

Sadržaj

1. Uvod.....	1
2. Anatomija srca	3
2.1. Provodni sustav.....	4
3. Trajna mehanička potpora srcu.....	6
3.1. Odnosi tlaka i volumena	6
3.2. Mehanički uređaji za potporu cirkulacije	8
3.3. Transvalvularne mikroaksijalne pumpe protoka LVADs	11
3.4. Hemodinamika pod mehaničkom potporom LVAD	12
3.5. Hemodinamske komplikacije	13
3.6. Stanične i molekularne promjene	14
4. Infekcije specifične za ventrikularni pomoćni uređaj.....	16
4.1. Klasifikacija infekcija povezanih s VAD-om	19
4.2. Prevalencija VAD-specifičnih infekcija.....	20
4.3. Čimbenici rizika od VAD-specifičnih infekcija.....	21
4.4. Medicinski značaj VAD-specifičnih infekcija	21
4.4.1. Infektivni status prije transplantacije često predviđa infekcije nakon transplantacije	22
4.4.2. Bakterijski, gljivični ili polimikrobni izvori	23
4.4.3. Mikrobna patogenezna: važna uloga stvaranja biofilma u infekcijama specifičnim za VAD	24
4.4.4. Mikrobni put za VAD-specifične i VAD-povezane infekcije.....	27
4.5. Dijagnoza VAD-specifičnih infekcija	28
4.5.1. Mikrobiološki dokazi	29
4.5.2. Radiografska ispitivanja.....	29
4.6. Prevencija VAD-specifičnih infekcija.....	30
4.6.1. Njega pogonskog sklopa i edukacija bolesnika	31
4.6.2. Antimikrobna profilaksa	33
4.6.3. Strategije kirurške prevencije.....	34
4.7. Liječenje VAD-specifičnih infekcija.....	35
4.7.1. Liječenje nekompliciranih površinskih infekcija pogona	36
4.7.2. Liječenje dubokih VAD-specifičnih infekcija.....	36
5. Intervencije medicinske sestre kod bolesnika s ugrađenom trajnom mehaničkom potporom srcu	38

5.1.	Postupci medicinske sestre u prevenciji pojave infekcije kod bolesnika s ugrađenom trajnom mehaničkom potporom srcu.....	39
5.2.	Uloga medicinske sestre u kvaliteti života bolesnika s ugrađenom trajnom mehaničkom potporom srcu.....	40
6.	Metode sustavnog pregleda novije literature	42
7.	Sustavni pregled literature.....	43
8.	Zaključak.....	51
9.	Literatura	52

1. Uvod

Zatajenje srca rastući je javnozdravstveni problem koji pogađa najmanje 26 milijuna ljudi diljem svijeta [1]. Ventrikularni pomoćni uređaj (VAD), implantabilna rotacijska krvna pumpa s električnim pogonom, koristi se kao napredni tretman zatajenja srca, bilo kao "most do transplantacije" za bolesnike koji čekaju donorsko srce, ili kao "odredišna terapija" za one koji nisu podobni za transplantaciju srca [2]. Pogonski sklop je perkutana cijev koja povezuje internu VAD pumpu i izvantjelesnu kontrolnu jedinicu i baterije. Tipični pogon sastoji se od segmenata glatke cijevi izrađene od poliuretana ili silikona i proksimalnog segmenta cijevi na koji je zalijepljen velur izrađen od slojeva Dacron poliesterskih vlakana. Perkutana priroda pogonskog voda i prisutnost sučelja između pogonskog voda i kože čini bolesnike vrlo osjetljivima na mikrobnu kontaminaciju i infekciju. Infekcije pogonskog sustava poznate su kao Ahilova peta VAD terapije budući da potencijalno ugrožava dobrobiti VAD podrške [3]. Te infekcije često započinju na izlaznom mjestu pogonskog voda uzrokujući lokalnu infekciju, ali se zatim mogu proširiti duž tkivnog tunela pogonskog voda do džepa pumpe ili se proširiti u krvotok i hematogeno na udaljena mjesta [4].

Stvaranje biofilma glavna je mikrobna strategija koja podupire patogenezu i postojanost neposlušnih infekcija pogonskog sustava [5]. Biofilm je sloj mikrobnih zajednica koje se povezuju s površinom i međusobno te se obično formiraju na vlažnim površinama u prirodi, kao i na medicinskim uređajima poput katetera, implantata ili zubnih proteza. Ovi filmovi često uključuju bakterije, alge, gljivice i druge mikroorganizme te su okruženi slojem ekstracelularne matrice koju proizvode same mikroorganizmi. Ova matrica pruža zaštitu i podršku mikroorganizmima unutar biofilma, čineći ih otpornijima na vanjske faktore poput antibiotika, imunološkog odgovora i drugih čimbenika stresa. Ovaj specifični model rasta mikrobnih patogena ne samo da inicira infekciju na mjestu izlaza iz kože, već infektivnom procesu daje svojstvo otpornosti na antibiotike i olakšava širenje infekcije na dublja tkiva [4]. Unatoč uvođenju novijih generacija VAD-ova i raznih medicinskih i kirurških strategija prevencije infekcija, infekcije pogonskog sustava i dalje se javljaju u znatnoj prevalenciji od 10-20% godišnje [6]. Dobro je poznato da prisutnost infekcije

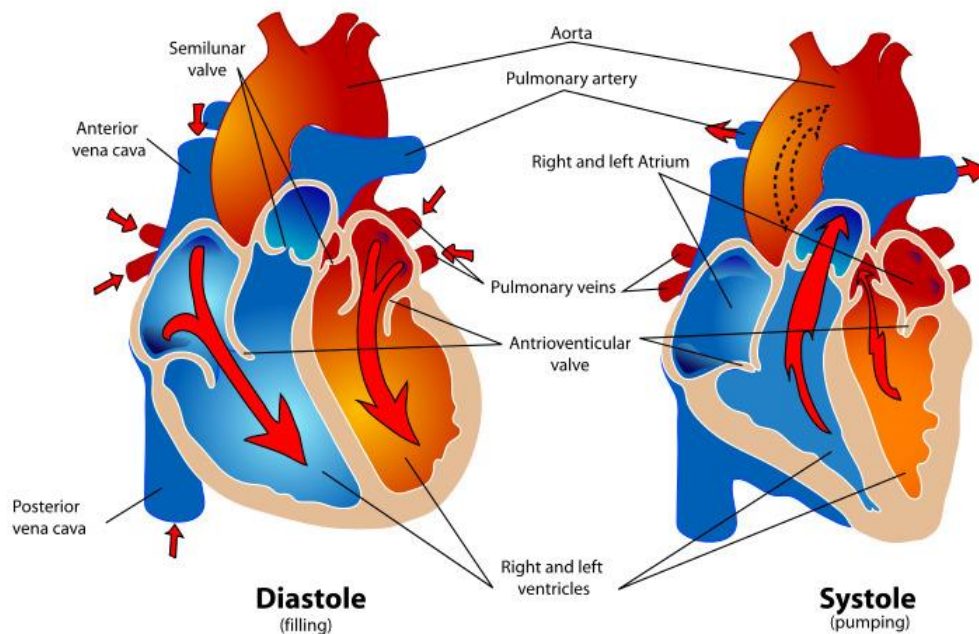
pogonskog sustava ne mora nužno diskvalificirati takvog bolesnika za transplantaciju srca i ne utječe negativno na preživljenje nakon transplantacije [5], pod uvjetom da se transplantacija ne izvodi u okruženju sindrom sepse. Međutim, infekcije pogonskog sustava utječu na bolesnike s VAD-om na mnoge druge načine, uključujući narušavanje kvalitete života, doprinoseći drugim komplikacijama povezanim s implantatima kao što su teška sepsa i hemoragični ili ishemijski moždani udar, te doprinose posttransplantacijskim komplikacijama kao što su infekcija rane i perioperativno krvarenje [6]. Veliko ekonomsko opterećenje povezano s produljenom hospitalizacijom ili čestim ponovnim prijemom u bolnicu sada je jedna od glavnih prepreka za široku upotrebu VAD-ova za odredišnu terapiju.

Cilj rada je opisati ventrikularni pomoćni uređaj, zatajenje srca, prikazati koje su najčešće infekcije izlazišnog mjesta perkutanog kabla (drivelinea) u bolesnika s ugrađenom trajnom mehaničkom potporom srcu te koji su postupci medicinske sestre pri zbrinjavanju izlaznog mjesta perkutanog kabla uz mjere prevencije pojave infekcije.

2. Anatomija srca

Srce se sastoji od četiri komore organizirane u dvije pumpe (desnu i lijevu) koje osiguravaju protok krvi u sistemske i plućne cirkulacije. Desni atrij prima deoksigeniranu krv iz cijelog tijela osim iz pluća (sustavna cirkulacija) preko gornje i donje šuplje vene. Također, deoksigenirana krv iz samog srčanog mišića otječe u desni atrij preko koronarnog sinusa. Desni atrij stoga djeluje kao spremnik za skupljanje deoksigenirane krvi. Odatle krv teče kroz trikuspidalni zalistak kako bi ispunila desnu klijetku, koja je glavna pumpna komora desnog srca [7].

Desna klijetka pumpa krv kroz izlazni trakt desne klijetke, preko plućne valvule i u plućnu arteriju koja je distribuirana u pluća radi oksigenacije. U plućima se krv oksigenira dok prolazi kroz kapilare, gdje je dovoljno blizu kisika u plućnim alveolama. Ovu oksigeniranu krv skupljaju četiri plućne vene, po dvije iz svakog pluća. Sve četiri vene otvaraju se u lijevi atrij koji djeluje kao sabirna komora za krv obogaćenu kisikom. Kao i kod desnog atrija, lijevi atrij propušta krv u svoju klijetku pasivnim protokom i aktivnim pumpanjem. Krv obogaćena kisikom tako ispunjava lijevu klijetku, prolazeći kroz mitralni zalistak. Lijeva klijetka je glavna pumpna komora lijevog srca, zatim pumpa, šalje svježe oksigeniranu krv u sistemske cirkulacije kroz aortalni zalistak (Slika 2.1.) (8). Ciklus se zatim ponavlja iznova u sljedećem otkucaju srca. Sva četiri gore spomenuta srčana zaliska imaju jedinstvenu svrhu: omogućuju protok krvi naprijed, ali sprječavaju protok krvi unatrag.



Slika 2.1. Dijagram prikazuje zdravo srce tijekom pumpanja i punjenja

Izvor: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470256/>

2.1. Provodni sustav

Sustav električnog vođenja regulira pumpanje srca i vrijeme kontrakcija različitih komora. Srčani mišić kontrahira se kao odgovor na primljeni električni podražaj. Glavni pacemaker srca, sinusni čvor, smješten je na spoju gornje šuplje vene i desnog atrija. On ritmički generira električne impulse oko 70 puta u minuti [7]. Ovaj električni signal se prenosi u lijevi atrij putem Bachmannova snopa. Provođenje se nastavlja kroz mišić desne pretklijetke do atrioventrikularnog čvora (AV čvora), koji se nalazi u Kochovom trokutu. AV čvor prima električni signal i provodi ga do Hisovog snopa s određenim kašnjenjem. Ovo kašnjenje omogućuje atrijima da se isprazne u ventrikule prije nego što se ventrikuli kontrahiraju kao odgovor na električni signal.

Hisov snop se dijeli na desni i lijevi snop, koji se sukcesivno granaju u tisuće malih grana poznatih kao Purkinjeova vlakna. His-Purkinjeovo stablo služi za brzo provođenje električnog signala do svih dijelova obiju klijetki kako bi se postigla gotovo istodobna kontrakcija svih dijelova obiju klijetki, osiguravajući ujednačen i koordiniran srčani ritam [8].

Srce se opskrbljuje krvlju putem dviju koronarnih arterija: lijeve glavne koronarne arterije i desne koronarne arterije. Lijeva glavna koronarna arterija nosi većinu protoka do srčanog mišića i dijeli se na lijevu prednju silaznu arteriju i cirkumfleksnu koronarnu arteriju [9]. Desna koronarna arterija opskrbljuje desnu klijetku, desni atrij i donju stijenku lijeve klijetke.

Koronarne arterije i vene prolaze preko površine srca. Većina koronarnih vena spaja se u koronarni sinus, koji se otvara u desni atrij. Ostale manje vene, poznate kao Tebezijeve vene, otvaraju se izravno u sve četiri komore srca. Limfne žile formiraju mrežu ispod epikarda i endokarda ventrikula i otvaraju se u limfni kanal u atrioventrikularnom žlijebu [8]. Detaljna limfna anatomija ljudskog srca još nije u potpunosti razrađena.

3. Trajna mehanička potpora srcu

Kronični patološki hemodinamski stres nakon indeksnog događaja (npr. preopterećenje tlakom ili volumenom) mijenja molekularne, stanične i intersticijske čimbenike miokarda, manifestirajući se klinički kao promjene u veličini, obliku i funkciji srca. Svaki faktor stresa može utjecati na rad i mehaniku srca različito tijekom vremena i često različitim temeljnim mehanizmima. Međutim, kada se ne korigira, produljeno hemodinamsko preopterećenje sveprisutno dovodi do zatajenja srca (ZS), karakteriziranog povećanjem veličine srca i pogoršanjem kontraktilne funkcije [10]. Razvoj mehaničkih potpornih uređaja pružio je novi način za zaustavljanje začaranog kruga hemodinamičkog preopterećenja prije progresije u srčani udar, ali i za potporu otkazivanja srca, omogućujući poništavanje strukturalne i funkcionalne patologije izazvane preopterećenjem, u procesu koji se naziva obrnuto preuređenje.

Uređaji za mehaničku potporu srcu mogu pružiti univentrikularnu ili biventrikularnu potporu, mogu se implantirati perkutano ili kirurški, daju različite količine potpore minutnog volumena srca (MVS) i različita trajanja. Važna je razlika da iako svi mehanički potporni uređaji pružaju određeni stupanj cirkulacijske potpore, svi uređaji za cirkulacijsku potporu mehanički ne rasterećuju miokard, a neki ga čak mogu i preopteretiti [11]. Na primjer, veno-arterijska ekstrakorporalna membranska oksigenacija (VA-ECMO) postaje etablirani modalitet za pružanje potpore cirkulaciji u uvjetima kardiogenog šoka, no ipak retrogradno perfuzira aortu ozbiljno povećavajući dodatno opterećenje lijeve klijetke (LK) i preopterećujući miokard.

3.1. Odnosi tlaka i volumena

Srčano mehaničko opterećenje karakteriziraju naknadno i predopterećenje, a oba mogu promijeniti udarni volumen (UV) preko Frank-Starlingovog odnosa. Predopterećenje se odnosi na mehaničko opterećenje kojem je srce izloženo prije početka sistole, ocjenjuje se krajnjim dijastoličkim tlakom ili točkom volumena u PV petlji (petlja tlak-volumen). Naknadno opterećenje odnosi se na mehaničko opterećenje protiv kojeg se ventrikul kontrahira i općenito se može procijeniti arterijskom elastičnošću (E_a) prikazanom kao linija koja povezuje točke krajnjeg dijastoličkog (EDV) i krajnjeg sistoličkog (ESV) volumena [12]. Frank-Starlingov

mehanizam povezuje predopterećenje sa UV-om, pri čemu povećano predopterećenje rezultira povećanim UV-om.

Tlak-volumen petlja je razgraničena sa 4 faze srčanog ciklusa [13]:

- I. izovolumetrijska kontrakcija
- II. izbacivanje
- III. izovolumetrijsko opuštanje i
- IV. punjenje.

Širina označava UV, a područje unutar PV petlje predstavlja rad moždanog udara, koji je u korelaciji s potrošnjom kisika miokarda (MVO₂). Srčana funkcija ovisi o predopterećenju i naknadnom opterećenju, pa je unutar stanja *in vivo* gdje oni stalno variraju te je teško procijeniti osim ako nisu dobro kontrolirani za razvijenu matematičku funkciju, nazvanu vremenski promjenjiva elastičnost, $E(t)$, koji je omogućio određivanje srčane funkcije bez obzira na mehaničko opterećenje. $E(t)$ je mjera kontraktalnog stanja neovisna o opterećenju i definirana je pomoću jednadžbe kao što je prikazano u nastavku [14]:

$$E(t) = \frac{P(t)}{V(t) - V_D}$$

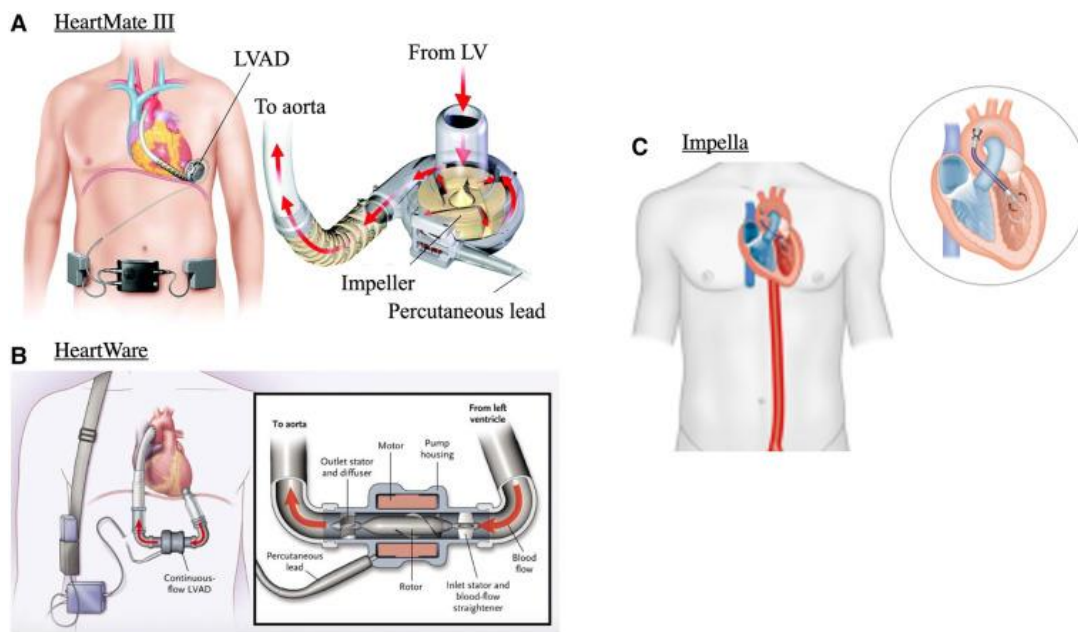
Gdje je $E(t)$ trenutna elastičnost, $P(t)$ i $V(t)$ trenutni tlak i volumen, a V_D je mrtvi volumen tj. volumen ispod kojeg se u srcu ne stvara pritisak. Maksimalna elastičnost, ili krajnja sistolička elastičnost (E_{es}), može se aproksimirati odnosom trenutnog krajnjeg sistoličkog tlaka i volumena (ESPVR), što je mjera intrinzičke kontraktilnosti neovisna o opterećenju. Povećana kontraktilnost, poznata kao pozitivna inotropija, pomiče ESPVR lijevo i gore, uz strmiji nagib (E_{es}), dok smanjena kontraktilnost, poznata kao smanjena inotropija, ima suprotan učinak. Plitak ESPVR viđa se u bolesnika s dobro kompenziranom srčanom insuficijencijom sa smanjenom ejekcijskom frakcijom (HFrEF) zbog kontraktilne disfunkcije [13]. Važno je da što je plići ESPVR, to je srce osjetljivije na naknadno opterećenje, tako da intervencije za smanjenje naknadnog opterećenja mogu imati značajan utjecaj na srčanu hemodinamiku i simptome. Dijastolička svojstva ventrikula definirana su nelinearnim odnosom krajnjeg dijastoličkog tlaka i volumena (EDPVR), koji predstavlja pasivnu

krutost miokarda (ili ventrikularnu popustljivost). Patološka ventrikularna dilatacija rezultira desnim pomakom EDPVR prema većim volumenima, a pokazalo se da ga obrnuto preoblikovanje nakon mehaničkog rasterećenja pomiče natrag prema gotovo normalnim razinama [14]. I ESPVR i EDPVR mogu se koristiti za procjenu svojstava miokardijalnog tkiva u progresiji od zdravog do miokarda s oštećenjem i obrnuto, bez obzira na uvjete opterećenja.

