

HEMATOLOGICKÉ ASPEKTY TRANSPLANTÁCIE SRDCA

GONCALVESOVÁ E., ¹FABIÁN J., ¹PACÁK J.

HAEMATOLOGICAL ASPECTS OF HEART TRANSPLANTATION

Heart transplantation is an accepted therapeutic method for end-stage heart failure. The aim of the presented paper is to provide a short review of haematologic problems of heart transplantation. Haemostatic disorders, cytopenias and lymphoproliferative diseases are the most frequent haematologic complications of this highly sophisticated procedure.

Perioperative bleeding tendency is due to cardiopulmonary bypass, both qualitative and quantitative platelet disorders and hyperfibrinolysis are the main causes. Incidence of cytopenias (mono- and/or bi- and/or tricytopenia) reaches up to 70 %. They are multifactorial as to etiology and coincidence with viral infection, antimicrobial and immunosuppressive therapy. Lymphoproliferative disease affects about 1.2 % of patients during the first year after transplantation. Posttransplant lymphoproliferative diseases are highly variable as to manifestation and prognosis — ranging from indolent course to rapid, aggressive growth. Routine cytostatic therapy is generally ineffective. Crucial therapeutic measure is to turn off immunosuppressive therapy. (Tab. 3, Fig. 2, Ref. 41.)

Key words: heart transplantation, haematologic disorders, bleeding, cytopenias, lymphoproliferative diseases.

Bratisl Lek Listy 98; 1997: 253–257

Transplantácia srdca je štandardnou liečebnou metódou terminálneho štádia zlyhania srdca. Cieľom práce je poskytnúť prehľadnú informáciu o hematologických problémoch tejto náročnej metódy. Najčastejšie sa pozorujú poruchy hemostázy, cytopénie a lymfoproliferatívne ochorenia.

Krvácačný stav v perioperačnom období je navodený mimotelo-lymým obehom a spôsobený predovšetkým kvalitatívnymi a kvantitatívnymi zmenami trombocytov a zvýšenou fibrinolýzou. Výskyt cytopénií u chorých v období po transplantácii sa približuje k 70 %. Ich pôvod je obyčajne multifaktorový a súvisí s infekčnými komplikáciami, antimikrobiálnou a imunosupresívnou liečbou. V prvom roku po transplantácii sa asi u 1,2 % transplantovaných dokáže lymfoproliferatívne ochorenie. Potransplantačné lymfoproliferácie majú variabilný klinický obraz, priebeh i prognózu — od indolentného správania až po rýchly agresívny rast. Zásadným opatrením je prerušenie, resp. redukcia imunosupresívnej liečby. Bežná cytostatická liečba je málo účinná. (Tab. 3, obr. 2, lit. 41.)

Kľúčové slová: transplantácia srdca, hematologické poruchy, krvácanie, cytopénie, lymfoproliferácie.

Bratisl. lek. Listy, 98, 1997, č. 5, s. 253–257

Transplantácia srdca predstavuje v súčasnosti štandardnú liečebnú metódu pre chorých v terminálnom štádiu zlyhania srdca. K 15. februáru 1995 bolo v Registri medzinárodnej spoločnosti pre transplantáciu srdca a pľúc 30 127 hlásení o transplantáciách srdca z 257 centier (Hosenpud a spol., 1995). Vývoj frekvencie transplantácie srdca v posledných rokoch podľa poslednej správy uvedeného registra z roku 1995 je na obrázku 1. Pre 80. roky je charakteristický sústavný vzostup počtu transplantácií. Tento vývoj bol dôsledkom vyriešenia niekoľkých zásadných problémov transplantácie srdca. K rozhodujúcim patrí zdokonalenie a štandardizácia biopsie myokardu ako dosiaľ jedinej spoľahlivej metódy včasnej diagnostiky rejekcie a výrazný pokrok v imunosupre-

sívnej liečbe po zavedení cyklosporínu. K zlepšeniu výsledkov v prežívaní prispeli i pokroky v mikrobiologickej diagnostike a antimikrobiálnej liečbe.

V 90. rokoch sa zaznamenala stagnácia v počte vykonaných transplantácií. Nie je to odrazom nasýtenia potreby transplantácií, ani medicínskych limitácií transplantológie. Z najväčšej časti je to odrazom nedostatku vhodných darcov.

