

Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum

Anna Kędziora

The role of cyclic lactate serum measurements in monitoring early postoperative course among patients after heart transplantation

Rola cyklicznych pomiarów stężeń anionu kwasu mlekowego w surowicy w monitorowaniu wczesnego przebiegu pooperacyjnego u chorych po przeszczepieniu serca

Praca doktorska

Promotor: dr hab. n. med. Karol Wierzbicki

Promotor pomocniczy: dr hab. n. med. Jacek Piątek

Pracę wykonano w: Klinika Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii, Instytut Kardiologii Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum UJ

Kierownik jednostki: prof. dr hab. n. med. Bogusław Kapelak

Kraków, rok 2021

Spis treści

1. Wstęp	3
2. Cel	5
3. Materiał i metodyka	5
4. Analiza statystyczna i zagadnienia etyczne	8
4.1 Analiza statystyczna	8
4.2 Zagadnienia etyczne	9
5. Wykaz prac wchodzących w skład rozprawy doktorskiej	10
5.1 “Postoperative hyperlactatemia and serum lactate level trends among heart transplant recipients. “	12
5.2 “Postoperative Serum Lactate Levels for In- Hospital Mortality Prediction Among Heart Transplant Recipients.”	23
5.3 “ 3.Early postoperative hemodynamic instability after heart transplantation - incidence and metabolic indicators.”	27
6. Zgoda Komisji Bioetycznej	28
7. Omówienie cyklu publikacji	38
8. Podsumowanie wyników	40
9. Wnioski	433
10. Streszczenie w języku polskim	4444
11. Streszczenie w języku angielskim	46
12. Spis piśmiennictwa	47
13. Oświadczenia współautorów	523
13.1 Postoperative hyperlactatemia and serum lactate level trends among heart transplant recipients.	53
13.2 Postoperative Serum Lactate Levels for In- Hospital Mortality Prediction Among Heart Transplant Recipients.	63
13.3 Early postoperative hemodynamic instability after heart transplantation - incidence and metabolic indicators.	7373

1. Wstęp

Niewydolność serca (ang. heart failure, HF) to zespół typowych objawów podmiotowych (tj. duszność, obrzęki kończyn dolnych, obniżenie tolerancji wysiłku), które są spowodowane przez upośledzenie funkcji narządu. W krajach rozwiniętych dotyka 1 - 2% dorosłej populacji, powodując zwiększenie ilości hospitalizacji, zgonów oraz kosztów opieki zdrowotnej. Schyłkowa HF, która dotyka 10% pacjentów z HF, wiąże się z najwyższą śmiertelnością, osiągającą 25 - 75% po roku od rozpoznania. Pomimo rozwoju farmakoterapii oraz urządzeń do mechanicznego wspomagania krążenia, przeszczepienie serca (ang. heart transplantation, HTX) pozostaje złotym standardem leczenia schyłkowej HF dla chorych bez przeciwwskazań do HTX. Ponownie podkreśliły to najnowsze, opublikowane w 2021 r., wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej HF.

Na świecie wykonuje się łącznie około 5000 HTX rocznie, a dane dotyczące stosowanego leczenia oraz wyników są szczegółowo analizowane i raportowane przez Międzynarodowe Towarzystwo Transplantacji Serca i Płuc (ang. International Society for Heart and Lung Transplantation, ISHLT). Przez lata wypracowane zostały dzięki temu szczegółowe standardy postępowania w zakresie immunosupresji, profilaktyki przeciw infekcyjnej i leczenia nadciśnienia płucnego. Wczesny okres pooperacyjny wciąż jednak związany jest z wysoką śmiertelnością, utrzymującą stały poziom w kolejnych analizowanych przez ISHLT okresach. W dalszym ciągu brakuje również wystarczających danych naukowych, które pozwoliłyby na ujednoczenie strategii rutynowych pomiarów parametrów biochemicznych w bezpośrednim okresie po HTX,

co mogłoby skutkować ulepszeniem standardów opieki pooperacyjnej. Wydaje się to być szczególnie ważne w obecnej chwili, gdy obserwuje się rozszerzenie kryteriów akceptacji dawców, szczególnie widoczne w kwestii podwyższenia wieku dawcy notowanego w Europie.

Obecnie trwają już poszukiwania biochemicznych markerów o wartości prognostycznej dla przebiegu pooperacyjnego u chorych po zabiegach kardiochirurgicznych, a ocenie poddawana jest rzeczywista kliniczna przydatność licznych pomiarów wykonywanych w Oddziale Intensywnej Terapii (ang. Intensive Care Unit, ICU) we wczesnym okresie pooperacyjnym. Analizy te jednak rzadko uwzględniają populacje pacjentów poddawanych HTX.

W warunkach podstawowych kwas mlekowy jest wytwarzany przez wszystkie tkanki i ponownie wykorzystywany w niemal stałym tempie przez wątrobę. Normalnie stężenie mleczanu w płynie pozakomórkowym wynosi około 1 mmol/l. Nadprodukcję, a co za tym idzie podwyższony poziom, można zaobserwować podczas niedotlenienia tkanek w wyniku wstrząsu i niewydolności perfuzji narządowej. Potencjalną użyteczność pomiarów mleczanu jako wskaźnika nasilenia wstrząsu po raz pierwszy oceniono już w 1964 r.. Od tego czasu w wielu badaniach przedstawiono dane dotyczące pomiarów wykonanych w różnych nagłych stanach klinicznych, a z biegiem czasu wartości punktów odcięcia dla postępowania terapeutycznego ewoluowały. Ocena hiperlaktatemii okazała się przydatna również w predykcji wyniku niektórych zabiegów kardiochirurgicznych, ponieważ odzwierciedla problem pooperacyjnej hipoperfuzji. Obecnie dostępne szczegółowe analizy pooperacyjnych stężeń mleczanów dedykowane

są jednak populacjom chorych poddawanych innym zabiegom kardiochirurgicznym niż HTX.

2. Cel

Celem pracy było przygotowanie kompleksowej analizy cyklicznych oznaczeń stężeń anionu kwasu mlekowego w surowicy we wczesnym okresie po HTX.

Cele szczegółowe:

- ocena trendów stężeń anionu kwasu mlekowego we wczesnym okresie pooperacyjnym u pacjentów po HTX
- ocena zależności pomiędzy stężeniem anionu kwasu mlekowego we wczesnym okresie pooperacyjnym a śmiertelnością okołoperacyjną u pacjentów po HTX
- ocena zależności pomiędzy stężeniem anionu kwasu mlekowego a występowaniem niestabilności hemodynamicznej oraz pierwotnej niewydolności graftu (ang. primary graft dysfunction, PGD) we wczesnym okresie pooperacyjnym u pacjentów po HTX

3. Materiał i metodyka

Do retrospektywnej analizy włączono 46 kolejnych pacjentów, u których wykonano HTX w Klinice Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii w latach 2010-2015. Dane

dotyczące charakterystyki przedoperacyjnej, przebiegu operacji oraz przebiegu pooperacyjnego uzyskano na podstawie dostępnej dokumentacji medycznej. Dane dotyczące odległego przeżycia uzyskano z Głównego Urzędu Statystycznego.

Wszystkie operacje zostały wykonane z dostępu przez sternotomię pośrodkową techniką biatrialną. Protekcję pobranego narządu wykonano z użyciem kardiologii Celsior®. Znieczulenie ogólne przeprowadzono z wykorzystaniem sufentanylu (0,2 do 0,5 µg/kg), dożylnego anestetyku (propofol 0,5 do 1 mg/kg lub etomidat 0,2 do 0,4 mg/kg dla niestabilnych pacjentów) i niedepolaryzującego środka blokującego przewodnictwo nerwowo-mięśniowe. Gazometria krwi tętniczej (ang. arterial blood gas, ABG) była wykonywana przed indukcją znieczulenia ogólnego, po rozpoczęciu krążenia pozaustrojowego (ang. cardiopulmonary bypass, CPB), podczas CPB, przed zakończeniem oraz po zakończeniu CPB. Wszystkie nieprawidłowości metaboliczne były na bieżąco korygowane. Mechaniczna wentylacja była prowadzona z wykorzystaniem wartości 6-8 ml/kg, przy optymalnych ustawieniach dodatniego ciśnienia końcowo wydechowego i częstości, aby zapobiec hipoksji, hiperkapnii i wzrostowi naczyniowego oporu płucnego. W razie potrzeby stosowano wziewny tlenek azotu. Stan hemodynamiczny był stale monitorowany i korygowany przy użyciu najniższej skutecznej dawki dożylnego wlewu środka inotropowego lub wazoaktywnego, gdy było to konieczne. Lewosimendan był rutynowo stosowany u wszystkich pacjentów w ciągu pierwszych 24 godzin po indukcji znieczulenia (0,1 µg/kg/min) bez dawki nasycającej.

Postępowanie pooperacyjne obejmowało ciągłe monitorowanie EKG, ciągły inwazyjny pomiar ciśnienia tętniczego oraz okresowe monitorowanie parametrów

hemodynamicznych z wykorzystaniem cewnika Swan-Ganza w odstępach co najwyżej 6 godzinnych. Szczegółowe dane z pomiarów zebrano z okresu pierwszych 48 godzin po HTX. Uwzględniono pomiary ośrodkowego ciśnienia żylnego (ang. central venous pressure, CVP), skurczowego ciśnienia w tętnicy płucnej (ang. pulmonary artery systolic pressure, PA), ciśnienia zaklinowania w kapilarach płucnych (ang. pulmonary capillary wedge pressure, PCWP), rzutu serca (ang. cardiac output, CO) i wskaźnika sercowego (ang. cardiac index, CI), wskaźnika naczyniowego oporu obwodowego (ang. systemic vascular resistance index, SVRI) i wskaźnika naczyniowego oporu płucnego (ang. pulmonary vascular resistance index, PVRI). Codziennie wykonywano echokardiografię przezklatkową z oceną frakcji wyrzutowej lewej komory (ang. left ventricle ejection fraction, LVEF).

W ciągu pierwszych 48 godzin wszyscy pacjenci otrzymywali mykofenolan mofetylu, kortykosteroidy i globulinę antytymocytową w celu indukcji immunosupresji. Inhibitory kalcyneuryny dodano do dalszych schematów leczenia. W razie potrzeby stosowano ciągły wlew środków inotropowych lub wazoaktywnych z najmniejszą skuteczną dawką. Dla każdego pacjenta indywidualnie wyliczono *introp score* za okres pierwszych 24 godzin i kolejnych 24 godzin po HTX, zgodnie z konsensusem ISHLT dotyczącym PGD.

Ocenę ABG przeprowadzano z niezbędną częstotliwością (co 2 – 6 godzin), w zależności od stanu klinicznego pacjenta. Szczegółowe dane z pomiarów zebrano z okresu pierwszych 48 godzin po operacji. Kolejne pomiary poziomu mleczanów oznaczono jako *Lac*, z następującą liczbą jako punktem czasowym (godziną) obserwacji. Pomiar przy przyjęciu do ICU zdefiniowano jako wyjściowe oznaczenie (*Lac 0*).

Najwyższy pomiar w ramach obserwacji, niezależnie od punktu czasowego, został określony dla każdego pacjenta indywidualnie i przedstawiony jako wartość szczytowa (*Peak Value*). Próg hiperlaktatemii ($>1,6$ mmol/l) został określony przez górną wartość zakresu normy stężenia mleczanów w surowicy (0,5–1,6 mmol/l), na podstawie wewnętrznej standaryzacji laboratoryjnej analizy ABG.

Poziom kreatyniny (CREA), filtracji kłębuszkowej (GFR), bilirubiny całkowitej (TBIL), aminotransferazy alaninowej (ALT) i aminotransferazy asparaginianowej (AST) monitorowano codziennie. GFR został automatycznie obliczony przez ośrodek analityki medycznej na podstawie wzoru Modyfikacji Diety w Chorobie Nerek (ang. Modification of Diet in Renal Disease, MDRD).

Częstość występowania i nasilenie PGD oceniano zgodnie z konsensusem ISHLT. Niestabilność hemodynamiczną zdefiniowano jako wystąpienie przynajmniej jednego epizodu średniego ciśnienia tętniczego (MAP) poniżej 60 mmHg w połączeniu z zapotrzebowaniem na wysokie dawki leków inotropowych i wazoaktywnych (*inotrope score* > 10) lub koniecznością zastosowania żylna-tętniczej pozaustrojowej oksygenacji membranowej (ang. venoarterial extracorporeal membrane oxygenation, VA-ECMO).

4. Analiza statystyczna i zagadnienia etyczne

4.1 Analiza statystyczna

Analiza statystyczna zgromadzonych danych została wykonana przy użyciu oprogramowania IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0 (IBM Corp., NY,

USA) oraz R Statistical Software (Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Wyniki przedstawiono jako średnie z odchyleniem standardowym (SD), mediany z rozstępem kwartylowym (IQR), częstości z odsetkiem (%), ilorazy szans (OR) z 95% przedziałem ufności. Do analizy stosowano odpowiednio testy parametryczne oraz nieparametryczne dla zmiennych niepowiązanych oraz powiązanych (test t-studenta, test Manna-Whitneya, test Kruskala-Wallisa, test Wilcoxon dla par obserwacji, test Friedmana). Stosowano również test χ^2 , analizę krzywej ROC, analizę obszaru pod krzywą, model regresji logistycznej jedno- i wieloczynnikowej, analizę ANOVA z powtarzanym pomiarem, test log-rank, oraz analizę przeżycia Kaplana-Meiera.

Z analizy statystycznej dotyczącej parametrów hemodynamicznych, przedstawionej w publikacji *Early postoperative hemodynamic instability after heart transplantation - incidence and metabolic indicators* wykluczono 1 pacjenta z uwagi na brak pełnych danych dotyczących monitorowania hemodynamicznego w analizowanym okresie.

4.2 Zagadnienia etyczne

Badania wykonano w pełnej zgodności ze standardami etycznymi Kodeksu Etyki Lekarskiej oraz Deklaracji Helsińskiej. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie o numerze 122.6120.74.2017.

5. Wykaz prac wchodzących w skład rozprawy doktorskiej

Na rozprawę doktorską składa się cykl trzech publikacji o łącznej wartości **IF=6,731**,
punktacja MNiSW=240.000

1. Postoperative hyperlactatemia and serum lactate level trends among heart transplant recipients.

Kędziora Anna, Wierzbicki Karol, Piątek Jacek, Hymczak Hubert, Górkiewicz-Kot Izabela, Milaniak Irena, Tomsia Paulina, Sobczyk Dorota, Drwila Rafał, Kapelak Bogusław

PeerJ 2020; 8:e8334

DOI: <https://doi.org/10.7717/peerj.8334>

Wskaźnik Impact Factor ISI: 2,984

Punkty MNiSW: 100.000

2. Postoperative Serum Lactate Levels for In- Hospital Mortality Prediction Among Heart Transplant Recipients.

Kędziora Anna, Wierzbicki Karol, Piątek Jacek, Hymczak Hubert, Górkiewicz-Kot Izabela, Milaniak Irena, Tomsia Paulina, Sobczyk Dorota, Drwiła Rafał, Kapelak Bogusław

Annals of Transplantation 2020; 25:e920288

DOI: <https://doi.org/10.12659/AOT.920288>

Wskaźnik Impact Factor ISI: 1,530

Punkty MNiSW: 40.000

3. Early postoperative hemodynamic instability after heart transplantation - incidence and metabolic indicators.

Kędziora Anna, Piątek Jacek, Hymczak Hubert, Wasilewski Grzegorz, Guzik Bartłomiej, Drwiła Rafał, Kapelak Bogusław, Sobczyk Dorota, Konstanty-Kalandyk Janusz, Wierzbicki Karol

BMC Anesthesiology 2021; 21:236

DOI: <https://doi.org/10.1186/s12871-021-01455-x>

Wskaźnik Impact Factor ISI: 2,217

Punkty MNiSW: 100.000

5.1 “Postoperative hyperlactatemia and serum lactate level trends among heart transplant recipients.”



Postoperative hyperlactatemia and serum lactate level trends among heart transplant recipients

Anna Kędziora¹, Karol Wierzbicki¹, Jacek Piątek¹, Hubert Hymczak², Izabela Górkiewicz-Kot¹, Irena Milaniak^{1,3}, Paulina Tomsia¹, Dorota Sobczyk⁴, Rafał Drwila² and Bogusław Kapelak¹

¹ Department of Cardiovascular Surgery and Transplantology, John Paul II Hospital, Institute of Cardiology, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland

² Department of Anesthesiology and Intensive Care, John Paul II Hospital, Krakow, Poland

³ Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza-Modrzewskiego, Kraków, Polska

⁴ Department of Cardiac and Vascular Diseases, John Paul II Hospital Institute of Cardiology, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland

ABSTRACT

Background. Advanced heart failure (HF), that affects 10% of the HF population, is associated with high mortality rate, meeting 50% at 1-year from diagnosis. For these individuals, heart transplantation (HTX) remains the ultimate and the gold-standard treatment option. Serum lactate level measurements has been proven useful for determining the outcome following other cardiac surgeries and among critically ill patients. Increased serum lactate levels are expected following HTX; however, no detailed analysis has been yet performed in this population. The research aims to estimate the prevalence of hyperlactatemia and describe early postoperative serum lactate level trends among heart transplant recipients.

Materials and Methods. Forty-six consecutive patients, who underwent HTX between 2010 and 2015, were enrolled into the retrospective analysis. Serum lactate level measurements within first 48 hours post-HTX were obtained every 6 hours from routinely conducted arterial blood gas analyses. The threshold for hyperlactatemia was considered at >1.6 mmol/L, according to upper limit of normal, based on internal laboratory standardization. The highest observed measurement within the observation, regardless of the time point of observation was determined for each patient individually and was appointed as *Peak Value*.

Results. Consecutively measured serum lactate levels differed in time ($p = 0.000$), with the initial increase and subsequent decrease of the values (4.3 vs. 1.9 mmol/l; $p = 0.000$). The increase from the baseline level to the *Peak Value* was statistically significant (4.3 vs. 7.0 mmol/l; $p = 0.000$). Various serum lactate level trends were identified, with one or more hyperlactatemia episodes. Eventually, 50% of the individuals had normal serum lactate levels at the end of the study, and hyperlactatemia was observed in the other half.

Conclusions. Throughout the observation, all of the patients experienced at least one episode of hyperlactatemia, with the median *Peak Value* of 7.0 (4.5–8.4) mmol/L. Various serum lactate level trends can be identified in post-HTX patients. Further research is required to determine the clinical usefulness of newly reported serum lactate level trends among heart transplant recipients.

Submitted 12 August 2019
Accepted 3 December 2019
Published 6 February 2020

Corresponding author
Anna Kędziora,
anna.kedziora@doctoral.uj.edu.pl,
anna.kedziora.mail@gmail.com

Academic editor
Vladimir Uversky

Additional Information and
Declarations can be found on
page 8

DOI 10.7717/peerj.8334

© Copyright
2020 Kędziora et al.