3.2. Mehanički uređaji za potporu cirkulacije

Mehanički potporni uređaji često se klinički koriste u liječenju bolesnika sa završnom fazom srčanog srca i akutnim hemodinamskim poremećajem. Postoji mnogo različitih vrsta uređaja i indikacija za upotrebu. Način rada je uglavnom isti, naime rasterećuju srce izvlačenjem krvi iz LK i izbacivanjem u aortu, ali se razlikuju u pogledu metode implantacije, indikacija za upotrebu i trajanja liječenja [15].

d-LVAD se odnose na potpuno implantabilne uređaje koji pružaju potporu cirkulaciji povećanjem sistemskog krvnog tlaka i CO, dok mehanički rasterećuju LK (Slika 3.2.1.). Osnovno načelo LVAD-a sastoji se od ulazne kanile u vrhu LK i izlaznog grafta u aorti [16]. Ovaj dizajn je ostao nepromijenjen unatoč višestrukim novijim iteracijama u radu uređaja i metodi implantacije.



Slika 3.2.1. Mehanički uređaji za potporu cirkulacije. (A) centrifugalni izdržljivi LVAD s kontinuiranim protokom (HeartMate 3), (B) izdržljivi LVAD s kontinuiranim aksijalnim protokom (HeartWare) i (C) transvalvularni uređaj za mikroaksijalni protok (Impella)

Izvor: Pamiás-Lopez B, Ibrahim ME, Pitoulis FG. Cardiac mechanics and reverse remodelling under mechanical support from left ventricular assist devices. Front Cardiovasc Med. 2023;10:121-285.

Uređaji s pulsirajućim protokom prve generacije zamijenjeni su manjim, tišim i izdržljivijim LVAD-ovima s kontinuiranim protokom. Oni mogu biti centrifugalni (HeartMate 3) ili crpke s aksijalnim protokom (HeartMate 2 i HeartWare). LVAD-ovi s kontinuiranim protokom općenito su pokazali poboljšanu funkciju krajnjih organa i kvalitetu života u usporedbi s uređajima s pulsirajućim protokom. Ovo je zanimljivo s obzirom na nefiziološku prirodu kontinuiranog protoka i vjerojatno je povezano sa smanjenim rizikom od tromboze i embolijskih epizoda zbog nepostojanja mehaničkih ležajeva u LVAD-ovima kontinuiranog protoka [17]. Što se tiče uređaja s kontinuiranim protokom, centrifugalne pumpe postižu superiorne rezultate u odnosu na pumpe s aksijalnim protokom, što je dokazano petogodišnjim rezultatima randomiziranog kliničkog ispitivanja MOMENTUM 3. Ova studija usporedila je HeartMate 3 s HeartWareom i pokazala veće kompozitne ishode preživljenja do

transplantacije, oporavka i podrške LVAD-u bez ponovne operacije ili moždanog udara. d-LVAD se trenutno koriste u tri glavne kategorije: most do transplantacije, most do oporavka ili kao odredišna terapija.

Most do oporavka odnosi se na dovoljan oporavak miokarda tako da je moguće uklanjanje uređaja; ovo je bilo osobito korisno s obzirom na ograničeni broj donorskih srca. Dokaze da mehaničko rasterećenje može dovesti do dovoljnog oporavka, kao što je omogućavanje eksplantacije LVAD-a, pokazao je rano. U bolesnika s idiopatskom dilatacijskom kardiomiopatijom, povezanom s visokim razinama anti- β 1-adrenoreceptorskih autoantitijela (α - β 1-AABs), mehanička potpora s LVAD-om dovela je do značajnog poboljšanja srčane strukture, funkcije, kao i smanjenog titra α - β 1-AABs razine tako da se uređaj može eksplantirati [18]. Ove rane studije bile su pionir u protokolu za procjenu oporavka srca, kao i razvijene metode za stratifikaciju pacijenata koji će vjerojatno imati koristi od odvikavanja od mehaničke potpore. Na primjer, bolesnici s unutarnjim dijastoličkim promjerom LK i fibrozom miokarda prema visokom kraju distribucije imali su manju vjerojatnost da će pokazati funkcionalno poboljšanje. Isto tako, da bi se utvrdila prikladnost pacijenata za odvikavanje od mehaničke potpore, korištena su ponovljena ispitivanja "bez pumpe". Tijekom ovih, kod većine bolesnika, ejekcijaska frakcija LK veća od 45% i unutarnji dijastolički promjer LK manji od 55 mm smatrani su graničnim vrijednostima koje označavaju dovoljan srčani oporavak za odvikavanje [19].

Studije registra su pokazale da se 1%-2% bolesnika podvrgava oporavku LK do stupnja koji omogućuje eksplantaciju [20]. Međutim, ova niska stopa oporavka dovedena je u pitanje jer bolesnici koji su stavljeni na mehaničku potporu obično ne reagiraju na medicinsku terapiju; njihov režim uzimanja lijekova nakon implantacije d-LVAD često je loše optimiziran, što dovodi do nižih stopa oporavka. Zapravo, agresivna medicinska optimizacija kao što je prikazano u ispitivanju RESTAGE-HF u kombinaciji s jedinstvenim LVAD protokolom rezultirala je stopama oporavka od 40% [21]. Važno je da su nalazi ovog ispitivanja bili neovisni o središtu, što ukazuje na intrinzičnu prednost optimizirane medicinske terapije u kombinaciji s LVAD-om za oporavak. Stope oporavka su važne, budući da je preživljenje nakon oporavka usporedivo s onim kod transplantacije srca.

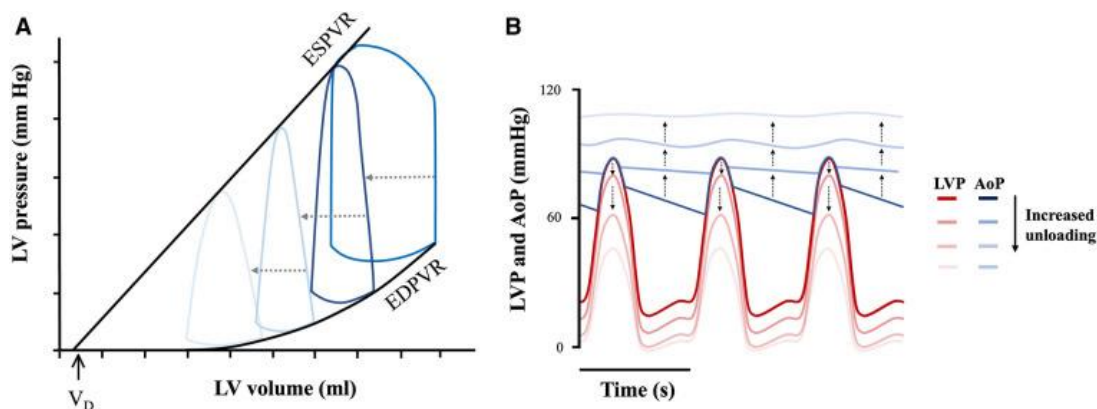
Osim malog broja donorskih srca, podobnost za transplantaciju srca ostaje istaknuta prepreka liječenju uznapredovanog ZS-a. LVAD kao odredišna terapija odnosi se na stalnu podršku uređaja kao posljednjeg rješenja za bolesnike koji nisu podobni za transplantaciju, kako bi se produžio život uz pružanje bolje kvalitete života. Od odobrenja FDA 2010. godine, bolje preživljenje bez događaja, simptomi i kvaliteta života dokazani su s odredišnom terapijom u odnosu na optimalno medicinsko liječenje za bolesnike koji odgovaraju specifičnim hemodinamskim profilima [22]. Odredišna terapija također omogućuje zdravstvenim centrima bez sredstava za transplantaciju da pruže liječenje ovoj skupini bolesnika. Važno je napomenuti da takav uspjeh programa zahtijeva dostatnu infrastrukturu za podršku multidisciplinarnog tima koja pomaže u dugoročnoj skrbi za ove bolesnike.

3.3. Transvalvularne mikroaksijalne pumpe protoka LVADs

Transvalvularne mikroaksijalne pumpe protoka su mehanički uređaji i uređaji za potporu cirkulacije koji kada se implantiraju nalaze se između LK-a i korijena aorte. Postoje različite vrste tma-LVAD-ova, od kojih su najpoznatiji Impella uređaji tvrtke Abiomed. Oni se ugrađuju perkutano ili kirurškim presijecanjem i poput d-LVAD kontinuirano guraju krv iz LK-a, pomoću rotirajućeg spiralnog vijka, u aortu. Učinci na hemodinamiku su isti, ali ovisno o uređaju, CO se može nadopuniti od 2,5 L/min do 6 L/min [23]. Kako se neki tma-LVAD-ovi mogu implantirati perkutano, postavljanje je brže od d-LVAD-ova, što ove uređaje čini upotrebljivim za mehaničku potporu u akutnom stanju. To omogućuje održavanje perfuzije CO i tkiva u stanjima hemodinamskog kompromisa, kao što je kardiogeni šok. Još uvijek je područje aktivnog istraživanja da li tma-LVAD-ovi osiguravaju smrtnost ovim bolesnicima u usporedbi s drugim perkutano implantiranim uređajima, kao što je intraaortalni balon. Iako je Impella snažnija i stoga pruža veći stupanj potpore cirkulaciji, podaci pokazuju da nosi veći rizik od komplikacija, vjerojatno povezanih s većom veličinom katetera ili potrebom za kirurškim smanjenjem [14]. Kao takve, samo populacije bolesnika kojima je potrebna snažna cirkulacijska podrška, koje se ne mogu liječiti samo farmakološkom potporom ili drugim uređajima za cirkulacijsku potporu (npr. intraaortalni balon) mogu biti opravdane za prognostičku korist.

3.4. Hemodinamika pod mehaničkom potporom LVAD

Tijekom mehaničke potpore LVAD-a, krv se neprekidno (i nefiziološki) pumpa iz LK u aortu bez obzira na fazu srčanog ciklusa. Kontinuirani antegradni protok dovodi do gubitka faze izovolumske kontrakcije srčanog ciklusa, što rezultira "trokutasto" oblikovanom PV petljom koja se pomiče prema dolje i ulijevo. Stupanj do kojeg će se petlja pomaknuti ulijevo, a time i LK biti rasterećena, ovisi o opsegu potpore koju pruža uređaj (tj. njegov protok), koji je podesiv. Povećanje brzine protoka povećava količinu krvi koja teče kroz uređaj u arterijsku cirkulaciju, posljedično dopunjujući CO u većoj mjeri. To uzrokuje disocijaciju između tlaka u LK-i i tlaka u aorti kao što je prikazano na Slici 3.4.1. Ova disocijacija ovisna o protoku naziva se odvajanje tlaka LK-aorte i kvantitativno je u korelaciji s mehaničkim rasterećenjem. Takve kvantifikacije su zauzvrat važne, jer stupanj mehaničke potpore linearno korelira s remodeliranjem miokarda [24]. Na primjer, odmah nakon implantacije uređaja vide se sniženja LK krajnjeg dijastoličkog tlaka (LVEDP) ovisna o protoku. Kada se primjenjuje tijekom duljeg trajanja, to rezultira progresivnim pomakom ulijevo u EDPVR-u, iako ne dostiže razine vidljive u normalnim zdravim srcima, kao i sa smanjenom komplijansom (vidljivo povećanim EDPVR nagibom. Stoga, iako nije u potpunosti normaliziran, niži EDPVR korelira s poboljšanom krutošću miokarda i većom osjetljivošću na mehaničko opterećenje. U usporedbi s nepodržanim srcima, LVAD-ovi stoga mogu, do određenog stupnja, poništiti negativne hemodinamske učinke dijastoličke disfunkcije [25].



Slika 3.4.1. Mehanička cirkulacija podržava rasterećenje i učinak na srčanu mehaniku. (A) Trokutasta PV petlja s progresivnim pomakom ulijevo i prema dolje pod mehaničkom potporom i (B) odvajanje tlaka LV-aorte. LV tlak (LVP predstavljen crvenom temom) i aortalni tlak (AoP predstavljen plavom temom) postupno se odvajaju s povećanim brzinama protoka uređaja

Izvor: Pamiás-Lopez B, Ibrahim ME, Pitoulis FG. Cardiac mechanics and reverse remodelling under mechanical support from left ventricular assist devices. Front Cardiovasc Med. 2023;10:121.

3.5. Hemodinamske komplikacije

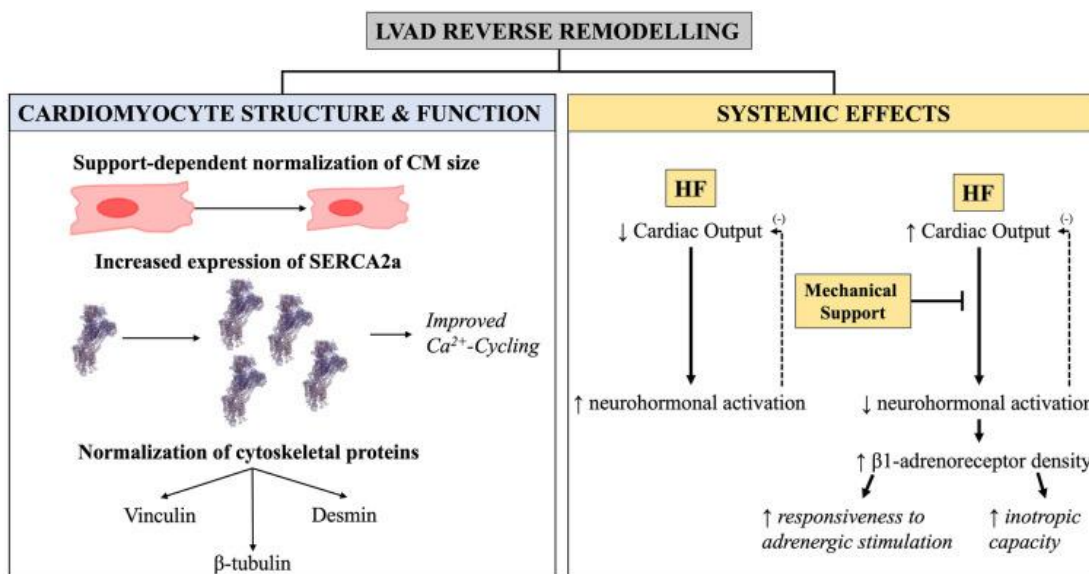
Unatoč poznatim poboljšanjima u CO i lijevom dijastoličkom tlaku nakon implantacije LVAD, zabilježen je značajan porast tlaka u desnom atriju (RAP) i značajno smanjenje indeksa pulsacije plućne arterije (PAPi) (sistolički tlak u plućnoj arteriji - dijastolički tlak u plućnoj arteriji/središnji venski tlak) prekovremeni rad s implantacijom LVAD. Povećani RAP i smanjeni PAPi ukazuju na progresivno pogoršanje funkcije desne klijetke (DK); dominantan uzrok ranjivosti u bolesnika s LVAD-om koji je povezan s lošim kliničkim ishodima. PAPi može neovisno predvidjeti bolesnike koji će nakon implantacije LVAD-a trebati potporu pomoćnog uređaja desne klijetke (RVAD) [25]. Kao što je gore spomenuto, LVAD-ovi pomiču LVEDP odnos ulijevo, uzrokujući smanjenje plućnog kapilarnog klinastog tlaka (PCWP), čime se smanjuje naknadno opterećenje DK. Međutim, pri višim brzinama pumpe, povećanje predopterećenja DK (uzrokovano povećanim CO) prevladava nad smanjenim naknadnim opterećenjem DK i vjerojatno doprinosi disfunkciji DK. Mehanički, dolazi do pomaka interventrikularnog septuma prema LK-i, što vjerojatno

uzrokuje smanjenu kontraktilnost DK-e zbog abnormalne geometrije. Uz oslabljeno stvaranje sile DK-e, već postojeća bolest ili prolazna trauma tkiva DK tijekom umetanja LVAD također mogu doprinijeti razvoju disfunkcije [26].

Aortna insuficijencija (AI) još je jedna česta komplikacija LVAD-a, koja pogađa do 20% bolesnika unutar 1 godine od implantacije, i može negativno utjecati na preživljenje [27]. Kako bi se održao visok neto protok krvi prema naprijed u prisutnosti AI, brzina pumpe LVAD često se povećava u kliničkoj praksi. Međutim, povećanje brzine LVAD također povećava regurgitantni protok krvi, što zauzvrat može doprinijeti nenormalnom preoblikovanju plućne vaskulature i povećanom naknadnom opterećenju DK-e. Ako unutarnja kontraktilnost DK (E_{es}) nije u mogućnosti uskladiti se s naknadnim opterećenjem plućne vaskulature (Ea), dolazi do disfunkcije DK-e. Kao što je gore spomenuto, povećano predopterećenje s povećanim brzinama crpke može tome dodatno pridonijeti. Alternativne strategije liječenja, kao što je kontrola krvnog tlaka sa ili bez povećane brzine pumpe i stratificirane prema bolesnikovim specifičnim hemodinamskim parametrima [26].

3.6. Stanične i molekularne promjene

Obrnuto preoblikovanje iz mehaničkog rasterećenja može se proučavati na staničnoj i molekularnoj razini (Slika 3.6.1.) Hipertrofija kardiomiocita javlja se kao kompenzacijski mehanizam trajnog preopterećenja volumenom ili tlakom i povezana je s dekompenzacijom srčane funkcije i progresijom u zatajenje srca. Smanjena hipertrofija kardiomiocita javlja se kao odgovor na mehaničko rasterećenje u nekim studijama o pulsirajućim uređajima koji izvješćuju o smanjenju do točke atrofije i degeneracije kardiomiocita, iako su drugi to osporili. Mehaničko rasterećenje također je povezano sa smanjenim oštećenjem miocita i normalizacijom ekspresije citoskeletnih proteina uključujući vinculin, desmin, β -tubulin kao i sarkomerne proteine. Na intracelularnoj razini, produljena mehanička potpora normalizira ekspresiju gena uključenih u rukovanje kalcijem, kao što je SERCA2a, što rezultira povećanim sadržajem Ca^{2+} u sarkoplazmatskom retikulumu [28]. Povećano kruženje kalcija povezano je s oporavkom kontraktilne funkcije, no te su značajke vidljive samo u LK-i.



