

Značaj hemodinamskih parametara izmjerenih prilikom rutinske biopsije endomiokarda desne klijetke u prognozi vaskulopatije srčanog presatka

Agić, Antonio

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:770652>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-31**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Antonio Agić

**Značaj hemodinamskih parametara
izmjerenih prilikom rutinske biopsije
endomiokarda desne klijetke u prognozi
vaskulopatije srčanog presatka**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Zagreb, na Zavodu za intenzivnu kardiološku skrb, aritmije i transplantacijsku kardiologiju pod vodstvom doc. dr. sc. Boška Skorića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

KRATICE

ACEi – angiotenzin konvertirajući enzim (*engl.* angiotensin converting enzyme)

ATP – adenozin trifosfat (*engl.* adenosine triphosphate)

CAV – vaskulopatija srčanog presatka (*engl.* cardiac allograft vasculopathy)

CI – srčani indeks (*engl.* cardiac indeks)

CMR – magnetska rezonanca srca (*engl.* cardiac magnetic resonance)

CMV – citomegalovirus

CO – srčani minutni volumen (*engl.* cardiac output)

CRP – C reaktivni protein

DSA – donor-specifična protutijela

EF – istisna frakcija (*engl.* ejection fraction)

GLS – globalni longitudinalni *strain*

HLA – *engl.* human leukocyte antigen

HTx – transplantacija srca (*engl.* heart transplantation)

IVUS – intravaskularni ultrazvuk (*engl.* intravascular ultrasound)

IFN- γ – interferon gama

mAP – srednji arterijski tlak (*engl.* mean arterial pressure)

MMF – mikofenolat mofetil

mPAP – srednji tlak u plućnoj arteriji (*engl.* mean pulmonary artery pressure)

mTOR – *engl.* mammalian target of rapamycin

NT-proBNP – N-terminalni pro moždani natriuretski peptid (*engl.* N-terminal pro-brain natriuretic peptide)

OCT – optička koherentna tomografija (*engl.* optical coherent tomography)

PCI – perkutana koronarna intervencija (*engl.* percutaneous coronary intervention)

PCWP – plućni okluzivni kapilarni tlak (*engl.* pulmonary capillary wedge pressure)

PHT – plućna hipertenzija

PVR – plućna vaskularna rezistencija

RAP – tlak u desnoj pretklijetki (*engl.* right atrial pressure)

RVDP – dijastolički tlak u desnoj klijetki (*engl.* right ventricular diastolic pressure)

RVEDP – tlak u desnoj klijetki na kraju dijastole (*engl.* right ventricular end-diastolic pressure)

RVSP – sistolički tlak u desnoj klijetki (*engl.* right ventricular systolic pressure)

STI – *engl.* speckle tracking imaging

SV – srčani udarni volumen (*engl.* stroke volume)

TGF- β – *engl.* tumor growth factor β

TPG – transpulmonalni gradijent

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD	1
1.1 VASKULOPATIJA SRČANOG PRESATKA	1
1.2 HEMODINAMIKA PRIMATELJA PRIJE I NAKON PRESADBE SRCA	3
2. HIPOTEZA.....	7
3. CILJEVI RADA	8
4. ISPITANICI I METODE	9
5. REZULTATI	10
6. RASPRAVA.....	18
7. ZAKLJUČAK.....	21
8. ZAHVALE	22
9. LITERATURA	23
10. ŽIVOTOPIS.....	29

SAŽETAK

Značaj hemodinamskih parametara izmjerenih prilikom rutinske biopsije endomiokarda desne klijetke u prognozi vaskulopatije srčanog presatka

Antonio Agić

Vaskulopatija srčanog presatka (CAV) je komplikacija koja se najčešće podmuklo razvija, a njene posljedice na vidjelo dolaze često tek kada su terapijske opcije već ograničene, te je ona glavni uzrok smrtnosti u kasnom poslijetransplantacijskom periodu. Transplantirani bolesnici imaju denervirano srce, pa ne osjećaju anginozne simptome što CAV čini još težom za prepoznati. Identificirani su različiti imunološki i neimunološki faktori rizika za razvoj CAV-a. Farmakološka terapija doprinijela je smanjenju incidencije CAV-a, no jednom kad se CAV razvije ishodi su najčešće nepovoljni. Dijagnoza dijastoličke disfunkcije je osjetljivija u otkrivanju subkliničkog zatajivanja presatka za razliku od sistoličke funkcije koja ostaje dugo kompenzirana. Budući da uslijed pogoršavanja funkcije dolazi do povišenja tlakova u srčanim šuplinama, za očekivati je da bi mjerenje tlaka u desnoj klijetci kroz uvodnicu koja se u tu klijetku postavlja prilikom biopsija endomiokarda u rutinskom poslijetransplantacijskom praćenju bolesnika, moglo pomoći u ranijem prepoznavanju subkliničkog popuštanja srčanog presatka. Na srčanu hemodinamiku u poslijetransplantacijskom periodu osim razvoja CAV-a, može nepovoljno utjecati i odbacivanje presatka, a povišeni tlak punjenja desne klijetke može zbog kongestije uzrokovati oštećenje bubrežne funkcije, čemu su ovi bolesnici inače podložni zbog prethodnog kardio-renalnog sindroma, često prisutne šećerne bolesti, nefrotoksičnosti kalcineurinskih inhibitora u imunosupresivnom liječenju i sl.

Cilj ovog istraživanja je u prvom redu utvrditi postoji li povezanost između razvoja CAV-a i hemodinamskih abnormalnosti zabilježenih tijekom poslijetransplantacijskog praćenja. Također, ispitat ćemo postojanje povezanosti između odbacivanja presatka i hemodinamskih pokazatelja zatajivanja desne klijetke, odnosno povezanost povišenog tlaka punjenja desne klijetke i razvoja bubrežnog zatajivanja u bolesnika nakon transplantacije srca.

Ključne riječi: vaskulopatija srčanog presatka, hemodinamika, tlak desne klijetke, odbacivanje presatka, bubrežna insuficijencija

SUMMARY

The role of hemodynamic parameters obtained during surveillance endomyocardial biopsy of the right ventricle in the prognosis of cardiac allograft vasculopathy

Antonio Agić

Cardiac allograft vasculopathy is the complication that most often develops insidiously and its consequences usually come to light when therapeutic options are already limited, thus it is the major cause of mortality in late post transplantation period. Transplanted patients have denervated hearts, therefore they don't perceive anginal symptoms which make CAV even more difficult to recognize. Various immunological and non-immunological risk factors for CAV development have been identified. Pharmacological therapy has contributed to the reduction of CAV incidence, however once when CAV develops, outcome is generally unfavorable. Diagnose of diastolic dysfunction is more sensitive in discovering subclinical graft failure in contrast to systolic function that remains compensated for a long time. Since worsening of graft's function leads to an increase of pressures in heart chambers, it is to be expected that measurement of right ventricle pressure through sheath which is placed in that chamber for endomyocardial biopsy during routine post transplantation patients follow up, could aid in the early recognition of the subclinical cardiac graft dysfunction. Besides development of CAV, graft rejection may also have detrimental effects on cardiac hemodynamics in post transplantation period and the increased filling pressure of right ventricle leading to congestion, may cause a deterioration of renal function to which are these patients highly susceptible owing to prior cardio-renal syndrome, frequently present diabetes, nephrotoxic effect of calcineurin inhibitors in the immunosuppressive therapy etc.