Distributed under
Creative Commons CC-BY 4.0

OPEN ACCESS

How to cite this article Kędziora A, Wierzbicki K, Piątek J, Hymczak H, Górkiewicz-Kot I, Milaniak I, Tomsia P, Sobczyk D, Drwila R, Kapelak B. 2020. Postoperative hyperlactatemia and serum lactate level trends among heart transplant recipients. *PeerJ* 8:e8334 <http://doi.org/10.7717/peerj.8334>

Subjects Biochemistry, Anesthesiology and Pain Management, Cardiology, Hematology, Surgery and Surgical Specialties

Keywords Heart transplantation, Postoperative management, Intensive Care Unit, Serum lactate level, Lactic acidosis, HTX, Early recipient care, Transplantology

INTRODUCTION

Heart failure (HF), with the current prevalence of 2.5%, is a major public health problem associated with significant hospital admission rates, mortality, and health care costs (Benjamin et al., 2017). The age-adjusted rate for heart failure-related deaths has been steadily increasing since 2012, reaching 84.0 deaths per 100,000 standard population in 2014 (Ni & Xu, 2015). Advanced HF, that affects 10% of the HF patients, is associated with even higher mortality rate, meeting 50% at 1-year from diagnosis (Lund, 2018). For these individuals, heart transplantation (HTX) remains the ultimate and the gold-standard treatment option (Ponikowski et al., 2016). Nevertheless, despite the total of approximately 5,000 HTX performed worldwide annually (Khush et al., 2018), there is still a gap in scientific evidence in terms of early postoperative management for heart transplant recipients. The immunosuppression, anti-infective prophylaxis, and pulmonary hypertension treatment have been widely discussed in this group of patients (Costanzo et al., 2010), however, only few postoperative biochemical measurements have been thoroughly analyzed so far (Wierzbicki et al., 2014; Madershahian et al., 2008).

Under basal conditions, the lactate is produced by all tissues and reutilized at a nearly constant rate by the liver. Normally, lactate concentration in the extracellular fluid is about one mmol/l. The diagnostic lower and upper limits of normal slightly vary (from 0.3 to 2.0 mmol/l) according to the specimen (arterial or venous blood) and method used (Toffaletti, 1991). The overproduction and, therefore, increased levels can be observed during tissue oxygen deficiency as a result of the circulatory shock and perfusion failure (Adeva-Andany et al., 2014). The potential usefulness of lactate measurements as an indicator of the shock severity has been first evaluated in 1964 (Broder & Weil, 1964). Since then, numerous studies have reported data for measurements taken in various acute clinical settings and, throughout time, cut-off values for therapeutic management have evolved (Zhou et al., 2017).

Similarly, hyperlactatemia assessment has been proven useful in determining the outcome in some cardio-surgical procedures, as it reflects the problem of postoperative hypoperfusion (Hajjar et al., 2013; Andersen et al., 2015; Lopez-Delgado et al., 2015). Following HTX, increased serum lactate levels are expected, as prolonged cardiopulmonary bypass (CPB) time and compromised hemodynamic function within early postoperative hours are commonly observed. However, postoperative serum lactate level trends and clinical usefulness of lactate measurements have never been analyzed before among post-HTX patients. Moreover, currently available guidelines for the care of heart transplant recipients are mostly based on the consensus of opinion of the experts (level of evidence C) (Costanzo et al., 2010), which indicates the gap in scientific evidence.

Table 1 Baseline characteristics. Data shown as mean \pm SD or as median (IQR), or number (percentage).

Variable	Analyzed population; n = 46
Age, years	48.7 \pm 11.7
Male sex, n(%)	41 (89.1)
Dilated cardiomyopathy, n(%)	34 (73.9)
Ischemic cardiomyopathy, n(%)	12 (26.1)
Dyslipidemia, n(%)	16 (34.8)
Hypertension, n(%)	21 (45.7)
Diabetes, n(%)	12 (26.1)

Therefore, the presented research aims to estimate the actual prevalence of hyperlactatemia and describe early postoperative serum lactate level trends among heart transplant recipients.

MATERIAL AND METHODS

Forty-six consecutive patients, who underwent HTX in the Department of Cardiovascular Surgery and Transplantology between 2010 and 2015, were enrolled into the retrospective analysis. Serum lactate level measurements within first 48 h post-HTX were obtained from arterial blood gas (ABG) analyses, that were routinely conducted every 6 h. The mean age of the study group was 48.7 \pm 11.7 years. The majority of the patients were males (89.1%) and were qualified for HTX due to dilated cardiomyopathy (73.9%) (Table 1).

Consecutive serum lactate level measurements, that were taken every 6 h, were appointed as *Lac*, with the following number as the time point (hour) of observation. The baseline measurement was defined as the observation taken at Intensive Care Unit (ICU) admission (*Lac 0*). The end of the study measurement was defined as the observation taken at the 48th hour post-HTX (*Lac 48*). The highest observed measurement within the observation, regardless of the time point of observation was determined for each patient individually and was presented as the *Peak Value*. The threshold for hyperlactatemia (>1.6 mmol/L) was defined by the upper limit value of the normal range for serum lactate concentration (0.5–1.6 mmol/l), based on internal laboratory standardization for ABG analysis. ABG analysis was performed with an automated electrode analyzer (*Arterial Blood Gases-Clinical Methods-NCBI Bookshelf, 0000*).

The study obtained the Jagiellonian University Bioethics Committee approval (122.6120.74.2017). According to the approval, verbal consent was obtained from all living patients.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed with IBM® SPSS® Statistics 25. Normal distribution was tested using the Shapiro–Wilk test. Continuous variables are presented as means and standard deviation (\pm SD) or medians and interquartile ranges (IQR). For categorical variables, numbers and proportions are reported. Non-parametric tests for independent

MEDIAN SERUM LACTATE LEVELS WITHIN 48 HOURS OBSERVATION

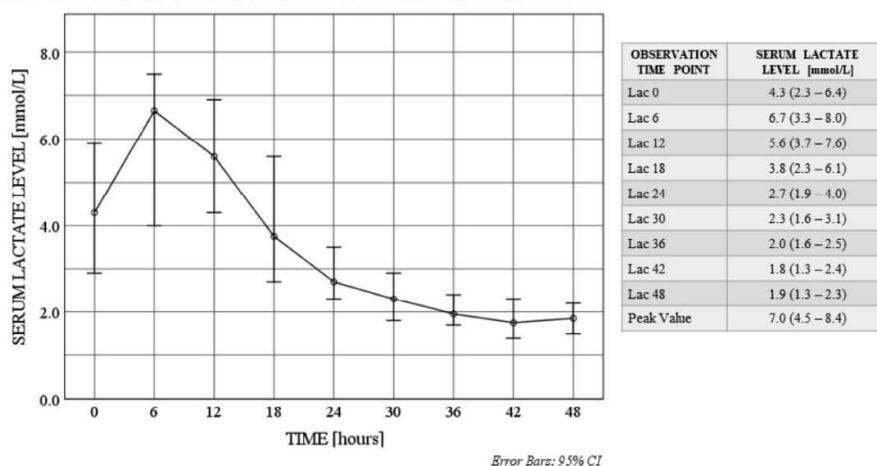


Figure 1 Serum lactate level trends within 48 hours observation. Serum lactate level distributions differ in time: $\chi^2(2) = 169.1$; $p = 0.000$; Friedman test. Serum lactate level medians differ between baseline (Lac 0) and end of the study (Lac 48): $p = 0.000$; Wilcoxon signed-rank test. Serum lactate level medians differ between baseline (Lac 0) and peak time point (*Peak Value*): $p = 0.000$; Wilcoxon signed-rank test. Data for serum lactate levels are presented as medians (IQR). Lac X—consecutive serum lactate measurements with the following number as the time point (hour) of observation. *Peak Value*—the highest observed serum lactate level within the observation, regardless of the time point.

Full-size [DOI: 10.7717/peerj.8334/fig-1](https://doi.org/10.7717/peerj.8334/fig-1)

(Kruskal–Wallis test) or dependent samples (Wilcoxon signed-rank test, Friedman test), where appropriate, were calculated to determine the differences between observations.

RESULTS

The values of the consecutive serum lactate level measurements differed in time ($p = 0.000$; Friedman test) and initial increase with subsequent decrease throughout the study was observed. The increase from the baseline level (Lac 0) to the highest observed value (*Peak Value*) was statistically significant ($p = 0.000$; Wilcoxon signed-rank test), and similarly was the decrease throughout the observation (from Lac 0 to Lac 48; $p = 0.000$; Wilcoxon signed-rank test) (Fig. 1).

In the detailed analysis, various serum lactate level trends were identified. In the majority of the patients (63%) serum lactate level normalization was achieved, however, one-third (33%) of the study group experienced sequent episode of hyperlactatemia after first normalization. Eventually, 50% of the individuals had normal serum lactate levels at the end of the study (Lac 48), and hyperlactatemia was observed in the other half (Fig. 2).

Further calculations determined the association between the baseline serum lactate level (Lac 0 as *normal* or *hyperlactatemia* or *peak lactates*) and the highest observed serum lactate level (*Peak Value*) ($p = 0.06$; Kruskal–Wallis test; Fig. 3). No such association was found for the end of the study serum lactate level (Lac 48 as *normal* or *hyperlactatemia*) ($p = 0.263$; Kruskal–Wallis test; Fig. 4).

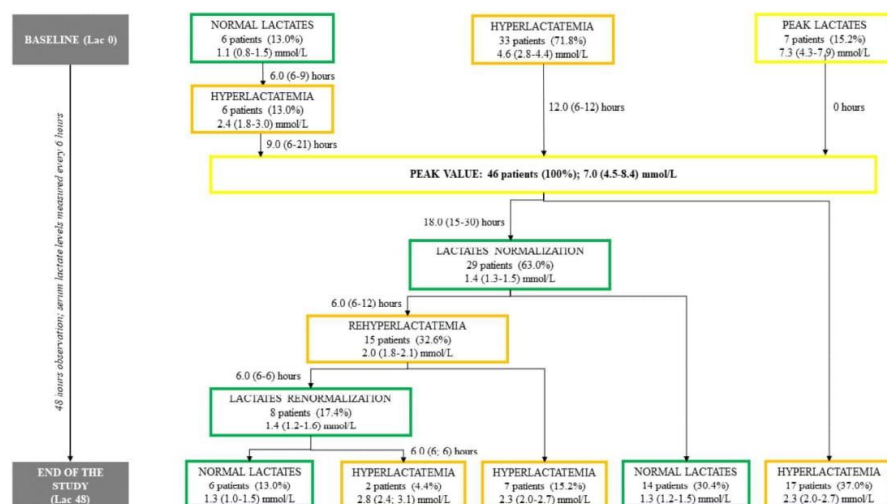


Figure 2 Study flow chart. Data for time intervals and serum lactate levels are presented as medians (IQR). The number of patients at each point is followed by the % based on the total number of patients in the study. Lac X—consecutive serum lactate measurements with the following number as the time point (hour) of observation. *Peak Value*—the highest observed serum lactate level within the observation, regardless of the time point.

Full-size DOI: 10.7717/peerj.8334/fig-2

DISCUSSION

Under anaerobic conditions, cellular metabolism converts pyruvate to lactate. Therefore, serum lactate levels relate to the oxygen debt and correspond with the severity of tissue hypoperfusion (Adeva-Andany *et al.*, 2014; Hoshino, Kinoshita & Ono, 2018). The normal plasma lactate concentration for ABG is reported from 0.3 to 1.6 mmol/L (Broder & Weil, 1964), whereas lactic acidosis is generally defined with a threshold of greater than four mmol/L, even in the absence of overt acidemia. Type A lactic acidosis, that is considered to be a medical emergency and is associated with poor prognosis when left untreated, is usually caused by significant tissue hypoperfusion (Andersen *et al.*, 2013).

Hyperlactatemia is a common phenomenon following cardiac surgeries, as it can result from not only hypoxic but also nonhypoxic causes such as drug therapy, cardioplegia, hypothermia, and CPB. Previous studies among cardiothoracic patients, comparing survivors vs. non-survivors, have indicated that that higher lactate levels upon ICU admission (2–3 mmol/l), or within early postoperative hours (3–4 mmol/l), are associated with increased perioperative risk and prolonged hospital stay (Hajjar *et al.*, 2013; Lopez-Delgado *et al.*, 2015; Andersen *et al.*, 2015).

Nevertheless, to date only two studies, concerning the issue of postoperative hyperlactatemia among heart transplant recipients have been published. Both of the researches were single center studies that evaluated solely whether the patient has reached the threshold, set by the authors, at any time point throughout the observation. The

MEDIAN SERUM LACTATE LEVELS WITHIN 48 HOURS OBSERVATION BY BASELINE SERUM LACTATE LEVEL

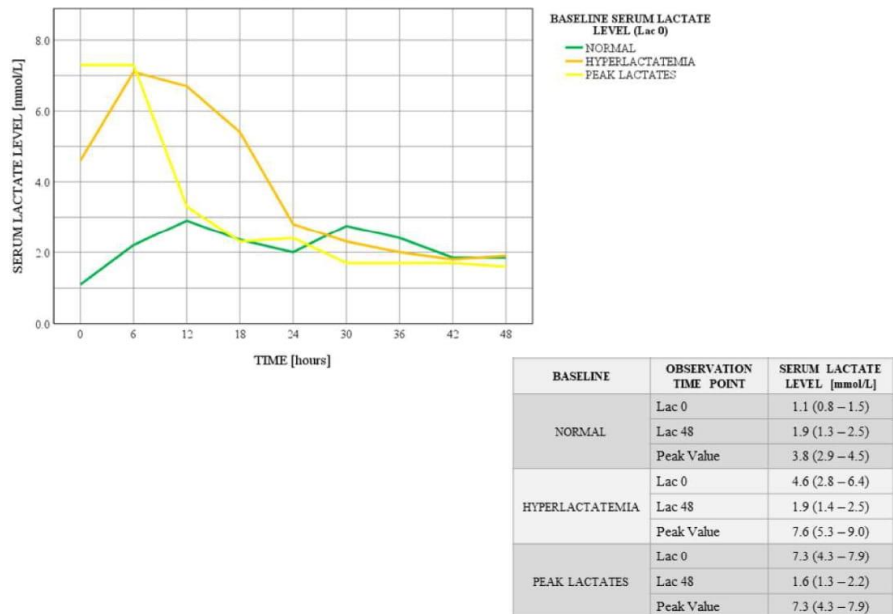


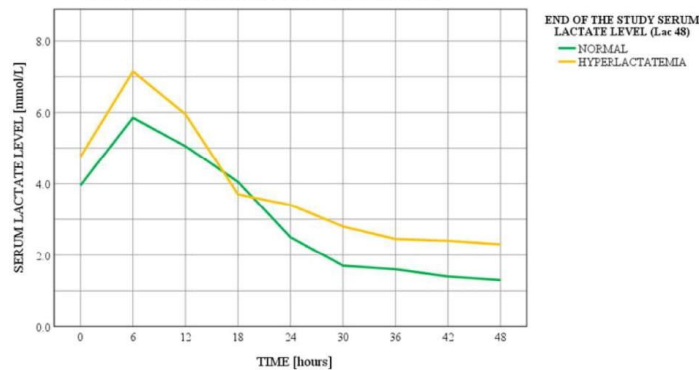
Figure 3 Serum lactate level trends within 48 hours observation by baseline serum lactate level. Baseline (Lac 0) serum lactate level distributions differ among the groups: $p = 0.000$; Kruskal–Wallis test. Peak (*Peak Value*) serum lactate level distributions differ among the groups: $p = 0.06$; Kruskal–Wallis test. Data for serum lactate levels are presented as medians (IQR). Lac X—consecutive serum lactate measurements with the following number as the time point (hour) of observation. *Peak Value*—the highest observed serum lactate level within the observation, regardless of the time point.

Full-size [DOI: 10.7717/peerj.8334/fig-3](https://doi.org/10.7717/peerj.8334/fig-3)

extreme hyperlactatemia was defined by Hsu et al. as the serum lactate level greater than 15 mmol/L and occurred in 3 patients at the ICU admission and in 9 others within early postoperative hours (12/58 patients). In spite of the further serum lactate level decrease below four mmol/L, one-third of the analyzed hyperlactatemia subgroup deceased within the hospitalization, and the others within nearly 5 years post-HTX (Hsu et al., 2015). In another study, the cut-off level of four mmol/L was set according to the guidelines for severe sepsis and septic shock treatment. Based on this estimation, elevated serum lactate levels were observed among 59.2% of post-HTX patients, with higher occurrence of postoperative pulmonary complications within this subgroup. As no in-hospital deaths were reported, no testing was performed to determine the impact on early mortality (Hoshino, Kinoshita & Ono, 2018). Nevertheless, the detailed exploration of the cut-off value, appointed by the upper limit of normal for serum lactate concentration, has never been presented in post-HTX patients before.

In the presented research, hyperlactatemia was considered with the of >1.6 mmol/l, same as it is for other cardiac surgeries and non-surgical patients in our center. Despite

MEDIAN SERUM LACTATE LEVELS WITHIN 48 HOURS OBSERVATION BY END OF THE STUDY SERUM LACTATE LEVEL



END OF THE STUDY	OBSERVATION TIME POINT	SERUM LACTATE LEVEL [mmol/L]
NORMAL	Lac 0	4.0 (2.2 – 6.2)
	Lac 48	1.3 (1.1 – 1.5)
	Peak Value	6.2 (3.9 – 8.3)
HYPERLACTATEMIA	Lac 0	4.8 (2.5 – 6.6)
	Lac 48	2.3 (2.0 – 2.7)
	Peak Value	7.6 (4.5 – 9.0)

Figure 4 Serum lactate level trends within 48 hours observation by end of the study serum lactate level. End of the study (Lac 48) serum lactate level distributions differ among the groups: $p = 0.000$; Kruskal–Wallis test. Data for serum lactate levels are presented as medians (IQR). Lac X –consecutive serum lactate measurements with the following number as the time point (hour) of observation. *Peak Value*—the highest observed serum lactate level within the observation, regardless of the time point.

Full-size [DOI: 10.7717/peerj.8334/fig-4](https://doi.org/10.7717/peerj.8334/fig-4)

the initially emerging pattern with early peak of the lactate values, that was similar to other post-HTX lactate analyses (Hsu et al., 2015; Hoshino, Kinoshita & Ono, 2018), more detailed evaluation revealed various serum lactate level trends. The interpretation of the initial results indicates the increase to the highest serum lactate level within first 6 postoperative hours with subsequent gradual decrease (Fig. 1). However, close case-by-case investigation provided more rigorous outcome, showing differences in the number of hyperlactatemia episodes and time intervals in between (Fig. 2).