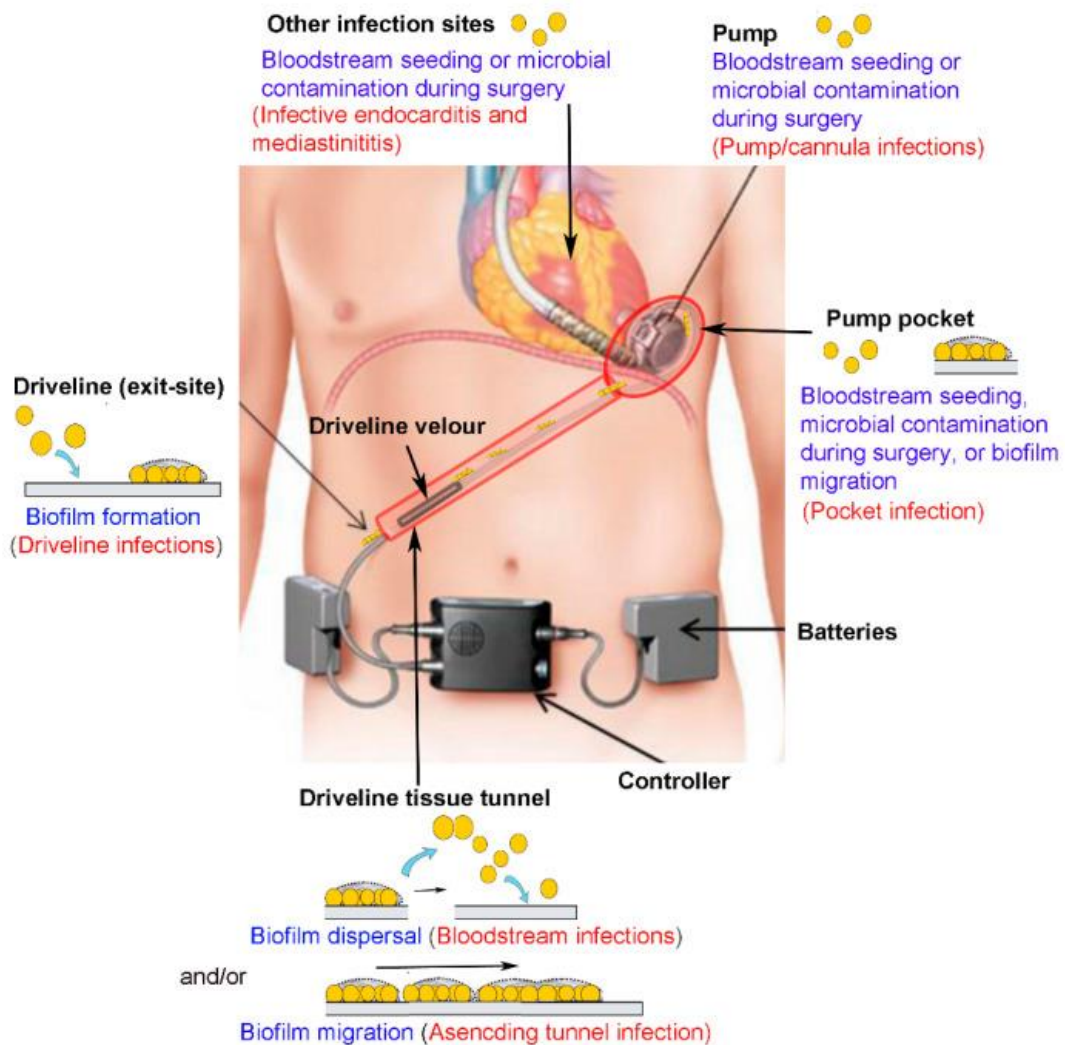
Slika 3.6.1. Grafički prikaz staničnih i molekularnih promjena vidljivih s LVAD-induciranim reverznim preoblikovanjem. Stanične i molekularne promjene u LVAD-induciranom reverznom preoblikovanju. Lijevo - promjene u veličini kardiomiocita, ekspresiji proteina koji upravljaju Ca²⁺ i komponentama citoskeleta kao funkciji mehaničkog rasterećenja. Desno - nadopunjavanje minutnog volumena srca iz mehaničkog uređaja zaustavlja petlju negativne povratne sprege (ovdje označeno (-)) što dovodi do smanjene neurohormonalne aktivacije i poboljšanog biokemijskog miljea, to su sustavni učinci i utječu i na DK i na LK

Izvor: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10433771/>

Sastav, struktura i njegove stanične interakcije izvanstaničnog matriksa (ECM) ključni su u prilagodbi na hemodinamske i neurohormonalne stresore. Promjene kolagena, glavne strukturne potporne molekule ECM-a izazvane LVAD-om, predmet su rasprave. Nekoliko studija izvješćuje o smanjenom miokardijalnom kolagenu, no većina izvješćuje o nikakvim promjenama ili o značajnom povećanju [29]. Povećani umreženi kolagen nakon LVAD potpore povezan je s povećanom krutošću miokarda, tako da mehaničko rasterećenje može dovesti do smanjene popustljivosti.

4. Infekcije specifične za ventrikularni pomoćni uređaj

Zatajenje srca rastući je javnozdravstveni problem koji pogađa najmanje 26 milijuna ljudi diljem svijeta [30]. Ventrikularni pomoćni uređaj (VAD), implantabilna rotacijska krvna pumpa s električnim pogonom, koristi se kao napredni tretman zatajenja srca, bilo kao "most do transplantacije" za bolesnike koji čekaju donorsko srce, ili kao "odredišna terapija" za one koji nisu podobni za transplantaciju srca []. Pogonski sklop je perkutana cijev koja povezuje internu VAD pumpu i izvantjelesnu kontrolnu jedinicu i baterije (Slika 4.1.). Tipični pogon sastoji se od segmenata glatke cijevi izrađene od poliuretana ili silikona i proksimalnog segmenta cijevi na koji je zalijepljen velur izrađen od slojeva Dacron poliesterskih vlakana. Perkutana priroda pogonskog voda i prisutnost sučelja između pogonskog voda i kože čini bolesnike vrlo osjetljivima na mikrobnu kontaminaciju i infekciju. Infekcije pogonskog sustava poznate su kao Ahilova peta VAD terapije budući da potencijalno ugrožava dobrobiti VAD podrške [31]. Te infekcije često započinju na izlaznom mjestu pogonskog voda uzrokujući lokalnu infekciju, ali se zatim mogu proširiti duž tkivnog tunela pogonskog voda do džepa pumpe ili se proširiti u krvotok i hematogeno na udaljena mjesta (Slika 4.1.).

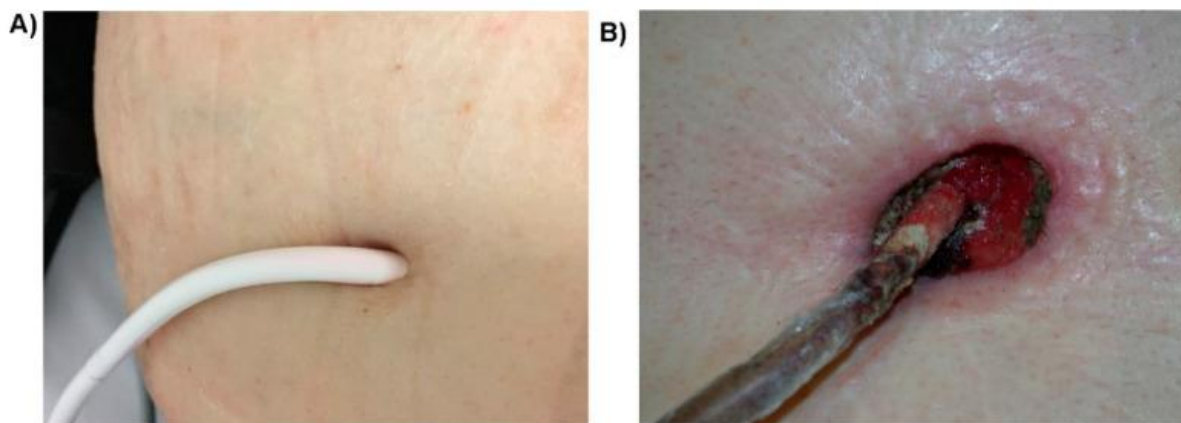


Slika 4.1. Infekcije specifične za ventrikularni pomoćni uređaj (VAD) i povezane s VAD-om. Mikroorganizmi uzrokuju infekcije (tekst u crvenoj boji) na različitim anatomskim mjestima gdje su smještene VAD komponente (tekst u crnoj boji) putem tri puta (tekst u plavoj boji). Migracija biofilmova duž tkivnog tunela pogonske linije dovodi do infekcije uzlaznog tunela ili infekcije džepa pumpe (put 1). Intraoperativna mikroba kontaminacija komponenti VAD-a (put 2) ili hematogeno sisanje s drugih mjesta infekcije (put 3) također može dovesti do infekcije džepa pumpe, infekcije pumpe/kanile ili drugih infekcija povezanih s VAD-om

Izvor: Qu Y, Peleg AY, McGiffin D. Ventricular Assist Device-Specific Infections. J Clin Med. 2021;10(3):453.

Stvaranje biofilma glavna je mikroba strategija koja podupire patogenezu i postojanost neposlušnih infekcija pogonskog sustava [32]. Ovaj specifični model rasta

mikrobnih patogena ne samo da inicira infekciju na mjestu izlaza iz kože, već infektivnom procesu daje svojstvo otpornosti na antibiotike i olakšava širenje infekcije na dublja tkiva [31]. Unatoč uvođenju novijih generacija VAD-ova i raznih medicinskih i kirurških strategija prevencije infekcija, infekcije pogonskog sustava i dalje se javljaju u znatnoj prevalenciji od 10-20% godišnje [33]. Dobro je poznato da prisutnost infekcije pogonskog sustava ne mora nužno diskvalificirati takvog bolesnika za transplantaciju srca i ne utječe negativno na preživljenje nakon transplantacije [32], pod uvjetom da se transplantacija ne izvodi u okruženju sindrom sepsa (Slika 4.2.). Međutim, infekcije pogonskog sustava utječu na bolesnike s VAD-om na mnoge druge načine, uključujući narušavanje kvalitete života, doprinoseći drugim komplikacijama povezanim s implantatima kao što su teška sepsa i hemoragični ili ishemijski moždani udar, te doprinose posttransplantacijskim komplikacijama kao što su infekcija rane i peri- operativno krvarenje [32]. Veliko ekonomsko opterećenje povezano s produljenom hospitalizacijom ili čestim ponovnim prijemom u bolnicu sada je jedna od glavnih prepreka za široku upotrebu VAD-ova za određenu terapiju.



Slika 4.2. Infekcija izlaznog mjesta pogonskog sklopa. (A) Neinficirana kontrola. Bolesnik je primio HeartMate II VAD sustav. (B) Tipična infekcija izlaznog mjesta pogonske linije koja pokazuje razaranje tkiva i granulacijsko tkivo

Izvor: Koval CE, Thuita L, Moazami N, Blackstone E. Evolution and impact of drive-line infection in a large cohort of continuous-flow ventricular assist device recipients. J Heart Lung Transplant. 2014;33(11):1164-72.

4.1. Klasifikacija infekcija povezanih s VAD-om

Uvođenje standardiziranih definicija infekcija kod bolesnika s VAD-om od strane Vijeća za infektivne bolesti Međunarodnog društva za transplantaciju srca i pluća (ISHLT) omogućilo je klasifikaciju infekcija povezanih s implantacijom VAD-a. Infekcije povezane s VAD-om mogu se podijeliti u tri kategorije [33]:

- I. VAD-specifične
- II. VAD-povezane i
- III. ne-VAD infekcije.

Infekcije specifične za VAD odnose se na one koje su izravno povezane s komponentom VAD sustava, uključujući pogonski sklop, tunel pogonskog voda, džep pumpe, pumpu i dovodnu ili odljevnu kanilu. Infekcije specifične za VAD mogu se unijeti intraoperativno u vrijeme implantacije ili se mogu dobiti putem izlaznog mjesta pogonske linije nakon implantacije ili, rjeđe, iz drugih infektivnih izvora putem hematogenog širenja. Infekcije specifične za VAD mogu se dalje podijeliti na površinske i duboke infekcije. Površinska infekcija uključuje meko tkivo izvan fascije i mišićne slojeve, dok se duboke infekcije protežu izvan ovih struktura [34]. Infekcije pogonskog sustava najčešće su infekcije specifične za VAD, koje često zahvaćaju meka tkiva oko cijevi pogonskog sustava i pokazuju eritem, toplinu i gnojni iscjedak na mjestu izlaska kože (Slika 4.2.). Infekcije povezane s VAD-om odnose se na infekcije na koje može utjecati implantacija VAD-a, uključujući infektivni endokarditis (IE), infekcije krvotoka (BSI) i medijastinitis. Infekcije povezane s VAD-om nisu ograničene na bolesnike s VAD-om. Prisutnost VAD-a, međutim, komplicira njihovu kliničku dijagnozu i liječenje te može povećati njihovu učestalost u usporedbi s onom u bolesnika koji nemaju ugrađen VAD. Pneumonija i infekcije mokraćnog sustava koje se javljaju u bolesnika s VAD-om kategorizirane su kao infekcije koje nisu povezane s VAD-om. Na temelju vremena do pojave infekcija, infekcije specifične za VAD mogu se dalje grupirati u infekcije s ranim početkom (<1 mjesec nakon implantacije) i infekcije s kasnim početkom (>1 mjesec nakon implantacije) [35]. Infekcije s ranim početkom često su uzrokovane intraoperativnom ili perioperativnom kontaminacijom operativnih mjesta, dok su infekcije s kasnim

početkom, osobito one povezane s pogonskim sklopom, vjerojatno posljedica nedostatka odgovarajuće njege izlaznog mjesta pogonskog sustava.

4.2. Prevalencija VAD-specifičnih infekcija

Napredak u dizajnu i proizvodnji VAD-a, tehnikama kirurških implantata i programu skrbi za VAD bolesnike značajno su promijenili epidemiološki obrazac VAD-specifičnih infekcija [36]. Zamjena VAD sustava pulsirajućeg protoka (PF) novijim VAD sustavima kontinuiranog protoka (CF) dovela je do znatno manje infekcija pumpe i džepova, vjerojatno zbog intraperikardijalne lokacije CF-VAD pumpe koja izbjegava veliki pre - peritonealni džep potreban za PF-VADs [37]. Infekcije pogonskog sustava još uvijek se često susreću kod mnogih bolesnika s VAD-om i ostaju najčešća infekcija specifična za VAD.

Nekoliko velikih, multicentričnih registara mehaničke cirkulacijske potpore (MCS), uključujući Sjevernoamerički međuagencijski registar za mehanički potpomognutu cirkulacijsku potporu (INTERMACS), Europski registar za bolesnike s mehaničkom cirkulatornom potporom (EUROMACS), Transatlantski registar o VAD-u i transplantaciji (TRAViATA) i ISHLT Registar za mehanički potpomognutu cirkulacijsku potporu (IMACS) prijavili su incidenciju od 9-11,2% po bolesniku u godini za infekcije pogonskog sustava [23,25,31]. Druge velike neregistrirane studije također su izvijestile o usporedivoj prevalenciji od 10-20% za infekcije pogonskog sustava u razdoblju od 12 mjeseci nakon implantacije VAD-a [28]. Za razliku od drugih infekcija kardiovaskularnog implantabilnog elektroničkog uređaja (CIED), pojava infekcija pogonskog sustava nastavlja se tijekom trajanja implantata.

Iako je medijan vremena do svih infekcija povezanih s VAD-om bio 68 dana [32], mnoge nedavne studije koje su koristile CF-VADs otkrile su da se infekcije pogonskog sustava uglavnom javljaju kao infekcije s kasnim početkom, koje se javljaju između 2-6 mjeseci nakon implantacije [35]. Malo se slučajeva zapravo razvije unutar 1 mjeseca nakon implantacije [36]. Studije koje su ispitivale profil ponovnog prijema bolesnika s VAD-om otkrile su da infekcije pogonskog sustava često dosežu vrhunac 6 mjeseci nakon implantacije, kada su bolesnici pokretljiviji i neovisniji nakon otpusta iz bolnice [34].

4.3. Čimbenici rizika od VAD-specifičnih infekcija

Zabilježeni su mnogi čimbenici rizika za infekcije specifične za VAD. Oni koji su naširoko prihvaćeni su trajanje potpore, ponavljana trauma na izlaznom mjestu uzrokovana trakcijskom trakcijom ili torzijskom ozljedom na pogonskoj liniji, te veliki indeks tjelesne mase (BMI) i dijabetes kod bolesnika [38]. Drugi neuvjerljivi čimbenici rizika uključuju regiju stanovanja, mlađu dob i povezane veće stope aktivnosti, stariju dob i s tim povezan morbiditet bolesnika, depresivni status bolesnika, bubrežnu disfunkciju/povišenu razinu kreatinina u serumu, ozbiljno zatajenje srca, pothranjenost, disfunkciju T-stanica, aplikacija krvnog pripravaka, hipogamaglobulinemija, prisutnost intravaskularnih linija, odgođeno zatvaranje sternuma, produljena operacija, duljina intenzivnog liječenja i postoperativni boravak u bolnici, te mjesto izlaznog mjesta pogonske pumpe [3,37].

4.4. Medicinski značaj VAD-specifičnih infekcija

Infekcije specifične za VAD, uključujući infekcije pogonskog sustava i infekciju džepa, nemaju izravan utjecaj na uspješnu transplantaciju srca i preživljenje prije ili nakon transplantacije [39]. Iako su prethodne studije pokazale da je manja vjerojatnost da će bolesnici s VAD-om koji su razvili sepsu biti odgođeni do transplantacije srca [40], sada je dobro utvrđeno da se pod pokrićem odgovarajućih antibiotika transplantacija srca može uspješno izvesti za bolesnike s VAD-om. Zapravo, uklanjanje VAD-a kod transplantacije srca može biti ljekovito za otporne infekcije pogonskog sustava ili VAD endokarditis.

Utvrđeno je da je smanjeno preživljenje do transplantacije u bolesnika s VAD-om povezano samo s pojavom infekcija povezanih s VAD-om kao što su infekcije krvotoka i povezana sepsa [41]. Nedavna velika neregistrirana kohortna studija koja je uključivala 455 bolesnika s CF-VADs otkrila je da su bolesnici s infekcijama povezanim s VAD-om, uglavnom bolesti krvotoka (BSI), imali kraći medijan preživljenja nego bolesnici s infekcijama specifičnim za VAD [29]. Među BSI-ima povezanim s VAD-om, oni uzrokovani gljivicama imaju najveći omjer opasnosti, a slijede ih Gram-negativne i Gram-pozitivne bakterije [42].

Infekcije specifične za VAD, posebice infekcije pogonskog sustava, međutim, mogu neizravno utjecati na ishode prije i nakon transplantacije bolesnika s VAD-om zbog povećanog rizika od razvoja infekcija BSI-a ili kanile povezanih s VAD-om [43]. Bolesti krvotoka povezane s VAD-om definirane su kao one gdje je isti patogen uzgojen iz uređaja i krvi bez drugog očitog izvora [44]. Utvrđeno je da infekcije pogonskog sustava često dijele sličan mikrobiološki profil kao BSI povezan s VAD-om [44]. Biofilmovi koji su narasli na pogonskim cjevovodima u tkivnom tunelu mogu poslužiti kao žarište infekcije za mikroorganizme koji cirkuliraju u krvotoku [28]. U velikim kohortnim studijama, utvrđeno je da je 30-50% BSI-a povezanih s VAD-om povezano s infekcijama pogonskog sustava [32,44], s trendom koji pokazuje višu kumulativnu incidenciju BSI-a povezanog s dubljim infekcijama pogonskog sustava [6]. Ranija studija koja je analizirala izolate dobivene iz krvotoka i zaražene pogonske linije pomoću gel elektroforeze s pulsirajućim poljem (PFGE) također je sugerirala da je pogonska linija glavni ulaz za bolničke infekcije krvotoka kod bolesnika na VAD potpori [45].