Ak by sme chceli dosiahnuť európsky priemer, potom by sa na Slovensku malo urobiť 25 transplantácií srdca ročne. Ak by sme sa však chceli dostať na úroveň susedného Rakúska, treba za rok transplantovať 65 pacientov (Unger, 1995).

Cieľom práce je poskytnúť prehľad o hematologických poruchách vznikajúcich v súvislosti s transplantáciou srdca.

Všeobecné zdroje hematologických porúch pri transplantácii srdca

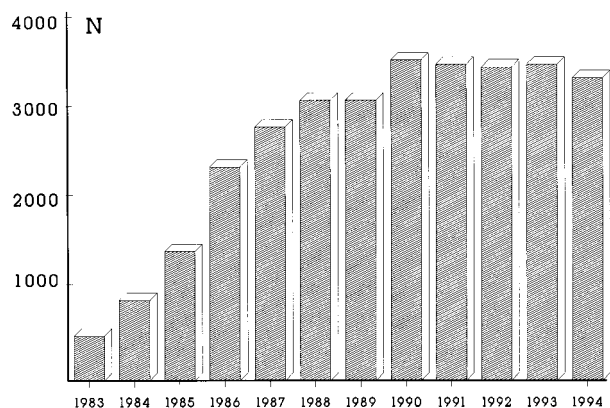
Transplantácia srdca a orgánové transplantácie vôbec sú po všetkých stránkach náročné liečebné metódy, ktoré sprevádza široké spek-

I. interná klinika Dérerovej Nemocnice s poliklinikou v Bratislave a ¹Slovenský ústav srdcových chorôb v Bratislave

The 1st Intern Clinic, Dérer's Hospital, Bratislava, and ¹The Slovak Institute of Heart Diseases, Bratislava

Address for correspondence: E. Goncalvesová, MD, PhD, I. interná klinika, Dérerova nemocnica, Limbová 5, 833 05 Bratislava, Slovakia.

Phone/Fax: +421.7.374 661



Obr. 1. Počet transplantácií srdca v rokoch 1983–1994 (Hosenpud a spol., 1995).

Fig. 1. Heart transplantation volume (1983–1994) (Hosenpud et al., 1995).

Tab. 1. Farmakoterapia po transplantácii srdca.
Tab. 1. Therapy after heart transplantation.

Pravidelná Regular	Častá Frequent
cyklosporín cyclosporin	primetamin
azatioprim	gancyklovir
prednizón prednisone	antibiotiká antibiotics
acyklovir	antihypertenzíva antihypertensive drugs
kotrimoxazol cotrimoxazol	hyperlipemiká hypolipemic drugs
ranitidin	

Tab. 2. Rizikové faktory krvácania pri operácii v mimotelovom obehu.

Tab. 2. Risk factors of bleeding in cardiopulmonary bypass surgery.

Dlhý perfúzný čas
Long perfusion time

Hypotermia (dĺžka a hĺbka)
Hypothermia (duration and degree)

Predchádzajúca antikoagulačná liečba
Prior anticoagulative therapy

Ochorenie srdca s cyanózou
Cyanotic heart disease

Opakovaná operácia v mimotelovom obehu
Repeated bypass procedure

trum komplikácií. Hematologické, no možno povedať, že všetky nekar-
diologické poruchy/ochorenia, ku ktorým dochádza v súvislosti
s transplantáciou, majú v zásade tri zdroje: 1. dlhodobá imunosupresia,
2. infekcie, 3. vedľajšie a toxické účinky farmakoterapie. Výnimkou sú
krátkodobé perioperačné hemokoagulačné abnormality vyvolané mimo-
telovým obehom. Imunosupresívna liečba u transplantovaných chorých
a špecifiká infekčných komplikácií u týchto chorých sú uvedené v iných
prácach (Schreinerová a spol., 1996; Krčméry a spol., 1995), preto ich
nebudeme ďalej rozvádzať. Pre lepšiu predstavu o rozsahu farmakoterapie
uvádzame v tabuľke 1 súhrn liečiv, ktoré sa podávajú takmer všet-
kým pacientom v prvých mesiacoch po transplantácii (Keating a spol.,
1992; McGoon a spol., 1992; Olson a spol., 1992; Seydoux a spol., 1995).
Táto rozsiahla, aj keď nepochybne nevyhnutná liečba, prináša so sebou
nevyhnutne nežiaduce účinky predovšetkým v podobe hepatotoxicity,
nefrototoxicity a myelotoxicity.