Serum lactate level trends significantly differed between subgroups assigned based on the baseline serum lactate level (Lac 0 as normal or hyperlactatemia or peak lactates). The highest observed measurement (Peak Value) varied between the subgroups. Although the lowest Peak Value was seen in the normal group, two serum lactate level spikes can be identified (12th and 30th hour of observation). Based on the metadata, in half of these patients Peak Value was noted at 12th hour post-surgery, and in the other half later within observation. Moreover, one-third of these individuals actually experienced sequent hyperlactatemia episode (Fig. 3). On the other hand, patients who entered the study with their highest serum lactate levels (Lac 0 as peak lactates), completed the analysis with

lowest values after a considerable curve slope within first 12 h of observation (Fig. 3). Similar curve slope difference was noted among the subgroups assigned by the 48th hour measurement (*Lac 48* as *normal* or *hyperlactatemia*), however, this trend changed at 18th hour of observation, resulting in elevated serum lactate levels at the end of the study in the *hyperlactatemia* subgroup (Fig. 4).

The planned extension of this study includes the search for pre- and intraoperative factors determining various serum lactate level trends, as well as for the association between various serum lactate level trends and the postoperative management and course, with the special focus on the hemodynamic function of the transplanted heart.

CONCLUSIONS

Throughout the observation, all of the patients experienced at least one episode of hyperlactatemia, with the median peak value of 7.0 (4.5–8.4) mmol/L. Various serum lactate level trends can be identified in post-HTX patients, with the greatest differences in terms of the ICU admission measurement, and the highest observed value. Further research is required to determine the clinical usefulness of newly reported serum lactate level trends among heart transplant recipients.

ADDITIONAL INFORMATION AND DECLARATIONS

Funding

The study was funded by the grant from Jagiellonian University Medical College (K/ZDS/007226). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Grant Disclosures

The following grant information was disclosed by the authors:
Jagiellonian University Medical College: K/ZDS/007226.

Competing Interests

The authors declare there are no competing interests.

Author Contributions

- Anna Kędziora, Karol Wierzbicki and Jacek Piątek conceived and designed the experiments, performed the experiments, analyzed the data, prepared figures and/or tables, authored or reviewed drafts of the paper, and approved the final draft.
- Hubert Hymczak analyzed the data, authored or reviewed drafts of the paper, and approved the final draft.
- Izabela Górkiewicz-Kot, Dorota Sobczyk and Rafal Drwila performed the experiments, authored or reviewed drafts of the paper, and approved the final draft.
- Irena Milaniak performed the experiments, prepared figures and/or tables, and approved the final draft.

- Paulina Tomsia performed the experiments, analyzed the data, prepared figures and/or tables, and approved the final draft.
- Boguslaw Kapelak conceived and designed the experiments, authored or reviewed drafts of the paper, and approved the final draft.

Ethics

The following information was supplied relating to ethical approvals (i.e., approving body and any reference numbers):

The study obtained the Jagiellonian University Bioethics Committee's approval (122.6120.74.2017).

Data Availability

The following information was supplied regarding data availability:

The raw data is available as a [Supplementary File](#).

Supplemental Information

Supplemental information for this article can be found online at <http://dx.doi.org/10.7717/peerj.8334#supplemental-information>.

REFERENCES

- Adeva-Andany M, López-Ojén M, Funcasta-Calderón R, Ameneiros-Rodríguez E, Donapetry-García C, Vila-Altesor M, Rodríguez-Seijas J. 2014. Comprehensive review on lactate metabolism in human health. *Mitochondrion* 17(July):76–100 DOI 10.1016/j.mito.2014.05.007.
- Andersen LW, Holmberg MJ, Doherty M, Khabbaz K, Lerner A, Berg KM, Donnino MW. 2015. Postoperative lactate levels and hospital length of stay after cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 29(6):1454–1460 DOI 10.1053/j.jvca.2015.06.007.
- Andersen LW, Mackenhauer J, Roberts JC, Berg KM, Cocchi MN, Donnino MW. 2013. Etiology and therapeutic approach to elevated lactate. *Mayo Clinic Proceedings* 88(10):1127–1140 DOI 10.1016/J.MAYOCP.2013.06.012.
- Arterial Blood Gases-Clinical Methods-NCBI Bookshelf. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK371/> (accessed on 11 November 2019).
- Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, De Ferranti SD, Floyd J, Fornage M, Gillespie C, Isasi CR, Jiménez MC, Jordan LC, Judd SE, Lackland D, Lichtman JH, Lisabeth L, Liu S, Longenecker CT, Mackey RH, Matsushita K, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Palaniappan L, Pandey DK, Thiagarajan RR, Reeves MJ, Ritchey M, Rodriguez CJ, Roth GA, Rosamond WD, Sasson C, Towfighi A, Tsao CW, Turner MB, Virani SS, Voeks JH, Willey JZ, Wilkins JT, Wu JHY, Alger HM, Wong SS, Muntner P. 2017. Heart disease and stroke statistics—2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 135(10):e146–603 DOI 10.1161/CIR.0000000000000485.

- Broder G, Weil MH. 1964. Excess lactate: an index of reversibility of shock in human patients. *Science* 143(3613):1457–1459 DOI 10.1126/science.143.3613.1457.
- Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S, Fedson S, Fisher P, Gonzales-Stawinski G, Martinelli L, McGiffin D, Smith J, Taylor D, Meiser B, Webber S, Baran D, Carboni M, Dengler T, Feldman D, Frigerio M, Kfoury A, Kim D, Kobashigawa J, Shullo M, Stehlik J, Teuteberg J, Uber P, Zuckermann A, Hunt S, Burch M, Bhat G, Canter C, Chinnock R, Crespo-Leiro M, Delgado R, Dobbels F, Grady K, Kao W, Lamour J, Parry G, Patel J, Pini D, Towbin J, Wolfel G, Delgado D, Eisen H, Goldberg L, Hosenpud J, Johnson M, Keogh A, Lewis C, O’Connell J, Rogers J, Ross H, Russell S, Vanhaecke J, International Society of Heart Lung Transplantation Guidelines. 2010. The international society of heart and lung transplantation guidelines for the care of heart transplant recipients. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 29(8):914–956 DOI 10.1016/j.healun.2010.05.034.
- Hajjar LA, Almeida JP, Fukushima JT, Rhodes A, Vincent J-L, Osawa EA, Galas FRBG. 2013. High lactate levels are predictors of major complications after cardiac surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 146(2):455–460 DOI 10.1016/j.jtcvs.2013.02.003.
- Hoshino Y, Kinoshita O, Ono M. 2018. The incidence, risk factors, and outcomes of hyperlactatemia after heart transplantation. *International Heart Journal* 59(1):81–86 DOI 10.1536/ihj.17-146.
- Hsu YC, Hsu CH, Huang GS, Lu CC, Wu ZF, Tsai YT, Lin CY, Lin YC, Tsai CS, Lin TC. 2015. Extreme hyperlactatemia after heart transplantation: one center’s experience. *Transplantation Proceedings* 47(6):1945–1948 DOI 10.1016/j.transproceed.2015.02.027.
- Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Goldfarb S, Hayes D, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, Meiser B, Rossano JW, Stehlik J. 2018. The international thoracic organ transplant registry of the international society for heart and lung transplantation: thirty-fifth adult heart transplantation report—2018; focus theme: multiorgan transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 37(10):1155–1168 DOI 10.1016/j.healun.2018.07.022.
- Lopez-Delgado JC, Esteve F, Javierre C, Torrado H, Rodriguez-Castro D, Carrio ML, Farrero E, Skaltsa K, Mañez R, Ventura JL. 2015. Evaluation of serial arterial lactate levels as a predictor of hospital and long-term mortality in patients after cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 29(6):1441–1453 DOI 10.1053/j.jvca.2015.04.024.
- Lund LH. 2018. Optimizing outcomes after heart transplantation. *European Journal of Heart Failure* 20(2):395–397 DOI 10.1002/ehfj.1026.
- Madershahian N, Wittwer T, Strauch J, Wippermann J, Rahmanian P, Franke UFW, Wahlers T. 2008. Kinetic of procalcitonin in the early postoperative course following heart transplantation. *Journal of Cardiac Surgery* 23(5):468–473 DOI 10.1111/j.1540-8191.2008.00625.x.
- Ni H, Xu J. 2015. Recent trends in heart failure-related mortality: United States, 2000–2014. *NCHS Data Brief* 231(December):1–8.

- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola V-P, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, Van der Meer P, ESC Scientific Document Group. 2016.** 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* **37**(27):2129–2200 DOI [10.1093/eurheartj/ehw128](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128).
- Toffaletti JG. 1991.** Blood Lactate: biochemistry, laboratory methods, and clinical interpretation. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* **28**(4):253–268 DOI [10.3109/10408369109106865](https://doi.org/10.3109/10408369109106865).
- Wierzbicki K, Bochenek M, Kędziora A, Sojecki K, Ciołczyk-Wierzbicka D, Węgrzyn P, Drwiła R, Kapelak B, Milaniak I, Sadowski J. 2014.** Heart and lung failure, transplantology does the postoperative troponin I blood concentration measured in the perioperative period influence hemodynamic function of a transplanted heart? *Polish Journal of Cardio-Thoracic Surgery* **3**(3):289–293 DOI [10.5114/kitp.2014.45679](https://doi.org/10.5114/kitp.2014.45679).
- Zhou X, Ye Y, Tian F, Wu F. 2017.** Evolving cutoff values of ‘hyperlactatemia’ and the role of infection. *American Journal of Emergency Medicine* **35**(9):P1373–1374 DOI [10.1016/j.ajem.2017.03.029](https://doi.org/10.1016/j.ajem.2017.03.029).

5.2 “Postoperative Serum Lactate Levels for In- Hospital Mortality Prediction Among Heart Transplant Recipients.”

ANNALS OF TRANSPLANTATION

ORIGINAL PAPER

e-ISSN 2329-0358
© Ann Transplant, 2020; 25: e920288
DOI: 10.12659/AOT.920288

Received: 2019.09.24
Accepted: 2019.12.27
Available online: 2020.04.24
Published: 2020.05.26

Postoperative Serum Lactate Levels for In-Hospital Mortality Prediction Among Heart Transplant Recipients

Authors' Contribution:
Study Design A
Data Collection B
Statistical Analysis C
Data Interpretation D
Manuscript Preparation E
Literature Search F
Funds Collection G

ABCDEF 1,2 **Anna Kędziora**
ACDEG 1,2 **Karol Wierzbicki**
ACDEF 1,2 **Jacek Piątek**
BCDF 3 **Hubert Hymczak**
CDEF 1,2 **Izabela Górkiewicz-Kot**
BCDE 1,2,4 **Irena Milaniak**
BCE 1,2 **Paulina Tomsia**
DFG 2,5 **Dorota Sobczyk**
DFG 3 **Rafał Drwiła**
ADFG 1,2 **Bogusław Kapelak**

1 Department of Cardiovascular Surgery and Transplantology, John Paul II Hospital, Cracow, Poland
2 Institute of Cardiology, Jagiellonian University Medical College, Cracow, Poland
3 Department of Anesthesiology and Intensive Care, John Paul II Hospital, Cracow, Poland
4 Faculty of Medicine and Health Sciences, Andrzej Frycz-Modrzewski Academy, Cracow, Poland
5 Department of Cardiac and Vascular Diseases, John Paul II Hospital, Cracow, Poland

Corresponding Author: Anna Kędziora, e-mail: anna.kedziora.mail@gmail.com
Source of support: The study was funded by a grant from Jagiellonian University Medical College (K/ZDS/007226)

Background: Hyperlactatemia is a common phenomenon following cardiac surgeries and is associated with prolonged ICU stay and higher morbidity and mortality rates, but such analyses have never focused on patients undergoing heart transplantation (HTX), in whom hyperlactatemia defined with the traditional threshold is observed in nearly every individual. The present study aimed to assess the prognostic value and clinical usefulness of postoperative serum lactate level measurements for in-hospital mortality prediction following HTX.

Material/Methods: Forty-six consecutive patients who underwent HTX in the Department of Cardiovascular Surgery and Transplantology between 2010 and 2015 were enrolled into a retrospective analysis. Serum lactate level measurements within the first 48 h after HTX were obtained from arterial blood gas analyses, that were routinely conducted every 6 h. Lactate clearance was determined for each patient individually throughout 3 different time frames: the first 24-h (Lac clear 0–24) and second 24-h period (Lac clear 24–48), and the first 48 h after surgery (Lac clear 0–48).

Results: The ICU admission serum lactate levels differed between the deceased and survivors (7.6 vs. 4.3 mmol/L; $p=0.000$). Among all tested postoperative lactate level measurements, only the measurement taken upon ICU admission predicted in-hospital mortality (OR 1.94 95% CI [1.09–3.43]; $p=0.024$). The receiving operating characteristic (ROC) curve for in-hospital mortality was constructed for ICU admission measurement, with the optimal cut-off point estimated at 7.0 mmol/L.

Conclusions: Serum lactate level measurement upon ICU admission can be used as a predictive parameter for in-hospital mortality among heart transplant recipients. Values greater than 7.0 mmol/L can predict in-hospital mortality with 90% accuracy.

MeSH Keywords: Acidosis, Lactic • Heart Transplantation • Hospital Mortality • Lactic Acid

Full-text PDF: <https://www.annalsoftransplantation.com/abstract/index/idArt/920288>

 1134  1  3  11



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0)

e920288-1

Indexed in: [Science Citation Index Expanded] [Index Medicus/MEDLINE]
[Chemical Abstracts] [Scopus]

Background

Hyperlactatemia is a common phenomenon following cardiac surgeries. Although it is frequently used as a marker of observed tissue hypoxia, lactate metabolism during the perioperative period is complex and dynamic. Early-onset hyperlactatemia is defined as developing in the operating room or very early following Intensive Care Unit (ICU) admission and it usually does not spontaneously resolve within 24 h after surgery. *De novo* hyperlactatemia, which is not present up to 6 h following ICU admission, is accompanied by normal cardiac output and absence of impaired tissue oxygen delivery and is observed in approximately 15–20% of cardiosurgical patients [1]. Previous studies, comparing survivors vs. non-survivors following non-transplant cardiac surgeries, have indicated that higher lactate levels upon ICU admission (2–3 mmol/l), or within early postoperative hours (3–4 mmol/l), are associated with increased perioperative risk and prolonged hospital stay [2–5].

Nevertheless, such analysis, which would define the threshold for increased postoperative risk of major complications, has never been performed in patients undergoing heart transplantation (HTX). Among these individuals, higher postoperative levels are expected, as end-organ hypoperfusion, need for inotropic and vasopressor support, and low cardiac output syndrome are commonly observed, and results from studies of other cardiac surgeries may not be comparable.

Therefore, this study aimed to assess the prognostic value and clinical usefulness of postoperative serum lactate level measurements for in-hospital mortality prediction following HTX.

Material and Methods

Forty-six consecutive patients who underwent HTX in the Department of Cardiovascular Surgery and Transplantation between 2010 and 2015 were enrolled into this retrospective analysis. All patients who underwent HTX within the analyzed period were included into the analysis. The majority of the study group were males (89.1%), with a mean age of 48.7±11.7 years, and were qualified for HTX due to dilated cardiomyopathy (73.9%) (Table 1). Serum lactate level measurements within the first 48 h after HTX were obtained from arterial blood gas analyses routinely assessed every 6 h. The observation made upon ICU admission was defined as the zero serum lactate measurement (Lac_0). Lactate clearance was calculated based on the equation: $([lactate_{initial} - lactate_{delayed}] / lactate_{initial} \times 100)$ [6], and was determined for each patient individually throughout 3 different time frames: the first 24-h period ($Lac_{clear\ 0-24}$) and the second 24-h period ($Lac_{clear\ 24-48}$), and the first 48 h after surgery ($Lac_{clear\ 0-48}$). The threshold for hyperlactatemia was set at >1.6 mmol/L, based on internal

Table 1. Baseline characteristics.

Variable	Analyzed population; N=46
Age, years	48.7±11.7
Male sex, n (%)	41 (89.1)
Dilated cardiomyopathy, n (%)	34 (73.9)
Ischemic cardiomyopathy, n (%)	12 (26.1)
Dyslipidemia, n (%)	16 (34.8)
Hypertension, n (%)	21 (45.7)
Diabetes, n (%)	12 (26.1)

Data shown as mean±SD or as median (IQR), or number (percentage).

laboratory standardization. The end-point was determined as death during hospitalization following HTX.

The study was approved by the Jagiellonian University Bioethics Committee (122.6120.74.2017). Verbal consent was obtained from all living patients. The study was funded by a grant from Jagiellonian University Medical College (K/ZDS/007226).

Statistical analysis

Statistical analysis was performed with IBM® SPSS® Statistics 25. Normality of data distribution was tested using the Shapiro-Wilk test. Continuous variables are presented as means and standard deviation (±SD) or medians and interquartile ranges (IQR). For categorical variables, numbers and proportions are reported. The non-parametric test for independent samples (Mann-Whitney U test) was used to assess differences between groups. Univariate regression analysis followed by multivariate regression were performed to explore the relationship between various serum lactate measurements and in-hospital mortality. All available serum lactate level measurements were included into the univariate analysis. Receiver operating characteristic (ROC) curves and respective areas under the ROC curves (AUC) were constructed to identify the optimal marker and cut-off value.

Results

The ICU admission serum lactate level (Lac_0) differed between the deceased and survivors (7.6 vs. 4.3 mmol/L; $p=0.000$), with no differences observed in the lactate clearance parameters throughout the observation (Figure 1). In the multivariate regression model, from all analyzed lactate parameters, only the ICU admission serum lactate level (Lac_0) independently

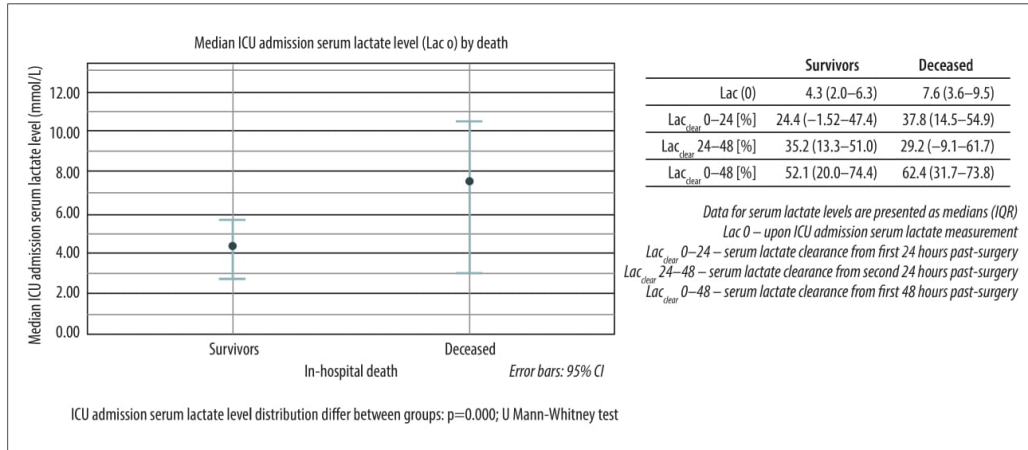


Figure 1. ICU admission serum lactate level (*Lac 0*) by in-hospital death.