The primary goal of this research is to determine the correlation between the development of CAV and hemodynamic abnormalities registered during the post transplantation follow up. In addition, the association between the graft rejection and hemodynamic parameters of right ventricle dysfunction is going to be investigated as well as an association between the increased pressure in the right ventricle and the development of renal dysfunction in patients after heart transplantation.

Key words: cardiac allograft vasculopathy, hemodynamics, right ventricle pressure, graft rejection, renal dysfunction

1.UVOD

1.1 Vaskulopatija srčanog presatka

Vaskulopatija srčanog presatka (*engl.* coronary allograft vasculopathy, CAV) je veliki ograničavajući faktor za dugoročno preživljenje transplantiranih bolesnika. Uznepredovala vaskulopatija se manifestira progresivnim zatajivanjem presatka, a kod postavljanja dijagnoze terapijske opcije su često ograničene, te na kraju najčešće preostaje samo retransplantacija srca. Revaskularizacijski postupci u većini slučajeva imaju palijativni učinak, pri čemu se većinom koristi perkutana koronarna intervencija (*engl.* percutaneous coronary intervention, PCI), a rjeđe kardiokirurška revaskularizacija (1). Koronarografija je i dalje zlatni standard u dijagnosticiranju CAV, no u potrazi smo za osjetljivijim metodama poput intravaskularnog ultrazvuka (*engl.* intravascular ultrasound, IVUS) i optičke koherentne tomografije (*engl.* optical coherence tomography, OCT) koje bi nam omogućile rano prepoznavanje i započinjanje specifičnih terapijskih mjera, ali i omogućile ispitivanje novih pristupa u sprječavanju i/ili liječenju CAV-a. Budući da je transplantirano srce denervirano, bolesnika na razvoj bolesti ne upozorava ishemijska bol, pa sumnju trebaju pobuditi simptomi popuštanja srca, pojava aritmija ili asimptomatski poremećaj funkcije srčanog presatka vidljiv nekom od metoda oslikavanja, najčešće ultrazvukom. Nažalost je ponekad prva manifestacija ove bolesti nagla srčana smrt.

Bolest proksimalnih segmenata epikardijalnih koronarnih arterija je češće fokalna, aterosklerotske prirode i prenesena od donora, dok su srednji i distalni segmenti koronarnih arterija češće zahvaćeni difuznom koncentričnom hiperplazije intime i hipertrofije medije dominantno posredovanim imunološkim mehanizmima (1-3). Prepoznati su različiti imunološki i neimunološki faktori rizika, no vjerojatnije je da imunološki faktori imaju veću ulogu. U prilog tome govori veća incidencija CAV-a u bolesnika s višim vrijednostima C-reaktivnog proteina (CRP) nakon transplantacije srca (4). Dokazano je kako nespecifična imunost i rana aktivacija limfocita igraju veliku ulogu u razvoju CAV-a, kao i prisustvo veće količine tkivnih makrofaga i TGF- β u ranim nadzornim biopsijama (5). Slični mehanizmi su opisani u vaskulopatiji bubrežnog presatka (6). Deplecijom makrofaga na mišjem modelu smanjio se morbiditet od CAV-a (7). CAV češće pogađa primatelje koji su HLA nepodudarni s donorom i to najviše korelira s HLA-DR nepodudarnošću (8). Senzibilizacija CD4+ limfocita posredovana antigen-prezentirajućim stanicama uzrokuje aktivaciju B-limfocita koje se diferenciraju u klon plazma stanica koje proizvode donor specifična protutijela (*engl.* donor specific antibodies, DSA). DSA imaju znatnu ulogu u razvoju CAV zbog pokretanja kaskade

događaja koji počinju aktivacijom sustava komplementa i u konačnici dovode do promjena na endotelu krvnih žila presatka (9). Pacijenti koji imaju DSA, odnosno dokaz aktivacije komplementa u vidu nakupljanja C4d na endotelu kapilara u imunopatološkoj analizi uzoraka biopsije endomiokarda, imaju znatno veći rizik od nastanka CAV-a i popuštanja srčanog presatka (10). Novija istraživanja otkrivaju i B-limfocite dosad nepoznata doprinosa za razvoj CAV-a. Radi se o nativnim polireaktivnim B limfocitima (CD20+ CD27+ *memory B-cells*) i plazma stanicama (CD20-CD138+) koji su otkriveni u tkivu presatka, a koje djeluju kao antigen prezentirajuće stanice *in situ*, te čine tercijarne limfoidne „organe“ unutar samog presatka. Proizvode li protutijela *in situ* i proupalne citokine, te u kakvoj su točno imunološkoj interakciji s T-limfocitima i makrofazima, još treba utvrditi. Međutim, njihova infiltracija presatka ne korelira s pojavom DSA, što sugerira da se radi o specifičnoj populaciji B-limfocita (11). Također, bolesnici s češćim stanično posredovanim odbacivanjima presatka imaju veći rizik za razvoj CAV-a (13). U miševa s deficijencijom IL-16, značajno je smanjena incidencija stanično posredovanog odbacivanja presatka i razvoja CAV-a (15). Niz istraživanja je potvrdio ulogu proupalnih citokina u razvoju CAV-a (16,17), no najviše je prepoznata uloga IFN- γ koji potiče upalu, kemotaksiju, proliferaciju glatke muskulature i zadebljanje intime (18), te protektivan učinak deplecije IFN- γ (19, 20). Pacijenti koji su imali citomegalovirus (CMV) infekciju imaju veći rizik za razvoj CAV-a i veći mortalitet (21, 22). CMV negativno utječe na remodeliranje koronarnih žila i doprinosi razvoju CAV-a (23). Neimunološki faktori rizika za nastanak CAV-a su zapravo tradicionalni faktori rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti i dio su metaboličkog sindroma (hiperglikemija, hipertenzija, pretilost, dislipidemija, pretilost, pušenje, nedostatna tjelesna aktivnost) (24). Inzulinska rezistencija zajedno s povišenim CRP-om četiri puta povećava rizik za razvoj CAV-a (25). Hiperkolesterolemija ne povećava rizik za nastanak CAV, no korelira s razvojem težih oblika bolesti (26). Ostali neimunološki faktori uključuju hiperhomocisteinemiju (27), eksplozivnu moždanu smrt donora (*engl.* explosive donor brain death) i reperfuzijsku leziju grafta koja je određena vremenom ishemije i načinom prezervacije eksplantiranog presatka (28).

Nakon transplantacije često dolazi do porasta lipida, krvnog tlaka i hiperglikemije kao nuspojave imunosupresivne terapije, stoga napor u prevenciji CAV-a trebaju biti usmjereni na regulaciju kardiovaskularnih čimbenika rizika. Jedan od glavnih je terapija statinima, koji osim snižavanja lipida ostvaruju protuupalno djelovanje i čak smanjuju rizik od odbacivanja presatka, pri čemu se osobito korisnim čini uporaba visokointenzivne statinske terapije (29). Uporaba mTOR inhibitora, tj. sirolimusa ili everolimusa čini se da učinkovito prevenira CAV

zbog njihovih inhibitornih učinaka na proliferaciju glatkih mišićnih i endotelnih stanica koronarne vaskulature i supresije antigen-prezentirajućih stanica (9,30,31). Mikofenolat mofetil (MMF) je pokazao superiornost prema azatioprinu kako u preživljenju, tako i u redukciji zadebljanja intime (32).