Hematologické problémy u transplantovaných chorých mož-
no rozčleniť na tri základné okruhy: 1. poruchy hemostázy, 2. cy-
topénie a 3. lymfoproliferatívne ochorenia.

Poruchy hemostázy

Z hľadiska časového vzťahu k vlastnej transplantácii, charak-
teru, ako aj z hľadiska etiopatogenézy možno hemostatické poru-
chy rozdeliť na perioperačné a neskoré pooperačné.

V perioperačnom a včasnom pooperačnom období sa vyskytu-
jú komplikácie hemoragické a ich príčinou je predovšetkým použi-
tie mimotelového obehu (MO). U časti chorých sa na zvýšenom
krvácaní zúčastňuje aj deficit faktorov protrombínového komplexu
v dôsledku vénostatickej hepatopatie pri dlhodobom kongestívnom
zlyhávaní srdca. Neprimerané krvácanie sa počas rutinných kardio-
chirurgických výkonov v mimotelovom obehú a po nich v vyskytuje
v 2,6–12 % (Messmore, 1994). Pri transplantáciách, bypassoch
s použitím a. mamma interna a reoperovaných chorých je
prevalencia krvácajúcich komplikácií vyššia (Bick, 1993). To
dokumentuje aj práca Hunta a spol. (1993), ktorí sledovali spotrebu
krvných derivátov pri transplantáciách. Priemerná spotreba
erytocytovej masy pri kardiochirurgických výkonoch vôbec bola 5
jednotiek, kým pri transplantáciách 6 jednotiek. Okolnosti sprevá-
dzané vyšším rizikom perioperačného krvácania sú v tabuľke 2. Ak
sa v prípade nadmerného perioperačného krvácania dospeje k zá-
veru, že príčina nie je chirurgická, je potrebné bližšie identifikovať
poruchu hemostázy. Mimotelový obeh zasahuje do zložitého me-
chanizmu hemostázy na viacerých miestach. Pravidelne dochádza
k trombocytopénii (obyčajne ľahšieho stupňa) a poruche funkcií
trombocytov. Príčina trombocytopenie spôsobenej extrakorporálnou
cirkuláciou nie je úplne jasná. Zúčastňujú sa na nej zmeny pH, prí-
tomnosť fibrindegradačných produktov, poruchy membrány v dô-
sledku kontaktu s cudzími materiálmi, selektívna degranulácia a nie-
ktoré ďalšie (Bick, 1994).

Primárna aktivácia fibrinolýzy je ďalšou častou príčinou zvý-
šeného krvácania pri kardiochirurgických výkonoch v MO. Fibrin-
olýzu aktivuje predovšetkým krv z perikardiálnej sukcie. Význam
excesívnej fibrinolýzy pri hemoragických komplikáciách
dokumentuje aj to, že preventívne použitie antifibrinolytík (kyselina
 ϵ -aminokaprónová, aprotinín, kyselina tranexamová) vedie
k signifikantnej redukcii perioperačného a pooperačného krváca-
nia (Davis a spol., 1995; Penta-de-Peppo a spol., 1995). Jednou
z možných príčin pooperačného krvácania je hyperheparinémia

spôsobená nedostatočou neutralizáciou heparínu protamínsulfátom pri tzv. „rebound“ fenoméne (sekundárne uvoľnenie protamínsulfátu z väzby na heparín). Podľa niektorých autorov (Subramaniam, 1995) možno heparínový efekt zistiť až u 43 % pacientov v 2. hodine po podaní neutralizačnej dávky protamínsulfátu. Diseminovaná intravaskulárna koagulácia je zriedkavou príčinou hemorágie po MO a dochádza k nej predovšetkým u chorých v šoku. V neskorom pooperačnom období, mesiace až roky po transplantácii, sa zistilo zvýšenie hladiny fibrinogénu, faktora VII, antigénu von Willebrandovho faktora. U chorých, ktorí boli transplantovaní pre koronárnu chorobu, bola významne zvýšená aj hladina faktora IX a znížená fibrinolytická aktivita (Hunt a spol., 1993; Charvát a spol., 1986). Fibrinogén a faktor VII sú nezávislé rizikové faktory koronárnej choroby srdca (WHO Technical report, 1994) a aj v jednej zo štúdií stabilizovaných chorých po transplantácii srdca sa zistila tendencia k zvýšeniu týchto faktorov u chorých s akcelerovanou koronárnou sklerózou v implantáte (Hunt a spol., 1993).