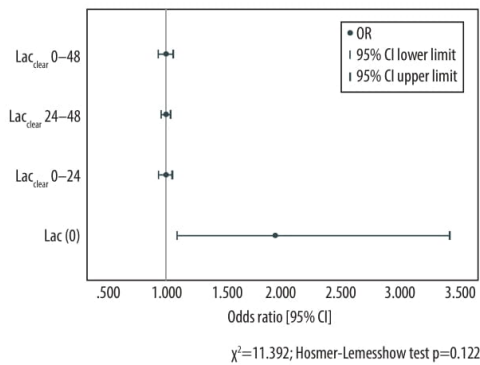


Figure 2. Selected postoperative lactate level measurements for in-hospital mortality prediction. A multi-variate regression model.

predicted in-hospital mortality (OR 1.94 95% CI [1.09–3.43]; p=0.024) (Figure 2). The ROC for in-hospital mortality was constructed for the ICU admission serum lactate level (*Lac 0*), and the optimal cut-off value was estimated to be 7.0 mmol/L (67% sensitivity, 90% specificity) (Figure 3).

Discussion

Early-onset hyperlactatemia is strongly associated with post-operative adverse events, presumably due to the complex pathogenesis, which combines hypoxic (circulatory or micro-circulatory shock) and non-hypoxic (accelerated aerobic metabolism) mechanisms [1]. Because it reflects the status of tissue

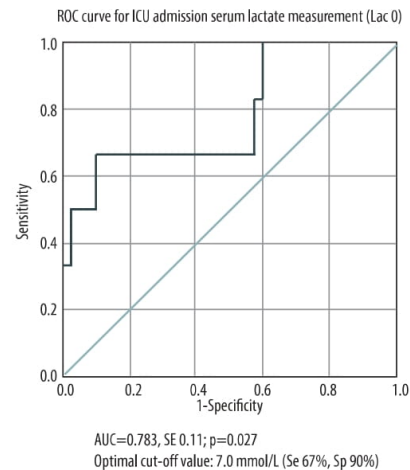


Figure 3. Receiver operating characteristic (ROC) curve for prediction of in-hospital mortality.

perfusion, it is used to predict early outcome in terms of mortality, morbidity, and ICU length of stay following cardio-surgical procedures [2–5].

Nevertheless, adapting thresholds for serum lactate levels corresponding with higher postoperative risk, established for other cardiac surgeries, will not be clinically efficient, as serum lactate levels observed early after HTX are higher, even among the survivors (Figure 1). However, to date, only 2 studies on post-operative hyperlactatemia among heart transplant recipients have been published. Extreme hyperlactatemia was defined

by Hsu et al. as the serum lactate level over 15 mmol/L and was reported to have a prevalence rate of 20.7% in patients after HTX. Despite the further serum lactate level decrease below 4 mmol/L, all patients died either while in the hospital (33.3%) or within 5 years after HTX (66.6%) [7]. In another study, the cut-off level for postoperative hyperlactatemia was set according to the guidelines for severe sepsis and septic shock treatment (4 mmol/L). Based on this estimation, postoperative hyperlactatemia was observed among two-thirds of the recipients, but no in-hospital deaths were reported [8]. Both of these studies only evaluated the fact of reaching the predefined threshold, which had never previously been defined for heart transplant recipients. Based on the present study, which sought to define the threshold, the cut-off value of 7 mmol/L should be considered relevant for in-hospital mortality prediction (Figure 3).

Although single serum lactate concentration is potentially useful, it does not contain directional information about the patient's improvement or deterioration. Sequential serum lactate level measurements, which have been assessed for patients undergoing coronary artery bypass-grafting, mitral valve surgery, or Norwood procedure, showed that high lactate concentration is associated with inability to clear blood lactate levels, and have highest predictive value for adverse outcome [9–11]. However, among heart transplant recipients, no

such association was found for lactate utilization ability and, unlike other cardiosurgical populations, hyperlactatemia was not combined with low lactate clearance values (Figure 1). Although metabolic pathways that provide lactate resolution are widely described in the literature [1], there is still limited knowledge regarding clinical features that might alter individual ability to clear serum lactate.

The greatest study limitation is the small sample size, which did not allow us to test the applicability of the estimated cut-off value. However, we believe that setting a threshold to be tested and further investigated by other researchers will allow such data to be produced in the future.

Conclusions

Serum lactate level measurement upon ICU admission can be used as a predictive parameter for in-hospital mortality among heart transplant recipients. Values greater than 7.0 mmol/L can determine in-hospital mortality with 90% specificity.

Conflict of interest

None.

References:

- Minton J, Sidebotham DA: Hyperlactatemia and cardiac surgery. *J Extra Corpor Technol*, 2017; 49(1): 7–15
- Renew JR, Barbara DW, Hyder JA et al: Frequency and outcomes of severe hyperlactatemia after elective cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2016; 151(3): 825–30
- Hajjar LA, Almeida JP, Fukushima JT et al: High lactate levels are predictors of major complications after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013; 146(2): 455–60
- Andersen LW, Holmberg MJ, Doherty M et al: Postoperative lactate levels and hospital length of stay after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2015; 29(6): 1454–60
- Lopez-Delgado JC, Esteve F, Javierre C et al: Evaluation of serial arterial lactate levels as a predictor of hospital and long-term mortality in patients after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2015; 29(6): 1441–53
- Zollo AM, Ayoob AL, Prittie JE et al: Utility of admission lactate concentration, lactate variables, and shock index in outcome assessment in dogs diagnosed with shock. *J Vet Emerg Crit Care*, 2019; 29(5): 505–13
- Hsu YC, Hsu CH, Huang GS et al: Extreme hyperlactatemia after heart transplantation: One center's experience. *Transplant Proc*, 2015; 47(6): 1945–48
- Hoshino Y, Kinoshita O, Ono M: The incidence, risk factors, and outcomes of hyperlactatemia after heart transplantation. *Int Heart J*, 2018; 59(1): 81–86
- Lindsay AJ, Xu M, Sessler DI et al: Lactate clearance time and concentration linked to morbidity and death in cardiac surgical patients. *Ann Thorac Surg*, 2013; 95(2): 486–92
- Murtuza B, Wall D, Reinhardt Z et al: The importance of blood lactate clearance as a predictor of early mortality following the modified Norwood procedure. *Eur J Cardio-Thoracic Surg*, 2011; 40(5): 1207–14
- Evans AS, Levin MA, Lin H-M et al: Prognostic value of hyperlactatemia and lactate clearance after mitral valve surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2018; 32(2): 636–43

5.3 “Early postoperative hemodynamic instability after heart transplantation - incidence and metabolic indicators.

Kędziora et al. *BMC Anesthesiol* (2021) 21:236
<https://doi.org/10.1186/s12871-021-01455-x>

BMC Anesthesiology

RESEARCH

Open Access

Early postoperative hemodynamic instability after heart transplantation – incidence and metabolic indicators



Anna Kędziora^{1,2*}, Jacek Piątek¹, Hubert Hymczak^{3,4}, Grzegorz Wasilewski¹, Bartłomiej Guzik^{2,5}, Rafał Drwiła^{2,3}, Bogusław Kapelak^{1,2}, Dorota Sobczyk^{2,6}, Janusz Konstanty-Kalandyk^{1,2} and Karol Wierzbicki^{1,2}

Abstract

Background: Primary graft dysfunction (PGD) is the main cause of death in the first 30 days after heart transplantation (HTX), accounting for approximately 40% of mortality. The study's primary aim was to assess the incidence of PGD, following the International Society for Heart and Lung Transplantation consensus, and to compare it with the incidence of significant postoperative hypotension despite administration of high-dose inotropes and vasoconstrictors. The secondary aim of the study was to determine changes in biochemical markers that accompany the phenomenon.

Methods: Forty-five patients who underwent HTX between 2010 and 2015 were enrolled in this study, and detailed hemodynamic and metabolic data from the first 48 postoperative hours were collected and analyzed. Hemodynamic instability was defined as significant postoperative hypotension (mean arterial pressure (MAP) < 60 mmHg) combined with a high inotrope score (> 10). Data for long-term mortality were obtained from the population registration office.

Results: PGD incidence was relatively low (17.8%); however, hemodynamic instability was common (40%). Among unstable patients, MAP was insufficient for end-organ perfusion (51.4 ± 9.5 mmHg) but no decrease in left ventricular function was observed (cardiac index, 2.65 ± 0.6 l/min/m²; left ventricular ejection fraction, 52.9 ± 15.5 %). Within this group, mean systemic vascular resistance index (961 ± 288 dyn*s*m²/cm⁵) was low despite receiving high doses of vasoactive agent (norepinephrine 0.21 (0.06-0.27) μ g/kg/min during first 24 h postoperatively and 0.21 (0.01-0.27) μ g/kg/min during next 24 h postoperatively). After HTX, serum lactate levels were initially significantly higher in patients with hemodynamic instability ($p = 0.002$); however, impaired lactate clearance was not observed ($p = 0.366$), and lactate levels normalized within the first 24 h postoperatively. Postoperative hemodynamic instability altered the long-term outcome and increased 5-year mortality after HTX ($p = 0.034$).

Conclusions: Hemodynamic instability is a more common phenomenon than PGD. Only early postoperative serum lactate levels correspond with hemodynamic instability following HTX. Postoperative hemodynamic instability is associated with poor long-term survival among HTX recipients.

Keywords: Heart transplantation, Primary graft failure, Hemodynamic instability, Serum lactate, Vasoplegia, Inotrope score

Background

Recent technical developments have allowed application of novel treatment strategies for heart failure (HF) management. Left ventricular assist devices (LVADs)

*Correspondence: anna.kedziora.mail@gmail.com

¹ Department of Cardiovascular Surgery and Transplantation, John Paul II Hospital, 80 Pradnicka St., 31-202 Krakow, Poland
Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2021. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

are currently implanted worldwide as a destination therapy in over 70% of cases with excellent 3-year survival for centrifugal flow devices with full magnetic levitation [1]. However, in accordance with the current European Society of Cardiology (ESC) guidelines, heart transplantation (HTX) remains the gold standard treatment option that significantly improves survival, exercise capacity, and quality of life [2]. Apart from donor shortage, the early postoperative period remains the most challenging, with the highest mortality rate of 10–15%, steady throughout all transplant eras [3].

Primary graft dysfunction (PGD) is the main cause of death in the first 30 days after HTX, accounting for approximately 40% of mortality [3]. PGD incidence significantly varies across studies (from 2.3 to 28.2%), which represents a wide range of applied definitions, even after the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) consensus was introduced in 2014 [4]. The consensus streamlined the diagnosis of a rigorously defined impaired cardiac function and the extent of inotrope and mechanical support to be required within 24 h of completion of surgery [4]. Since then, only a few papers have focused on the accurately reported incidence for PGD [5–7]. Nevertheless, the initial authors hypothesis was that postoperative hemodynamic complications may be a more common phenomenon than PGD. Therefore, the primary aim of the study was to assess the incidence of PGD in accordance with the ISHLT consensus and to compare it with the incidence of significant postoperative hypotension despite administration of high-dose inotropes and vasoconstrictors within the same sample.

The reported outcomes of severe PGD cases were usually fatal, and the most common autopsy findings included reperfusion injury, ischemia, and myocyte necrosis [4]. Serum lactate levels are an indicator of tissue ischemia in many clinical settings [8]. However, postoperative hyperlactatemia is commonly observed after HTX, and levels ≥ 4 mmol/L were reported in 59.2% of recipients in one study [9]. Based on our previous findings, serum lactate levels taken immediately after HTX can be used to predict in-hospital mortality [10, 11]. On the other hand, another study showed that extremely high lactate levels (severe hyperlactatemia defined by the authors as > 15 mmol/L) at any time of hospitalization was associated with fatal outcomes [12]. Nevertheless, a comprehensive analysis of postoperative serum lactate levels and hemodynamic function in HTX recipients is still lacking. Therefore, the secondary aim of the study was to determine the association between lactate levels and other routinely measured biochemical markers with hemodynamic parameters within early period after HTX.

Material and methods

Forty-five patients who underwent HTX in the Department of Cardiovascular Surgery and Transplantology between 2010 and 2015 were enrolled in this retrospective study (Table 1). None of the patients were supported with LVAD prior to HTX. Detailed data were retrieved from medical records for the first 48 h after HTX. Data for long-term mortality were obtained from the population registration office.

PGD incidence and severity were assessed in accordance with the ISHLT consensus [4]. Hemodynamic instability was defined as any episode of mean arterial pressure (MAP) below 60 mmHg [8] combined with high-dose inotropes and vasoconstrictors requirement (inotrope score > 10) [4] or need for venoarterial extracorporeal membrane oxygenation (VA-ECMO).

Intraoperative management

All surgeries were performed via median sternotomy using the biatrial technique. All recovered hearts were protected with crystalloid cardioplegia (Celsior®), as described previously [9]. Sufentanil (0.2 to 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$) was administered for general anesthesia, followed by an induction agent (propofol 0.5 to 1 mg/kg or etomidate 0.2 to 0.4 mg/kg for unstable patients), and a non-depolarizing neuromuscular blocking agent. Arterial blood gas (ABG) analysis (including hemoglobin level, serum glucose, serum lactate, and serum potassium analyses) was performed before induction of general anesthesia, after initiation of cardiopulmonary bypass (CPB), during CPB, before weaning CPB, and after CPB. All metabolic abnormalities were corrected. Protective mechanical ventilation was carried out with 6–8 mL/kg predicted body weight with the optimal settings of positive end-expiratory pressure and rate to prevent hypoxia, hypercarbia, and increase in pulmonary vascular resistance. Inhaled nitric oxide was used if necessary. The hemodynamic status was continuously monitored and corrected with the lowest effective dose of intravenous inotropic or vasoactive agent infusion when necessary. Levosimendan was routinely used for all patients in the first 24 h after induction of anesthesia (0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) without a loading dose.

Postoperative management

Postoperative management included continuous ECG and invasive arterial blood pressure monitoring for systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and MAP. A Swan-Ganz catheter was used for detailed hemodynamic measurements, including central venous pressure (CVP), pulmonary artery systolic pressure (PA), pulmonary capillary wedge pressure (PCWP), cardiac output (CO) and cardiac index (CI), systemic vascular resistance index (SVRI), and pulmonary vascular

Table 1 Baseline patients characteristic

	ALL HTX RECIPIENTS <i>n</i> = 45	WITH HEMODYNAMIC INSTABILITY <i>n</i> = 18	WITHOUT HEMODYNAMIC INSTABILITY <i>n</i> = 27	<i>p</i> -value
Demography				
Sex				1.000
Female	4 (8.89)	2 (11.1)	2 (7.41)	
Male	41 (91.1)	16 (88.9)	25 (92.6)	
Age, years	48.5 (11.7)	51.2 (12.0)	46.7 (11.5)	0.215
BMI, kg/m ²	25.6 (4.11)	27.9 (3.61)	24.3 (3.83)	0.009
Hiperlipidemia	15 (33.3)	6 (33.3)	9 (33.3)	1.000
Diabetes	11 (24.4)	7 (38.9)	4 (14.8)	0.086
Cardiomyopathy				0.732
Dilated	34 (75.6)	13 (72.2)	21 (77.8)	
Ischemic	11 (24.4)	5 (27.8)	6 (22.2)	
Preoperative parameters				
Urgent HTX	36 (80.0)	13 (72.2)	23 (85.2)	0.449
iv DB ^a	33 (73.3)	11 (61.1)	22 (81.5)	0.175
iv inotropic agents ^b	11 (24.4)	6 (33.3)	5 (18.5)	0.304
AST, U/L	29.0 (22.3)	23.6 (9.96)	32.4 (27.1)	0.132
ALT, U/L	32.1 (33.3)	27.2 (20.1)	35.2 (39.6)	0.382
TBIL, μmol/L	13.2 (8.86)	12.8 (7.59)	13.4 (9.75)	0.833
CREA, μmol/L	97.7 (29.1)	114 (32.1)	87.1 (21.4)	0.005
GFR, mL/min/1.73m ²	77.7 (20.5)	65.6 (18.3)	85.8 (17.9)	0.001

Number (%), mean (SD) are presented

AST aspartate aminotransferase, ALT alanine aminotransferase, TBIL total bilirubin, CREA creatinine, GFR glomerular filtration rate

^a pretransplant continuous intravenous dobutamine infusion

^b pretransplant continuous intravenous inotropic agents infusion (other than dobutamine)

resistance index (PVRI). Detailed data were obtained every 6 h (Table 2). Transthoracic echocardiography (TTE) with left ventricle ejection fraction (LVEF) assessment was performed daily. Within the first 48 h, all patients received mycophenolate mofetil, corticosteroids, and anti-thymocyte globulin for immunosuppression induction. Calcineurin inhibitors were added in further treatment schemes. Continuous infusion of inotropic or vasoactive agents was used when necessary with the lowest effective dose and data were collected daily (Table 2). The inotrope score was established daily and calculations were made in accordance with the ISHLT consensus on PGD [4].

ABG analysis was conducted at the necessary frequency (every 2 – 6 h), based on the patient's clinical condition. Detailed data were obtained every 6 h in accordance with the established protocol [10]. Creatinine (CREA), glomerular filtration rate (GFR), total bilirubin (TBIL), alanine aminotransferase (ALT), and aspartate aminotransferase (AST) levels were monitored daily. GFR was automatically calculated by the medical analytics facility based on Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) equation.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the R Statistical Software (Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Normal distribution was tested using the Shapiro-Wilk test. Continuous variables are presented as means and standard deviations (\pm SD) or medians and quartiles (Q1-Q3). For categorical variables, numbers and proportions were reported. Parametric and non-parametric tests, when appropriate, were used for either independent samples or repeated measurements. McNemar's test was used to determine the difference between PGD and hemodynamic instability incidence. Repeated measures ANOVA and area under the curve analysis were used for comparison of biochemical measurements between groups. Univariate survival analysis for remodeling function was performed using Kaplan–Meier survival plots and log rank tests.