Moždani udar je vjerojatno najrazornija neurološka komplikacija nakon implantacije VAD-a, odgovorna za značajnu smrtnost i pogoršanje kvalitete života [5,13]. Multivarijabilne analize nedavno su identificirale očitu povezanost između infekcija povezanih s VAD-om i ishemijskih i hemoragijskih moždanih udara [46]; hemoragijski moždani udari javljaju se češće od ishemijskih moždanih udara u bolesnika s VAD-om s infekcijama povezanim s VAD-om [41]. Zanimljivo je da bolesnici s VAD-povezanim ili ne-VAD infekcijama, ali ne i VAD-specifičnim infekcijama, imaju povećan rizik od moždanog udara [36,47]. To je u skladu s nalazima iz nedavne studije koja ukazuje na manju vjerojatnost patoloških promjena povezanih s moždanim udarom kao što su cerebralna mikrokrvarenja u bolesnika s površinskim infekcijama pogonskog sustava u usporedbi s bolesnicima s drugim infekcijama [48].

4.4.1. Infektivni status prije transplantacije često predviđa infekcije nakon transplantacije

Status infekcije prije transplantacije smatra se čimbenikom rizika koji predviđa perzistentne posttransplantacijske infekcije u bolesnika s VAD-om nakon transplantacije srca [39]. Infekcije nakon transplantacije često se javljaju u bivšim

pogonskim ili džepnim mjestima [39]; čini se da te infekcije ne utječu izravno na preživljenje nakon transplantacije [48]. Ne postoji korelacija između uzročnika patogena u infekcijama prije i nakon transplantacije, što implicira da prošli zaraženi tunel ili džep mogu stvoriti okruženje povoljno za mikroorganizme za sjeme i proliferaciju.

4.4.2. Bakterijski, gljivični ili polimikrobni izvori

Najčešći uzročnici izolirani u bolesnika s VAD-om s potvrđenom infekcijom pogonskog sustava ili infekcijom džepa su Gram-pozitivne bakterije koje koloniziraju kožu i nosnu šupljinu, osobito *Staphylococcus aureus* i *Staphylococcus epidermidis* [49]. Ove dvije vrste uzrokuju najmanje polovicu svih infekcija pogonskog sustava [50]. Ostale Gram-pozitivne bakterije koje su često uključene u infekcije pogonskog sustava uključuju *Enterococcus* vrste, *Corynebacterium* spp. *Streptococcus pneumoniae* i ne-epidermidis koagulaza-negativne stafilokoke [50]. *Pseudomonas aeruginosa* je vodeća gram-negativna bakterija koja čini otprilike četvrtinu svih infekcija pogonskog sustava [51]. Ostali gram-negativni patogeni koji često uzrokuju infekcije pogona uključuju *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacter* spp. i *Serratia* spp. [50]. Etiološki uzročnici razlikuju se kod VAD-specifičnih infekcija različitog vremena početka. *S. aureus*, *S. epidermidis* i neke druge Gram-pozitivne bakterije mogu se lako dobiti tijekom hospitalizacije implantata i često su uključene u rane infekcije. Infekcije s kasnim početkom češće uključuju *P. aeruginosa* i druge Gram-negativne bakterije, vjerojatno odražavajući čest kontakt bolesnika koji se oporavljaju nakon otpusta iz bolnice s vrlo vlažnim kućnim okruženjima kao što je tuš bez zaštite mjesta izlaza pogonskog kabla [50].

Prethodno spomenuto otkriće da prisutnost infekcije specifične za VAD ne ugrožava nužno preživljenje prije ili nakon transplantacije ne može se proširiti na gljivične infekcije. Gljivice nisu česti uzročnici infekcija pogonskog sustava; ti se mikroorganizmi češće izoliraju iz infekcija dubljih tkiva kao što su VAD džep ili krvotok [51] i obično su povezani s izuzetno lošim ishodom [50]. *Candida albicans* je najčešći gljivični patogen koji uzrokuje infekcije specifične za VAD, a slijede je *Candida glabrata*, *Candida krusei* i *Candida parapsilosis* [48]. Vrste *Aspergillus* također su identificirane kao rijedak uzročnik, s većinom podataka prijavljenih *post*

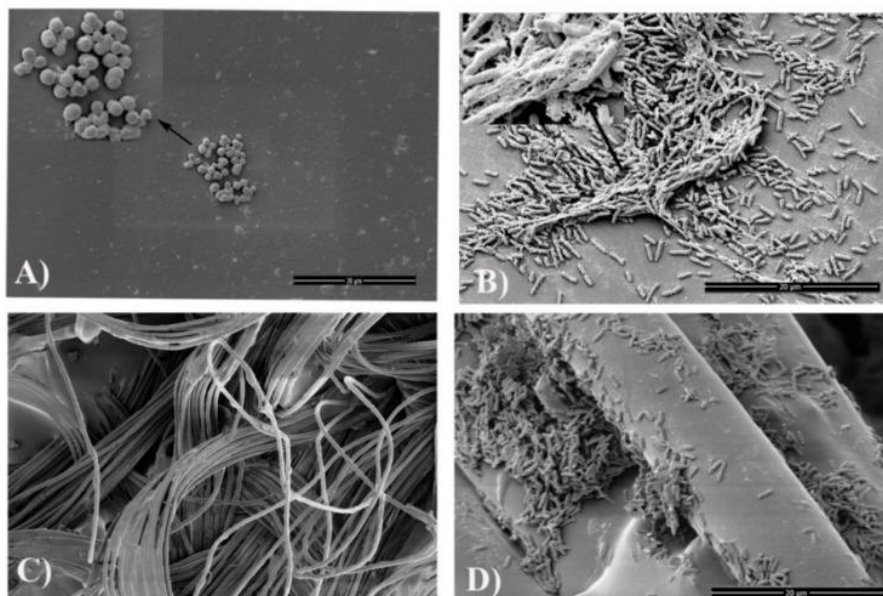
mortem [49]. Kada se bolesnici s VAD-om pojavi s kliničkim manifestacijama sepse, a vrsta *Candida* izolirana je iz pogonskog mjesta ili džepa pumpe, ali ne i iz krvotoka, preporučuje se hitna transplantacija kao najprikladnije liječenje [50].

Oko 10-20% infekcija specifičnih za VAD su polimikrobne koje uključuju više mikroorganizama iz istog ili različitih kraljevstava (bakterijske polimikrobne infekcije ili gljivično-bakterijske polimikrobne infekcije) [51]. Polimikrobni rast i interakcije u infekciji povezanoj s uređajem mogu rezultirati složenijim patološkim procesom i većim izazovom za liječenje.

4.4.3. Mikrobna patogeneza: važna uloga stvaranja biofilma u infekcijama specifičnim za VAD

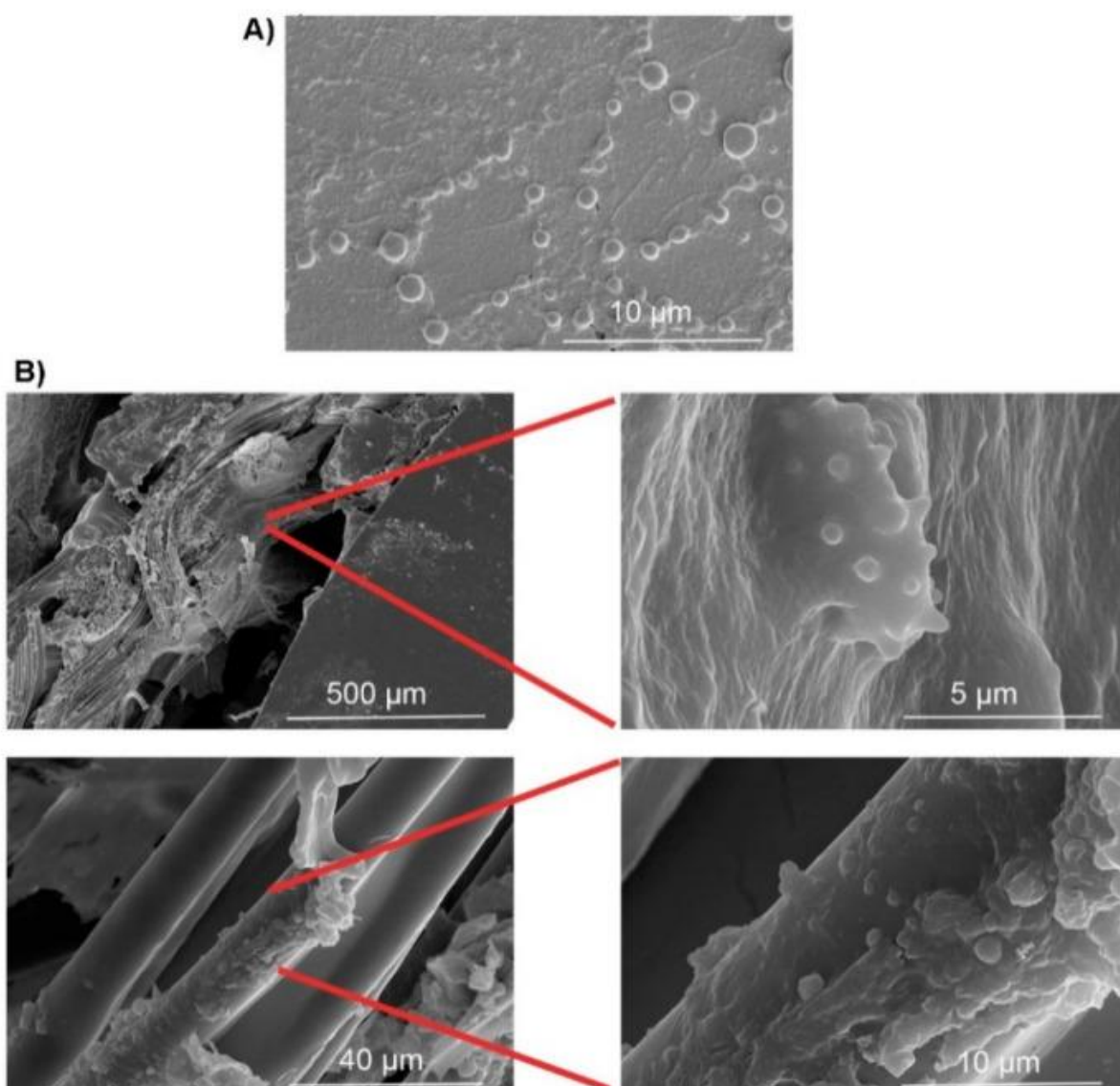
Ključni patogeni mehanizam infekcija specifičnih za VAD uključuje interakciju između implantiranog VAD/pogonskog voda, invazivnih patogena i odgovora domaćina, što dovodi do stvaranja mikrobnih biofilмова na sučelju uređaja i ljudskog tkiva [52]. Biofilmovi su samozaštitni način rasta mikroorganizama s gusto uzgojenim stanicama često ugrađenim u izvanstanične polimerne tvari (EPS); oni pokazuju heterogenost u stopama rasta i toleranciji na vanjske stresore iz okoliša [53]. Nakon što se mikrobní biofilm uspostavi na površini biomaterijala, ugrađene mikroorganizme može postati izuzetno teško iskorijeniti antimikrobnim sredstvima i ljudskim imunološkim sustavom [15]. Rane studije biofilma VAD sustava uglavnom su bile usredotočene na pogonske sklopove na mjestu izlaza iz kože [54]. Oportunistički patogeni kao što su kolonizatori kože izlaznog mjesta, uključujući *S. aureus* i *S. epidermidis*, ili oni koji se često susreću u vlažnom domaćem okruženju, kao što je *P. aeruginosa*, mogu lako formirati biofilmove na izlaznom mjestu pogonskog sklopa. Mikrotrauma izlaznog mjesta predisponira bakterijsku invaziju pogonskog sklopa i potkožnog tunela. Važnost pogonskih sustava u ovom procesu istaknuta je u nedavnoj *in vitro* studiji, koja je pokazala sklonost različitih patogena različitim dijelovima pogonskog sustava i važnost potkožnog tunela kao ključnog pokretača neposlušnih infekcija pogonskog sustava. Važna uloga biofilмова u infekcijama pogonskog sustava potvrđena je kada je skupina *in vivo* karakterizirala biofilmove u bolesnika s VAD-om s klinički dijagnosticiranim infekcijama pogonskog sustava (Slika 4.4.3.1.) [51]. Takvi biofilmovi imaju jedinstvene morfološke karakteristike, prikazujući se kao

gusto uzgojene nakupine mikroba koristeći ili pogonski sklop ili ljudsko tkivo kao potpornu bazu. Ovi mali klasteri pokazuju slične osobine kao *in vitro* biofilmovi, uključujući visoku otpornost na konvencionalna antimikrobna sredstva [54].



Slika 4.4.3.1. Formiranje biofilma *in vitro* na različitim komponentama VAD pogonskog sklopa. A) Biofilmovi koje stvara *S. aureus*, B) Stvaranje biofilma *P. aeruginosa* na glatkom dijelu pogonskog voda; C) Trodimenzionalna struktura velura pogonskog sklopa; D) Stvaranje biofilma *P. aeruginosa* na presjeku velura

Izvor: Qu Y, McGiffin D, Kure C, Ozcelik B, Fraser J, Thissen H, Peleg AY Stvaranje biofilma i migracija na pogonskim sklopovima ventrikularnih pomoćnih uređaja. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2020;159:491-502.



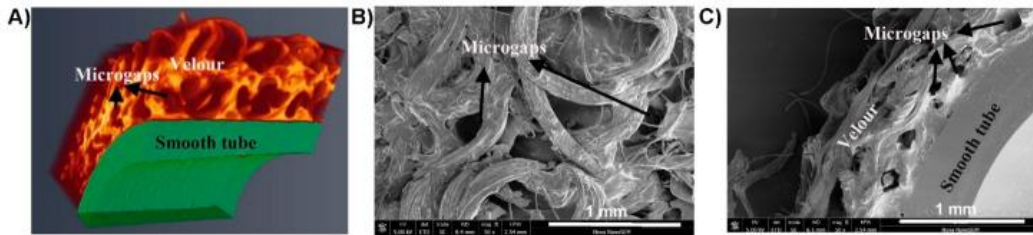
Slika 4.4.3.2. Klinički biofilmovi uočeni na zaraženom VAD pogonu. Pogonski sklop eksplantiran je bolesniku s VAD-om s klinički dijagnosticiranom infekcijom pogonskog sustava *S. aureus*. A) *S. aureus* jednoslojni biofilm formiran na glatkom dijelu pogonskog voda oko izlaznog mjesta; B) Biofilmovi slični mikrokolonijama formirani na sučelju tkivo-pogon (gornje ploče) ili na vlaknima velura (donje ploče)

Izvor: Qu Y, McGiffin D, Hayward C, et al. Karakterizacija zaraženih, eksplantiranih pogonskih sklopova ventrikularnog pomoćnog uređaja: uloga biofilmova i mikrorupa u tunelu pogonskog voda. J. Transplantacija srca i pluća. 2020;39:1289-1299.

4.4.4. Mikrobní put za VAD-specifične i VAD-povezane infekcije

Postoje tri glavna načina na koje mikroorganizmi koloniziraju komponente VAD-a: kontaminacija komponenti VAD-a ili relevantnih kirurških mjesta u vrijeme operacije; hematogeno sisanje putem bakterijemije s drugih mjesta infekcije; alternativno, najčešće izravnim taloženjem mikroorganizama na izlaznom mjestu pogonskog sklopa i migracijom prema drugim VAD komponentama.

Migracija mikrobnih biofilmova u infekcijama specifičnim za VAD može olakšati širenje površinskih infekcija izlaznog mjesta pogonske linije u dublja tkiva i uzrokovati ozbiljnije infekcije tunela, džepa, pumpe ili krvotoka. Retrospektivne studije drugih otkrile su da je većina infekcija pogonskog sustava započela površinski, a njihova je dubina napredovala i zahvatila krvotok, duboke dijelove pogonskog sustava ili čak džep pumpe tijekom mjeseci na VAD potpori, sugerirajući da bi migracija biofilma mogla imati ključnu ulogu u širenju infekcije [38]. Oslobađanje planktonskih stanica iz zrelog biofilma formiranog na pogonskoj liniji može rezultirati zasijavanjem susjednih tkiva patogenim mikroorganizmima i što je još važnije, hematogenim širenjem mikroorganizama u udaljena tkiva gdje su smještene druge komponente VAD-a [55]. Uz "neizravni" put krvotoka, izravna migracija biofilmova duž tunela pogonske linije također može omogućiti patogenima pristup dubokim tkivima, što rezultira teškim infekcijama [54]. Klinički, integracija pogonskog velura u tkivo domaćina korištena je za stabilizaciju pogonskog voda u tunelu potkožnog tkiva i za sprječavanje infekcije s kasnim početkom [10]. Uočene su brojne mikrorupe u dijelu velura implantiranih pogonskih sklopova, što sugerira da je postignuta nedovoljna integracija tkiva (Slika 4.4.4.1.). Ove mikrorupe mogu poslužiti kao "provodnik" koji olakšava migraciju mikrobnih biofilmova u dublja tkiva [8].



Izvor: *Qu Y, McGiffin D, Kure C, Ozcelik B, Fraser J, Thissen H, Peleg AY. Biofilm formation and migration on ventricular assist device drivelines. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2020;159:491–502.*

4.5. Dijagnoza VAD-specifičnih infekcija

Infekcije specifične za VAD često se klinički dijagnosticiraju kao "dokazane, vjerojatne ili moguće" infekcije. „Vjerojatne“ ili „moguće“ dijagnoze postavljaju se na temelju kliničke procjene, dok dijagnoza „dokazane infekcije“ zahtijeva matricu s dodatnim mikrobiološkim i/ili radiografskim dokazima.

Tipični klinički znakovi infekcija pogonskog kanala uključuju gnojnu drenažu iz izlaznog mjesta, diskoloraciju/otvrdnuće i prekomjerni eritem okolnog tkiva, bol lokalnih tkiva uključujući izlazno mjesto i pogonski tunel, te stvaranje apscesa [34]. Na temelju kliničke slike i ozbiljnosti bolesti, grupa Sharp Memorial kategorizirala je infekcije pogonskog sustava u 5 faza, uključujući:

- I. lokalni poremećaj cijeljenja (stadij 1)
- II. lokalnu infekciju (stadij 2)
- III. sistemsku infekciju (stadij 3)
- IV. sustavnu infekciju visoke težine (stadij 4) i
- V. napredujuća sistemska infekcija s dubokom infekcijom pogonskog sustava ili uzlaznom infekcijom (stadij 5) [55].

Nedavno je studijska grupa *Driveline Expert StagINg and CarE* (DESTINE) doradila ovu klasifikaciju dodavanjem asimptomatskog stadija 0 i daljnjom podjelom stadija 0, 1 i 2 na dvije podfaze kako bi se olakšalo rano prepoznavanje infekcija pogonskog sustava [39].