Cytopenie

V dostupnej literatúre je pomerne málo prác, ktoré sa zaoberajú problematikou cytopenií u chorých s transplantovaným srdcom, rovnako ako aj s ostatnými orgánovými transplantáciami.

Z 29 chorých po transplantácii srdca, ktorí sú v starostlivosti Slovenského ústavu srdcových chorôb, sa cytopenie (mono-, bi-, tricytopenie) vyskytujú až v 69 % (obr. 2).

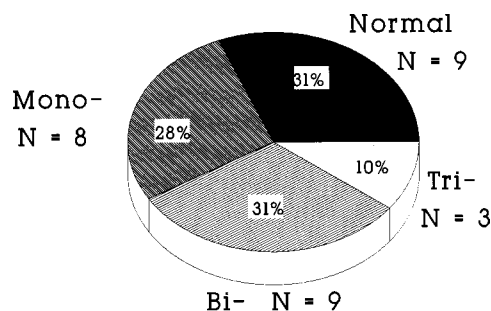
Anémia

V literatúre sme nenašli rozsiahlejšiu štúdiu, ktorá by sa systematicky zaoberala otázkami výskytu a analýzou príčin anémií u chorých s transplantáciou srdca. U transplantovaných pacientov sa stretáva viacero faktorov, ktoré disponujú k vyššiemu výskytu anémií ako v bežnej populácii. Predovšetkým sú to opakované, resp. chronické zápaly či už sterilné (rejekcia) alebo nesterilné (infekcia). Zložitý mechanizmus zápalu s uvoľnením množstva cytokínov je základným momentom v patogenéze tzv. anémie pri chronických ochoreniach (Goncalvesová a Vahančík, 1995)

Podobne ako u chorých s malígnymi alebo chronickými zápalovými ochoreniami má aj u transplantovaných chorých s týmto typom anémie podávanie erythropoetínu dobrý liečebný efekt (Blackburn a spol., 1992; End a spol., 1995). Farmaká, ktoré sa používajú v antimikrobiálnej (acyklovir, gancyklovir, trimetoprim, primetamín) a imunosupresívnej (azatioprim) liečbe, interferujú s metabolizmom kyseliny listovej alebo nukleových kyselín, a tak môžu spôsobiť megaloblastovú anémiu. V poslednom čase sa v literatúre množia správy o infekcii parvovírusom B19 ako príčine aplastickej anémie chorých s orgánovými transplantáciami. Doteraz sa tento vírus opakovanne identifikoval ako príčina aplastických kríz u chorých s hemolytickými anémiami (Bertoni a spol., 1995; Langhas a spol., 1995; Uemura a spol., 1995). Hemolytický charakter novovzniknutej anémie môže byť signálom posttransplantačného lymfoproliferačného ochorenia (DiGiuseppe a spol., 1996).

Trombocytopenia

Trombocytopenie u chorých s orgánovými transplantáciami nie sú zriedkavé. Je to pochopiteľné, pretože u týchto chorých pôsobí mnoho faktorov, ktoré s väčšou alebo menšou pravidel-



Obr. 2. Výskyt monocytopenie (Mono-), bicytopenie (Bi-) a tricytopenie (Tri-) u 29 pacientov po transplantácii srdca.

Kritériá: anémia muži hemoglobín <135 g/l
ženy hemoglobín <125 g/l
leukopénia: leukocyty <4,0x10⁹/l
trombocytopenia: trombocyty <150x10⁹/l

Fig. 2. Incidence of monocytopenia (Mono-), bicytopenia (Bi-) and tricytopenia (Tri-) in 29 patients after heart transplantation.

Criteria: anemia males haemoglobin <135g/l
females haemoglobin <125g/l
leukopenia leukocytes <4.0x10⁹/l
thrombocytopenia platelets <150x10⁹/l

nosťou spôsobujú trombocytopeniu. Predovšetkým sú to infekcie, najmä vírusové. Trombocytopenia je relatívne častá pri herpesových infekciách (herpes simplex, varicella-zoster, vírus Epstein-Barrovej a cytomegalovírus) a z nich najmä pri cytomegalovirusovej (CMV) chorobe (nielen infekcia) sa vyskytuje u 29 % chorých v prvých 6 mesiacoch po transplantácii srdca (DeMaria, 1996). U chorých s transplantáciou kostnej drene, u ktorých došlo k CMV infekcii, sa hodnoty trombocytov normalizovali za dvojnásobne dlhší čas ako u chorých, kde sa infekcia nedokázala (Verdonck a spol., 1985).