Results

PGD was identified in 8 (17.8%) cases and mostly involved the left ventricle (6 patients, 13.3%). In two cases (4.4%) PGD was severe and patients required VA-ECMO support. Hemodynamic instability was more common

Table 2 Hemodynamic parameters and inotropic and vasoactive agents requirement from first 48 h after HTX

	ALL HTX RECIPIENTS N = 45	WITH HEMODYNAMIC INSTABILITY N = 18	WITHOUT HEMODYNAMIC INSTABILITY N = 27	p-value
Hemodynamic parameters				
LVEF_min, %	54.4 (12.4)	52.9 (15.5)	55.4 (10.2)	0.572
CI_min, l/min/m ²	2.54 (0.67)	2.65 (0.58)	2.48 (0.71)	0.405
MAP_min, mmHg	61.8 (10.8)	51.4 (9.49)	67.8 (5.75)	<0.001
HR_max, bpm	103 (20.9)	102 (21.7)	104 (20.9)	0.765
SBP_min, mmHg	94.7 (12.7)	84.3 (11.0)	101 (9.43)	<0.001
PA_max, mmHg	39.5 (7.01)	41.9 (6.00)	38.1 (7.29)	0.081
CVP_max, mmHg	15.4 (3.10)	16.3 (2.85)	14.8 (3.16)	0.132
PCWP_max, mmHg	16.8 (3.02)	18.2 (3.30)	16.0 (2.60)	0.039
SVRI_min, dyn*s*m ² /cm ⁵	1209 (369)	961 (288)	1328 (348)	0.002
Inotropic and vasoactive agents^a				
0-24 h after HTX				
ADR, µg/kg/min	0.15 (0.01-0.17)	0.25 (0.05-0.30)	0.09 (0.01-0.11)	0.002
NA, µg/kg/min	0.12 (0.00-0.15)	0.21 (0.06-0.27)	0.06 (0.00-0.13)	0.007
DB, µg/kg/min	7.48 (4.36-10.16)	7.83 (3.45-11.67)	7.29 (4.34-9.92)	0.714
MIL, µg/kg/min	0.27 (0.11-0.36)	0.34 (0.20-0.43)	0.24 (0.08-0.34)	0.257
Inotrope score ^b	16.2 (9.8-41.4)	37.1 (14.7-79.8)	12.7 (9.2-30.9)	0.012
24-48 h after HTX				
ADR, µg/kg/min	0.12 (0.01-0.14)	0.26 (0.04-0.36)	0.03 (0.00-0.04)	0.000
NA, µg/kg/min	0.09 (0.01-0.11)	0.21 (0.01-0.27)	0.03 (0.00-0.05)	0.002
DB, µg/kg/min	7.30 (4.30-9.89)	7.64 (2.14-11.98)	7.13 (4.24-9.51)	0.955
MIL, µg/kg/min	0.24 (0.10-0.36)	0.30 (0.13-0.40)	0.20 (0.09-0.32)	0.120
Inotrope score ^b	13.3 (8.6-35.5)	35.1 (11.9-77.4)	11.3 (6.6-23.1)	0.011

Number (%), mean (SD) or median (Q1-Q3) are presented

LVEF left ventricle ejection fraction, CI cardiac index, MAP mean arterial pressure, HR heart rate, SBP systolic blood pressure, PA pulmonary artery systolic pressure, CVP central venous pressure, PCWP pulmonary capillary wedge pressure, SVRI systemic vascular resistance index, ADR epinephrine, NA norepinephrine, DB dobutamine, MIL milrinone

^a levosimendan was routinely used for all patients for first 24 h after induction of anesthesia (0.1 µg/kg/min)

^b inotrope score calculated in accordance with ISHLT consensus⁵: (dopamine (×1) + dobutamine (×1) + amrinone (×1) + milrinone (×15) + epinephrine (×100) + norepinephrine (×100) with each drug dosed in µg/kg/min)

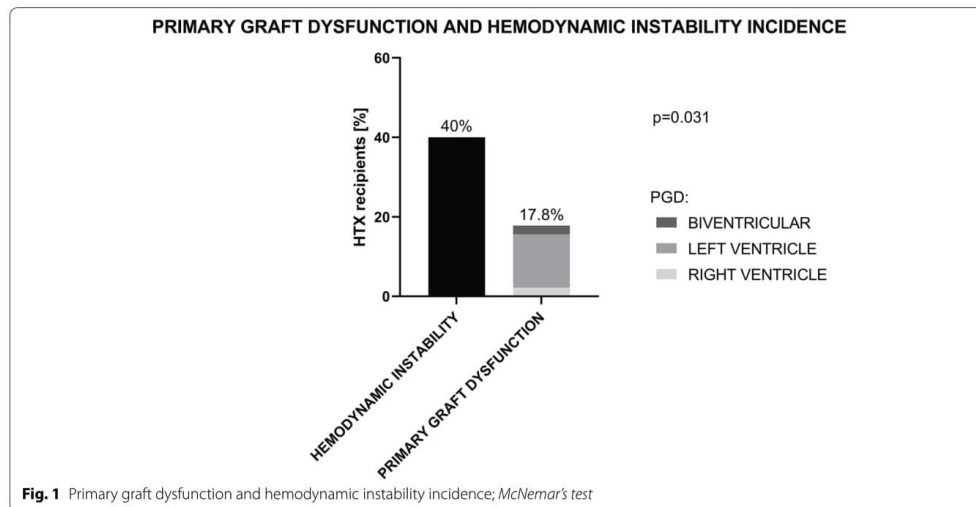
than PGD and was observed in 18 (40%) patients (Fig. 1; $p=0.031$).

Among patients with hemodynamic instability left ventricle function was not impaired postoperatively (CI 2.65 ± 0.6 l/min/m²; LVEF $52.9 \pm 15.5\%$) (Table 2); however, MAP was markedly low and insufficient for end-organ perfusion (51.4 ± 9.5 mmHg). Moreover, mean SVRI was significantly lower when compared to patients without hemodynamic instability (961 ± 288 vs 1328 ± 348 dyn*s*m²/cm⁵; $p=0.002$) despite administration of higher doses of norepinephrine and higher overall inotrope score (Table 2). Bacterial infection was ruled out in all of the patients based on laboratory tests results (leucocyte count, procalcitonin) obtained within analyzed period.

Postoperatively, patients with hemodynamic instability had higher and increasing creatinine levels (Fig. 2A); however, preexisting impaired renal function was

observed in this group (Table 1). Postoperative liver function did not vary between the groups (Fig. 2C, D, E).

On the other hand, postoperative serum lactate levels were significantly higher in recipients with hemodynamic instability (Fig. 3A; $p=0.002$). Higher levels were observed among these patients upon intensive care unit admission (5.0 (4.0-7.2) vs 3.0 (1.7-6.2) mmol/L; $p=0.024$) despite no significant difference in surgery time (320 (300-340) vs 270 (210-315) minutes; $p=0.118$), CPB time (135 (122-202) vs 142 (128-195) minutes; $p=0.238$), and total ischemic time (215 (141-225) vs 204 (185-245) minutes; $p=0.410$). Moreover, difference in postoperative serum lactate levels was present only within first 24 h after HTX (Fig. 3A), despite high-dose inotropes requirement throughout all 48 h of observation (Table 2). Serum lactate levels did not differ between the groups at 24 h after HTX (2.5 (2.2-5.3) vs 2.7 (1.5-3.6); $p=0.174$) and lactate clearance was surprisingly



not impaired among HTX recipients with hemodynamic instability (Fig. 3B; $p=0.366$).

Five in-hospital deaths were reported (11.1%), mostly at a distant postoperative day (median: 30 [12-43] days). Three out of five (60%) deceased patients had postoperative hemodynamic instability (60% vs 40%; $p=0.277$). However, postoperative hemodynamic instability altered the long-term outcome and increased 5-years mortality (Fig. 4).

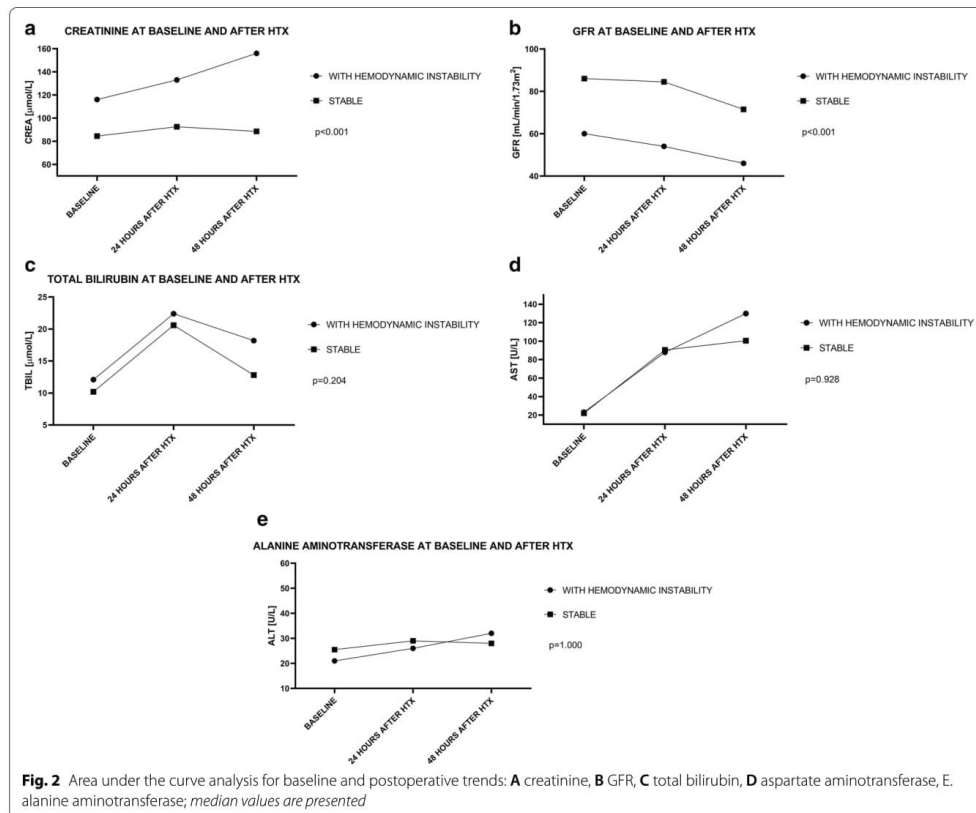
Discussion

Two of the largest studies that followed the ISHLT diagnostic criteria for PGD reported an incidence of 36% in the UK [5] and 15.3% for severe PGD requiring mechanical circulatory support in the American population [7]. Thus, the total PGD incidence in this study was relatively low (17.8%) and venoatrial extracorporeal circulation was necessary only in 2 patients with severe left ventricle PGD (4.4%). However, hemodynamic instability was more common and observed in 40% of the cases. Similar to data on PGD, patients with hemodynamic instability had declined preoperative renal function and a higher incidence of diabetes [4, 11-13]. Moreover, patients with hemodynamic instability had higher BMI, which may have resulted in a higher risk of a donor-recipient size mismatch, a known parameter for poor prognosis after HTX [5]. Although the study was not designed to assess the preoperative risk factors for hemodynamic instability but to determine

postoperative biochemical markers of the phenomenon, these important baseline differences cannot be overlooked.

On the contrary to PGD, acceptable CI and LVEF were reported among patients with hemodynamic instability, presumably due to high doses of inotropic support that were used within early postoperative period (Table 2). However, the observed insufficient for end-organ perfusion MAP combined with the low SVRI despite significantly higher vasoactive agent doses (Table 2) is an interesting finding that reflects a potential vasopressor-dependent distributive component in hemodynamics after HTX. The activation of the systemic inflammatory response in the recipient, resulting in a vasodilated systemic circulation, has been hypothesized as one of the important aspects of pathophysiology of PGD [4]. However, due to the non-uniform diagnostic criteria, the data on this topic are sparse and a high range of reported vasoplegia syndrome incidence after HTX have been noted (11-54%) in a few single center reports [14, 15].

Nevertheless, early and proper identification of patients with hemodynamic instability seems to be crucial, as the impact on overall long-term survival was shown in this study (Fig. 4). The long-term effect of PGD has been previously noted, and the increase in overall mortality was observed throughout the first 3 months after HTX in one paper [12]. This study showed that the impact of early postoperative hemodynamic status is even greater, and the significant decline of the survival curve can be seen up to 2 years after HTX (Fig. 4).

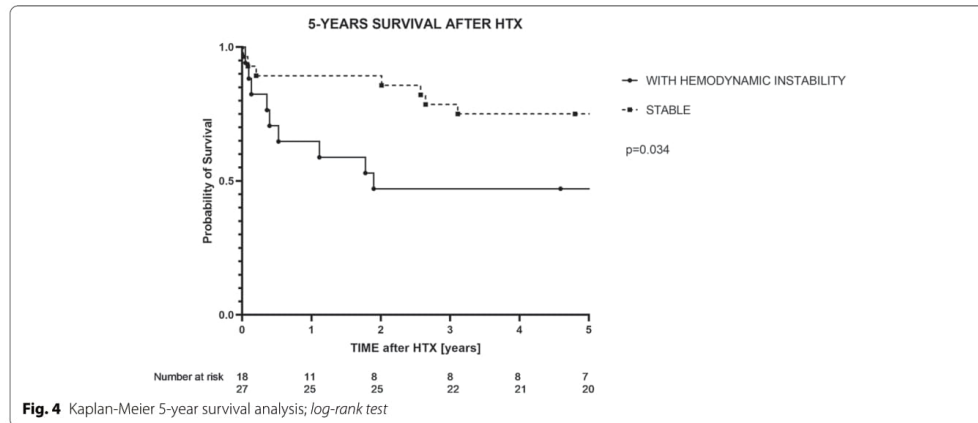
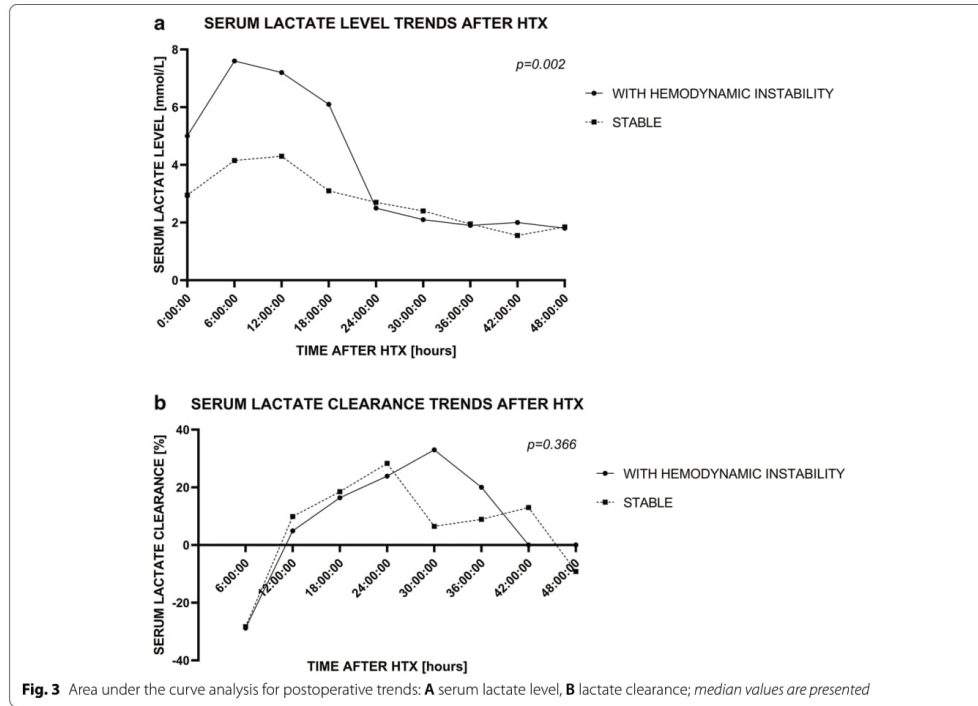


However, there is a major gap in scientific evidence regarding the early postoperative management of HTX recipients. Most of the recommendations arise from expert consensus and no unified strategy for biochemical parameters monitoring is established [16]. As shown in this study, serum lactate levels correlate with the hemodynamic status and measurements obtained within early hours after HTX may predict hemodynamic instability and higher requirement for inotropic and vasoactive agents (Fig. 3A). Therefore, early and strict monitoring of lactate levels provides an opportunity to identify patients at higher risk of developing hemodynamic instability and to implement corrective measures to improve the outcome.

Another finding worth emphasizing is the fact that in contrast to other clinical settings (i.e., liver transplantation, mitral valve surgery, sepsis) [17–19] lactate clearance was not impaired among unstable patients.

The initial difference in serum lactate levels between the groups resolved within first 24 h of observation and serum lactate levels returned to normal ranges within the first 48 h after HTX. The cause of this unique phenomenon that distinguish HTX recipients from all previously analyzed patients hospitalized in the intensive care unit [17–19] cannot be established by this study results. The initial authors' hypothesis was that significant decline in liver and renal function, as a result of need for increased lactate utilization, will be observed, however, obtained data cannot support such statement.

The retrospective study design may raise concerns regarding the quality of evidence; however, consecutive patients were enrolled, and no patient was excluded from the analysis. Despite good adherence to the institutional postoperative management protocol regarding the timing of repeated recipients' assessment in the ICU, several anesthesiologists supervised the



postoperative care within the early hours after HTX. Therefore, slight variations in decisions on fluid management and inotropic support might have been present, and investigators cannot calculate this effect in this study. Nevertheless, the major limitations of our study are the small sample size and single-center data. Study findings will require further validation in a higher volume population with a prospective design and collection of additional data on fluid management.

Conclusions

Hemodynamic instability is a more common phenomenon than PGD. Only early postoperative serum lactate levels correspond with hemodynamic parameters following HTX as impaired lactate clearance is not observed among patients with hemodynamic instability. Postoperative hemodynamic instability is associated with poor long-term survival among HTX recipients.

Abbreviations

PGD: Primary Graft Dysfunction; HTX: Heart transplantation; MAP: Mean arterial pressure; HF: Heart failure; LVAD: Left ventricular assist device; ESC: European Society of Cardiology; ISHLT: International Society for Heart and Lung Transplantation; VA-ECMO: Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation; ABG: Arterial blood gas; CPB: Cardiopulmonary bypass; ECG: Electrocardiography; CVP: Central venous pressure; PA: Pulmonary artery systolic pressure; PCWP: Pulmonary capillary wedge pressure; CO: Cardiac output; CI: Cardiac index; SVRI: Systemic vascular resistance index; PVRI: Pulmonary vascular resistance index; TTE: Transthoracic echocardiography; LVEF: Left ventricle ejection fraction; CREA: Creatinine; GFR: Glomerular filtration rate; TBIL: Total bilirubin; ALT: Alanine aminotransferase; AST: Aspartate aminotransferase.

Acknowledgements

Not applicable.

Authors' contributions

AK – Conceptualization, Methodology, Data curation, Data Analysis, Writing – original draft; JP – Data curation, Writing – review & editing; HH – Data curation, Writing – review & editing; GW – Data curation, Writing – review & editing; BG – Methodology, Data Analysis, Writing – review & editing; RD – Writing – review & editing; BK – Funding acquisition, Supervision, Writing – review & editing; DS – Writing – review & editing; JKK – Writing – review & editing; KW – Conceptualization, Supervision, Methodology, Funding acquisition, Writing – review & editing. The authors read and approved the final manuscript.

Funding

The study was funded by the grant from Jagiellonian University Medical College to KW (K/ZDS/007226) and the Educatory Grant from Abbott Medical to John Paul III Hospital, Krakow, Poland.