4.5.1. Mikrobiološki dokazi

U kontekstu kliničke infekcije izlaznog mjesta, mikrobiološki bris se može lako dobiti, a pozitivna kultura može identificirati patogen(e) koji uzrokuje infekciju izlaznog mjesta. Izolacija i identifikacija patogena izvan mjesta izlaza pogonskog sklopa ostaje klinički izazov. Infekcije pogonskog sustava često zahvaćaju i izlazno mjesto i dublja tkiva kao što su tunel, džep, pa čak i pumpa [56]. Invazivna eksploracija intraoperativnim uzorkovanjem ili aspiracijom iglom pod vodstvom ultrazvuka ili kompjutorizirane tomografije (CT) moguća je, ali nepoželjna [57] zbog rizika od oštećenja komponenti VAD-a i unošenja novih mikroorganizama [31]. Nedavna studija koja je ispitala kliničke pogone eksplantirane u bolesnika s VAD-om s potvrđenim infekcijama pogona uzrokovanih *S. aureusom*, *P. aeruginosa*, *S. epidermidisom*, *Corynebacterium jeikeim*, *Sphingomonas parapaucimobilis* ili miješanim mikroorganizmima, otkrila je da infekcija tunela pogona često postoji zajedno s mjestom izlaza infekcija [38]. Mikroorganizmi uzgojeni iz tunela podudaraju se s onima izoliranim s izlaznog mjesta, što sugerira da bris izlaznog mjesta, ako pokaže pozitivnu kulturu, može biti koristan za predviđanje mikroorganizama koji uzrokuju dublje infekcije tunela [38]. Treba imati na umu da klinički uzorci s izlaznog mjesta mogu biti kontaminirani kožnom florom i definicije prave infekcije uvijek moraju imati kliničke dokaze upale/infekcije.

4.5.2. Radiografska ispitivanja

Radiografske pretrage mogu se provesti kada se sumnja na infekcije tunela pogonskog voda ili džepa pumpe. Iako je konsenzusni dokument ISHLT-a preporučio CT ili ultrazvučno snimanje kako bi se potvrdile ili isključile duboke infekcije specifične za VAD, otkrivanjem nakupina tekućine oko komponenti VAD-a [58], ove konvencionalne radiografske tehnologije pokazale su suboptimalne osjetljivosti i specifičnosti [39]. Nuklearni radiološki modaliteti kao što je 18F-fluorodeoksiglukoza pozitron emisijska tomografija u kombinaciji s CT-om (18F-FDG PET/CT) i 67galijumom (67Ga) i 111indijem (111In) obilježenim leukocitima jednofotonska emisijska kompjutorizirana tomografija-CT (SPECT/CT), su pokazali veliki potencijal za kvantificiranje opsega dubokih infekcija specifičnih za VAD [58]. Među nuklearnim

radiološkim modalitetima, čini se da je 18F-FDG PET/CT superioran u odnosu na tehnologije temeljene na scintigrafiji leukocita u kontekstu opće osjetljivosti i specifičnosti, zbog svoje visoke prostorne rezolucije [52]. Dvije nedavne sustavne recenzije i meta-analize procijenile su učinkovitost 18F-FDG PET/CT-a u dijagnosticiranju infekcija povezanih s VAD-om, i obje su izvijestile o visokoj točnosti ovog sustava snimanja s dvojnim modalitetima, potkrijepljene skupnim osjetljivostima od 92% i 95%, i specifičnosti od 83% odnosno 91% [58]. Međutim, i dalje treba biti oprezan kada se koristi 18F-FDG PET/CT za otkrivanje infekcija pogonskog sustava povezanih s biofilmom. Prisutnost EPS-a može omogućiti mikroorganizmima uzgojenim u biofilmu da izbjegnu lokalne imunološke i upalne reakcije, a time i detekciju pomoću PET/CT skeniranja [33]. Postoperativna upala i patološka akumulacija FDG-a na veluru također mogu zbuniti specifičnost 18F-FDG PET/CT-a u otkrivanju ranih infekcija; scintigrafija leukocita je preporučena kao bolja opcija [55].

4.6. Prevencija VAD-specifičnih infekcija

Trend u korištenju VAD-a za dugotrajni most do transplantacijske terapije ili određene terapije naglašava važnost prevencije VAD-specifičnih infekcija [54]. Napredak u VAD sustavima bilježi značajan pad komplikacija uključujući infekcije povezane s VAD-om [52]. Prijelaz s parakorporalnog PF-VAD-a na implantabilni CF-VAD doveo je do značajnog smanjenja infekcija pogonskog sustava [33]. To bi moglo biti zbog manje intratorakalne disekcije potrebne za CF-VAD implantaciju u usporedbi s onom za PF-VAD, te manjeg promjera i veće fleksibilnosti CF-VAD pogona [33].

Učestalost infekcije pogonskog sustava također se razlikuje među bolesnicima s različitim CF-VAD-ovima. Nedavno randomizirano kontrolirano ispitivanje MOMENTUM 3 nije pronašlo razliku u većim infektivnim komplikacijama, uključujući infekcije pogonskog sustava, između novijeg HeartMate 3 VAD s centrifugalnim protokom i starijeg HeartMate II (HMII) VAD s aksijalnim protokom, što sugerira da vrsta pumpe nije odlučujući faktor VAD-specifičnih infekcija [59]. Prijavljeni su kontroverzni rezultati kada su VAD-ovi različitih proizvođača, kao što su HeartWare HVAD (Medtronic, MA, SAD) i HeartMate VAD (St. Jude, Pleasanton, CA, SAD) uspoređeni. Dvije vrlo nedavne retrospektivne studije otkrile su da je kod

bolesnika s HeartMate 3 VAD manja vjerojatnost da će razviti infekcije pogonskog sustava ili infekcije specifične za VAD od onih s HeartWare HVAD [53]. Razlika u incidenciji infekcija pogonskog sklopa između VAD-ova različitih proizvođača vjerojatno je posljedica njihovih razlika u fleksibilnosti pogonskog sklopa, promjera kabela i drugih karakteristika pogonskog sklopa kao što su biomaterijali koji se koriste za proizvodnju pogonskog sklopa [36]. Manji vanjski promjer i manja krutost pogonskih vodova povezani su s manjim brojem infekcija pogonskih vodova [54]. Iako u literaturi postoji nedostatak informacija o usporedbi različitih materijala pogonskih vodova kao prediktora infekcija pogonskog sustava, studije o drugim implantabilnim medicinskim uređajima kao što su središnji venski kateteri otkrile su da je priroda biomaterijala jedna od ključnih odrednica povezanih s uređajem. infekcije [59]. Mikroorganizmi preferiraju prijanjanje na polimerne materijale na bazi silikona (HeartMate II ili HeartMate III) ili polivinil klorid (PVC), u usporedbi s teflonom ili poliuretanom (HeartWare HVAD) [59]. Osim odabira specifičnog biomaterijala, prevencija infekcija pogonskog sklopa može se postići projektiranjem površine pogonskog sklopa korištenjem širokog raspona strategija, kao što je lijepljenje glatke cijevi slojevima velura kako bi se poboljšala integracija u tkivo ili prethodna obrada površine pogonskog sklopa s antiinfektivni premazi; prvi su usvojili mnogi proizvođači VAD-a, a drugi je još uvijek u eksperimentalnoj fazi.

4.6.1. Njega pogonskog sklopa i edukacija bolesnika

Jedna od važnih preventivnih strategija je izbjegavanje mikro-trauma izlaznog mjesta pogonske linije, krhkog ulaza mikroba i minimiziranje rizika od kontaminacije mikrobima u fazi nakon implantacije. Dezinfekcija ruku i kože, priprema izlaznog mjesta, korištenje maksimalnih mjera sterilne barijere i ograničavanje broja manipulacija pogonskim sklopom ključni su u prevenciji infekcija pogonskog sustava [60]. Protokoli za njegu pogonskog sklopa obično uključuju dnevno čišćenje s 4% klorheksidinom nakon čega slijedi pokrivanje izlaznog mjesta samoljepljivom oblogom. Istraživani su različiti zavoji s ciljem inhibicije rasta mikroba oko mjesta izlaska ili poticanja ponovnog rasta tkiva na mjestu izlaska [60]. Nisu pruženi uvjerljivi dokazi iz velikih randomiziranih studija koji bi poduprli učinkovitost korištenja antimikrobnih zavoja. Umjesto toga, povećan je oprez u vezi s korištenjem

antimikrobnih zavoja zbog zabrinutosti od indukcije antimikrobne rezistencije [61]. Uvjerljivija intervencija s čvrstim dokazima je korištenje uređaja za sidrenje za imobilizaciju pogonskih vodova na mjestu izlaza. Utvrđeno je da ova strategija značajno smanjuje rizik od ponovljene mikrotraume na izlaznom mjestu i naknadnih infekcija pogonskog sustava [24]. Sve do nedavno, studijska grupa Driveline Expert StagINg and care (DESTINE) sa sjedištem u srednjoj Europi predložila je prvi standard protokola skrbi [56]. Ovaj konsenzus stručnjaka pružio je detaljan standardni operativni postupak (SOP) za odgovarajuću njegu izlaznog mjesta pogonske linije, s naglaskom na bitne elemente kao što su promjena sterilnog zavoja, imobilizacija pogonske linije i napredni pristup stadija rane za rano prepoznavanje infekcija pogonske linije. U cijelom svijetu, skrb o pogonskom sustavu još uvijek je specifična za pojedine ustanove zbog različitih lokalnih realnosti uključenih u zbrinjavanje ovih bolesnika.

Edukacija bolesnika i obitelji od strane VAD koordinatora i striktno pridržavanje standardnih postupaka skrbi također su ključni čimbenici koji određuju pojavu infekcija pogonskog sustava nakon otpusta iz bolnice [62]. Edukacija bolesnika uglavnom se usredotočuje na prevenciju traume pogonskog kanala, sterilnu tehniku kućnog previjanja izlaznog mjesta pogonskog kabla i druge dnevne aktivnosti povezane s njegovom izlaznog mjesta kao što su tuširanje i vožnja. Manje pažljivo rukovanje pogonskih sustava od strane bolesnika ili povećan stres na pogonski sustav kako bolesnici s VAD-om koji se oporavljaju postaju aktivniji mogu rezultirati većom incidencijom infekcija pogonskog sustava. Većina VAD programa dopušta tuširanje mjesec dana nakon implantacije VAD, pod uvjetom da je izlazno mjesto pokriveno vodootpornim zavojem [10]; neki programi čak dopuštaju bolesnicima da se tuširaju bez zavoja, ako se može koristiti antibakterijski sapun i ako se sterilni zavoj može staviti odmah nakon tuširanja. Postoje neki dokazi da se učestalost infekcije *Pseudomonas driveline* može smanjiti sprječavanjem kontakta mjesta izlaza s vlažnim ili mokrim okruženjima [62].

4.6.2. Antimikrobna profilaksa

Korištenje antimikrobne profilakse za sprječavanje infekcija povezanih s VAD-om, sustavno i/ili lokalno, ostaje rutinska praksa u mnogim VAD centrima [63]. Režim antimikrobne profilakse razlikuje se među različitim ustanovama i uglavnom se oslanja na iskustvo i preferencije centra. U eri PF-VAD-ova, mnogi su centri koristili dva do četiri režima liječenja, često uključujući vankomicin, cefalosporin, kinolon, rifampicin i flukonazol, s namjerom da pokriju Gram-pozitivne bakterije, Gram-negativne bakterije i gljivice [17]. Većina zdravstvenih ustanova koristila je intravenoznu primjenu antimikrobnih lijekova 24 ili 48 sati nakon implantacije. Duža antimikrobna profilaksa nije pokazala superiornu učinkovitost [63], dok je riskirala razvoj rezistencije na antibiotike i klostridijske infekcije povezane s antibioticima.

Sistemske profilaktičke antimikrobne strategije znatno su pojednostavljene od dolaska CF-VAD-ova. Mnoge zdravstvene ustanove slijede opće smjernice za kardiokiruršku profilaksu koje preporučuju cefalosporin (cefazolin ili cefuroksim) tijekom 24-48 sati, koji može osigurati dostatnu pokrivenost i za Gram-pozitivne i za Gram-negativne bakterije [64]. Učinkovitost ove prakse potkrijepljena je kliničkim dokazima iz velikih retrospektivnih studija. Preporučeni su cefalosporini prve ili druge generacije; druga generacija je bila poželjna jer ima širu pokrivenost Gram-negativnih bakterija i manji rizik u induciranju *Clostridium difficile* uzrokovanog kolitisa. Također je preporučeno da se sistemske profilaktičke antimikrobne strategije trebaju prilagoditi prevalenciji patogena specifičnoj za ustanovu i lokalnim profilima osjetljivosti [65]. Na primjer, vankomicin se može davati bolesnicima s VAD-om koji su hospitalizirani u ustanovama gdje je često izoliran *S. aureus* otporan na meticilin (MRSA), često u kombinaciji s aminoglikozidom [64]. Ne preporučuje se rutinska antifungalna profilaksa. Što se tiče vremena početka uzimanja antibiotika, preporučena je primjena lijekova unutar 60 minuta od reza kože, uz dodatno doziranje tijekom operacije svaka 3 do 4 sata ako se koristi cefazolin s kratkim poluvijekom. Treba napomenuti da je učinkovitost sistemskih antibiotika u prevenciji perkutanih infekcija pogonskog sustava dovedena u pitanje [65].

Lokalna ili lokalna antimikrobna profilaksa također se koristi za sprječavanje infekcija povezanih s VAD-om. Nedavna prospektivna studija koja je koristila sekvencioniranje

cijelog genoma pronašla je konkordantne genome između *S. aureus* na početku i onoga koji uzrokuje kasne infekcije pogonske linije, podupirući vezu između kolonizacije *S. aureusom* i pojave infekcija *S. aureusom*. Ovo je također racionaliziralo korištenje ispiranja mupirocina ili klorheksidina u mnogim ustanovama za smanjenje nazalne ili kožne kolonizacije prije implantacije VAD [66]. Međutim, nedavna *in vitro* studija otkrila je suboptimalnu učinkovitost Medihoney antibakterijskog gela za rane kao profilaktičkog sredstva protiv infekcija pogonskog sustava zbog stvaranja biofilma na izlaznom mjestu pogonskog sustava [65]. Potrebne su prospektivne i randomizirane studije velikih razmjera kako bi se ispitala učinkovitost lokalne ili lokalne antimikrobne profilakse protiv infekcija specifičnih za VAD.

4.6.3. Strategije kirurške prevencije

Uvedene su kirurške strategije kako bi se smanjila učestalost infekcija pogonskog sustava. Stroga aseptička tehnika neophodna je za pripremu i testiranje VAD-ova u operativnom polju. Još jedna široko prihvaćena kirurška praksa koja može smanjiti rizik od infekcija je učvršćivanje pogonskog voda za kožu na mjestu izlaza šavom koji se ostavlja dva tjedna nakon završetka implantacije. Ovo je kako bi se izbjegla trakcijska ozljeda pogonske linije koja može poremetiti integraciju tkiva unutar tunela pogonske linije. Konac u obliku torbice također se postavlja u subdermalni sloj neposredno na izlaznom mjestu kako bi se potaknulo brtvljenje kože kako bi se spriječio pristup vanjskih mikroorganizama u tunel pogonskog sklopa. Infekcije pogonskog sklopa također su smanjene ne dopuštajući bilo kojem dijelu velura da strši van izvan mjesta izlaza [66]. Da bi se to postiglo, sučelje velur-glatka cijev treba postaviti 2 do 3 cm od izlaznog mjesta unutar potkožnog sloja [65,66]. Točni antiinfektivni mehanizmi ove kirurške strategije ostaju nepoznati, ali su vjerojatno povezani sa smanjenjem rizika od ozljeda povezanih s traumom na izlaznom mjestu, manjom dermalnom upalom i bržom integracijom u kožu. Duži potkožni glatki dio treba izbjegavati jer bi mogao postati infektivno žarište i olakšati širenje infekcije na duboka tkiva. Ostale kirurške strategije koje bi se mogle boriti protiv infekcija specifičnih za VAD uključuju korištenje tehnike poštede rektusa kako bi se spriječile infekcije uzlaznog pogona [66], korištenje više vodoravnog, a ne okomitog puta za tuneliranje kako bi se poboljšala stabilnost pogona i smanjila trakcijska ozljeda, ili

koristeći tehniku dvostrukog tunela (pogonska linija tunelirana u fasciju mišića rektusa abdominisa u pupčanom smjeru praćena supkutanim putem) s lijevim izlaznim mjestom za bolju otpornost protiv uzlaznih infekcija [59]. Još uvijek su potrebni čvrsti klinički podaci kako bi se poduprla antiinfektivna učinkovitost gore spomenutih strategija.

4.7. Liječenje VAD-specifičnih infekcija

Konsenzusni dokument ISHLT-a koji ističe informacije bitne za formuliranje strategije liječenja infekcija povezanih s VAD-om razvijen je na temelju mišljenja stručnjaka i podataka temeljenih na slučajevima. Informacije uključuju [67]:

- identifikaciju uzročnih patogena
- pojašnjenje mjesta infekcije (pumpa/kanila, džep ili pogonski vodovi)
- tip infekcije (infektivni endokarditis, infekcija krvotoka ili medijastinitis) i
- status kandidature za transplantaciju (most do transplantacije ili odredišna terapija).

Trenutačni pregled usredotočen je na infekcije specifične za VAD, posebno na infekcije pogonskog sustava. Liječenje infekcija pogonskog sustava slijedi načela koja preporučuje ISHLT i slijedi shemu eskalacije prema ozbiljnosti: lokalno crvenilo može se liječiti redovitim previjanjem rana i mehaničkim ispiranjem, kao i oralnim antibioticima na temelju rezultata testiranja osjetljivosti na lijekove; ako oralna terapija nije uspješna, bolesnika treba hospitalizirati i primijeniti intravenske antibiotike; kirurška ekscizija zaraženog područja, u kombinaciji s terapijom vakuumom negativnog tlaka preporučuje se za one koji ne reagiraju na intravenske antibiotike; ako ova opcija ne uspije, bolesnika treba staviti na listu visoke hitnosti za transplantaciju; brza zamjena uređaja ili transplantacija dolaze u obzir samo ako se potvrde uzlazne infekcije pogonskog sustava.

4.7.1. Liječenje nekompliciranih površinskih infekcija pogona

Rana intervencija površinskih infekcija pogonskog sustava potencijalno smanjuje rizik progresije u dublje infekcije. Iako su neke infekcije niskog stupnja prijenosa ili tunela liječene lokalnom njegom rana, antimikrobna terapija je još uvijek bitan dio uspješnog liječenja. Površinske infekcije pogonskog sustava bez dokaza sistemske bolesti ili infekcija krvotoka mogu se liječiti ili empirijski ili antibioticima specifičnim za mikroorganizme [45]; ISHLT konsenzus preporučuje oralne ili intravenske antibiotike minimalno 2 tjedna [24]. Topikalne antimikrobne strategije, kao što je uporaba kristalno ljubičaste solbaze i lokalno liječenje hladnom atmosferskom plazmom, te terapija rana negativnim tlakom također su istraživane za površinske infekcije pogona i postignut je određeni uspjeh. Međutim, klinička učinkovitost ovih strategija temeljila se na studijama vrlo male veličine uzorka i bit će potrebna daljnja validacija velikim kliničkim ispitivanjima.