Farmakoterapia predstavuje ďalšiu pravdepodobnú príčinu trombocytopenie u týchto chorých. Z veľkého množstva liekov, ktoré môžu vyvolať trombocytopeniu, prichádzajú u transplantovaných do úvahy najmä azatioprim, antilymfocytový globulín, sulfónamidy, tiazidové diuretiká, paracetamol, indometacín, ale aj mnohé ďalšie (Bick, 1993). U niektorých chorých s orgánovými transplantáciami ostáva príčina trombocytopenických epizód nejasná. Zdá sa, že ide o trombocytopenie konzumpčného typu (Landis a spol., 1979) pravdepodobne na neimunitnom podklade. Autoimúnnu trombocytopeniu s dokázanými antitrombocytovými protilátkami po transplantácii srdca opísali len u jedného chorého (Dhar a spol., 1995).

Neutropénia

Neutropénia, najmä jej závažnejšie formy, keď absolútne hodnoty neutrofilných granulocytov klesajú pod 1,0x10⁹/l, predstavuje u každého transplantovaného chorého závažnú komplikáciu. Znamená ďalšie prehĺbenie imunosupresie, najmä v oblasti nešpecifickej imunity a zvýšenie rizika infekcie, predovšetkým gramnegatívnej a fungálnej (Peterson a spol., 1993). Závažné sú predovšetkým fungálne infekcie, ktoré u týchto chorých majú až 50 % mortalitu (DeMaria a spol., 1996). Neutropénia je bežnou komplikáciou imu-

Tab. 3. Výskyt lymfoproliferatívnych ochorení v 1. roku po transplantácii srdca a obličky (upravené podľa Opelz a spol., 1993). Tab. 3. Incidence of lymphoproliferative diseases in first post-transplant year by organ (modified to Opelz et al., 1993).

	N	Výskyt Incidence		%
		očekávaný expected	skutočný observed	
Srdce				
Heart	7634	0,6	93	1,2
Oblička				
Kidney	45 141	2,7	101	0,2

nosupresívnej liečby azatioprimom. Azatioprim ako purínový analóg je myelotoxický a jeho toxicita závisí od veľkosti podávanej dávky. Dávkovanie sa upravuje tak, aby sa hodnoty leukocytov udržovali medzi $4,0\text{--}5,0 \times 10^9/l$ (McGoon a spol., 1992).

Neutropénia sa vyvíja rýchlo po podaní monoklonových protilátok OKT3 pri liečbe akútnych a/alebo refraktérnych rejeckii. V tomto prípade je granulocytopenia spôsobená imunocytoadhéziou a v neskoršej fáze zmenou kinetiky neutrofilov pod vplyvom TNF- α (faktor nekrotizujúci tumory) (Bemelman a spol., 1995; Uchida a spol., 1996). Neutropénia môže byť aj výsledkom idiosynkratických liekových reakcií. Liekov, ktoré spôsobujú neutropéniu takýmto mechanizmom, je veľa (Dale a spol., 1991; Peterson a spol., 1993). V prípade transplantovaných chorých je relevantné menovať aspoň penicilínové antibiotiká, sulfónamidy, trimetoprim-sulfametoxazol, primetamín, paracetamol, ticlopidín. V poslednom období sa objavujú práce o úspešnom a bezpečnom použití rastových faktorov pre granulocyty a makrofágy (GM-CSF, faktor stimulujúci rast kolónii granulocytov a makrofágy) v liečbe neutropénií u chorých po orgánových transplantáciách (Wasler a spol., 1996).