Availability of data and materials

The datasets used and analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

The study was approved by the Jagiellonian University Bioethics Committee (122.6120.74.2017). The requirement of informed consent was waived in writing by the Jagiellonian University Bioethics Committee (122.6120.74.2017) due to the retrospective nature of the study and data anonymization prior

to analysis. The study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki and the Polish Medical Code of Ethics.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare no conflict of interest.

Author details

¹Department of Cardiovascular Surgery and Transplantology, John Paul II Hospital, 80 Pradnicka St., 31-202 Krakow, Poland. ²Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland. ³Department of Anesthesiology and Intensive Care, John Paul II Hospital, Krakow, Poland. ⁴Faculty of Medicine and Health Sciences, Andrzej Frycz Modrzewski Krakow University, Krakow, Poland. ⁵Department of Interventional Cardiology, John Paul II Hospital, Krakow, Poland. ⁶Department of Cardiac and Vascular Diseases, John Paul II Hospital, Krakow, Poland.

Received: 12 March 2021 Accepted: 23 August 2021

Published online: 02 October 2021

References

- Fernandez FG, Shahian DM, Kormos R, Jacobs JP, D'Agostino RS, Mayer JE, et al. The Society of Thoracic Surgeons National Database 2019 annual report. *Ann Thorac Surg*. 2019;108(6):1625–32.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJ, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(8):891–975.
- Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes D, Hsich E, et al. The international thoracic organ transplant registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-sixth adult heart transplantation report — 2019; focus theme: donor and recipient size match. *J Hear Lung Transplant*. 2019;38(10):1056–66.
- Kobashigawa J, Zuckermann A, Macdonald P, Leprince P, Esmailian F, Luu M, et al. Report from a consensus conference on primary graft dysfunction after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant*. Elsevier USA. 2014;33:327–40.
- Singh SSA, Banner NR, Rushton S, Simon AR, Berry C, Al-Attar N. ISHLT primary graft dysfunction incidence, risk factors, and outcome: a UK National Study. *Transplantation*. 2019;103(2):336–43.
- Avtaar Singh SS, de Das S, Rushton S, Berry C, Al-Attar N. PREDICTA: a model to predict primary graft dysfunction after adult heart transplantation in the United Kingdom. *J Card Fail*. 2019;25(12):971–7. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2019.07.009>.
- Quader M, Hawkins RB, Mehaffey JH, Mazimba S, Ailawadi G, Yarboro L, et al. Primary graft dysfunction after heart transplantation: outcomes and resource utilization. *J Card Surg*. 2019;34(12):1519–25. <https://doi.org/10.1111/jocs.14274>.
- Minton J, Sidebotham DA. Hyperlactatemia and cardiac surgery. *J Extra Corpor Technol*. 2017;49(1):7–15.
- Hoshino Y, Kinoshita O, Ono M. The incidence, risk factors, and outcomes of Hyperlactatemia after heart transplantation. *Int Heart J*. 2018;59(1):81–6.
- Kędziora A, Wierzbicki K, Piątek J, Hymczak H, Górkiewicz-Kot I, Milaniak I, et al. Postoperative serum lactate levels for in-hospital mortality prediction among heart transplant recipients. *Ann Transplant*. 2020;25:e920288-1–e920288-4. <https://doi.org/10.12659/AOT.920288>.
- Kędziora A, Wierzbicki K, Piątek J, Hymczak H, Górkiewicz-Kot I, Milaniak I, et al. Postoperative hyperlactatemia and serum lactate level trends among heart transplant recipients. *PeerJ*. 2020;2020(2):e8334.
- Hsu YC, Hsu CH, Huang GS, Lu CC, Wu ZF, Tsai YT, et al. Extreme Hyperlactatemia after heart transplantation: one Center's experience. *Transplant Proc*. 2015;47(6):1945–8.
- DeMers D, Wachs D. Physiology, Mean Arterial Pressure. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538226/>. [Updated 2021 Apr 21]

14. Wierzbicki K, Bochenek M, Kędziora A, Sojecki K, Ciołczyk-Wierzbicka D, Węgrzyn P, et al. HEART AND LUNG FAILURE, TRANSPLANTOLOGY does the postoperative troponin I blood concentration measured in the perioperative period influence hemodynamic function of a transplanted heart? *Polish J Cardiothorac Surg*. 2014;3(3):289–93.
15. D'Alessandro C, Golmard JL, Barreda E, Laali M, Makris R, Luyt CE, et al. Predictive risk factors for primary graft failure requiring temporary extracorporeal membrane oxygenation support after cardiac transplantation in adults. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;40(4):962–9.
16. Cosío Carmena MDG, Gómez Bueno M, Almenar L, Delgado JF, Arizón JM, González Vilchez F, et al. Primary graft failure after heart transplantation: characteristics in a contemporary cohort and performance of the radial risk score. *J Hear Lung Transplant*. 2013;32(12):1187–95.
17. Chambers DC, Cheriak WS, Harhay MO, Hayes D, Hsieh E, Khush KK, et al. The international thoracic organ transplant registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-sixth adult lung and heart–lung transplantation report—2019; focus theme: donor and recipient size match. *J Hear Lung Transplant*. 2019;38(10):1042–55.
18. Patarroyo M, Simbaqueba C, Shrestha K, Starling RC, Smedira N, Tang WHW, et al. Pre-operative risk factors and clinical outcomes associated with vasoplegia in recipients of orthotopic heart transplantation in the contemporary era. *J Hear Lung Transplant*. 2012;31(3):282–7. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2011.10.010>. Epub 2011 Nov 23.
19. Chan JL, Kobashigawa JA, Aintablian TL, Li Y, Perry PA, Patel JK, et al. Vasoplegia after heart transplantation: outcomes at 1 year. In: *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*; 2017.
20. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S, et al. The international society of heart and lung transplantation guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Hear Lung Transplant*. Elsevier USA. 2010;29:914–56.
21. Takahashi K, Jafri SMR, Safwan M, Aboujoud MS, Nagai S. Peri-transplant lactate levels and delayed lactate clearance as predictive factors for poor outcomes after liver transplantation: a propensity score–matched study. *Clin Transpl*. 2019;33(7):e13613. <https://doi.org/10.1111/ctr.13613>. Epub 2019 Jun 20.
22. Evans AS, Levin MA, Lin H-M, Lee K, Weiner MM, Anyanwu A, et al. Prognostic value of Hyperlactatemia and lactate clearance after mitral valve surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018;32(2):636–43.
23. Pan J, Peng M, Liao C, Hu X, Wang A, Li X. Relative efficacy and safety of early lactate clearance-guided therapy resuscitation in patients with sepsis: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(8):e14453. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014453>.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



6. Zgoda Komisji Bioetycznej

OPINIA

nr 122.6120.74.2017 z dnia 30 marca 2017 roku

Na zebraniu w dniu 30 marca 2017 r. Komisja zapoznała się z wnioskiem z dnia 22 marca 2017 r.

złożonym:

przez kierownika tematu: **dr hab. n. med. Karol Wierzbicki**
zatrudnionego

**Klinika Chirurgii Serca
Naczyń i Transplantologii UJCM
31 – 202 Kraków, ul. Prądnicka 80**

oraz jego merytorycznym uzasadnieniem dotyczącym przeprowadzenia eksperymentu medycznego pt. „Rola cyklicznych pomiarów stężeń anionu kwasu mlekowego w surowicy w monitorowaniu wczesnego przebiegu pooperacyjnego u chorych po przeszczepie serca”.

Do wniosku dołączono:

1. Protokół badania, wersja nr 1 z dnia 13.03.2017 r.
2. Autoreferat, wersja 1 z dnia 13.03.2017 r.
3. Lista piśmiennictwa, wersja 1 z dnia 13.03.2017 r.
4. Oświadczenie o braku załączenia formularza informacji dla pacjenta, formularza zgody uczestnika badania, formularza o ochronie danych osobowych, wersja 1 z dnia 13.03.2017 r.
5. Oświadczenie o realizacji projektu w ramach prac badawczych UJ/UJCM, wersja 1 z dnia 13.03.2017 r.

Komisja wyraża pozytywną opinię w sprawie przeprowadzenia wnioskowanego badania - na warunkach określonych we wniosku oraz dodatkowo zastrzegając:

1/ obowiązek przedstawienia Komisji:

- wszystkich zmian w protokole mających wpływ na przebieg oraz ocenę badania,
- zawiadomienia o przyczynach przedwczesnego zakończenia badania,
- sprawozdania w toku przeprowadzanych badań - co sześć miesięcy,
- raportu końcowego.

Badanie może być prowadzone do dnia 30 marca 2018 roku.

Skład i działanie Komisji zgodne z GCP oraz wymogami lokalnymi.

Lista członków Komisji biorących udział w posiedzeniu stanowi załącznik do niniejszego dokumentu.

Kraków, dnia 30 marca 2017 r.

Z-ca Przewodniczącego
Komisji Bioetycznej UJ

mgr Alicja Widera

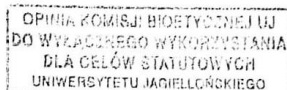


UNIWERSYTET
JAGIELLOŃSKI
W KRAKOWIE

Komisja Bioetyczna

Uniwersytetu

Jagiellońskiego



ul. Podwale 3/5

PL 31-118 Kraków

tel. +48 (12) 37 04 386

kbet@cm-uj.krakow.pl

www.kbet.cm-uj.krakow.pl

Lista członków KOMISJI BIOETYCZNEJ UJ biorących udział w podjęciu uchwały dotyczącej opinii nr 122.6120.74.2017:

1. Przewodniczący: Prof. dr hab. n. med. Piotr Thor (urolog)
Katedra Patofizjologii UJ CM
2. Z-ca Przewodniczącego: Mgr Alicja Widera (psycholog kliniczny)
Szpital Uniwersytecki w Krakowie
3. Dr hab. Jerzy Brusilo OFMConv. (duchowny)
Instytut Bioetyki, Uniwersytet Papieski Jana Pawła II w Krakowie
4. Prof. dr hab. n. med. Ryszard Lauterbach (neonatolog/pediatra)
Klinika Neonatologii UJ CM
5. Mgr Leszek Kądziela (radca prawny)
6. Dr n. med. Stefan Bednarz (internista/przedstawiciel Okręgowej Rady Lekarskiej) Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii UJ CM
7. Dr n. med. Barbara Groszek (internista/toksykolog)
8. Prof. dr hab. n. med. Grażyna Bochenek (internista/alergolog/pulmonolog)
II Katedra Chorób Wewnętrznych im. Profesora Andrzeja Szczeklika UJ CM
9. Prof. dr hab. med. Roman Pfitzner (chirurg ogólny/kardiochirurg)
Klinika Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii UJ CM
10. Dr n. med. Teresa Pawlik (internista/lekarz rodzinny)
Przychodnia Podstawowej Opieki Zdrowotnej
Szpital Uniwersytecki w Krakowie
11. Dr n. med. Bartosz Grabski (psychiatra/seksuolog)
Katedra Psychiatrii UJ CM
12. Jolanta Kopeć (położna)
Specjalistyczne Centrum Diagnostyczno-Zabiegowe
"MEDICINA 2000 Sp. z o.o. w Krakowie
13. Dr hab. n. med. Ewa Konduracka, prof. UJ (internista/kardiolog)
Klinika Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca UJ CM
14. Dr hab. n. med. Ewa Cichocka-Jarosz (pediatra/alergolog)
Klinika Chorób Dzieci, Katedra Pediatrii
Wydział Lekarski Instytut Pediatrii UJ CM
15. Prof. dr hab. n. med. Andrzej Surdacki (internista)
II Klinika Kardiologii UJ CM

A. Widera

Brusilo

Lauterbach

Bednarz

Groszek

Bochenek

Pfitzner

T. Pawlik

Grabski

Kopeć

Konduracka

Cichocka-Jarosz

Surdacki

7. Omówienie cyklu publikacji

Postoperative hyperlactatemia and serum lactate level trends among heart transplant recipients.

Dotychczas dostępne badania nad stężeniem mleczanów u pacjentów po HTX oceniały wyłącznie czy poziom mleczanów osiągnął wyznaczony przez autorów punkt odcięcia w dowolnym momencie obserwacji. Skrajna hiperlaktatemia została zdefiniowana przez Hsu i in. jako stężenie mleczanów w surowicy większe niż 15 mmol/l i wystąpiła u 3 chorych przy przyjęciu do ICU i u 9 innych we wczesnych godzinach pooperacyjnych (łącznie 12/58 chorych). Jedna trzecia pacjentów z hiperlaktatemią zmarła w trakcie hospitalizacji, a pozostali chorzy zmarli w ciągu 5 lat po HTX. W innym badaniu punkt odcięcia wynoszący 4 mmol/l ustalono zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia ciężkiej sepsy i wstrząsu septycznego. Na podstawie tej oceny podwyższone stężenie mleczanów w surowicy stwierdzono u 59,2% pacjentów po HTX.

W oparciu o literaturę można było zatem stwierdzić, iż szczegółowa eksploracja stężeń mleczanów obserwowanych we wczesnym okresie po HTX nie została dotychczas przeprowadzona. Analiza przedstawiona w publikacji pozwoliła na oszacowanie rzeczywistej częstości występowania hiperlaktatemii u pacjentów po HTX oraz opisanie trendów poziomu mleczanów w surowicy w ciągu pierwszych 48 godzin po HTX. W badaniu jako punkt odcięcia dla hiperlaktatemii wyznaczono stężenie mleczanów w ABG na poziomie $>1,6$ mmol/l, który jest używany do oceny wyników pacjentów po innych operacjach kardiochirurgicznych i pacjentów niechirurgicznych w naszym ośrodku.

Postoperative Serum Lactate Levels for In- Hospital Mortality Prediction Among Heart Transplant Recipients.

Dotychczasowe publikacje oceniające pacjentów po operacjach kardiologicznych innych niż HTX wykazały zależność pomiędzy podwyższonym poziomem mleczanów w czasie przyjęcia do ICU a ryzykiem powikłań pooperacyjnych, w tym zgonu, i przedłużonej hospitalizacji. Punkty odcięcia oszacowane w badaniach wahały się w granicach 2 – 3 mmol/l w chwili przyjęcia do ICU i 3 – 4 mmol/l w ciągu pierwszych godzin po operacji. W oparciu o literaturę można było zatem stwierdzić, iż będzie możliwe oszacowanie takiego punktu odcięcia poziomu mleczanów, który będzie miał wartość predykcyjną u pacjentów po HTX. Analiza przedstawiona w publikacji pozwoliła na ocenę wartości prognostycznej poziomu mleczanów we wczesnym okresie pooperacyjnym dla wczesnej śmiertelności u chorych po HTX z wykorzystaniem regresji logistycznej oraz oceny krzywej ROC.

Early postoperative hemodynamic instability after heart transplantation - incidence and metabolic indicators.

Wczesny okres pooperacyjny po HTX wiąże się z najwyższą śmiertelnością, wynoszącą 10–15%. PGD jest główną przyczyną zgonów w ciągu pierwszych 30 dni po HTX i odpowiada za około 40% śmiertelności. Częstość występowania PGD różni się znacząco w poszczególnych badaniach (od 2,3% do 28,2%), co wynika z różnych definicji używanych przez autorów, nawet po publikacji konsensusu ISHLT dotyczącym rozpoznawania PGD. Wstępną hipotezą badawczą pracy było zatem

założenie, iż niestabilność hemodynamiczna we wczesnym okresie pooperacyjnym może być częstszym zjawiskiem niż PGD.

Ciężkie przypadki PGD są zwykle śmiertelne, a najczęstsze wyniki autopsji obejmowały uszkodzenie reperfuzyjne, niedokrwienie narządów i martwicę miocytów. Poziomy mleczanu są znanym wskaźnikiem niedokrwienia tkanek w wielu warunkach klinicznych. Można było zatem stwierdzić, iż poziomy mleczanów obserwowane we wczesnym okresie pooperacyjnym u pacjentów po HTX będą zależne od obserwowanych parametrów hemodynamicznych.

Analiza przeprowadzona w publikacji pozwoliła na ocenę częstości występowania PGD zgodnie z konsensusem ISHLT i porównanie jej z częstością występowania niestabilności hemodynamicznej we wczesnym okresie po HTX. Analiza pozwoliła również na określenie związku między parametrami hemodynamicznymi a stężeniem mleczanów i ich klirensiem we wczesnym okresie po HTX.

8. Podsumowanie wyników

Postoperative hyperlactatemia and serum lactate level trends among heart transplant recipients.

Wartości kolejnych pomiarów poziomu mleczanów różniły się w czasie ($p = 0,000$). U wszystkich pacjentów obserwowano przynajmniej jeden epizod hiperlaktatemii. Zaobserwowano również istotny statystycznie początkowy wzrost z późniejszym spadkiem w ciągu obserwacji ($Lac0$ vs $Peak Value$ $p=0,000$; $Lac0$ vs $Lac48$ $p=0,000$).

W szczegółowej analizie zidentyfikowano różne trendy poziomu mleczanów w surowicy. U większości pacjentów (63%) obserwowano normalizację poziomu mleczanów w czasie obserwacji, jednak u jednej trzeciej z nich (33%) wystąpił kolejny epizod hiperlaktatemii po pierwszej normalizacji. W końcowym punkcie obserwacji (48 godzin po HTX) 50% osób miało prawidłowy poziom mleczanu, a hiperlaktatemię zaobserwowano u drugiej połowy badanych. Pacjenci, którzy w pierwszym pomiarze mieli swój najwyższy poziom mleczanów ($Lac0 = Peak Value$), mieli najniższe wartości mleczanów w ostatnim pomiarze ($Lac48$).

Postoperative Serum Lactate Levels for In- Hospital Mortality Prediction Among Heart Transplant Recipients.

Ze wszystkich ocenionych pomiarów mleczanów w kolejnych punktach czasowych, jedynie pomiar przy przyjęciu do ICU ($Lac0$) różnił się istotnie pomiędzy grupami pacjentów, którzy zmarli w czasie hospitalizacji i przeżywającymi (7,6 vs 4,3 mmol/l; $p=0,000$). Nie zaobserwowano różnic w klirensie mleczanów pomiędzy grupami. W modelu wieloczynnikowej regresji logistycznej, jedynie poziom mleczanów w surowicy w czasie przyjęcia do ICU ($Lac0$) był niezależnym predyktorem zgonu w czasie hospitalizacji (OR 1,94 95% CI [1,09 - 3,43]; $p=0,024$). W oparciu o analizę krzywej ROC (AUC=0.783; $p=0.027$) wyznaczono optymalny punkt odcięcia poziomu mleczanów przy przyjęciu do ICU ($Lac0$) dla predykcji zgonu wewnątrzszpitalnego (7,0 mmol/l; czułość: 67%, swoistość: 90%).

Early postoperative hemodynamic instability after heart transplantation - incidence and metabolic indicators.