1.2 Hemodinamika primatelja prije i nakon presadbe srca

Hemodinamski status primatelja prije transplantacije povezan je s prognozom presatka nakon operacije. Upravo jednu od kontraindikacija za liječenje transplantacijom predstavlja visoki otpor plućne cirkulacije, tj. plućna vaskularna rezistencija (PVR) i visoki transpulmonalni gradijent (TPG) koji predstavlja razliku između srednjeg tlaka u plućnoj arteriji i srednjeg tlaka u lijevom atriju kojeg mjerimo kao plućni okluzivni kapilarni tlak (engl. pulmonary capillary wedge pressure, PCWP).

U studiji od 94 ispitanika prije transplantacije srca (HTx) izmjerene su slijedeće vrijednosti hemodinamskih parametara: srednji tlak u desnom atriju (RAP) [7.9±6.1 mmHg], srednji plućni okluzivni kapilarni tlak (PCWP) [20.5±8.2 mmHg], srednji tlak u plućnoj arteriji (mPAP) [30.1±8.8 mmHg], transpulmonalni gradijent (TPG) [9.6±3.5 mmHg], plućna vaskularna rezistencija (PVR) [2.8±1.3 WU], srednji sustavni arterijski tlak [74.1±13.6 mmHg] (MAP) i minutni volumen (CO) [3.7±1.0 L/min]. Tijekom jednogodišnjeg praćenja nakon transplantacije, PVR naglo pada nakon operacije, a zatim stagnira. I ostali parametri pokazuju značajno poboljšanje već prvi tjedan nakon HTx, no tu nije vrhunac njihovog oporavka. mPAP značajno pada u prva 4 tjedna, no nastavlja blago padati do kraja praćenja od godinu dana. Suprotno, MAP raste do 4. tjedna nakon Htx i nakon toga je konstantan. Udarni volumen (SV) se značajno oporavlja do 3. mjeseca, dok se CO, RAP i PCWP oporavljaju do 6. mjeseca, a nakon toga ostaju relativno konstantni. Lundgren J. i Rådegran G. pokazali su kako se hemodinamski parametri nakon HTx brzo popravljaju, unutar nekoliko mjeseci dosižu vrhunac oporavka i nakon toga se samo neznatno mijenjaju (33). Denervirano srce kakvo imaju osobe nakon transplantacije, minutni volumen u naporu povećava primarno Frank-Starlingovim mehanizmom, a sekundarno i odgođeno povećanje dodatno postižu povećanom sekrecijom kateholamina (34). Za vrijeme napora u transplantiranih bolesnika je dolazi do većeg porasta PCWP i mPAP, što je vjerojatno posljedica neadekvatne kronotropnosti u naporu i smanjene popustljivosti (engl. compliance) miokarda (33,35). Neke studije pokazuju kako ipak može doći i do daljnjeg padanja PVR čak i 5 godina nakon HTx

kod pacijenata koji su imali visoku PVR (>3 WU) koja je bila reverzibilna na nitroprusid i onih pacijenata koji su imali PVR manje od 3 WU (36, 37). Veće prognostičko značenje za oporavak visoke PVR nakon HTx od njene apsolutne vrijednosti ima reverzibilnost iste na nitroprusid (38). Pacijenti koji imaju reverzibilnu plućnu hipertenziju (PHT), odnosno postkapilarnu PHT (tip II PHT), većinom naglo oporave PVR nakon HTx, a dalje je neznatno mijenjaju. PVR je u transplantiranih bolesnika najčešće u gornjim granicama normale ili je blago povišena jer je u terminalnoj bolesti srca tipično nastala i fiksna, tj. nereaktivna morfološka komponenta PHT. Nakon HTx, glavna reaktivna komponenta se ubrzo razriješi, no zbog ireverzibilnog remodeliranja plućne vaskulature PHT se rijetko oporavi potpuno (39). Većina pacijenata nakon HTx ima arterijsku hipertenziju, što je najvjerojatnije posljedica hipervolemije uzrokovane ciklosporinom i kortikosteroidima, što povećava *afterload* i uzrokuje koncentričnu hipertrofiju miokarda.

U pacijenata kojima je patohistološki potvrđeno stanično-posredovano odbacivanje, izmjerene su povišene vrijednosti tlaka desne klijetke na kraju dijastole, porast krutosti miokarda (*engl. stiffness*) te manji volumen klijetke na kraju, koji ostaju djelomično poremećeni i nakon rezolucije stanično-posredovanog odbacivanja (40,41). Druga studija je pokazala smanjenje udarnog volumena za vrijeme akutnog stanično-posredovanog odbacivanja, dok su ostali rutinski pokazatelji sistoličke funkcije bili nepromijenjeni. Za razliku od sistoličke disfunkcije, dijastolička disfunkcija presatka je osjetljiviji pokazatelj akutnog stanično-posredovanog odbacivanja (41). Potrebno je teže akutno odbacivanje presatka i/ili kumulativni učinak učestalih odbacivanja da bi se ono moglo prepoznati na rutinskoj ehokardiografiji. Novije ehokardiografske analize, poput *speckle trackinga* (STI), mogle bi povećati osjetljivost ranog neinvazivnog prepoznavanja odbacivanja presatka. STI je i dalje nedovoljno osjetljiv za prepoznavanje sistoličke disfunkcije LV kod blagih stupnjeva stanično-posredovanog odbacivanja (1R), no prepoznavanje dijastoličke disfunkcije značajno je osjetljivije. STI prepoznaje deterioraciju u tzv. dijastoličkom *untwistu* LV (42) i tzv. *early global diastolic strain rate-u* zbog subkliničke dijastoličke disfunkcije u patohistološki potvrđenom stanično-posredovanom odbacivanju stupnja 1R (43). Nažalost, STI nije optimalan za evaluaciju dijastoličke disfunkcije LV zbog niskog maksimalnog *frame rate-a* kojim se može ostvariti STI. Također, magnetska rezonanca srca (CMR) u bolesnika koji razvijaju CAV pokazuje narušenu dijastoličku disfunkciju, što prethodi sistoličkoj disfunkciji i neinvazivni je prediktor za CAV (44). Kod stanično-posredovanog odbacivanja (CMR) stupnja $\geq 2R$, STI pokazuje oštećenje sistoličke funkcije u vidu značajnog sniženja *global*

longitudinal strain (GLS) u odnosu na miokard bez znakova odbacivanja (45). STI pokazuje deteriorirajući kumulativni učinak ponavljajućih CMR na longitudinalnu sistoličku funkciju srca, dok istisna frakcija (EF) ostaje nepromijenjena zbog kompenzacije radijalnom komponentom kontrakcije (46). Reducirani globalni longitudinalni *strain* lijevog ventrikula i povišeni RAP u prvoj godini nakon HTx prognostički su faktori ishoda unutar 5 godina (47). Bolesnici koji imaju CMR stupnja 1R u ≥ 2 biopsije u prva 3 post-transplantacijska mjeseca, imaju za 30% veći rizik za razvoj CMR visokog stupnja, kao i 2,5 puta veći 10-godišnji mortalitet i rizik od razvoja CAV (48).

Niti dijastolička disfunkcija lijeve klijetke (end-dijastolički tlak lijevog klijetke, LVEDP > 15 mmHg ili PCWP > 18 mmHg) niti desne klijetke (RAP > 12 mmHg) u prvoj post-transplantacijskoj godini ne koreliraju s incidencijom stanično-posredovanog odbacivanja, padom minutnog volumena (CO) ili pogoršanjem jetrene funkcije, no visoki RAP je bio neovisni prediktor za deterioraciju renalne funkcije (49).