Lymfoproliferatívne ochorenia

Malígne ochorenia, osobitne lymfoidné tumory, sú bežnou a obyčajne fatálnou komplikáciou imunodeficitných stavov. Lymfómy predstavujú približne 1/3 postransplantačných tumorov okrem nemelanomatóznych nádorov kože a pier. Výskyt lymfoproliferatívnych ochorení u chorých s orgánovými transplantáciami citelne vzrástol po zavedení cyklosporínu do štandardnej imunosupresívnej liečby (Filipovich, 1992). Opelz a spol. (1993) publikovali výsledky rozsiahlej multicentrickej štúdie o výskyte non-Hodgkinových lymfómov (NHL). Táto štúdia zahŕňala 45 141 pacientov po transplantácii obličky a 7635 pacientov s transplantáciou srdca. V prvom roku po transplantácii sa NHL zistil u 101 chorých s transplantáciou obličky a 93 pacientov po transplantácii srdca. Očakávaná incidencia NHL v rovnako veľkej, vekovo primeranej populácii bola 2,7 pre transplantáciu obličky a 0,6 pre skupinu s transplantáciou srdca (tab. 3). V prvom roku po transplantácii sa u 0,2 % chorých s transplantovanou obličkou a 1,2 % s transplantovaným srdcom rozvinie lymfoproliferatívne ochorenie. Po prvom roku incidencia NHL podstatne klesá (Opelz a spol., 1993). Výskyt NHL je tým vyšší, čím „agresívnejšia“ imunosupresívna liečba sa používa. Riziko je vyššie, ak sa v liečbe rejeckie, resp. indukčnom protokole používa antilymfocytový globulín (ALG) alebo monoklonové protilátky OKT3 (Swinnen

a spol., 1990). V prípade posttransplantačných lymfoproliferatívnych ochorení ide takmer výlučne o proliferáciu B-buniek, či už monoklonovú alebo polyklonovú. U väčšiny pacientov sa podarí dokázať aj primárnu alebo reaktivovanú infekciu vírusom Epsteina a Barrovej. Predpokladá sa, že lymfoproliferatívne ochorenia u transplantovaných chorých sú výsledkom nedostatočnej kontroly proliferácie B-buniek indukovanej infekciou EBV. Táto kontrola, ktorú zabezpečuje súhra funkcií T-buniek, je u transplantovaných porušená v dôsledku imunosupresívnej liečby (Rooney a spol., 1995; Filipovich, 1992). Okrem lymfatických uzlín je častou primárnou lokalizáciou lymfómu gastrointestinálny trakt a centrálny nervový systém. Často je primárne postihnutý transplantovaný orgán (najmä obličky a pečeň). Sú opísané aj lymfoproliferatívne ochorenia v srdcovom transplantáte. Známe sú aj prípady, keď lymfoidnú infiltráciu v transplantáte spôsobilo lymfoproliferatívne ochorenie, čo bolo nesprávne interpretované ako akútna rejeckia. Tento poznatok je významný najmä pre diametrálne odlišné liečebné opatrenia v týchto dvoch situáciách (Eisen a spol., 1994). Z histologického hľadiska majú posttransplantačné lymfoproliferatívne ochorenia variabilný obraz, čo je v súlade s faktom, že môže ísť tak o monoklonovú, ako aj o polyklonovú proliferáciu. Podobne variabilný je aj klinický priebeh — od indolentného až po rýchlo progredujúci agresívny rast s fatálnym koncom. Postupy (kombinácie cytostatík), ktoré sa bežne používajú v liečbe NHL, nepriniesli očakávané výsledky. Dobrý efekt má niekedy prerušenie imunosupresívnej liečby a podávanie virostatík (Knowles a spol., 1995; Filipovich, 1992).

Záver

Transplantácia srdca pacienta nevylicí. Zmení problém so životom nezlúčiteľného, konečného štádia zlyhania srdca za problém navodenia imunotolerancie a zlyhávania imunity. Ide o problém, ktorý možno pri súčasných možnostiach medicíny a pri dobre zorganizovanom, pružnom, multidisciplinárnom prístupe úspešne riešiť, a tak vrátiť týchto pacientov do plnohodnotného života.

Literatúra

- Bemelman F.J., Buzsmann S., Yong S.L., vanDiepen F.N., Schellekens P.T., vanBerge R.J.:** Biphase granulocytopenia after administration of the first dose of OKT3. *J. Lab. Clin. Med.*, 126, 1995, s. 571—579.
- Bertoni E., Rosati A., Zanazzi M., Azzi A., Zakrzewka K., Guidi S., Salvadori M.:** Severe aplastic anaemia due to B19 parvovirus infection in renal transplant recipient. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 10, 1995, s. 1462—1463.
- Bick R.L.:** Hemostasis defects associated with cardiac surgery, prosthetic devices, extracorporeal circuits, and transplantation. S. 1501—1532. In: Bick R.L. a spol. (Eds.): *Haematology: Clinical and laboratory practice*. St. Louis, Mosby 1993.
- Bick R.L.:** Platelet function defects associated with hemorrhage or thrombosis. *Med. Clin. N. Amer.*, 78, 1994, s. 577—588.
- Bick R.L.:** Quantitative platelet defects. S. 1337—1368. In: Bick R.L. a spol. (Eds.): *Haematology: Clinical and laboratory practice*. St. Louis, Mosby 1993.
- Blackburn M.E.C., Kendall R.G., Gibbs J.L., Dickinson D.F., Parsons J.M., Norfolk D.R.:** Anaemia in children following cardiac transplantation: treatment with low dose human recombinant erythropoietin. *Intern. J. Cardiol.*, 36, 1992, s. 263—266.