PGD stwierdzono u 8 (17,8%) pacjentów. W dwóch przypadkach (4,4%) PGD określono jako ciężką i pacjenci wymagali wsparcia VA-ECMO. Niestabilność hemodynamiczna występowała częściej niż PGD i była obserwowana u 18 (40%) pacjentów ($p=0,031$).

U pacjentów z niestabilnością hemodynamiczną obserwowano istotnie wyższe poziomy mleczanów w porównaniu do stabilnych hemodynamicznie pacjentów ($p=0,002$). Zanotowano również istotne różnice w pomiarze w czasie przyjęcia do ICU ($LacO$ 5,0 (4,0-7,2) vs 3,0 (1,7-6,2) mmol/l; $p=0,024$), pomimo braku różnic w czasie operacji, czasie CPB, oraz całkowitym czas niedokrwienia. Największe różnice w poziomie mleczanów obserwowano tylko w ciągu pierwszych 24 godzin po HTX, pomimo różnic w parametrach hemodynamicznych oraz zapotrzebowaniu na leki inotropowe oraz wazokonstrykcyjne utrzymujących się w czasie całej obserwacji. W 24 godzinie po HTX poziomy mleczanu między grupami nie różniły się istotnie (2,5 (2,2-5,3) vs 2,7 (1,5-3,6) mmol/l; $p=0,174$), a klirens mleczanu w czasie obserwacji nie był upośledzony w grupie pacjentów z niestabilnością hemodynamiczną w porównaniu do stabilnych pacjentów ($p=0,366$). Przyczyny tego wyjątkowego zjawiska, które odróżnia biorców HTX od wszystkich wcześniej analizowanych pacjentów hospitalizowanych w ICU, nie można ustalić na podstawie wyników tego badania. Wstępna hipoteza badawcza, która zakładała zaobserwowanie znacznego pogorszenia funkcji wątroby i nerek w wyniku konieczności zwiększonej utylizacji mleczanów nie potwierdziła się w oparciu o uzyskane w badaniu wyniki.

Pomimo braku różnic w śmiertelności wewnątrzszpitalnej między grupami i obserwowaną normalizacją wartości mleczanów w drugiej dobie po HTX w grupie pacjentów z niestabilnością hemodynamiczną, zaobserwowano gorsze 5-letnie przeżycie w grupie pacjentów, u których obserwowano niestabilność hemodynamiczną we wczesnym okresie pooperacyjnym ($p=0.034$).

9. Wnioski

W ciągu pierwszych 48 godzin po HTX wszyscy pacjenci doświadczyli przynajmniej jednego epizodu hiperlaktatemii. U pacjentów po HTX można zidentyfikować różne trendy stężeń mleczanów w surowicy, z największymi różnicami występującymi w momencie przyjęcia do ICU oraz w zakresie najwyższej obserwowanej wartości. Pomiar poziomu mleczanów w surowicy przy przyjęciu do ICU może być wykorzystany jako parametr predykcyjny śmiertelności wewnątrzszpitalnej po HTX. Wartości większe niż 7,0 mmol/l pozwalają na predykcję zgonu wewnątrzszpitalnego z 90% swoistością. Niestabilność hemodynamiczna we wczesnym okresie po HTX jest zjawiskiem częstszym niż PGD. Jedynie wczesne pooperacyjne poziomy mleczanów w surowicy odpowiadają parametrom hemodynamicznym po HTX, ponieważ upośledzony klirens mleczanu nie jest obserwowany u pacjentów z niestabilnością hemodynamiczną.

10. Streszczenie w języku polskim

Wstęp

Schyłkowa niewydolność serca (HF), która dotyka 10% populacji HF, wiąże się z wysoką śmiertelnością, osiągając 50% po roku od rozpoznania. Dla tych osób przeszczep serca (HTX) pozostaje złotym standardem leczenia. Udowodniono, że pomiary poziomu mleczanów w surowicy są przydatne w predykcji rokowania po innych operacjach kardiochirurgicznych oraz wśród pacjentów hospitalizowanych w oddziale intensywnej terapii (ICU). Po HTX oczekiwać można zwiększonych stężeń mleczanów w surowicy, ponieważ często obserwuje się długi czas krążenia pozaustrojowego i upośledzenie funkcji hemodynamicznej we wczesnych godzinach pooperacyjnych. Jednak kompleksowa analiza pooperacyjnych trendów poziomu mleczanów w surowicy i klinicznej przydatności pomiarów mleczanów nigdy wcześniej nie była przeprowadzona w grupie pacjentów po HTX.

Cel

Celem pracy była kompleksowa analiza stężenia mleczanów w surowicy krwi we wczesnym okresie pooperacyjnym po HTX. Celem było: oszacowanie częstości występowania hiperlaktatemii oraz opisanie wczesnych pooperacyjnych trendów poziomu mleczanów w surowicy; określenie związku między poziomami mleczanów w surowicy a wczesną śmiertelnością; określenie związku między parametrami hemodynamicznymi a stężeniem mleczanów w surowicy we wczesnym okresie pooperacyjnym po HTX.

Material i metody

Do retrospektywnego badania włączono 46 pacjentów, u których wykonano HTX w latach 2010-2015. Zebrano i przeanalizowano szczegółowe dane dotyczące parametrów hemodynamicznych oraz biochemicznych z pierwszych 48 godzin po operacji. Wyniki pomiarów poziomu mleczanów w surowicy w ciągu pierwszych 48 godzin po HTX uzyskano z wykonywanej rutynowo co 6 godzin analizy gazometrycznej krwi tętniczej. Za próg hiperlaktatemii uznano $>1,6$ mmol/l, zgodnie z górną granicą normy, opartą na wewnętrznej standaryzacji laboratoryjnej. Dane dotyczące śmiertelności odległej uzyskano z Głównego Urzędu Statystycznego.

Wyniki

W trakcie obserwacji wszyscy pacjenci doświadczyli przynajmniej jednego epizodu hiperlaktatemii, z medianą wartości szczytowej 7,0 (4,5–8,4) mmol/l. U pacjentów po HTX można zidentyfikować różne trendy poziomu mleczanów w surowicy, z największą różnicą w zakresie wartości w chwili przyjęcia do ICU.

Pomiar poziomu mleczanów w surowicy przy przyjęciu do ICU może być wykorzystany jako parametr predykcyjny śmiertelności wewnątrzszpitalnej wśród biorców przeszczepu serca. Wartości większe niż 7,0 mmol/l mogą pozwalać na predykcję zgonu wewnątrzszpitalnego z 90% swoistością.

Niestabilność hemodynamiczna jest zjawiskiem częstszym niż pierwotna dysfunkcja graftu. Jedynie wczesne pooperacyjne poziomy mleczanów w surowicy korelują z obserwowaną niestabilnością hemodynamiczną po HTX. Pooperacyjna niestabilność hemodynamiczna wiąże się ze gorszym odległym przeżyciem po HTX.

11. Streszczenie w języku angielskim

Background

Advanced heart failure (HF), which affects 10% of the HF population, is associated with a high mortality rate, meeting 50% at 1-year from diagnosis. For these individuals, heart transplantation (HTX) remains the ultimate and gold-standard treatment option. Serum lactate level measurements have been proven useful for determining the outcome following other cardiac surgeries and among critically ill patients. Following HTX, increased serum lactate levels are expected, as prolonged cardiopulmonary bypass time and compromised hemodynamic function within early postoperative hours are commonly observed. However, a comprehensive analysis of postoperative serum lactate level trends and clinical usefulness of lactate measurements have never been analyzed before among HTX recipients.

Aim

The aim of the study was to perform a comprehensive analysis of serum lactate levels in the early postoperative period after HTX. The goals were: to estimate the prevalence of hyperlactatemia and to describe early postoperative serum lactate level trends; to determine the association between serum lactate levels and early mortality; to determine the association between hemodynamic parameters and serum lactate levels in the early postoperative period after HTX.

Material and Methods

Forty-six patients who underwent HTX between 2010 and 2015 were enrolled in this retrospective study, and detailed hemodynamic and metabolic data from the first 48

postoperative hours were collected and analyzed. Serum lactate level measurements within the first 48 hours post-HTX were obtained every 6 hours from routinely conducted arterial blood gas analyses. The threshold for hyperlactatemia was considered at >1.6 mmol/L, according to the upper limit of normal, based on internal laboratory standardization. Data for long-term mortality were obtained from the population registration office.

Results

Throughout the observation, all of the patients experienced at least one episode of hyperlactatemia, with the median Peak Value of 7.0 (4.5–8.4) mmol/L. Various serum lactate level trends can be identified in post-HTX patients.

Serum lactate level measurement upon ICU admission can be used as a predictive parameter for in-hospital mortality among heart transplant recipients. Values greater than 7.0 mmol/L can predict in-hospital mortality with 90% accuracy.

Hemodynamic instability is a more common phenomenon than primary graft dysfunction. Only early postoperative serum lactate levels correspond with hemodynamic instability following HTX. Postoperative hemodynamic instability is associated with poor long-term survival among HTX recipients.

12. Spis piśmiennictwa

1. Adeva-Andany M, López-Ojén M, Funcasta-Calderón R, Ameneiros-Rodríguez E, Donapetry-García C, Vila-Altesor M, Rodríguez-Seijas J. Comprehensive review on lactate metabolism in human health. *Mitochondrion*, 2014; 17(July):76-100

2. Andersen LW, Holmberg MJ, Doherty M, Khabbaz K, Lerner A, Berg KM, Donnino MW. Postoperative lactate levels and hospital length of stay after cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 2015; 29(6):1454-1460
3. Andersen LW, Mackenhauer J, Roberts JC, Berg KM, Cocchi MN, Donnino MW. Etiology and therapeutic approach to elevated lactate. *Mayo Clinic Proceedings*, 2013; 88(10):1127-1140
4. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart disease and stroke statistics—2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 2017; 135(10):e146–603
5. Broder G, Weil MH. Excess lactate: an index of reversibility of shock in human patients. *Science*, 1964; 143(3613):1457-1459
6. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S, et al. The international society of heart and lung transplantation guidelines for the care of heart transplant recipients. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2010; 29(8):914-956
7. Hajjar LA, Almeida JP, Fukushima JT, Rhodes A, Vincent J-L, Osawa EA, Galas FRBG. High lactate levels are predictors of major complications after cardiac surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2013; 146(2):455-460
8. Hoshino Y, Kinoshita O, Ono M. The incidence, risk factors, and outcomes of hyperlactatemia after heart transplantation. *International Heart Journal*, 2018; 59(1):81-86
9. Hsu YC, Hsu CH, Huang GS, Lu CC, Wu ZF, Tsai YT, et al. Extreme hyperlactatemia after heart transplantation: one center's experience. *Transplantation Proceedings*, 2015; 47(6):1945-1948
10. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Goldfarb S, Hayes D, Kucheryavaya AY, et al. The international thoracic organ transplant registry of the international society for heart and lung transplantation: thirty-fifth adult heart transplantation report—2018; focus theme:

multiorgan transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2018; 37(10):1155-1168

11. Lopez-Delgado JC, Esteve F, Javierre C, Torrado H, Rodriguez-Castro D, et al. Evaluation of serial arterial lactate levels as a predictor of hospital and long-term mortality in patients after cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 2015; 29(6):1441-1453

12. Lund LH. Optimizing outcomes after heart transplantation. *European Journal of Heart Failure*, 2018; 20(2):395-397

13. Madershahian N, Wittwer T, Strauch J, Wippermann J, Rahmanian P, Franke UFW, Wahlers T. Kinetic of procalcitonin in the early postoperative course following heart transplantation. *Journal of Cardiac Surgery*, 2008; 23(5):468-473

14. Ni H, Xu J. Recent trends in heart failure-related mortality: United States, 2000–2014. *NCHS Data Brief*, 2015; 231(December):1-8

15. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*, 2016; 37(27):2129-2200

16. Toffaletti JG. Blood Lactate: biochemistry, laboratory methods, and clinical interpretation. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 1991; 28(4):253-268

17. Wierzbicki K, Bochenek M, Kędziora A, Sojecki K, Ciołczyk-Wierzbicka D, Węgrzyn P, et al. Heart and lung failure, transplantology does the postoperative troponin I blood concentration measured in the perioperative period influence hemodynamic function of a transplanted heart? *Polish Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 2014; 3(3):289-293

18. Zhou X, Ye Y, Tian F, Wu F. Evolving cutoff values of ‘hyperlactatemia’ and the role of infection. *American Journal of Emergency Medicine*, 2017; 35(9):P1373-1374

19. Renew JR, Barbara DW, Hyder JA, Dearani JA, Rivera M, Pulido JN. Frequency and outcomes of severe hyperlactatemia after elective cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2016; 151(3):825–30
20. Zollo AM, Ayoob AL, Prittie JE, Jepson RD, Lamb KE, Fox PR. Utility of admission lactate concentration, lactate variables, and shock index in outcome assessment in dogs diagnosed with shock. *J Vet Emerg Crit Care*, 2019; 29(5):505–13
21. Lindsay AJ, Xu M, Sessler DI, Blackstone EH, Bashour CA. Lactate Clearance Time and Concentration Linked to Morbidity and Death in Cardiac Surgical Patients. *Ann Thorac Surg*, 2013; 95(2):486–92
22. Murtuza B, Wall D, Reinhardt Z, Stickley J, Stumper O, Jones TJ, et al. The importance of blood lactate clearance as a predictor of early mortality following the modified Norwood procedure. *Eur J Cardio-Thoracic Surg*, 2011; 40(5):1207–14
23. Fernandez FG, Shahian DM, Kormos R, Jacobs JP, D’Agostino RS, Mayer JE, et al. The Society of Thoracic Surgeons National Database 2019 Annual Report. *Ann Thorac Surg*. 2019; 108(6):1625–32
24. Kobashigawa J, Zuckermann A, Macdonald P, Leprince P, Esmailian F, Luu M, et al. Report from a consensus conference on primary graft dysfunction after cardiac transplantation. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2014; 33(4):327-40
25. Singh SSA, Banner NR, Rushton S, Simon AR, Berry C, Al-Attar N. ISHLT Primary Graft Dysfunction Incidence, Risk Factors, and Outcome: A UK National Study. *Transplantation*. 2019; 103(2):336–43
26. Avtaar Singh SS, DAS DE S, Rushton S, Berry C, Al-Attar N. PREDICTA: A Model to Predict Primary Graft Dysfunction After Adult Heart Transplantation in the United Kingdom. *J Card Fail*. 2019; 25(12):971-977

27. Quader M, Hawkins RB, Mehaffey JH, Mazimba S, Ailawadi G, Yarboro L, et al. Primary graft dysfunction after heart transplantation: Outcomes and resource utilization. *J Card Surg.* 2019; 34(12):1519-1525
28. Minton J, Sidebotham DA. Hyperlactatemia and Cardiac Surgery. *J Extra Corpor Technol.* 2017; 49(1):7–15
29. DeMers D, Wachs D. Physiology, Mean Arterial Pressure. *StatPearls.* 2019.
30. D’Alessandro C, Golmard JL, Barreda E, Laali M, Makris R, Luyt CE, et al. Predictive risk factors for primary graft failure requiring temporary extra-corporeal membrane oxygenation support after cardiac transplantation in adults. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2011; 40(4):962–9
31. Cosío Carmena MDG, Gómez Bueno M, Almenar L, Delgado JF, Arizón JM, González Vilchez F, et al. Primary graft failure after heart transplantation: Characteristics in a contemporary cohort and performance of the radial risk score. *J Hear Lung Transplant.* 2013; 32(12):1187–95
32. Chambers DC, Cherikh WS, Harhay MO, Hayes D, Hsich E, Khush KK, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult lung and heart–lung transplantation Report—2019; Focus theme: Donor and recipient size match. *J Hear Lung Transplant.* 2019; 38(10):1042–55
33. Patarroyo M, Simbaqueba C, Shrestha K, Starling RC, Smedira N, Tang WHW, et al. Pre-operative risk factors and clinical outcomes associated with vasoplegia in recipients of orthotopic heart transplantation in the contemporary era. *J Hear Lung Transplant.* 2012; 31(3):282-7
34. Chan JL, Kobashigawa JA, Aintablian TL, Li Y, Perry PA, Patel JK, et al. Vasoplegia after heart transplantation: Outcomes at 1 year. In: *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery.* 2017; 5(2):212-217

35. Takahashi K, Jafri SMR, Safwan M, Abouljoud MS, Nagai S. Peri-transplant lactate levels and delayed lactate clearance as predictive factors for poor outcomes after liver transplantation: A propensity score–matched study. *Clin Transplant*. 2019; 33(7):e13613
36. Evans AS, Levin MA, Lin H-M, Lee K, Weiner MM, Anyanwu A, et al. Prognostic Value of Hyperlactatemia and Lactate Clearance After Mitral Valve Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018; 32(2):636–43
37. Pan J, Peng M, Liao C, Hu X, Wang A, Li X. Relative efficacy and safety of early lactate clearance-guided therapy resuscitation in patients with sepsis: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(8):e14453
38. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, *Eur Heart J*. 2021; 42(36):3599-3726

13. Oświadczenia współautorów


13.1 Postoperative hyperlactatemia and serum lactate level trends among heart transplant recipients.

Kraków, 2.11.2021

Anna Kędziora
Klinika Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii
Instytut Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy "Postoperative hyperlactatemia and serum lactate level trends among heart transplant recipients" PeerJ, 2020 Vol. 8, id. art. e8334 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosił 40 % i polegał na opracowaniu koncepcji badań, zebraniu danych, przeprowadzeniu analizy statystycznej, interpretacji wyników tej pracy, oraz przygotowaniu manuskryptu.


.....
(podpis współautora)

Kraków, 2.11.2021

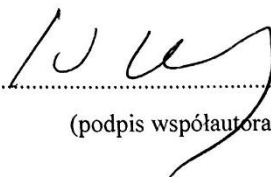
Dr hab. n. med. Karol Wierzbicki
Klinika Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii
Instytut Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy "Postoperative hyperlactatemia and serum lactate level trends among heart transplant recipients" PeerJ, 2020 Vol. 8, id. art. e8334 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosił 10 % i polegał na udziale w opracowaniu koncepcji badań, udziale w interpretacji wyników tej pracy, recenzji manuskryptu pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek Annę Kędziora jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek Anna Kędziora polegający na opracowywaniu pomysłu badań, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy, przygotowaniu manuskryptu pracy.


.....
(podpis współautora)

Kraków, 2.11.2021

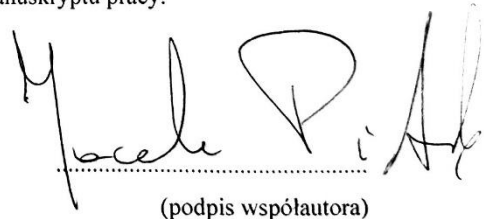
Dr hab. n. med. Jacek Piątek
Klinika Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii
Instytut Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy "Postoperative hyperlactatemia and serum lactate level trends among heart transplant recipients" PeerJ, 2020 Vol. 8, id. art. e8334 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosił 10 % i polegał na udziale w opracowaniu koncepcji badań, udziale w interpretacji wyników tej pracy, recenzji manuskryptu pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek Annę Kędziora jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek Anna Kędziora polegający na opracowywaniu pomysłu badań, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy, przygotowaniu manuskryptu pracy.