Indeks mase lijeve klijetke i reducirani indeks udarnog volumena (SVI) u prvoj godini nakon HTx neovisni su prediktori razvoja CAV (47). Bolesnici s CAV-om, očuvanom sistoličkom funkcijom ali s restriktivnom dijastoličkom disfunkcijom, definiranom kao RAP > 12 mmHg, PCWP > 25 mmHg, CI < 2.0 L/min/m², omjerom brzina E i A vala (*engl.* E to A velocity ratio) > 2, vremenom izovolumne relaksacije (*engl.* isovolumetric relaxation time) < 60 msec, imaju slabije petogodišnje preživljenje u odnosu na one bez restriktivne dijastoličke disfunkcije (50). Zapravo, težina angiografski dokazane vaskulopatije presatka određuje se i prema prisutnosti restriktivne dijastoličke disfunkcije, pa se tako iako angiografski procijenjena kao CAV prvog stupnja (CAV 1) ili drugog stupnja (CAV 2), u konačnici dijagnosticira kao CAV trećeg stupnja (CAV 3) (**slika 1.**) (51).

Table 2 Recommended Nomenclature For Cardiac Allograft Vasculopathy

ISHLT CAV₀ (Not significant): No detectable angiographic lesion

ISHLT CAV₁ (Mild): Angiographic left main (LM) <50%, or primary vessel with maximum lesion of <70%, or any branch stenosis <70% (including diffuse narrowing) without allograft dysfunction

ISHLT CAV₂ (Moderate): Angiographic LM <50%; a single primary vessel ≥70%, or isolated branch stenosis ≥70% in branches of 2 systems, without allograft dysfunction

ISHLT CAV₃ (Severe): Angiographic LM ≥50%, or two or more primary vessels ≥70% stenosis, or isolated branch stenosis ≥70% in all 3 systems; or ISHLT CAV₁ or CAV₂ with allograft dysfunction (defined as LVEF ≤45% usually in the presence of regional wall motion abnormalities) or evidence of significant restrictive physiology (which is common but not specific; see text for definitions)

Definitions

- a). A "Primary Vessel" denotes the proximal and Middle 33% of the left anterior descending artery, the left circumflex, the ramus and the dominant or co-dominant right coronary artery with the posterior descending and posterolateral branches.
- b). A "Secondary Branch Vessel" includes the distal 33% of the primary vessels or any segment within a large septal perforator, diagonals and obtuse marginal branches or any portion of a non-dominant right coronary artery.
- c). Restrictive cardiac allograft physiology is defined as symptomatic heart failure with echocardiographic E to A velocity ratio >2 (>1.5 in children), shortened isovolumetric relaxation time (<60 msec), shortened deceleration time (<150 msec), or restrictive hemodynamic values (Right Atrial Pressure >12mmHg, Pulmonary Capillary Wedge Pressure >25 mmHg, Cardiac Index <2 l/min/m²)
-

Slika 1. Nomenklatura vaskulopatije srčanog presatka prema ISHLT, prema: Mehra i sur.(2010), 719 str.

2. HIPOTEZA

Pojava CAV-a, odnosno pojava odbacivanja srčanog presatka, smanjuje popustljivost miokarda što dovodi do pogoršanja dijastoličke funkcije, odnosno do porasta tlakova u desnoj klijetki. Jednostavno mjerenje ovih hemodinamskih parametara tijekom rutinskih biopsija endomiokarda desne klijetke u okviru redovitog praćenja bolesnika nakon transplantacije srca može pomoći u ranoj dijagnostici CAV-a i/ili odbacivanja presatka. Također pretpostavljamo da porast tlaka u desnoj klijetki u transplantiranih bolesnika korelira s razvojem subkliničke kongestije bubrega i posljedične bubrežne insuficijencije.

3. CILJEVI RADA

Cilj ovog rada je istražiti moguću korist od jednostavno pribavljenih hemodinamskih podataka izmjerenih prilikom rutinskih biopsija endomiokarda desne klijetke, u prvom redu u ranom otkrivanju vaskulopatije (CAV), a potom i odbacivanja srčanog presatka što bi pomoglo u prepoznavanju visokorizičnih pacijenata. Također bi ispitali moguću povezanost između dobivenih hemodinamskih mjerenja i pojave bubrežne insuficijencije u poslijetransplantacijskom periodu. Očekivani rezultati istraživanja bi mogli imati izravan utjecaj na kliničku praksu, ishode bolesnika, uštede u liječenju, i daljnja istraživanja.

4. ISPITANICI I METODE

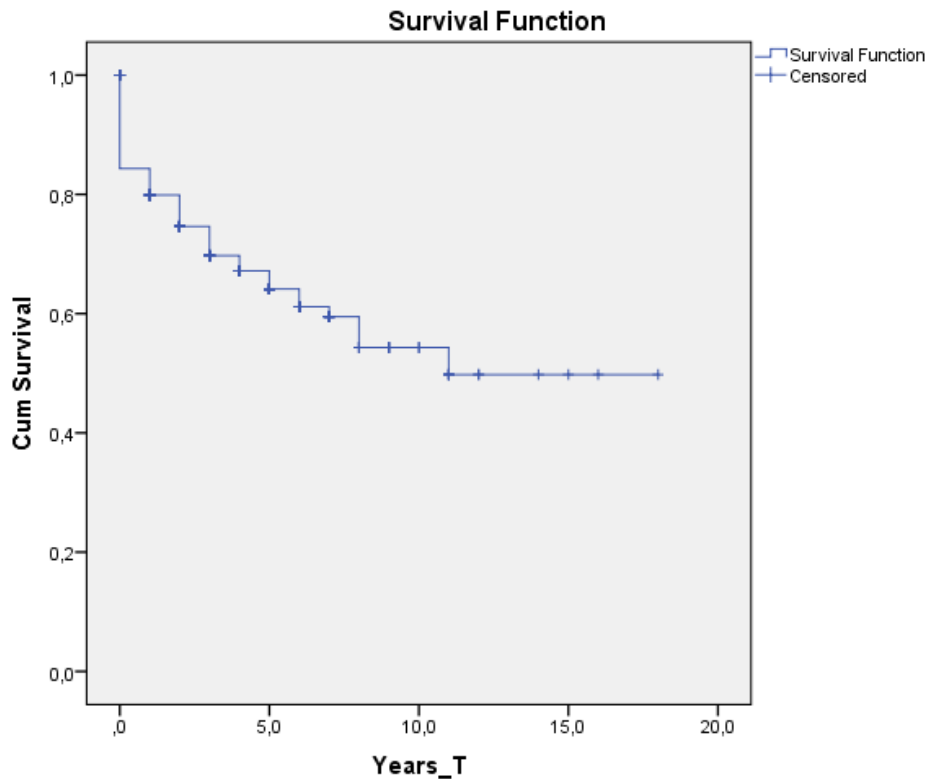
U istraživanje je uključeno 247 bolesnika kojima je učinjena uspješna transplantacija srca i koji su potpisali informirani pristanak. Srednja dob bolesnika je 51,9 godina, pri čemu je najmlađi transplantirani bolesnik bio star 14 godina, a najstariji 70 godina.

20,7% transplantiranih bolesnika bile su žene, a 79,3% muškarci. Svi ispitanici su bili klinički praćeni i liječeni na standardan način koji uključuje redovite hospitalne kontrole s provođenjem biopsija miokarda. Jedina razlika jest što je ovim bolesnicima prilikom uobičajene biopsije miokarda dodatno izmjeren tlak u desnoj klijetki.