- Cardiovascular disease risk factors:** New areas for research. Technical report series 841. Geneva, WHO 1994, s. 16—21.
- De Maria R., Minoli L., Parolini M., Gavazzeni G., Gentile M., Grossi P., Livi U., Parisi F., Utili R.:** Prognostic determinants of six-month morbidity and mortality in heart transplant recipients. *J. Heart Lung Transplant.*, 15, 1996, s. 124—135.
- Davis R., Whittington R.:** Aprotinin. A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in reducing blood loss associated with cardiac surgery. *Drugs*, 49, 1995, s. 954—983.
- Dhar S.C., Miller L.W.:** Refractory immune thrombocytopenia after heart transplantation: A case report. *J. Heart Lung Transplant.*, 14, 1995, s. 785—787.
- DiGiuseppe J.A., Bastacky S.I., Shirey R.S., Silberman M.A., Hutchins G.M., Ness P.M.:** Tacrolimus-related posttransplant lymphoproliferative disorder presenting as autoimmune hemolytic anemia. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 120, 1996, s. 282—285.
- Eisen H.J., Hicks D., Kant J.A., Monotone K.T., Mull R., Pogott J., Tomaszewski J.E.:** Diagnosis of posttransplantation lymphoproliferative disorder by endomyocardial biopsy in a cardiac allograft recipient. *J. Heart Lung Transplant.*, 13, 1994, s. 241—245.
- End A., Stiff A., Ringl H., Inhauser T., Grimm H., Geissler K., Stockenhuber F., Klepetko W.:** The use of human erythropoietin in lung transplantation. *Wien klin. Wschr.*, 107, 1995, s. 181—183.
- Dale D.C.:** Neutropenia. S. 807—816. In: Williams W.J. a spol. (Eds.): *Hematology*. New York, McGraw-Hill 1991.
- Filipovich A.H., Shapiro R., Robinson L., Mertens A., Frizzera G.:** Lymphoproliferative disorders associated with immunodeficiency. S. 135—152. In: Magrath J. (Ed.): *Non Hodgkin Lymphomas*. London, Edward Arnold 1990.
- Goncalvesová E., Vahančik A.:** Anémia pri chronických ochoreniach. *Lek. Obzor*, 43, 1994, s. 453—458.
- Hosenpud J.D., Novick R.J., Breen T.J., Keck B., Daily P.:** The registry of the International Society for heart and lung transplantation: Twelfth official report — 1995. *J. Heart Lung Transplant.*, 14, 1995, s. 806—815.
- Hunt B.J., Sack D., Amin S., Yacoub M.H.:** The perioperative use of blood components during heart and heart—lung transplantation. *Transfusion*, 32, 1992, s. 57—62.
- Hunt B.J., Segal H., Yacoub M.:** Hemostatic changes in heart transplant recipients and their relationship to accelerated coronary sclerosis. *Transplantation*, 55, 1993, s. 309—315.
- Charvát J., König J., Kočandrle V., Fabián J., Firt P., Vojtíšková J.:** Hemokoagulační problémy transplantace srdce. *Prakt. Lék.*, 66, 1986, s. 263—265.
- Keating M.R., Wilhelm M.P., Walker R.C.:** Strategies for prevention of infection after cardiac transplantation. *Mayo Clin. Proc.*, 67, 1992, s. 676—684.
- Knowles D.M., Cesarman E., Chadburn A., Frizzera G., Chen J., Rose E.A., Michler R.E.:** Correlative morphologic and molecular genetic analysis demonstrates three distinct categories posttransplantation lymphoproliferative disorders. *Blood*, 85, 1995, s. 552—565.
- Kréméry V., Oravcová E., Hricák V. a spol.:** Infekcie u pacientov po transplantácii srdca. *Slov. Lek.*, 5, 1995, s. 4—5.
- Landis Th.F., vonFelten A., Berchtold H.:** Thrombocytopenic episodes in patients with well-functioning renal allografts. *Acta Haemat.*, 61, 1979, s. 2—9.