(podpis współautora)

Kraków, 2.11.2021

Dr n. med. Hubert Hymczak
Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu
Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza-Modrzewskiego

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy "Postoperative hyperlactatemia and serum lactate level trends among heart transplant recipients" PeerJ, 2020 Vol. 8, id. art. e8334 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosił 10 % i polegał na udziale w opracowaniu koncepcji badań, udziale w interpretacji wyników tej pracy, recenzji manuskryptu pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek Annę Kędziora jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek Anna Kędziora polegający na opracowywaniu pomysłu badań, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy, przygotowaniu manuskryptu pracy.

.....
Uymczak
(podpis współautora)

Kraków, 2.11.2021

Dr n. med. Izabela Górkwicz-Kot
Oddział Kliniczny Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii
KSS im. Jana Pawła II w Krakowie

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy "Postoperative hyperlactatemia and serum lactate level trends among heart transplant recipients" PeerJ, 2020 Vol. 8, id. art. e8334 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosił 5 % i polegał na udziale w interpretacji wyników tej pracy, recenzji manuskryptu pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Annę Kędziórę jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopiśmie naukowym.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Anny Kędziory polegający na opracowywaniu pomysłu badań, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy, przygotowaniu manuskryptu pracy.



(podpis współautora)

Kraków, 2.11.2021

Dr hab. n. med. Irena Milaniak
Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu
Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza-Modrzewskiego

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy "Postoperative hyperlactatemia and serum lactate level trends among heart transplant recipients" PeerJ, 2020 Vol. 8, id. art. e8334 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosił 5 % i polegał na udziale w interpretacji wyników tej pracy, recenzji manuskryptu pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek Annę Kędziora jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek Anna Kędziora polegający na opracowywaniu pomysłu badań, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy, przygotowaniu manuskryptu pracy.



(podpis współautora)

Kraków, 2.11.2021

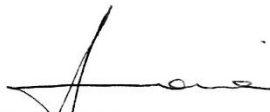
mgr Paulina Tomsia
Oddział Kliniczny Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii
KSS im. Jana Pawła II w Krakowie

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy "Postoperative hyperlactatemia and serum lactate level trends among heart transplant recipients" PeerJ, 2020 Vol. 8, id. art. e8334 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosił 5 % i polegał na udziale w interpretacji wyników tej pracy, recenzji manuskryptu pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek Annę Kędziora jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopiśmie naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek Anna Kędziora polegający na opracowywaniu pomysłu badań, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy, przygotowaniu manuskryptu pracy.


.....
(podpis współautora)

Kraków, 2.11.2021

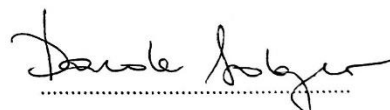
Dr hab. n. med. Dorota Sobczyk
Klinika Chorób Serca i Naczyń
Instytut Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy "Postoperative hyperlactatemia and serum lactate level trends among heart transplant recipients" PeerJ, 2020 Vol. 8, id. art. e8334 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosił 5 % i polegał na udziale w interpretacji wyników tej pracy, recenzji manuskryptu pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek Annę Kędziora jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek Anna Kędziora polegający na opracowywaniu pomysłu badań, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy, przygotowaniu manuskryptu pracy.



(podpis współautora)

Kraków, 2.11.2021

Prof. dr hab. n. med. Rafał Drwiła
Katedra i Zakład Anestezjologii i Intensywnej Terapii
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy "Postoperative hyperlactatemia and serum lactate level trends among heart transplant recipients" PeerJ, 2020 Vol. 8, id. art. e8334 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosił 5 % i polegał na udziale w interpretacji wyników tej pracy, recenzji manuskryptu pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek Annę Kędziora jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopiśmie naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek Anna Kędziora polegający na opracowywaniu pomysłu badań, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy, przygotowaniu manuskryptu pracy.



.....
(podpis współautora)

Kraków, 2.11.2021

Prof. dr hab. n. med. Bogusław Kapelak
Klinika Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii
Instytut Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy "Postoperative hyperlactatemia and serum lactate level trends among heart transplant recipients" PeerJ, 2020 Vol. 8, id. art. e8334 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosił 5 % i polegał na udziale w interpretacji wyników tej pracy, recenzji manuskryptu pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek Annę Kędziora jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek Anna Kędziora polegający na opracowywaniu pomysłu badań, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy, przygotowaniu manuskryptu pracy.



.....
(podpis współautora)


13.2 Postoperative Serum Lactate Levels for In- Hospital Mortality Prediction Among Heart Transplant Recipients.

Kraków, 2.11.2021

Anna Kędziora
Klinika Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii
Instytut Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy "Postoperative Serum Lactate Levels for In- Hospital Mortality Prediction Among Heart Transplant Recipients." Annals of Transplantation, 2020: Vol. 25, id. art. e920288 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosił 40 % i polegał na opracowaniu koncepcji badań, zebraniu danych, przeprowadzeniu analizy statystycznej, interpretacji wyników tej pracy, oraz przygotowaniu manuskryptu.


.....
(podpis współautora)

Kraków, 2.11.2021

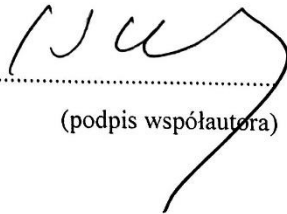
Dr hab. n. med. Karol Wierzbicki
Klinika Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii
Instytut Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy "Postoperative Serum Lactate Levels for In- Hospital Mortality Prediction Among Heart Transplant Recipients." Annals of Transplantation, 2020: Vol. 25, id. art. e920288 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosił 10 % i polegał na udziale w opracowaniu koncepcji badań, udziale w interpretacji wyników tej pracy, recenzji manuskryptu pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek Annę Kędziora jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek Anna Kędziora polegający na opracowywaniu pomysłu badań, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy, przygotowaniu manuskryptu pracy.


.....
(podpis współautora)

Kraków, 2.11.2021

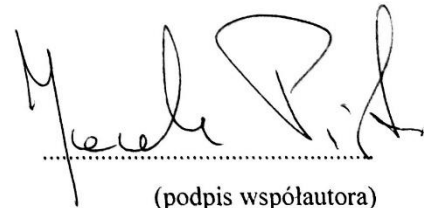
Dr hab. n. med. Jacek Piątek
Klinika Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii
Instytut Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy "Postoperative Serum Lactate Levels for In- Hospital Mortality Prediction Among Heart Transplant Recipients." Annals of Transplantation, 2020: Vol. 25, id. art. e920288 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosił 10 % i polegał na udziale w opracowaniu koncepcji badań, udziale w interpretacji wyników tej pracy, recenzji manuskryptu pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek Annę Kędziora jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek Anna Kędziora polegający na opracowywaniu pomysłu badań, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy, przygotowaniu manuskryptu pracy.



(podpis współautora)

Kraków, 2.11.2021


Dr n. med. Hubert Hymczak
Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu
Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza-Modrzewskiego

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy "Postoperative Serum Lactate Levels for In- Hospital Mortality Prediction Among Heart Transplant Recipients." Annals of Transplantation, 2020: Vol. 25, id. art. e920288 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosił 10 % i polegał na udziale w opracowaniu koncepcji badań, udziale w interpretacji wyników tej pracy, recenzji manuskryptu pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek Annę Kędziora jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek Anna Kędziora polegający na opracowywaniu pomysłu badań, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy, przygotowaniu manuskryptu pracy.


.....
(podpis współautora)

Kraków, 2.11.2021

Dr n. med. Izabela Górkiewicz-Kot
Oddział Kliniczny Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii
KSS im. Jana Pawła II w Krakowie

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy "Postoperative Serum Lactate Levels for In- Hospital Mortality Prediction Among Heart Transplant Recipients." Annals of Transplantation, 2020: Vol. 25, id. art. e920288 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosił 5 % i polegał na udziale w interpretacji wyników tej pracy, recenzji manuskryptu pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek Annę Kędziora jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek Anna Kędziora polegający na opracowywaniu pomysłu badań, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy, przygotowaniu manuskryptu pracy.



(podpis współautora)

Kraków, 2.11.2021


Dr hab. n. med. Irena Milaniak
Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu
Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza-Modrzewskiego

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy "Postoperative Serum Lactate Levels for In-Hospital Mortality Prediction Among Heart Transplant Recipients." *Annals of Transplantation*, 2020: Vol. 25, id. art. e920288 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosił 5 % i polegał na udziale w interpretacji wyników tej pracy, recenzji manuskryptu pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek Annę Kędziora jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek Anna Kędziora polegający na opracowywaniu pomysłu badań, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy, przygotowaniu manuskryptu pracy.


.....
(podpis współautora)

Kraków, 2.11.2021

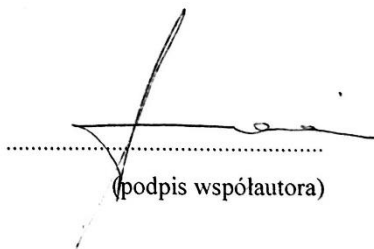
mgr Paulina Tomsia
Oddział Kliniczny Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii
KSS im. Jana Pawła II w Krakowie

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy "Postoperative Serum Lactate Levels for In- Hospital Mortality Prediction Among Heart Transplant Recipients." Annals of Transplantation, 2020: Vol. 25, id. art. e920288 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosił 5 % i polegał na udziale w interpretacji wyników tej pracy, recenzji manuskryptu pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek Annę Kędziora jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek Anna Kędziora polegający na opracowywaniu pomysłu badań, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy, przygotowaniu manuskryptu pracy.



(podpis współautora)

Kraków, 2.11.2021

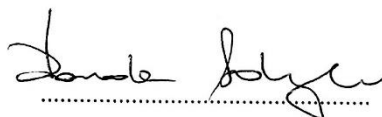
Dr hab. n. med. Dorota Sobczyk
Klinika Chorób Serca i Naczyń
Instytut Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy "Postoperative Serum Lactate Levels for In- Hospital Mortality Prediction Among Heart Transplant Recipients." Annals of Transplantation, 2020: Vol. 25, id. art. e920288 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosił 5 % i polegał na udziale w interpretacji wyników tej pracy, recenzji manuskryptu pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek Annę Kędziora jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek Anna Kędziora polegający na opracowywaniu pomysłu badań, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy, przygotowaniu manuskryptu pracy.



(podpis współautora)

Kraków, 2.11.2021

Prof. dr hab. n. med. Rafał Drwiła
Katedra i Zakład Anestezjologii i Intensywnej Terapii
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy "Postoperative Serum Lactate Levels for In- Hospital Mortality Prediction Among Heart Transplant Recipients." Annals of Transplantation, 2020: Vol. 25, id. art. e920288 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosił 5 % i polegał na udziale w interpretacji wyników tej pracy, recenzji manuskryptu pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek Annę Kędziora jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek Anna Kędziora polegający na opracowywaniu pomysłu badań, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy, przygotowaniu manuskryptu pracy.



.....
(podpis współautora)

Kraków, 2.11.2021

Prof. dr hab. n. med. Bogusław Kapelak
Klinika Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii
Instytut Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy "Postoperative Serum Lactate Levels for In- Hospital Mortality Prediction Among Heart Transplant Recipients." Annals of Transplantation, 2020: Vol. 25, id. art. e920288 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosił 5 % i polegał na udziale w interpretacji wyników tej pracy, recenzji manuskryptu pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek Annę Kędziora jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek Anna Kędziora polegający na opracowywaniu pomysłu badań, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy, przygotowaniu manuskryptu pracy.



.....
(podpis współautora)

13.3 Early postoperative hemodynamic instability after heart transplantation - incidence and metabolic indicators.

Kraków, 2.11.2021

Anna Kędziora
Klinika Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii
Instytut Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy "Early postoperative hemodynamic instability after heart transplantation - incidence and metabolic indicators." BMC Anesthesiology, 2021 : Vol. 21, nr 1, id. art. 236 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosił 40 % i polegał na opracowaniu koncepcji badań, zebraniu danych, przeprowadzeniu analizy statystycznej, interpretacji wyników tej pracy, oraz przygotowaniu manuskryptu.



(podpis współautora)

Kraków, 2.11.2021

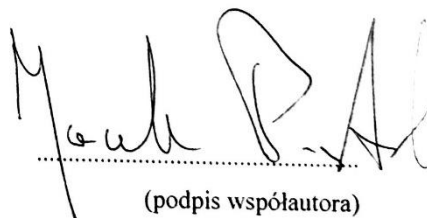
Dr hab. n. med. Jacek Piątek
Klinika Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii
Instytut Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy "Early postoperative hemodynamic instability after heart transplantation - incidence and metabolic indicators." BMC Anesthesiology, 2021 : Vol. 21, nr 1, id. art. 236 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosił 10 % i polegał na udziale w opracowaniu koncepcji badań, udziale w interpretacji wyników tej pracy, recenzji manuskryptu pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek Annę Kędziora jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek Anna Kędziora polegający na opracowywaniu pomysłu badań, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy, przygotowaniu manuskryptu pracy.



(podpis współautora)

Kraków, 2.11.2021

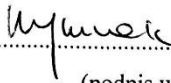
Dr n. med. Hubert Hymczak
Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu
Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza-Modrzewskiego

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy "Early postoperative hemodynamic instability after heart transplantation - incidence and metabolic indicators." BMC Anesthesiology, 2021 : Vol. 21, nr 1, id. art. 236 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosił 10 % i polegał na udziale w opracowaniu koncepcji badań, udziale w interpretacji wyników tej pracy, recenzji manuskryptu pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek Annę Kędziora jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek Anna Kędziora polegający na opracowywaniu pomysłu badań, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy, przygotowaniu manuskryptu pracy.

.....

.....
(podpis współautora)

Kraków, 2.11.2021

Dr n. med. Grzegorz Wasilewski
Oddział Kliniczny Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii
KSS im. Jana Pawła II w Krakowie

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy "Early postoperative hemodynamic instability after heart transplantation - incidence and metabolic indicators." BMC Anesthesiology, 2021 : Vol. 21, nr 1, id. art. 236 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosił 5 % i polegał na udziale w zebraniu danych, udziale w interpretacji wyników tej pracy, recenzji manuskryptu pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek Annę Kędziora jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek Anna Kędziora polegający na opracowywaniu pomysłu badań, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy, przygotowaniu manuskryptu pracy.

Grzegorz Wasilewski

.....
(podpis współautora)

Kraków, 2.11.2021


Dr hab. n. med. Bartłomiej Guzik
Klinika Kardiologii Interwencyjnej
Instytut Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy "Early postoperative hemodynamic instability after heart transplantation - incidence and metabolic indicators." BMC Anesthesiology, 2021 : Vol. 21, nr 1, id. art. 236 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosił 5 % i polegał na udziale w analizie statystycznej, udziale w interpretacji wyników tej pracy, recenzji manuskryptu pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek Annę Kędziora jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek Anna Kędziora polegający na opracowywaniu pomysłu badań, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy, przygotowaniu manuskryptu pracy.


.....
(podpis współautora)

Kraków, 2.11.2021

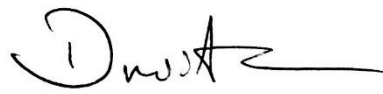
Prof. dr hab. n. med. Rafał Drwiła
Katedra i Zakład Anestezjologii i Intensywnej Terapii
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy "Early postoperative hemodynamic instability after heart transplantation - incidence and metabolic indicators." BMC Anesthesiology, 2021 : Vol. 21, nr 1, id. art. 236 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosił 5 % i polegał na udziale w interpretacji wyników tej pracy, recenzji manuskryptu pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek Annę Kędziora jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek Anna Kędziora polegający na opracowywaniu pomysłu badań, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy, przygotowaniu manuskryptu pracy.



.....
(podpis współautora)

Kraków, 2.11.2021

Prof. dr hab. n. med. Bogusław Kapelak
Klinika Chirurgii Serc, Naczyń i Transplantologii
Instytut Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy "Early postoperative hemodynamic instability after heart transplantation - incidence and metabolic indicators." BMC Anesthesiology, 2021 : Vol. 21, nr 1, id. art. 236 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosił 5 % i polegał na udziale w interpretacji wyników tej pracy, recenzji manuskryptu pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek Annę Kędziora jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek Anna Kędziora polegający na opracowywaniu pomysłu badań, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy, przygotowaniu manuskryptu pracy.



.....
(podpis współautora)

Kraków, 2.11.2021

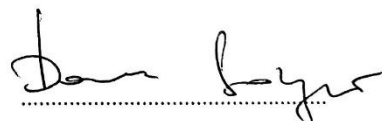
Dr hab. n. med. Dorota Sobczyk
Klinika Chorób Serca i Naczyń
Instytut Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy "Early postoperative hemodynamic instability after heart transplantation - incidence and metabolic indicators." BMC Anesthesiology, 2021 : Vol. 21, nr 1, id. art. 236 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosił 5 % i polegał na udziale w interpretacji wyników tej pracy, recenzji manuskryptu pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek Annę Kędziora jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek Anna Kędziora polegający na opracowywaniu pomysłu badań, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy, przygotowaniu manuskryptu pracy.



(podpis współautora)

Kraków, 2.11.2021

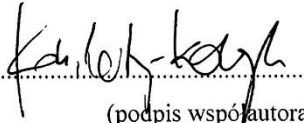
Dr hab. n. med. Janusz Konstanty-Kalandyk
Klinika Chirurgii, Serca, Naczyń i Transplantologii
Instytut Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy "Early postoperative hemodynamic instability after heart transplantation - incidence and metabolic indicators." BMC Anesthesiology, 2021 : Vol. 21, nr 1, id. art. 236 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosił 5 % i polegał na udziale w interpretacji wyników tej pracy, recenzji manuskryptu pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek Annę Kędziora jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek Anna Kędziora polegający na opracowywaniu pomysłu badań, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy, przygotowaniu manuskryptu pracy.


.....
(podpis współautora)

Kraków, 2.11.2021


Dr hab. n. med. Karol Wierzbicki
Klinika Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii
Instytut Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy "Early postoperative hemodynamic instability after heart transplantation - incidence and metabolic indicators." BMC Anesthesiology, 2021 : Vol. 21, nr 1, id. art. 236 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosił 10 % i polegał na udziale w opracowaniu koncepcji badań, udziale w interpretacji wyników tej pracy, recenzji manuskryptu pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek Annę Kędziora jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek Anna Kędziora polegający na opracowywaniu pomysłu badań, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy, przygotowaniu manuskryptu pracy.


.....
(podpis współautora)