4.7.2. Liječenje dubokih VAD-specifičnih infekcija

Liječenje dubokih infekcija specifičnih za VAD je zahtjevnije i često zahtijeva agresivan algoritam liječenja [3]. Sharp Memorial Group sugerira da će bolesnike s infekcijama pogonskog sustava možda trebati hospitalizirati radi intravenske antibiotske terapije ako se pojave sistemski simptomi [68]. Konsenzus ISHLT-a također je predložio 6-8 tjedana intravenskih antibiotika za duboke infekcije pogona ili džepova, ili infekcije pogona nesigurne dubine, nakon čega slijedi dugotrajna oralna terapija supresijom antibiotika usmjerena na uzročnika/e. Nedavno su analizirani ishodi liječenja bolesnika s VAD-om s izoliranim *S. aureusom* i otkrili da se infekcije često vraćaju nakon prekida dugotrajne intravenske ili oralne primjene antibiotika [45]. Ovi recidivi su najvjerojatnije posljedica neuspjeha antibiotika da iskorijene mikroorganizme uzgojene u biofilmu koji uzrokuju duboke infekcije pogonskog sustava. Antimikrobna sredstva koja djeluju na biofilm mogu biti bolja opcija za duboke infekcije specifične za VAD [23]. Rifampicin je tipično sredstvo koje djeluje na biofilm i pokazalo se učinkovitim u liječenju dubokih infekcija pogona uzrokovanih *S. aureusom* i *S. epidermidisom*. Potreban je oprez kod sistemske primjene rifampicina zbog njegove interakcije s antikoagulantnom terapijom varfarinom, koja je neophodna

za bolesnike s VAD-om, što potencijalno dovodi do po život opasne tromboze pumpe ili moždanog udara.

Kirurška intervencija je još jedna važna mjera za liječenje dubokih infekcija specifičnih za VAD [30,44]. Infekcije pogonskog sustava u stadiju 4 i 5, prema klasifikaciji The Sharp Memorial Group, kada infekcija prati tunel pogonskog voda, često zahtijevaju agresivnije kirurško liječenje, kao što je otvaranje i dreniranje tunela, debridman, ponovno postavljanje tunela zaraženog pogonskog voda i zatvaranje potpomognuto vakuumom kako bi se olakšalo zacjeljivanje tunela [68]. Omentum također može biti koristan za omatanje i spašavanje zaraženog pogona ili pumpe. Lokalni antibiotici pojavili su se kao obećavajuća komplementarna terapija za kirurško liječenje neposlušnih i uzlaznih infekcija pogonskog sustava. Zrnca impregnirana antibioticima mogu se postaviti duž zaraženog tunela pogonskog voda ili u džepu pumpe [45], i omogućiti polagano ispiranje antibiotika u okolno tkivo kako bi se iskorijenili mikrobní biofilmovi [68]. Pojavila se zabrinutost u vezi *in vivo* učinkovitosti, toksičnosti i preosjetljivosti lokalne uporabe antibiotskih kuglica. Osim toga, antibiotske kuglice su sredstvo za isporuku visokih koncentracija antibiotika u zaraženo tkivo; izbor antibiotika treba racionalizirati na temelju mikroorganizama izoliranih iz mjesta infekcije, obrasca njihove antimikrobne osjetljivosti i načina rasta invazivnih patogena. Gentamicin, vankomicin i tobramicin često su korišteni u terapiji antibiotskim kuglicama; gentamicin i vankomicin su se pokazali neučinkovitim protiv zrelih biofilmova koje stvaraju *S. aureus* i *S. epidermidis* [64].

Za bolesnike s VAD-om s težim infektivnim komplikacijama kao što su povratne bakterijske infekcije pumpe ili gljivične infekcije pogona, može biti potrebno uklanjanje pumpe i transplantacija srca za bolesnike s mostom na transplantaciju ili zamjena pumpe za bolesnike na odredišnoj terapiji. Prije nego što se pronađe odgovarajući donor za primatelje VAD-a koji su razvili gljivičnu infekciju ili infekciju džepa, potrebno je primijeniti ciljanu antifungalnu terapiju [60]. Za razliku od drugih infekcija povezanih s medicinskim uređajima, razmjena VAD-ova za kontrolu izvora općenito se izbjegava zbog složenosti kirurških postupaka i zabrinutosti u vezi s rizikom od ponovne infekcije novougrađenih uređaja [1]; uklanjanje VAD-ova za transplantaciju srca je poželjna klinička strategija za liječenje teških infekcija povezanih s VAD-om, posebno onih povezanih s komplikacijama.

5. Intervencije medicinske sestre kod bolesnika s ugrađenom trajnom mehaničkom potporom srcu

Intervencije medicinske sestre u skrbi za bolesnike s ugrađenom trajnom mehaničkom potporom srcu predstavlja složen proces koji zahtijeva visoku stručnost, empatiju i pažnju. Ova vrsta medicinskog uređaja se koristi kod bolesnika s teškim zatajenjem srca koji nisu kandidati za transplantaciju srca. Medicinska sestra ima ključnu ulogu u brizi za ove bolesnike kako bi osigurala njihovu sigurnost, udobnost i emocionalnu podršku.

Prvo, medicinska sestra sudjeluje u procjeni bolesnika prije ugradnje mehaničke potpore, što uključuje prikupljanje detaljnih medicinskih podataka, evaluaciju trenutnog stanja bolesnika i edukaciju bolesnika i obitelji o postupku [69]. Nakon ugradnje, medicinska sestra prati bolesnika u poslijeoperacijskom razdoblju, provjerava vitalne znakove, prilagođava terapiju lijekovima i pruža podršku bolesniku i obitelji u suočavanju s novonastalom situacijom.

Jedna od ključnih uloga medicinske sestre je upravljanje komplikacijama koje mogu nastati zbog ugrađene mehaničke potpore, poput infekcija, krvarenja ili disfunkcije uređaja. To uključuje redovito praćenje stanja uređaja, pravilno održavanje rane, primjenu antibiotika po odredbi liječnika i koordinaciju multidisciplinarnе skrbi.

Osim toga, medicinska sestra ima važnu ulogu u edukaciji bolesnika o samozbrinjavanju i upravljanju uređajem kod kuće. To može uključivati edukaciju bolesnika kako pratiti puls, promatrati znakove infekcije ili krvarenja te pravilno uzimati propisane lijekove. Redovita komunikacija s bolesnicima i njihovim obiteljima ključna je za osiguranje uspješne tranzicije bolesnika iz bolnice u kućnu skrb [69].

Važan aspekt intervencije medicinske sestre je i pružanje emocionalne podrške bolesnicima i njihovim obiteljima tijekom cijelog procesa. Uzimajući u obzir teškoće s kojima se bolesnici mogu suočiti, kao što su strah od nepoznatog, anksioznost ili depresija, medicinska sestra pruža podršku i ohrabrenje te pomaže bolesnicima u pronalaženju načina za suočavanje sa stresom.

Osim brige za same bolesnike, medicinska sestra također surađuje s drugim članovima multidisciplinarnog tima kako bi osigurala cjelovitu skrb. To može uključivati komunikaciju s liječnicima, fizioterapeutima, socijalnim radnicima i drugim zdravstvenim djelatnicima kako bi se koordinirale sve medicinske intervencije i osiguralo najbolje moguće ishode za bolesnika.

Intervencija medicinske sestre u skrbi za bolesnike s ugrađenom trajnom mehaničkom potporom srcu obuhvaća širok spektar aktivnosti usmjerenih na osiguranje sigurnosti, udobnosti i emocionalne podrške bolesnicima i njihovim obiteljima [70]. Kroz svoju stručnost, empatiju i suradnju s drugim zdravstvenim djelatnicima, medicinska sestra ima ključnu ulogu u poboljšanju kvalitete života ovih bolesnika i postizanju optimalnih zdravstvenih ishoda.

5.1. Postupci medicinske sestre u prevenciji pojave infekcije kod bolesnika s ugrađenom trajnom mehaničkom potporom srcu

Medicinske sestre imaju ključnu ulogu u prevenciji infekcija kod bolesnika s trajnom mehaničkom potporom srca. Ova skupina bolesnika suočava se s povećanim rizikom od infekcija zbog prisutnosti stranih tijela u tijelu, imunokompromitiranosti i potrebe za dugotrajnom hospitalizacijom. Stoga je važno da medicinske sestre provode odgovarajuće intervencije kako bi smanjile rizik od infekcija i poboljšale ishode bolesnika.

Jedna od ključnih intervencija je osiguravanje pravilne higijene. Medicinske sestre educiraju bolesnike o važnosti redovitog pranja ruku i osobne higijene kako bi se smanjio rizik od infekcija. Također, sestre vode brigu o higijeni u okolini bolesnika, redovito čisteći opremu i prostorije kako bi se spriječilo širenje patogena [71].

Uz to, medicinske sestre su odgovorne za pravilno održavanje i njegu katetera i rana. Redovito praćenje i čišćenje mjesta uboda katetera smanjuje rizik od infekcija. Sestre prate znakove infekcije poput crvenila, otekline ili iscjedaka te odmah reagiraju ako primijete bilo kakve abnormalnosti. Također, educiraju bolesnike o važnosti praćenja tih znakova kako bi se infekcije dijagnosticirale i liječile što je prije moguće. Uz brigu o kablu, medicinske sestre prate i njegu rana. Redovita promjena zavoja i praćenje

znakova infekcije ključni su u sprječavanju infekcija rana [71]. Sestre također educiraju bolesnike o važnosti pravilne njege rana i samoprocjena kako bi se osiguralo brzo prepoznavanje i liječenje eventualnih infekcija.

Osim toga, medicinske sestre imaju važnu ulogu u upravljanju antibioticima. Prateći upute liječnika, sestre osiguravaju da bolesnici dobivaju pravilnu terapiju antibioticima te prate njihovu učinkovitost i nuspojave. Također, educiraju bolesnike o važnosti pridržavanja propisane terapije i izbjegavanju nepotrebnog korištenja antibiotika. Važno je istaknuti i ulogu medicinske sestre u edukaciji bolesnika o opasnostima od infekcija te mjerama koje mogu poduzeti kako bi ih spriječili. Sestre pružaju informacije o znakovima infekcije, važnosti higijene i pravilne njege rana te potiču bolesnike na aktivno sudjelovanje u skrbi o vlastitom zdravlju [72].

Intervencije medicinskih sestara u prevenciji infekcija kod bolesnika s trajnom mehaničkom potporom srca uključuju osiguravanje pravilne higijene, njegu katetera i rana, upravljanje antibioticima te edukaciju bolesnika o prevenciji infekcija. Njihova pažljiva briga i praćenje ključni su u smanjenju rizika od infekcija i poboljšanju ishoda bolesnika.

5.2. Uloga medicinske sestre u kvaliteti života bolesnika s ugrađenom trajnom mehaničkom potporom srcu

Uloga medicinske sestre u poboljšanju kvalitete života bolesnika s ugrađenom trajnom mehaničkom potporom srca je izuzetno važna i obuhvaća različite aspekte skrbi, podrške i edukacije. Kroz multidisciplinarni pristup i suradnju s ostalim zdravstvenim djelatnicima, medicinska sestra ima važnu ulogu u osiguravanju optimalnog zdravstvenog stanja i zadovoljstva pacijenata. Evo pregleda nekih ključnih intervencija medicinske sestre u tom kontekstu [73]:

Edukacija i podrška: medicinska sestra pruža kontinuiranu edukaciju bolesniku i obitelji o samoj dijagnozi, postupcima skrbi kod kuće, prepoznavanju komplikacija i važnosti redovitih pregleda. Ova podrška pomaže bolesnicima da bolje razumiju svoje stanje i aktivno sudjeluju u upravljanju vlastitim zdravljem.

Praćenje vitalnih znakova i stanja: svakodnevno praćenje vitalnih znakova i stanja bolesnika, kao i praćenje parametara povezanih s funkcijom mehaničke potpore srca,

dio je svakodnevne prakse medicinske sestre. Praćenje omogućuje rano prepoznavanje komplikacija i pravovremenu intervenciju.

Prevenција komplikacija: medicinska sestra provodi mjere prevencije komplikacija uključujući prevenciju infekcija, tromboembolijskih događaja, disfunkcije uređaja i drugih komplikacija povezanih s ugrađenom mehaničkom potporom srcu. To može uključivati pravilno održavanje katetera, redovito praćenje razine antikoagulacijske terapije te promicanje zdravih životnih navika.

Podrška emocionalnom i mentalnom zdravlju: bolesnici s trajnom mehaničkom potporom srcu često se suočavaju s emocionalnim i psihološkim izazovima. Medicinska sestra pruža podršku u procesu prilagodbe na novi način života, pomažući bolesnicima da se nose s stresom, anksioznošću i depresijom te potičući aktivnosti koje promiču mentalno zdravlje.

Pomoć u rehabilitaciji: medicinska sestra surađuje s fizioterapeutima i drugim stručnjacima kako bi pomogla bolesnicima u rehabilitaciji nakon ugradnje trajne mehaničke potpore srcu. Ovo uključuje praćenje napretka, prilagodbu programa vježbi prema potrebama bolesnika te pružanje podrške i motivacije za postizanje postavljenih ciljeva.

Evidencija i dokumentacija: precizno vođenje evidencije o stanju bolesnika, provedenim intervencijama, promjenama u terapiji i odgovoru na tretmane ključno je za kontinuiranu evaluaciju skrbi i planiranje daljnjih intervencija. Medicinska sestra osigurava da sve relevantne informacije budu dokumentirane na pravilan način [74].

Edukacija o samozbrinjavanju: medicinska sestra potiče bolesnike na samozbrinjavanje, educira ih prepoznavanju znakova upozorenja i pravilnom postupanju u hitnim situacijama. To uključuje poduku o promjenama u stanju koje zahtijevaju hitnu medicinsku intervenciju te osposobljavanje bolesnika za samostalno donošenje određenih odluka o zdravstvenoj skrbi.

Kroz sve ove intervencije, medicinska sestra ima ključnu ulogu u poboljšanju kvalitete života bolesnika s ugrađenom trajnom mehaničkom potporom srcu, pružajući im podršku, edukaciju i njegu potrebnu za optimalno upravljanje njihovim zdravljem i životnim stilom.

6. Metode sustavnog pregleda novije literature

Za potrebe izrade ovog diplomskog rada korištene su baze stručnih i znanstvenih baza podataka s dostupnim cjelovitim tekstom na hrvatskom i engleskom jeziku. U analizu su uključene samo istraživačke studije te pri izradi pregleda literature korišteni su dijelovi PRISAM smjernica koji su primjenjivi za ovakav tip rada. Pretraživane su dostupne baze podataka PubMed, Google znalac, Scopus te Medline.

Ključne riječi za sustavnu pretragu na hrvatskom jeziku su bile: mehanička potpora srcu, medicinski uređaji za potporu cirkulacije, infekcije povezane sa VAD-om, prevencija.

Ključne riječi na engleskom jeziku su bile: mechanical heart support, medical devices for circulatory support, VAD-related infections, prevention.

7. Sustavni pregled literature

Koken i suradnici 2021. godine proveli su istraživanje o protokolima za zbrinjavanje izlaznog mjesta pogonskog sustava u bolesnika s pomoćnim uređajima lijeve klijetke. Infekcije pogonskog sustava i dalje su značajna komplikacija nakon implantacije uređaja za pomoć lijevom ventrikulu. Njega izlaznog mjesta pogonskog sklopa ključna je za prevenciju infekcija; međutim, ne postoje jedinstvene smjernice. Cilj ove studije bio je pružiti pregled trenutačno objavljenih protokola za zbrinjavanje izlaznog mjesta pogona u bolesnika s LVAD-om. U sustavni pregled uključeno je jedanaest članaka, uključujući 1602 bolesnika s LVAD-om. Medijan učestalosti infekcija pogonskog sustava u člancima bio je 13,8% s rasponom od 0–52,6%. Postojala je značajna varijabilnost u metodama skrbi za izlazna mjesta pogonske linije, bez standardizirane tehnike previjanja pogonske linije u bolesnika s LVAD-ovima. Učestalost infekcija pogonskog sustava bila je 6-7,5% u studijama koje su koristile komplet zavoja koji je uključivao klorheksidin, zavoj na bazi srebra i uređaj za sidrenje. Nadalje, postojala je varijabilnost u uređajima za sidrenje i učestalosti mijenjanja odijela, koja je varirala od dnevne do tjedne. Niti jedan određeni uređaj za sidrenje ili učestalost promjene nisu bili bolji. Nadalje, infekcije pogonskog sustava i dalje su značajna komplikacija nakon ugradnje uređaja za pomoć lijevom ventrikulu i ograničavajući su faktor za uspješnu dugotrajnu podršku LVAD-u. Registar Međunarodnog društva za transplantaciju srca i pluća za mehanički potpomognutu cirkulatornu potporu izvijestio je o stopama infekcije pogonskog sustava čak do 29% nakon implantacije LVAD-a tijekom 3 mjeseca. Međuagencijski registar za mehanički potpomognutu cirkulacijsku potporu izvijestio je da se infekcije pogonskog sustava javljaju u ~19% primatelja LVAD-a do 12 mjeseci nakon implantacije [1].

Rahal i suradnici su 2020. godine proveli istraživanje o infekcijama koje su povezane s pomoćnim uređajem lijeve klijetke te njihova učestalost i čimbenici rizika. Uključili su 72 bolesnika. Dvadeset jedan (29,2%) bolesnik imao je ukupno 32 infekcije povezane s LVAD-om. Osam (38,1%) bolesnika imalo je više od jedne infekcije. Pet (62,5%) infekcija džepova i jedna (50,0%) infekcija pumpice i/ili kanile prethodila je infekcija pogonskog sustava. Medijan odgode između operacije i infekcije povezane s LVAD-om bio je 6,5 (1,4–12,4) mjeseci. Vjerojatnost da je bolesnik imao infekciju

povezanu s LVAD-om godinu dana nakon primitka implantata bila je 26,6% (95% CI: 17,5-40,5%). Perkutane infekcije pogonskog sustava predstavljale su 68,7% svih infekcija povezanih s LVAD-om. *Staphylococcus aureus* i koagulaza-negativni stafilocoki bili su dominantne bakterije u infekcijama povezanim s LVAD-om (53,1% odnosno 15,6%). Duljina boravka u bolnici i postoperativna hemodijaliza bili su statistički povezani s infekcijom. Kolonizacija bakterijama rezistentnim na više lijekova bila je češća u bolesnika s infekcijama povezanim s LVAD-om nego u ostalih bolesnika. Navode da su infekcije povezane s LVAD-om ostaju važna komplikacija i uglavnom su zastupljene perkutanom infekcijama pogonskog sustava. Gram-pozitivni koki glavni su patogeni izolirani u mikrobiološkim uzorcima. Bolesnici s infekcijama povezanim s LVAD-om češće su kolonizirani bakterijama rezistentnim na više lijekova.

John i suradnici 2007. godine u svom istraživanju o iskustvu s Levitronix CentriMag sustavom potpore cirkulaciji kao mostom do odluke kod bolesnika s refraktornim akutnim kardiogenim šokom i multisistemskim zatajenjem organa navode da 12 bolesnika koji su uključeni u istraživanje, 8 je prošlo uspješno premošćivanje s HeartMate XVE ventrikularnim pomoćnim uređajem nakon biventrikularne potpore (srednje vrijeme potpore od 9,4 dana, raspon: 5-22 dana). Još 2 bolesnika podvrgnuta su uspješnoj eksplantaciji (nakon 8 i 9 dana); preostala 2 bolesnika su umrla (nakon 4 dana). Stoga je preživljenje na CentriMag potpori, bilo do premošćivanja ili oporavka, bilo 83% (10/12). Od 8 bolesnika koji su naknadno bili podvrgnuti implantaciji HeartMatea, 5 je također prošlo transplantaciju srca unutar 6,9 mjeseci (raspon, 4,5-10 mjeseci), dok je 1 bolesnik umro od sepse i zatajenja desne klijetke 3 dana nakon implantacije HeartMatea. Dakle, za svih 12 bolesnika koji su bili uključeni u istraživanje, dugoročno preživljenje bilo je 75% nakon 1 mjeseca i 62,5% nakon 1 godine.