- Langnas A.N., Harkin R.S., Cattral M.S., Waides S.J.:** Parvovirus B19 as a causative agent of fulminant liver failure and associated aplastic anemia. *Hepatology*, 22, 1995, s. 1661—1665.
- McGoan M.D., Frantz R.P.:** Techniques of immunosuppression after cardiac transplantation. *Mayo Clin. Proc.*, 67, 1992, s. 586—598.
- Messmore H.L., Godwin J.:** Medical assessment of bleeding in the surgical patient. *Med. Clin. N. Amer.*, 78, 1994, s. 625—634.
- Opelz G., Henderson R.:** Incidence of non-Hodgkin lymphoma in kidney and heart transplants recipients. *Lancet*, 342, 1993, s. 1514—1516.
- Olson L.J., Rodeheffer R.:** Management of patients after cardiac transplantation. *Mayo Clin. Proc.*, 67, 1992, s. 775—784.
- Peterson L., Foucar K.:** Granulocytosis and granulocytopenia. S. 1137—1154. In: Bick R.L. a spol. (Eds.): *Haematology: Clinical and laboratory practice*. St. Louis, Mosby 1993.
- Penta-de-Peppo A., Pierri M.D., Scafuri A., DePaulis R., Colantuono G., Caprara E., Tomai F., Chiariello L.:** Intraoperative antifibrinolysis and blood-saving techniques in cardiac surgery. Prospective trial of 3 antifibrinolytic drugs. *Tex. Heart Inst. J.*, 22, 1995, s. 231—236.
- Rooney C.M., Loftin S.K., Holladay M.S., Brenner M.K., Krance A.R., Heslop H.E.:** Early identification of Epstein—Barr virus-associated post-transplantation lymphoproliferative disease. *Brit. J. Haematol.*, 89, 1995, s. 98—103.
- Seydoux Ch., Berguer D.G., Stumpe F., Hurni M., Ruchat P., Genton C.Y., Chiolerio R., Kappenberger L., Dadeghi H., Goy J.J.:** Prise en charge des patients apres transplantation cardiaque. *Schweiz. Med. Wschr.*, 125, 1995, s. 1913—1922.
- Schreinerová Z., Fabián J.:** Dlhodobé sledovanie pacientov po transplantácii srdca. *Slov. Lek.*, 6, 1996, s. 12—15.
- Swinnen L.J., Constanzo-Nordin M.R., Fisher S., O'Sullivan E.J., Johnsosn M.R., Heroux A.L., Dizikes G.J., Pifarre R., Fisher R.I.:** Increased incidence of lymphoproliferative disorder after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac-transplant recipients. *New Engl. J. Med.*, 323, 1990, s. 1723—1728.
- Subramaniam P., Skillington P., Tatoulis J.:** Heparin-rebound in the early postoperative phase following cardiopulmonary bypass. *Aust. N.Z.J. Surg.*, 65, 1995, s. 331—333.
- Uemura N., Ozawa K., Tani K., Wishikawa M., Inove S., Nagao T., Uchida H., Matsunaga Y., Asano S.:** Pure red cell aplasia caused by parvovirus B19 infection in renal transplant recipient. *Europ. J. Haematol.*, 54, 1995, s. 68—69.
- Uchida K., Namii Y., Tominaga Y., Haba T., Tanaka H., Ichimori T., Uemura D., Morozumi K., Hayashi S., Yokoyama J., Takagi H.:** OKT3 rescue therapy for 63 refractory rejections in 405 renal allografts. *Transplant. Proc.*, 28, 1996, s. 1358—1359.
- Unger F.:** European Survey on Cardiac Interventions Open Heart Surgery, PTCA Cardiac Catheterization 1994. *Ann. Acad. Sci. Artium Europ.*, 12, 1995, s. 35—37.
- Verdonck L.F., van Heugten H., de Gast G.:** Delay in platelet recovery after bone marrow transplantation: impact of cytomegalovirus infection. *Blood*, 66, 1985, s. 921—925.
- Wasler A., Iberer F., Auer T., Petutschnigg B., Muller H., Pfeifer J., Deutsch T., Tscheliessnigg K.H.:** Treatment of leukopenie with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor after heart transplantation. *Transplant Proc.*, 28, 1996, s. 2633—2634.