Biopsija je izvođena uobičajenim načinom, što znači da se nakon uobičajene punkcije femoralne vene, preko J-žice i Pigtail katetera uvedena duga plastična uvodnica. Kroz uvodnicu je pomoću bioptoma učinjena biopsija endomiokarda, a prije ili poslije ovog postupka je preko uvodnice izmjeren tlak u šupljini desne klijetke: sistolički tlak desne klijetke (RVSP, engl. right ventricular systolic pressure) i tlak desne klijetke na kraju dijastole (RVEDP, engl. right ventricular end-diastolic pressure) tijekom ekspirija. U istraživanju smo koristili anamnestičke podatke o bolesnicima, antropometrijske mjere, rezultate koronarografije, ehokardiografije, patohistološke analize uzoraka biopsije miokarda i rezultate laboratorijskih pretraga.

5. REZULTATI

Na kraju prve poslijetransplantacijske godine preživjelo je 84,5% bolesnika, na kraju treće godine 74,6%, a na kraju pete godine 64,1% (slika 2.).



Slika 2. Preživljenje bolesnika

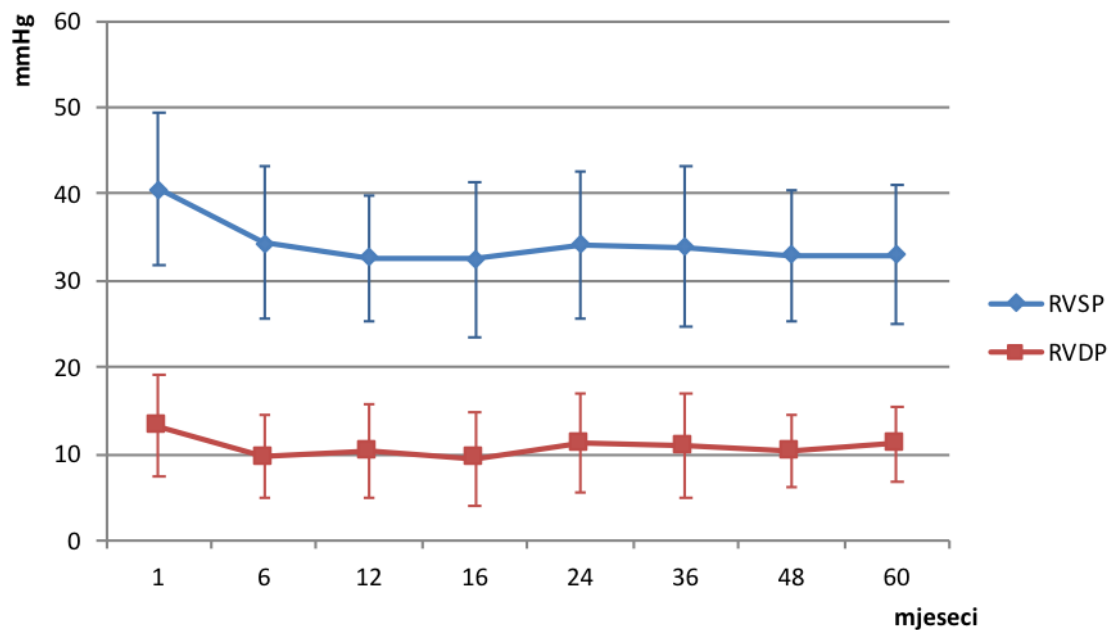
RVSP i RVDP se najviše snižavaju tijekom prvih 6 mjeseci nakon transplantacije, a nakon toga se samo neznatno mijenjaju. Mjesec dana nakon HTx srednje vrijednosti tlaka desne klijetke u sistoli i na kraju dijastole iznosile su $41\pm 9/13\pm 6$ mmHg, nakon 6 mjeseci spustile su se na $34\pm 9/10\pm 5$ mmHg, dok su daljnje kasnije varijacije bile unutar 2 mmHg i za RVSP i RVDP (tablice 2. i 3., slika 3.).

Tablica 1. Sistolički tlak desne klijetke prema poslijetransplantacijskim mjesecima.

	Veličina uzorka	Minimum	Maximum	Srednja vrijednost	Standardna devijacija
RVSP M1	35	25	57	40,54	8,753
RVSP M6	29	22	59	34,38	8,862
RVSP M12	43	20	50	32,60	7,122
RVSP M16	30	20	60	32,50	9,032
RVSP M48	30	19	48	33,03	7,600
RVSP M24	38	15	53	34,26	8,484
RVSP M36	33	22	57	33,94	9,290
RVSP M60	26	15	48	33,04	8,032

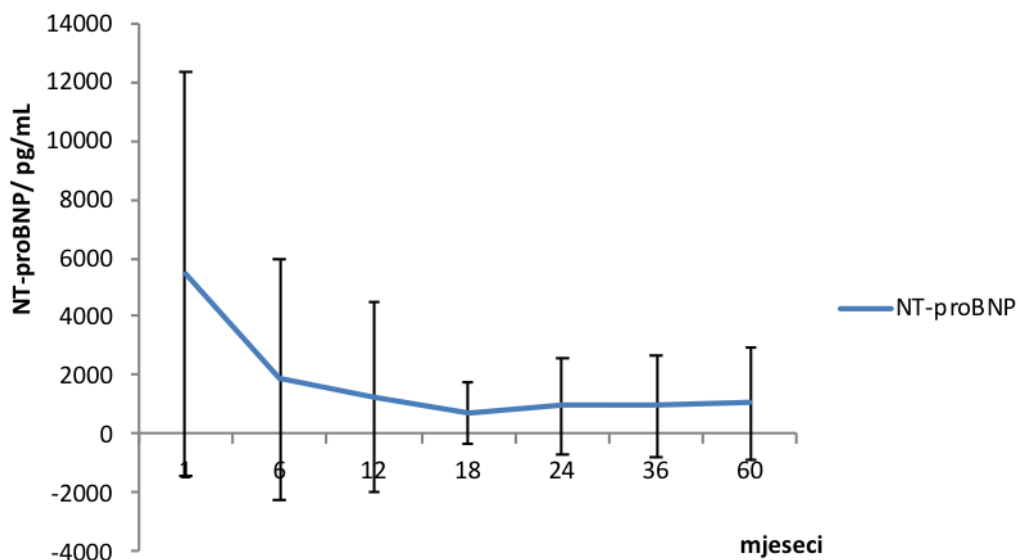
Tablica 2. Dijastolički tlak desne klijetke prema poslijetransplantacijskim mjesecima.

	Veličina uzorka	Minimum	Maximum	Srednja vrijednost	Standardna devijacija
RVDP M1	35	2	23	13,34	5,891
RVDP M6	30	1	20	9,70	4,829
RVDP M12	43	0	22	10,37	5,310
RVDP M16	30	1	24	9,50	5,450
RVDP M24	38	1	22	11,29	5,761
RVDP M36	34	3	27	11,00	6,120
RVDP M48	30	4	20	10,37	4,206
RVDP M60	26	5	22	11,19	4,391



Slika 3. Srednje vrijednosti sistoličkog (RVSP) i dijastoličkog (RVDP) tlaka desne klijetke sa standardnim devijacijama.

NT-proBNP kod bolesnika nakon transplantacije srca se značajno snižava u prvih 12-18 mjeseci, nakon čega značajno varira ovisno o kasnijem razvoju popuštanja presatka (**slika 4.**, **tablica 3.**).



Slika 4. Dinamika NT-proBNP u serumu bolesnika nakon transplantacije srca (srednje vrijednosti sa standardnim devijacijama).

Tablica 3. Vrijednosti NT-proBNP prema poslijetransplantacijskim mjesecima.