Trachtenberg i suradnici su 2015. godine proveli istraživanje o pojavi infekcija kod bolesnika s ugrađenim uređajima za pomoć lijevom ventrikulu. Navode da liječenje blagih infekcija može uključivati povećanje učestalosti mijenjanja zavoja, reviziju protokola za mijenjanje zavoja kako bi se osigurala usklađenost i pažljivo praćenje. Za umjerene infekcije, koje mogu uključivati lokalni celulitis i drenažu, dodatno liječenje može uključivati prilagođenu antibiotsku terapiju, lokalni debridman i tjedne posjete

klinici. Ako bolesnik ima znakove sustavne infekcije kao što su vrućica ili leukocitoza, treba razmotriti bolničko liječenje. Za teške infekcije koje mogu uključivati jaču gnojnu drenažu i potkožnu induraciju, preporučuje se bolničko liječenje. Plan liječenja trebao bi biti usmjeren na antimikrobnu terapiju pod vodstvom specijalista za zarazne bolesti, slikovne testove i kiruršku intervenciju kao što je debridman i retuneliranje pogonske linije prema autorima. Jedna metoda je resekcija zaraženog tkiva i pokrivanje pogonskog sklopa dobro prokrvljenim tkivom kao što je rektus mišić. Dodatni alati mogu uključivati upotrebu antimikrobnih kuglica, vakuuma za rane i nove terapije kao što su Mepilex™ ili Aquacel® zavoja. Kao zaključak navode da ako sve strategije i postupci budu bez odgovora na infekciju druga mjera za borbu protiv produžene infekcije je premještanje pogonskog sklopa u intraperitonealni prostor, pri čemu se stvara potpuno novo mjesto izlaza i pogonski sklop prekriva omentumom.

Radna formulacija za standardizaciju definicija infekcija u bolesnika koji koriste ventrikularne pomoćne uređaje autora Hannan i suradnika iz 2011. godine navode da Međunarodno društvo za transplantaciju srca i pluća (ISHLT) je prepoznalo važnost morbiditeta i mortaliteta povezanih s infekcijom kod bolesnika koji koriste ventrikularne pomoćne uređaje i rastuću potrebu za stručnim mišljenjem temeljenim na konsenzusu kako bi se pružile standardne definicije infekcija kod ovih bolesnika. Cilj ovih standardnih definicija je bilo poboljšati komunikaciju klinika i ispitivača, omogućujući smislenu usporedbu u praksi i rezultate između različitih centara i različitih VAD uređaja. Godine 2010. glavna skupina stručnjaka, uključujući specijaliste za zarazne bolesti, kardiologe, patologe, radiologe i kardiorakalne kirurge, formirala je Radnu skupinu za zarazne bolesti ISHLT-a za razvoj dogovorenih kriterija za definicije infekcija kod bolesnika s VAD-om. Ove su definicije stvorene prilagodbom i proširenjem postojećih standardiziranih definicija koje se temelje na patofiziologiji ekvivalentnih infektivnih procesa u protetskim uređajima, kao što su infekcije srčanih protetskih zalistaka, infekcije povezane s intravaskularnim kateterom i infekcije protetskih zglobova.

Gordon i suradnici su 2001. godine retrospektivno pregledali medicinsku dokumentaciju svih bolesnika s implantabilnim LVAD-om na klinici Cleveland sa 72 sata ili dulje LVAD potpore od siječnja 1992. do lipnja 2000. godine, kako bi odredili stopu napada, incidenciju i utjecaj nozokomijalnog BSI-a kod bolesnika s LVAD-om.

Nozokomijalni BSI definiran je pomoću definicije Centra za kontrolu i prevenciju bolesti. BSI povezan s LVAD-om definiran je kao onaj u kojem se isti patogen uzgaja iz uređaja i krvi bez drugog očitog izvora. U studiju je bilo uključeno 240 bolesnika (17 831 LVAD-dan). Od 140 ispitanika, BSI je identificiran u 104 bolesnika za stopu napada od 49% i incidenciju od 7,9 BSI na 1000 LVAD-dana. 38% posto BSI-a bilo je povezano s LVAD-om. Najčešći uzročnici BSI bili su koagulaza-negativni stafilokoki ($n = 33$), *Staphylococcus aureus* i *Candida* spp. i *Pseudomonas aeruginosa*. Coxov model proporcionalnog rizika utvrdio je da je BSI u bolesnika s LVAD značajno povezan sa smrću. Najviši omjer rizika imala je fungemija (10,9), zatim gram-negativna bakterijemija (5,1) i gram-pozitivna bakterijemija (2,2). zaključuju da bolesnici s implantabilnim LVAD-om imaju visoku incidenciju BSI-a, što je povezano sa značajno povećanom smrtnošću. Strategije za prevenciju infekcije kod primatelja LVAD-a trebale bi se usredotočiti na mjesto izlaza pogonske linije sve dok tehnički napredak ne postigne potpuno implantabilni uređaj.

Holoman i suradnici 2004 godine analiziraju ispitivanja REMATCH koja se usredotočuju na infekciju, koja je bila važan izvor morbiditeta i mortaliteta. Koristili su informacije kako bi predložili načine za smanjenje učestalosti i učinaka infekcije povezane s uređajem. Bolesnici su randomizirani prospektivno da primaju pomoćne uređaje lijeve klijetke ili optimalno medicinsko liječenje (OMM) za krajnji stadij zatajenja srca. Varijable infekcije uključivale su sepsu koja je ocijenjena kao uzrok smrti; sepsa prijavljena kao ozbiljan štetni događaj; infekcija perkutanog mjesta ili džepa; i kućište pumpe, infekcija ulaznog ili izlaznog trakta. Usporedili su incidenciju i prevalenciju događaja između skupina i generirali opise vezane uz vrijeme. Preživljavanje je poboljšano trajnom implantacijom LVAD u usporedbi s OMM terapijom. Međutim, zaključuju da infekcija uzrokuje značajan pobol i smrtnost. Smanjenje infekcija povećat će preživljenje i smanjiti morbiditet kod trajnih primatelja LVAD-a i poboljšat će omjer rizika i koristi za trajnu terapiju LVAD-om.

Tablica 7.1. Sustavni pregled literature

AUTOR I NAZIV ČLANKA	ČASOPIS I GODINA IZDAVANJA	DEFINICIJA	DIJAGNOZA	INTERVENCIJE
Gordon SM, et al. <u>Nosocomial bloodstream infections in patients with implantable left ventricular assist devices.</u>	Annals of Thoracic Surgery, 2001.	Nosokomijalne infekcije krvotoka kod bolesnika s implantabilnim lijevim ventrikularnim uređajima	BSI povezan s LVAD-om	Identifikacija i liječenje uzročnika infekcija Primjena preventivnih mjera kako bi se smanjio rizik od infekcija
Holman WL, et al. <u>Infection in permanent circulatory support: experience from the REMATCH trial.</u>	The Journal of Heart and Lung Transplantation, 2004.	Infekcija u pacijenata s trajnom cirkulacijskom potporom: iskustva iz REMATCH kliničkog ispitivanja	Bolesnici koji imaju ugrađene pomoćne uređaje lijeve klijetke (LVAD)	Praćenje incidenata infekcija Razvoj i primjena protokola prevencije infekcija Rana dijagnoza i liječenje infekcija radi smanjenja morbiditeta i mortaliteta
John R, et al. <u>Experience with the Levitronix CentriMag circulatory support system as a bridge to decision in patients with refractory acute cardiogenic shock and multisystem organ failure</u>	J Thorac Cardiovasc Surg, 2007.	Upravljanje infekcijama izlazišta drivelinea kod pacijenata s podrškom lijevog ventrikularnog asistenta	Bolesnici s refraktornim akutnim kardiogenim šokom i multisistemskim zatajenjem organa	Antibiotička terapija, lokalna njega izlazišta drivelinea Eventualna relokacija ili zamjena drivelinea

AUTOR I NAZIV ČLANKA	ČASOPIS I GODINA IZDAVANJA	DEFINICIJA	DIJAGNOZA	INTERVENCIJE
Hannan MM, et al. <u>Working formulation for the standardization of definitions of infections in patients using ventricular assist devices.</u>	The Journal of Heart and Lung Transplantation, 2011.	Radna formulacija za standardizaciju definicija infekcija kod bolesnika koji koriste ventrikularne uređaje	Infekcije specifične za VAD Infekcije povezane s VAD-om Infekcije koje nisu povezane s VAD-om	Uspostavljanje jasnih kriterija za dijagnozu infekcija, što olakšava praćenje, liječenje i usporedbu rezultata među različitim institucijama
Trachtenberg BH, et al. <u>A review of infections in patients with left ventricular assist devices: prevention, diagnosis and management.</u>	Methodist DeBakey Cardiovasc J, 2015.	Noviji i bolji uređaji doveli su do velikih poboljšanja u preživljavanju i kvaliteti života	Većina infekcija događa se na mjestu izlaza pogonskog sklopa, počevši s prekidom ili traumom na barijeri između kože i pogonskog sklopa, a ponekad se šire dublje	Ovisno o stupnju infekcije, mogućnosti liječenja mogu uključivati lokalnu njegu rane, antibiotike ili kirurško liječenje Preventivne strategije i pažljivo nadziranje presudni su za poboljšanje ishoda bolesnika
Rahal A, Ruch Y, Meyer N, et al. <u>Left ventricular assist device-associated infections: incidence and risk factors.</u>	J Thorac Dis, 2020.	Infekcije povezane s uređajem za pomoć lijevom ventrikulu (LVAD) glavne su komplikacije koje mogu dovesti do kritičnih ishoda	Infekcija nakon implantacije ventrikularnog uređaja: studija provedena na više institucija	Identifikacija čimbenika rizika za infekciju Razvoj i primjena protokola prevencije infekcija Rana dijagnoza i liječenje infekcija
Koken ZO, Yalcin YC, van Netten D, et al.	Eur J Cardiothorac Surg, 2021.	Infekcija izlazišta drivelinea kao indikator	Infekcije pogonskog sustava	Rana identifikacija

AUTOR I NAZIV ČLANKA	ČASOPIS I GODINA IZDAVANJA	DEFINICIJA	DIJAGNOZA	INTERVENCIJE
<u>Driveline exit-site care protocols in patients with left ventricular assist devices: a systematic review.</u>		loše prognoze nakon implantacije mehaničkog potpora lijevog ventrikula		Adekvatno liječenje infekcije izlazišta drivelinea Promatranje bolesnika s infekcijom radi sprječavanja komplikacija

8. Zaključak

Infekcije izlazišnog mjesta perkutanog kabla (drivelinea) predstavljaju značajan izazov u skrbi za bolesnike s ugrađenom trajnom mehaničkom potporom srca. Sustavni pregled literature o ovom problemu pruža uvid u epidemiološke karakteristike, faktore rizika, dijagnostičke metode te strategije intervencija i prevencije. Analizirani radovi ukazuju na to da infekcije izlazišnog mjesta drivelinea imaju negativan utjecaj na prognozu bolesnika nakon implantacije mehaničkog potpora srca, što potvrđuje važnost rane dijagnoze i adekvatnog upravljanja ovim komplikacijama. Faktori rizika za nastanak infekcija uključuju neadekvatnu higijenu, prisutnost komorbiditeta, dulje vrijeme izloženosti drivelineu te uporabu imunosupresivne terapije.

Dijagnostičke metode uključuju kliničku procjenu, laboratorijske pretrage, bakteriološke kulture iz uzoraka tkiva i sekreta te slikovne pretrage. Rana dijagnoza omogućuje promptno liječenje, koje uključuje primjenu antibiotika, kirurško čišćenje ili zamjenu drivelinea te kontrolu i prevenciju ponovne infekcije. Važnost standardizacije definicija infekcija te protokola za njihovu dijagnozu i liječenje naglašava se kao ključan korak u poboljšanju kliničke prakse i smanjenju incidencije infekcija izlazišnog mjesta perkutanog kabla. Multidisciplinarni pristup, uključujući suradnju kardiologa, kirurga, infektologa i medicinskih sestara, od vitalnog je značaja za uspješno upravljanje ovim kompleksnim stanjima.

Kontinuirano praćenje bolesnika, edukacija bolesnika i zdravstvenih djelatnika te implementacija preventivnih strategija ključni su u smanjenju incidencije infekcija izlazišnog mjesta kabla i poboljšanju ishoda liječenja bolesnika s ugrađenom trajnom mehaničkom potporom srca.

9. Literatura

- [1] G. Savarese, L.H. Lund. „Global public health burden of heart failure“. *Card. Fail. Rev.* 2017;3:7–11.
- [2] S.F. Marasco, C. McDonald, D.C. McGiffin. Surgical implantation. In: Gregory S.D., Stevens M.C., Fraser J.F., editors. *Mechanical Circulatory and Respiratory Support*. Academic Press; Cambridge, CA, USA: 2018.
- [3] A. Zierer, S.J. Melby, R.K. Voeller, T.J. Guthrie, G.A. Ewald, K. Shelton, M.K. Pasque, M.R. Moon, R.J. Damiano, N. Jr., Moazami. Late-onset driveline infections: The Achilles' heel of prolonged left ventricular assist device support. *Ann. Thorac. Surg.* 2007;84:515–520.
- [4] T. De By, P. Mohacsi, B. Gahl, A. Zittermann, T. Krabatsch, F. Gustafsson, P. Leprince B. Meyns, I. Netuka, K. Caliskan, et al. The European Registry for Patients with Mechanical Circulatory Support (EUROMACS) of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): Second report. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac. Surg.* 2018;53:309–316.
- [5] R.L. Kormos, J. Cowger, F.D. Pagani, J.J. Teuteberg, D.J. Goldstein, J.P. Jacobs, R.S. Higgins, L.W. Stevenson, J. Stehlik, P. Atluri, et al. The Society of Thoracic Surgeons Intermacs Database Annual Report: Evolving indications, outcomes, and scientific partnerships. *Ann. Thorac. Surg.* 2019;107:341–353.
- [6] C.E. Koval, L. Thuita, N. Moazami, E. Blackstone. Evolution and impact of driveline infection in a large cohort of continuous-flow ventricular assist device recipients. *J. Heart Lung Transplant.* 2014;33:1164–1172.
- [7] A. Saxton, R. Chaudhry, B. Manna. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): 2023. Anatomy, Thorax, Heart Right Coronary Arteries.
- Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30726042/>
- Pristupljeno: 30.01.2024.
- [8] Y.M. Carter, C.J. Wehrle, K. Mahajan. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): 2023. Anatomy, Thorax, Heart Anomalous Left Coronary Artery.

Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30725871/>

Pristupljeno: 02.02.2024.

[9] A. Hussain, B. Burns. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): 2023. Anatomy, Thorax, Wall.

Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30571035/>

Pristupljeno: 02.02.2024.

[10] A. Saxton, M.A. Tariq, B. Bordoni. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): 2023. Anatomy, Thorax, Cardiac Muscle.

Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30570976/>

Pristupljeno: 02.02.2024.

[11] M.S. Group. Nasal mupirocin prevents *Staphylococcus aureus* exit-site infection during peritoneal dialysis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1996;7:2403–2408.

[12] Y. Qu, D. McGiffin, C. Hayward, J. McLean J, C. Duncan, D. Robson, C. Kure, R. Shen, H. Williams, S. Mayo, et al. Characterization of infected, explanted ventricular assist device drivelines: The role of biofilms and microgaps in the driveline tunnel. *J. Heart Lung Transplant.* 2020;39:1289–1299.

[13] Y. Qu, D. McGiffin, C. Kure, B. Ozcelik, J. Fraser, H. Thissen, A.Y. Peleg. Biofilm formation and migration on ventricular assist device drivelines. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2020;159:491–502.

[14] D. Pereda, J.V. Conte. Left ventricular assist device driveline infections. *Cardiol. Clin.* 2011;29:515–527.

[15] Y. Qu, M. Vilathgamuwa, E. Bolle, P. Jayathurathnage. Percutaneous and transcutaneous connections. In: Gregory S.D., Stevens M.C., Fraser J.F., editors. *Mechanical Circulatory and Respiratory Support.* Academic Press; Cambridge, CA, USA: 2018.

- [16] P. Sinha, J.M. Chen, M. Flannery, B.E. Scully, M.C. Oz, N.M. Edwards. Infections during left ventricular assist device support do not affect posttransplant outcomes. *Circulation*. 2000;102:194–199.
- [17] C. Koval. VAD infection during bridge-to-transplant, unique aspects of treatment and prevention. *Curr. Opin. Organ Transplant*. 2018;23:400–406.
- [18] M.C. Oz, A.C. Gelijns, L. Miller, C. Wang, P. Nickens, R. Arons, K. Aaronson, W. Richenbacher, C. van Meter, K. Nelson, et al. Left ventricular assist devices as permanent heart failure therapy: The price of progress. *Ann. Surg*. 2003;238:577–585.
- [19] N.A. Haglund, M.E. Davis, N.M. Tricarico, M.E. Keebler, S. Maltais. Readmissions after continuous flow left ventricular assist device implantation: Differences observed between two contemporary device types. *ASAIO J*. 2015;61:410–416.
- [20] M.S. Slaughter, R. Bostic, K. Tong, M. Russo, J.G. Rogers. Temporal changes in hospital costs for left ventricular assist device implantation. *J. Card. Surg*. 2011;26:535–541.
- [21] J. Nienaber, M.P. Wilhelm, M.R. Sohail. Current concepts in the diagnosis and management of left ventricular assist device infections. *Expert Rev. Anti-Infect. Ther*. 2013;11:201–210.
- [22] M.M. Hannan, S. Husain, F. Mattner, L. Danziger-Isakov, R.J. Drew, G.R. Corey, S. Schueler, W.L. Holman, L.P. Lawler, S.M. Gordon, et al. Working formulation for the standardization of definitions of infections in patients using ventricular assist devices. *J. Heart Lung Transplant*. 2011;30:375–384.
- [23] D. Schibilsky, C. Benk, C. Haller, M. Berchtold-Herz, M. Siepe, F. Beyersdorf, C. Schlensak. Double tunnel technique for the LVAD driveline: Improved management regarding driveline infections. *J. Artif. Organs Off. J. Jpn. Soc. Artif. Organs*. 2012;15:44–48.
- [24] D.H. Monkowski, P. Axelrod, T. Fekete, T. Hollander, S. Furukawa, R. Samuel. Infections associated with ventricular assist devices: Epidemiology and effect on

prognosis after transplantation. *Transpl. Infect. Dis. Off. J. Transplant. Soc.* 2007;9:114–120.

[25] J.K. Kirklin, D.C. Naftel, R.L. Kormos, L.W. Stevenson, F.D. Pagani, M.A. Miller, J.T. Baldwin, J.B. Young. Fifth INTERMACS annual report: Risk factor analysis from more than 6000 mechanical circulatory support patients. *J. Heart Lung Transplant.* 2013;32:141–156.