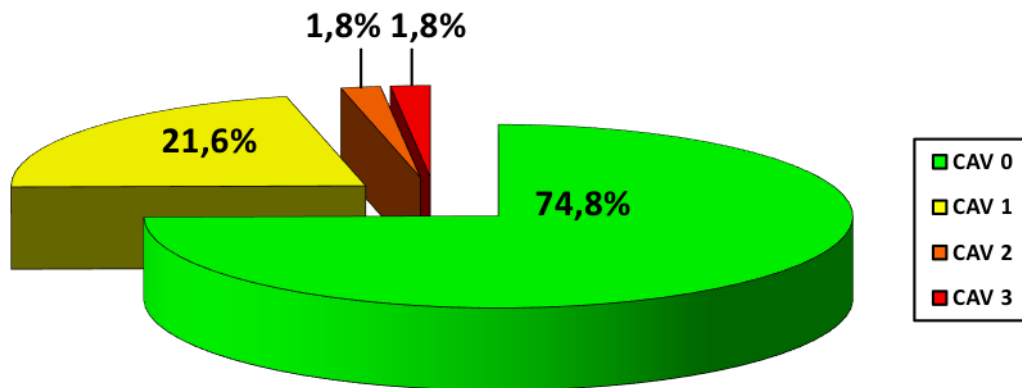
	Veličina uzorka	Minimum	Maximum	Srednja vrijednost	Standardna devijacija
NT-proBNP M1	158	250	35000	5443,53	6895,645
NT-proBNP M6	128	3	35000	1877,08	4081,524
NT-proBNP M12	119	30	30907	1255,60	3248,238
NT-proBNP M18	99	2	4725	721,87	1032,723
NT-proBNP M24	102	5	8214	969,87	1616,093
NT-proBNP G3	92	35	10745	957,07	1767,225
NT-proBNP G5	60	46	11200	1059,75	1934,444

Srednja vrijednost istisne frakcije (EF) lijeve klijetke naših pacijenata u svim vremenskim točkama iznosila je preko 60% (**tablica 4.**)

Tablica 4. Vrijednosti istisne frakcije lijeve klijetke (EFLV) prema poslijetransplantacijskim mjesecima.

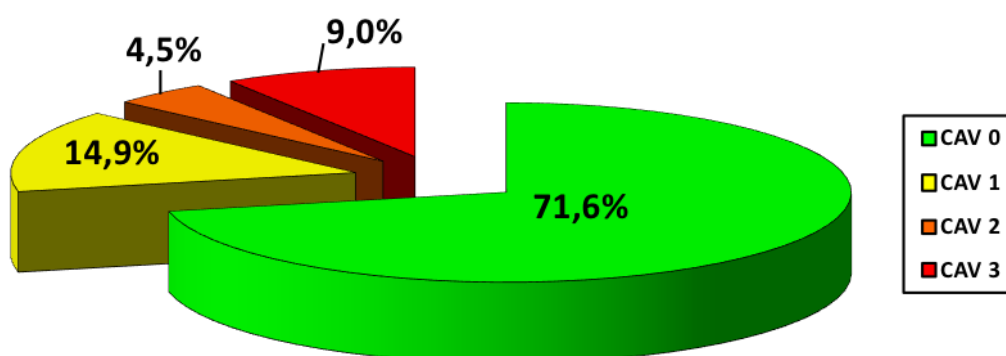
	Veličina uzorka	Minimum	Maximum	Srednja vrijednost	Standardna devijacija
EFLV M1	201	45	80	64,36	5,607
EFLV M6	178	20	75	63,31	6,685
EFLV M12	163	20	75	62,78	6,643
EFLV M24	139	35	72	63,18	5,367
EFLV G3	124	40	75	62,58	5,519
EFLV G5	98	40	72	61,59	5,636

Od 111 pacijenata godinu dana nakon HTx, 83 pacijenata nije razvilo CAV (74,8%), 24 pacijenata imalo je CAV stupnja 1 (21,6%), dok je po dvoje pacijanata imalo CAV stupnja 2 i 3 (svaki 1,8%) (slika 5.).



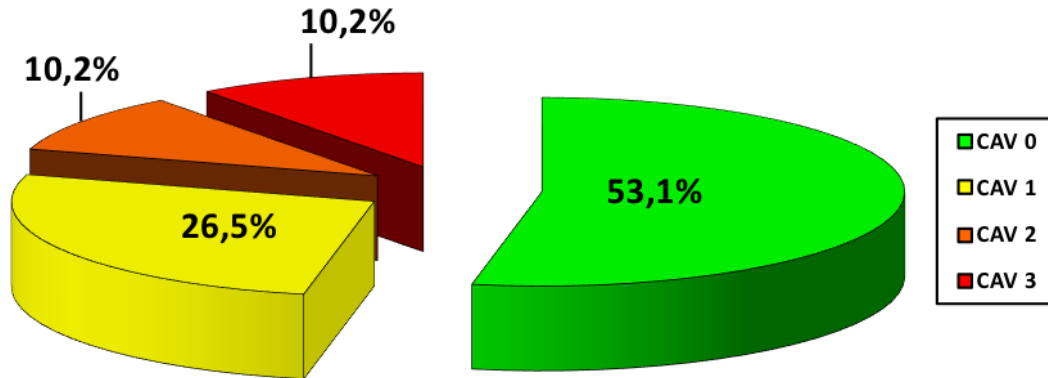
Slika 5. CAV nakon prve godine od transplantacije srca.

Tri godine nakon HTx, od ukupno 67 pacijenata u praćenju, 48 pacijenata nije imalo CAV (71,6%), 10 pacijenata imalo je CAV stupnja 1 (14,9%), 3 bolesnika imalo je CAV stupnja 2 (4,5%) i 6 bolesnika CAV stupnja 3 (9%) (slika 6.).



Slika 6. CAV nakon treće godine od transplantacije srca.

Pet godina nakon HTx, od 49 pacijenata u praćenju, 26 pacijenata nije imalo CAV (53,1%), 13 pacijenata imalo je CAV stupnja 1 (26,5%), dok je po petoro bolesnika imalo CAV stupnja 2 i 3 (svaki 10,2%) (slika 7.).

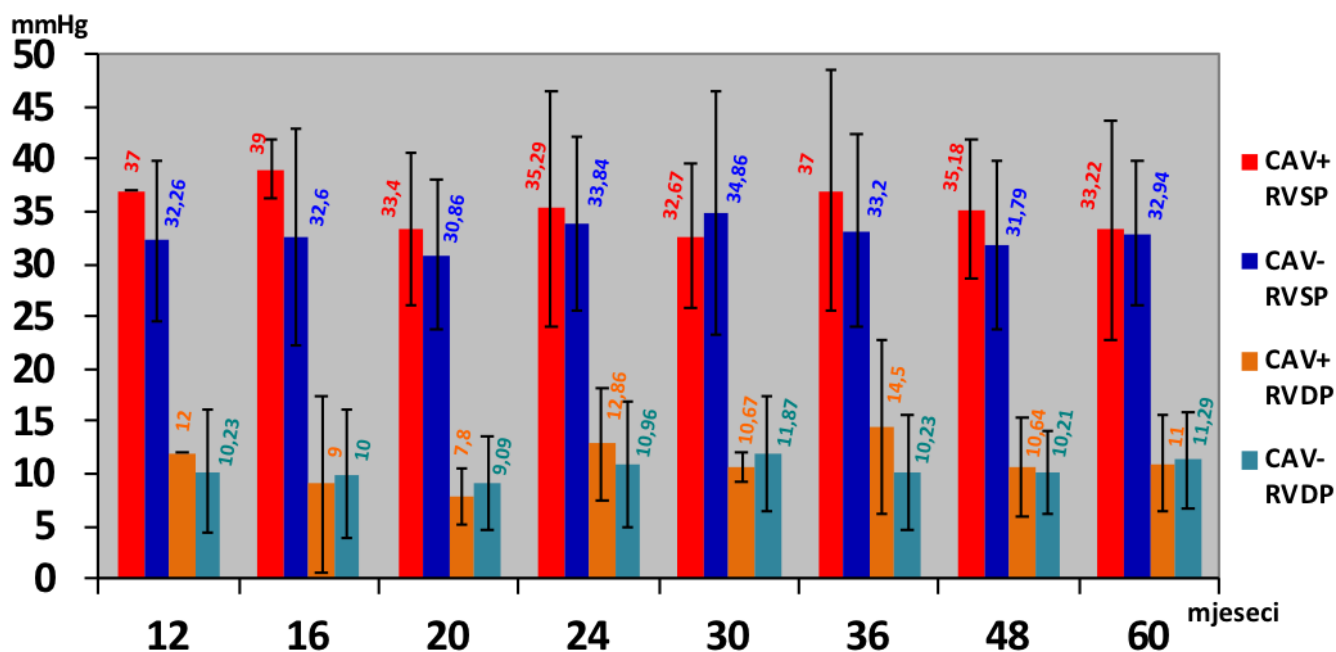


Slika 7. CAV nakon pete godine od transplantacije srca.

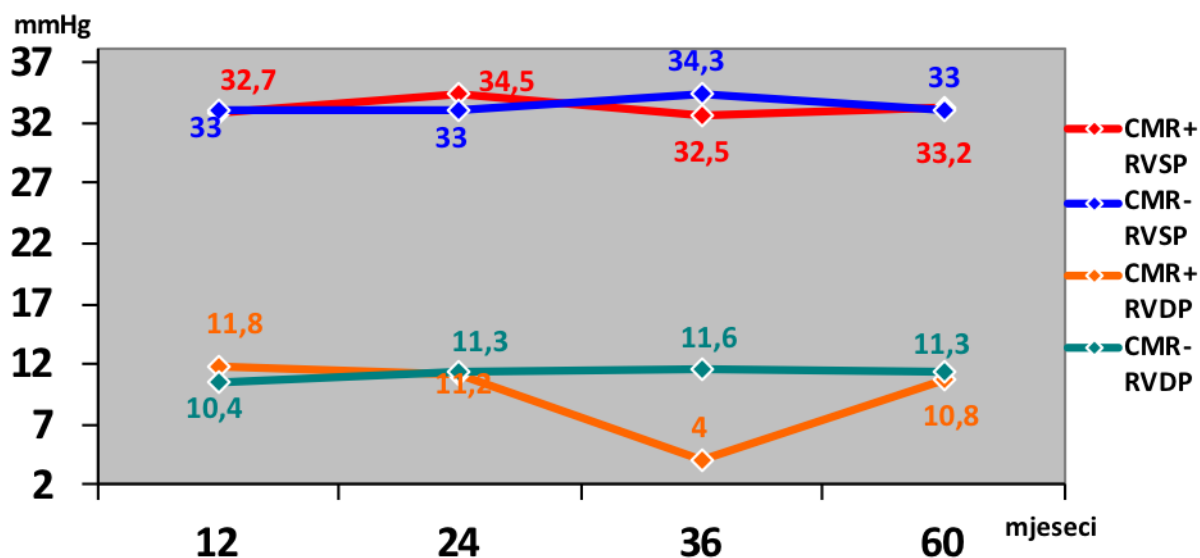
Vrijednosti RVSP i RVDP nisu pokazale statistički značajnu razliku u porastu između transplantiranih pacijenata koji su razvili CAV i transplantiranih pacijenata koji nisu razvili CAV, no vidi se trend porasta tlakova desne klijetke u bolesnika koji razvijaju CAV (slika 8.).

Vrijednosti tlaka desne klijetke ne koreliraju s pojavom klinički značajnog ($\geq 2R$) stanično-posredovanog odbacivanja presatka (CMR) unutar 5 godina od HTx i ne pokazuju razlike u odnosu na tlakove desne klijetke nakon HTx u bolesnika bez $CMR \geq 2R$ (slika 9.).

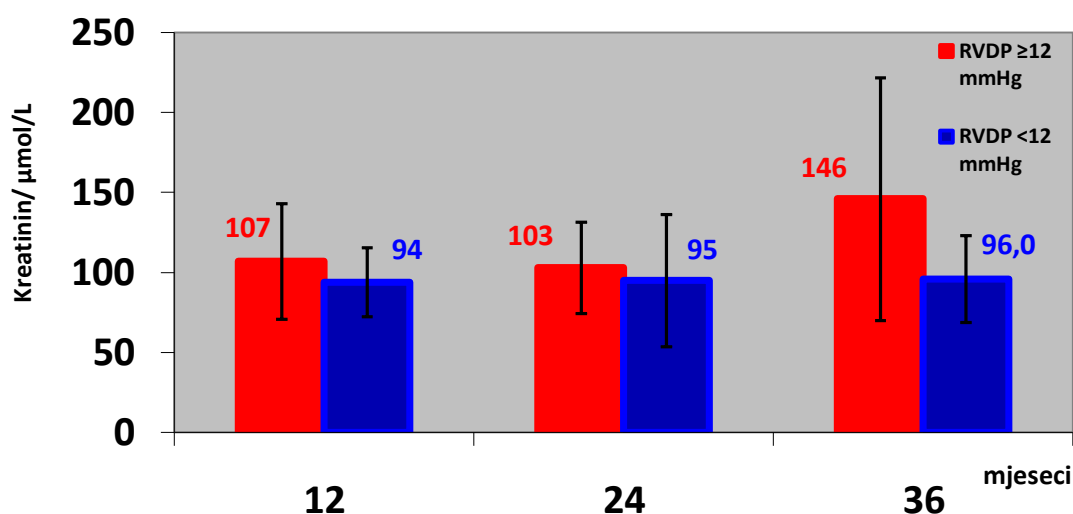
Povišena vrijednost $RVDP \geq 12$ mmHg u 12. mjesecu nakon HTx ne korelira sa statistički značajnim porastom kreatinina u serumu (slika 10.).



Slika 8. Vrijednosti tlaka desne klijetke ovisno o razvoju CAV unutar 5 godina. Crveni stupac predstavlja srednji RVSP u pacijenata kod kojih je utvrđena CAV unutar 5 godina. Plavi stupac predstavlja srednji RVSP u pacijenata u kojih je isključena CAV unutar 5 godina. Narančasti stupac označava srednji RVDP u pacijenata kod kojih je dijagnosticirana CAV unutar 5 godina. Zeleni stupac označava srednji RVDP u pacijenata kod kojih je isključena CAV unutar 5 godina. Crne linije prikazuju standardne devijacije.



Slika 9. Vrijednosti tlaka desne klijetke ovisno o razvoju $CMR \geq 2R$ unutar 5 godina. Crvena linija predstavlja srednji RVSP u pacijenata s klinički značajnom CMR unutar 5 godina. Plava linija predstavlja srednji RVSP u pacijenata bez klinički značajne CMR unutar 5 godina. Narančasta linija označava srednji RVDP u pacijenata s klinički značajnom CMR unutar 5 godina. Zelena linija označava srednji RVDP u pacijenata bez klinički značajne CMR unutar 5 godina.