[26] D.J. Goldstein, B. Meyns, R. Xie, J. Cowger, S. Pettit, T. Nakatani, I. Netuka, S. Shaw, M. Yanase, J.K. Kirklin. Third Annual Report From the ISHLT Mechanically Assisted Circulatory Support Registry: A comparison of centrifugal and axial continuous-flow left ventricular assist devices. *J. Heart Lung Transplant.* 2019;38:352–363.

[27] A. Tsiouris, G. Paone, H.W. Neme, J. Borgi, C.T. Williams, D.E. Lanfear, J.A. Morgan. Short and long term outcomes of 200 patients supported by continuous-flow left ventricular assist devices. *World J. Cardiol.* 2015;7:792–800.

[28] B. Cagliostro, A.P. Levin, J. Fried, S. Stewart, G. Parkis, K.P. Mody, A.R. Garan, V. Topkara, H. Takayama, Y. Naka, et al. Continuous-flow left ventricular assist devices and usefulness of a standardized strategy to reduce driveline infections. *J. Heart Lung Transplant.* 2016;35:108–114.

[29] J.K. Kirklin, D.C. Naftel, F.D. Pagani, R.L. Kormos, L.W. Stevenson, E.D. Blume, S.L. Myers, M.A. Miller, J.T. Baldwin, J.B. Young. Seventh INTERMACS annual report: 15,000 patients and counting. *J. Heart Lung Transplant.* 2015;34:1495–1504.

[30] J.M. Stulak, M.E. Davis, N. Haglund, S. Dunlay, J. Cowger, P. Shah, F.D. Pagani, K.D. Aaronson, S. Maltais. Adverse events in contemporary continuous-flow left ventricular assist devices: A multi-institutional comparison shows significant differences. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2016;151:177–189.

[31] E. Ammirati, M. Brambatti, O. Braun, P. Shah, M. Cipriani, Q.M. Bui, J. Veenis, E. Lee, R. Xu, K.N. Hong, et al. Outcome of patients on heart transplant list treated with a continuous-flow left ventricular assist device: Insights from the TRans-Atlantic registry on VAd and TrAnsplant (TRAViATA) *Int. J. Cardiol.* 2020;324:122–130.

- [32] D.J. Goldstein, D. Naftel, W. Holman, L. Bellumkonda, S.V. Pamboukian, F.D. Pagani, J. Kirklin. Continuous-flow devices and percutaneous site infections: Clinical outcomes. *J. Heart Lung Transplant.* 2012;31:1151–1157.
- [33] M.O. Blanco-Guzman, X. Wang, J.M. Vader, M.A. Olsen, E.R. Dubberke. Epidemiology of Left Ventricular Assist Device infections: Findings from a large non-registry cohort. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2020
- [34] J.J. Nienaber, S. Kusne, R.C. Riaz, L.M. Walker, A.J. Baddour, S.J. Wright, H.R. Park, M.R. Vikram, F.A. Keating, et al. Clinical manifestations and management of left ventricular assist device-associated infections. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2013;57:1438–1448.
- [35] V. Sharma, V. Deo, J.M. Stulak, L.A. Durham, III, Daly R.C., Park S.J., Baddour L.M., Mehra K., Joyce L.D. Driveline infections in left ventricular assist devices: Implications for destination therapy. *Ann. Thorac. Surg.* 2012;94:1381–1386.
- [36] R.J. Gordon, A.D. Weinberg, F.D. Pagani, M.S. Slaughter, P.S. Pappas, Y. Naka, D.J. Goldstein, W.P. Dembitsky, J.C. Giacalone, J. Ferrante, et al. Prospective, multicenter study of ventricular assist device infections. *Circulation.* 2013;127:691–702.
- [37] J.M. Schaffer, J.G. Allen, E.S. Weiss, G.J. Arnaoutakis, N.D. Patel, S.D. Russell, A.S. Shah, J.V. Conte. Infectious complications after pulsatile-flow and continuous-flow left ventricular assist device implantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2011;30:164–174.
- [38] B.J. Martin, J.G.Y. Luc, M. Maruyama, R. MacArthur, A.R. Bates, H. Buchholz, D.H. Freed, J. Conway. Driveline site is not a predictor of infection after Ventricular Assist Device implantation. *ASAIO J.* 2018;64:616–622.
- [39] M.M. Hannan, R. Xie, J. Cowger, S. Schueler, T. de By, A.I. Dipchand, V.H. Chu, R.S. Cantor, C.E. Koval, T. Krabatsch, et al. Epidemiology of infection in mechanical circulatory support: A global analysis from the ISHLT Mechanically Assisted Circulatory Support Registry. *J. Heart Lung Transplant.* 2019;38:364–373.

- [40] R. John, K.D. Aaronson, W.E. Pae, M.A. Acker, D.R. Hathaway, K.B. Najarian, M.S. Slaughter. Drive-line infections and sepsis in patients receiving the HVAD system as a left ventricular assist device. *J. Heart Lung Transplant.* 2014;33:1066–1073.
- [41] S. Belz, S. Fisquet, A. Ahuja, K. Hay, J. Lavana. Incidence of infection and antimicrobial consumption in ventricular assist device (vad) recipients at the prince charles hospital (tpch): A retrospective analysis. *Heartlung Circ.* 2020;29:1234–1240.
- [42] M.Z. Tong, N.G. Smedira, E.G. Soltesz, R.C. Starling, C.E. Koval, L. L. Porepa, N. Moazami. Outcomes of heart transplant after Left Ventricular Assist Device specific and related infection. *Ann. Thorac. Surg.* 2015;100:1292–1297.
- [43] A.R. Schulman, T.P. Martens, M.J. Russo, P.J. Christos, R.J. Gordon, F.D. Lowy, M.C. Oz, Y. Naka. Effect of left ventricular assist device infection on post-transplant outcomes. *J. Heart Lung Transplant.* 2009;28:237–242.
- [44] V.K. Topkara, S. Kondareddy, F. Malik, I.W. Wang, D.L. Mann, G.A. Ewald, N. Moazami. Infectious complications in patients with left ventricular assist device: Etiology and outcomes in the continuous-flow era. *Ann. Thorac. Surg.* 2010;90:1270–1277.
- [45] K. Toda, Y. Yonemoto, T. Fujita, Y. Shimahara, A. Sato, T. Nakatani, J. Kobayashi. Risk analysis of bloodstream infection during long-term left ventricular assist device support. *Ann. Thorac. Surg.* 2012;94:1387–1393.
- [46] S.S. Wang, N.K. Chou, R.B. Hsu, W.J. Ko, H.Y. Yu, Y.S. Chen, S.C. Huang, N.H. Chi, C.S. Liau, Y.T. Lee. Heart transplantation in the patient under ventricular assist complicated with device-related infection. *Transplant. Proc.* 2004;36:2377–2379.
- [47] P. Angleitner, A. Matic, A. Kaider, K. Dimitrov, S. Sandner, D. Wiedemann, J. Riebandt, T. Schlöglhofer, G. Laufer, D. Zimpfer. Blood stream infection and outcomes in recipients of a left ventricular assist device. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac. Surg.* 2020;58:907–914.
- [48] S.M. Gordon, S.K. Schmitt, M. Jacobs, N.M. Smedira, M. Goormastic, M.K. Banbury, M. Yeager, J. Serkey, K. Hoercher, P.M. McCarthy. Nosocomial bloodstream

infections in patients with implantable left ventricular assist devices. *Ann. Thorac. Surg.* 2001;72:725–730.

[49] M.B. Ekkelenkamp, M.T. Vervoorn, J.R. Bayjanov, A.C. Fluit, B.J. Benaissa-Trouw, F.Z. Ramjankhan. Therapy and outcome of *Staphylococcus aureus* infections of intracorporeal Ventricular Assist Devices. *Artif. Organs.* 2018;42:983–991.

[50] M. Herrmann, M. Weyand, B. Greshake, C. von Eiff, R.A. Proctor, H.H. Scheld, G. Peters. Left ventricular assist device infection is associated with increased mortality but is not a contraindication to transplantation. *Circulation.* 1997;95:814–817.

[51] N. Yuan, G.J. Arnaoutakis, T.J. George, J. Allen, D.G. Ju, J.M. Schaffer, S.D. Russell, A.S. Shah, J.V. Conte. The spectrum of complications following left ventricular assist device placement. *J. Card. Surg.* 2012;27:630–638.

[52] A. Aggarwal, A. Gupta, S. Kumar, J.A. Baumblatt, S. Pauwaa, C. Gallagher, A. Treitman, P. Pappas, A. Tatoes, G. Bhat. Are blood stream infections associated with an increased risk of hemorrhagic stroke in patients with a left ventricular assist device? *ASAIO J.* 2012;58:509–513.

[53] P. Shah, S.E. Birk, L.B. Cooper, M.A. Psocka, J.K. Kirklin, S.D. Barnett, S.B. Katugaha, S. Phillips, M.M. Looby, F.D. Pagani F.D., et al. Stroke and death risk in ventricular assist device patients varies by ISHLT infection category: An INTERMACS analysis. *J. Heart Lung Transplant.* 2019;38:721–730.

[54] D. Yoshioka, S. Okazaki, K. Toda, S. Murase, S. Saito, K. Domae, S. Miyagawa, Y. Yoshikawa, T. Daimon, M. Sakaguchi, et al. Prevalence of Cerebral Microbleeds in Patients With Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices. *J. Am. Heart Assoc.* 2017;6:5955.

[55] D. Hequet, G. Kralidis, T. Carrel, A. Cusini, C. Garzoni, R. Hullin, P.R. Meylan, P. Mohacsi, N.J. Mueller, F. Ruschitzka, et al. Ventricular assist devices as bridge to heart transplantation: Impact on post-transplant infections. *BMC Infect. Dis.* 2016;16:321.

[56] B.C. Varr, S.W. Restaino, M. Farr, B. Scully, P.C. Colombo, Y. Naka, D.M. Mancini. Infectious complications after cardiac transplantation in patients bridged

with mechanical circulatory support devices versus medical therapy. *J. Heart Lung Transplant.* 2016;35:1116–1123.

[57] M. Weyand, M. Hermann, M. Kondruweit, M.C. Deng, C. Schmid, G. Peters, H.H. Scheld. Clinical impact of infections in left ventricular assist device recipients: The importance of site and organism. *Transplant. Proc.* 1997;29:3327–3329.

[58] F.A. Toba, H. Akashi, C. Arrecubieta, F.D. Lowy. Role of biofilm in *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* ventricular assist device driveline infections. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011;141:1259–1264.

[59] S. Aslam, M. Hernandez, J. Thornby, B. Zeluff, R.O. Darouiche. Risk factors and outcomes of fungal ventricular-assist device infections. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2010;50:664–671.

[60] A.L. Lehnert, A. Hart, S.D. Brouse, R.J. Charnigo, S. Branam, M.E. Guglin. Left ventricular assist device-related infections: Does the time of onset matter? *J. Artif. Organs Off. J. Jpn. Soc. Artif. Organs.* 2019;22:98–103.

[61] S. Shoham, R. Shaffer, L. Sweet, R. Cooke, N. Donegan, S. Boyce. Candidemia in patients with ventricular assist devices. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2007;44:9–12.

[62] N.G. Bagdasarian, A.N. Malani, F.D. Pagani, P.N. Malani. Fungemia associated with left ventricular assist device support. *J. Card. Surg.* 2009;24:763–765.

[63] J. Maly, O. Szarszoi, I. Netuka., Z. Dorazilova, J. Pirk. Fungal infections associated with long-term mechanical circulatory support-diagnosis and management. *J. Card. Surg.* 2014;29:95–100.

[64] F. Nurozler, M. Argenziano, M.C. Oz, Y. Naka. Fungal left ventricular assist device endocarditis. *Ann. Thorac. Surg.* 2001;71:614–618.

[65] M.M. Harriott, M.C. Noverr. *Candida albicans* and *Staphylococcus aureus* form polymicrobial biofilms: Effects on antimicrobial resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009;53:3914–3922.

- [66] E.V. Potapov, C. Antonides, M.G. Crespo-Leiro, et al. 2019 EACTS Expert Consensus on long-term mechanical circulatory support. *Eur J Cardiothorac Surg* 2019;56:230-70.
- [67] A. Adzic, S.R. Patel, S. Maybaum. Impact of adverse events on ventricular assist device outcomes. *Curr Heart Fail Rep* 2013;10:89-100.
- [68] J.K. Kirklin, F.D. Pagani, R.L. Kormos, et al. Eighth annual INTERMACS report: Special focus on framing the impact of adverse events. *J Heart Lung Transplant* 2017;36:1080-6.
- [69] P.M. Kimball, M. Flattery, F. McDougan, et al. Cellular immunity impaired among patients on left ventricular assist device for 6 months. *Ann Thorac Surg* 2008;85:1656-61.
- [70] N.G. Bagdasarian, A.N. Malani, F.D. Pagani, et al. Fungemia associated with left ventricular assist device support. *J Card Surg* 2009;24:763-5.
- [71] V. Sharma, S.V. Deo, J.M. Stulak, et al. Driveline infections in left ventricular assist devices: implications for destination therapy. *Ann Thorac Surg* 2012;94:1381-6.
- [72] A. Zierer, S.J. Melby, R.K. Voeller, et al. Late-Onset Driveline Infections: The Achilles' Heel of Prolonged Left Ventricular Assist Device Support. *Ann Thorac Surg* 2007;84:515-20.
- [73] D.J. Goldstein, D. Naftel, W. Holman, et al. Continuous-flow devices and percutaneous site infections: clinical outcomes. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:1151-7.
- [74] R. John, C.T. Holley, P. Eckman, et al. A Decade of Experience With Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2016;28:363-75.
- [75] Z.O. Koken, Y.C. Yalcin, D. van Netten, et al. Driveline exit-site care protocols in patients with left ventricular assist devices: a systematic review. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2021;60(3):506-515.
- [76] A. Rahal, Y. Ruch, N. Meyer, et al. Left ventricular assist device-associated infections: incidence and risk factors. *J Thorac Dis*. 2020;12(5):2654-2662.

- [77] R. John, K. Liao, K. Lietz, F. Kamdar, M. Colvin-Adams, A. Boyle, L. Miller, L. Joyce. Experience with the Levitronix CentriMag circulatory support system as a bridge to decision in patients with refractory acute cardiogenic shock and multisystem organ failure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;134(2):351-8.
- [78] B.H. Trachtenberg, A. Cordero-Reyes, B. Elias, M. Loebe. A review of infections in patients with left ventricular assist devices: prevention, diagnosis and management. *Methodist Debaquey Cardiovasc J.* 2015;11(1):28-32.
- [79] M. Hannan, S. Husain, F. Mattner, R.L. Kormos, J.V. Conte, M.L. Mooney, Working formulation for the standardization of definitions of infections in patients using ventricular assist devices. *Ishlt consensus statement*, 2011;30(4):375-384.
- [80] S.M. Gordon, S.K. Schmitt, M. Jacobs, N.M. Smedira, M. Goormastic, M.K. Banbury, M. Yeager, J. Serkey, K. Hoercher, P.M. McCarthy. Nosocomial bloodstream infections in patients with implantable left ventricular assist devices. *Ann Thorac Surg.* 2001;72(3):725-30.
- [81] W.L. Holman, S.J. Park, J.W. Long, A. Weinberg, L. Gupta, A.R. Tierney, R.M. Adamson, J.D. Watson, E.P. Raines, G.S. Couper, F.D. Pagani, N.A. Burton, L.W. Miller, Y. Naka; REMATCH Investigators. Infection in permanent circulatory support: experience from the REMATCH trial. *J Heart Lung Transplant.* 2004;23(12):1359-65.

Popis tablica

Tablica 7.1. Sustavni pregled literature.....	48
---	----

Popis slika

Slika 2.1. Dijagram prikazuje zdravo srce tijekom pumpanja i punjenja.....	4
Slika 3.2.1. Mehanički uređaji za potporu cirkulacije.....	9
Slika 3.4.1. Mehanička cirkulacija podržava rasterećenje i učinak na srčanu mehaniku.....	13
Slika 3.6.1. Grafički prikaz staničnih i molekularnih promjena vidljivih s LVAD-induciranim reverznim preoblikovanjem. Stanične i molekularne promjene u LVAD-induciranom reverznom preoblikovanju.....	15
Slika 4.1. Infekcije specifične za ventrikularni pomoćni uređaj (VAD) i povezane s VAD-om.....	17
Slika 4.2. Infekcija izlaznog mjesta pogonskog sklopa.....	18
Slika 4.4.3.1. Formiranje biofilma in vitro na različitim komponentama VAD pogonskog sklopa.....	25
Slika 4.4.3.2. Klinički biofilmovi uočeni na zaraženom VAD pogonu.....	26
Slika 4.4.4.1. Prisutnost mikrorupa u tkivnom tunelu pogonske linije.....	28

Prilog 1. Izjava o autorstvu

|
HEBON
ALICEZAINH

Sveučilište
Sjever

+


SVEUČILIŠTE
SIEVER
|

IZJAVA O AUTORSTVU

Završni/diplomski/specijalistički rad isključivo je autorsko djelo studenta koji je isti izradio te student odgovara za istinitost, izvornost i ispravnost teksta rada. U radu se ne smiju koristiti dijelovi tuđih radova (knjiga, članka, doktorskih disertacija, magistarskih radova, izvora s interneta, i drugih izvora) bez navođenja izvora i autora navedenih radova. Svi dijelovi tuđih radova moraju biti pravilno navedeni i citirani. Dijelovi tuđih radova koji nisu pravilno citirani, smatraju se plagijatom, odnosno nezakonitim prenošenjem tuđeg znanstvenog ili stručnoga rada. Sukladno navedenom studenti su dužni potpisati izjavu o autorstvu rada.

Ja, MIHAELA GLAVINA (ime i prezime) pod punom moralnom, materijalnom i kaznenom odgovornošću, izjavljujem da sam isključivi autor/ica završnog/diplomskog/specijalističkog (obrisati nepotrebno) rada pod naslovom INCIDENCIJA INTERAKCIJE ALTRUIZMA I MJESA DEKADANOG ERABA (DORNEJUNA) U (upisati naslov) te da u navedenom radu nisu na nedozvoljeni način (bez pravilnog citiranja) korišteni dijelovi tuđih radova.

*INCIDENCIJA INTERAKCIJE ALTRUIZMA I MJESA DEKADANOG ERABA (DORNEJUNA) U
KOLEKCIJA S UČEŠĆEM
TRAJNOM MEDIJALNOM
POTPOROM ERUA*

MIHAELA GLAVINA Student/ica:
(upisati ime i prezime)

(vlastoručni potpis)

Sukladno članku 58., 59. i 61. Zakona o visokom obrazovanju i znanstvenoj djelatnosti završne/diplomske/specijalističke radove sveučilišta su dužna objaviti u roku od 30 dana od dana obrane na nacionalnom repozitoriju odnosno repozitoriju visokog učilišta.

Sukladno članku 111. Zakona o autorskom pravu i srodnim pravima student se ne može protiviti da se njegov završni rad stvoren na bilo kojem studiju na visokom učilištu učini dostupnim javnosti na odgovarajućoj javnoj mrežnoj bazi sveučilišne knjižnice, knjižnice sastavnice sveučilišta, knjižnice veleučilišta ili visoke škole i/ili na javnoj mrežnoj bazi završnih radova Nacionalne i sveučilišne knjižnice, sukladno zakonu kojim se uređuje umjetnička djelatnost i visoko obrazovanje.