Slika 10. Vrijednosti kreatinina ovisno o RVDP. Crveni stupac označava srednju vrijednost kreatinina u bolesnika s $RVDP \geq 12$ mmHg u 12. mjesecu nakon HTx. Plavi stupac označava srednju vrijednost kreatinina u bolesnika s $RVDP < 12$ mmHg u 12. mjesecu nakon HTx.

6. RASPRAVA

Poremećaj dijastoličke funkcije nastaje već pri subkliničkom zatajivanju presatka. Dijastola je određena aktivnom komponentom, tj. odvajanjem miozinskih mostova od aktinskih niti pri hidrolizi ATP-a miozinskom ATP-azom i pasivnom komponentom koju omogućuje elastičnost uvjetovana histološkom građom ekstracelularnog matriksa. Subklinička hipoenergoza miocita nastala zbog postupne devaskularizacije presatka uslijed koncentričnog sužavanja koronarnih žila dovodi do poremećaja aktivne komponente dijastole, a taj proces slijedi poremećaj pasivne komponente uslijed kontinuiranog fibroziranja intersticija zbog kroničnog oštećenja presatka. Navedeno povećava krutost i smanjuje popustljivost miokarda što dovodi do porasta tlakova u srčanim šupljinama. Koliko je bitna aktivna komponenta dijastole govori činjenica da sportska srca imaju veći *untwist rate* i *time to peak untwist rate* na STI u odnosu na zdravu neutreniranu populaciju (51-53). Usprkos što imaju veću masu miokarda njihova popustljivost je veća, a dijastolička funkcija supranormalna posljedično „usisavanju“ krvi zbog naglog pada tlaka u klijetki u protodijastoli kojeg osigurava brzi *untwist*. Mehanizmi aktivne dijastole nisu potpuno razjašnjeni te ostaje pitanje postoje li mišićna vlakna miokarda orijentirana suprotno koja aktivnom kontrakcijom sudjeluju u *untwistu* srca ili proces ovisi samo o zalihama ATP-a u vidu otpuštanja miozinskih mostova s aktina. No, sigurno je da je dijastola i aktivan i pasivan proces, a njene molekularne, biomehaničke i hemodinamske osnove razjašnjavaju moguće posljedice subkliničkog razvoja CAV i/ili odbacivanja presatka u vidu povišenja RVSP i RVDP.

Slično ranije objavljenim opažanjima u literaturi, RVSP i RVDP izmjerenih prilikom rutinske biopsije kod naših bolesnika su se najviše snizili u prvih šest mjesec nakon transplantacije. Među transplantiranim bolesnicima u našem istraživanju, neovisno o razvoju viših stupnjeva CAV i/ili odbacivanja presatka, istisna frakcija ostala je normalna. Istisna frakcija nije dovoljno osjetljiva za prepoznavanje subkliničke disfunkcije presatka jer je jako ovisna o *preloadu* i *afterloadu*, te usprkos ranoj deterioraciji longitudinalne kontraktilnosti, radijalna kontraktilnost dugo istisnu frakciju drži stabilnom. Vrijednosti serumskog NT-proBNP-a u našem istraživanju su se najjače snizile tijekom prvih 6 mjeseci, i dostigle nadir 18 mjeseci nakon transplantacije. Međutim, prosječni NT-proBNP ostaje trajno povišenih vrijednosti usprkos normalnoj sistoličkoj funkciji presatka opisanoj kao veličina istisne frakcije lijeve klijetke, što također govori u prilog činjenici da sistolička funkcija miokarda prikazana kao istisna frakcija nije dobar pokazatelj supkliničkog oštećenja srčanog presatka.

Iako smo u bolesnika koji su tijekom 5 godina nakon transplantacije razvili CAV izmjerili više vrijednosti RVSP u odnosu na one bolesnike koji nisu razvili ovu komplikaciju, opažena razlika nije dostigla statističku značajnost. Drugim riječima, mjerenjem tlaka u šupljini desne klijetke nismo uspjeli predvidjeti pojavu vaskulopatije srčanog presatka dijagnosticirane koronarografijom – trenutnom standardnom metodom dijagnosticiranja. No, naša hipoteza ne smije se olako odbaciti jer je dostupan uzorak transplantiranih bolesnika koji su razvili CAV-a i za koje smo imali dostupne hemodinamske podatke, bio premalen.

Također, nismo uspjeli dokazati statistički značajnu razliku u tlakovima desne klijetke između bolesnika s značajnijim stupnjem stanično-posredovanog odbacivanja presatka definiranog kao $\geq 2R$. Razlog tome može biti činjenica da je ovim bolesnicima u redovitim kontrolama na vrijeme dijagnosticirano i potom uspješno liječeno odbacivanje presatka, zbog čega se ono nije značajno odrazilo na funkciju presatka. Naravno, ovo također može biti posljedica premale veličine ispitivanog uzorka, tj. relativno malog broja bolesnika koji su razvili ovakav stupanj odbacivanja.

Iako vrijednost serumskog kreatinina također pokazuje tendenciju višim vrijednostima kod bolesnika s povišenim vrijednostima tlakova punjenja desne klijetke u 12. mjesecu poslije HTx, ova razlika nije dostigla statistički značajnu razliku čemu razlog također može biti nedostatna veličina uzorka.

Potrebno je daljnje prikupljanje podataka i skupljanje većeg uzorka da bi definitivno mogli potvrditi ili odbaciti navedene hipoteze.

Tablica 5. Statistička značajnost (Sig.) u razlici RVSP prema poslijetransplantacijskim mjesecima između bolesnika koji u 5 godina razvijaju CAV i transplantiranih bez CAV.

RVSP/CAV	M12	M16	M20	M24	M30	M36	M48	M60
Sig.	0,416	0,208	0,302	0,451	1,000	0,546	0,227	0,850

Tablica 6. Statistička značajnost (Sig.) u razlici RVDP prema poslijetransplantacijskim mjesecima između bolesnika koji u 5 godina razvijaju CAV i transplantiranih bez CAV.

RVDP/CAV	M12	M16	M20	M24	M30	M36	M48	M60
Sig.	0,704	0,819	0,531	0,437	0,968	0,546	0,983	0,871

Tablica 7. Statistička značajnost (Sig.) povezanosti $RVDP \geq 12$ mmHg u 12. mjesecu i porasta kreatinina prema poslijetransplantacijskim mjesecima.

RVDP \geq 12mmHg/Kreatinin	M12	M24	M36
Sig.	0,265	0,590	0,134

7. ZAKLJUČAK

U kliničkoj praksi bi bilo vrlo korisno pronaći osjetljiviji pokazatelj razvoja vaskulopatije srčanog presatka, prije nego ona postane vidljiva tek na koronarografiji. Sukcesivno mjerenje tlakova desne klijetke prilikom rutinskih biopsija endomiokarda predstavlja jednostavan način prikupljanja podataka o funkciji presatka. Iako postoje logične teoretske pretpostavke, nismo uspjeli dokazati povezanosti između porasta tlakova desne klijetke i razvoja vaskulopatije srčanog presatka, odbacivanja presatka i bubrežne insuficijencije u bolesnika nakon transplantacije srca. Moguće je da ovi hemodinamski parametri ostaju predugo kompenzirani, te da su nedostatan osjetljivi za otkrivanje CAV-a i/ili odbacivanja presatka. Međutim, držimo da se naša hipoteza ne smije brzopleto odbaciti jer je uzorak bolesnika s CAV i bolesnika s težim stupnjevima odbacivanja ($\geq 2R$) za koje smo imali dostupne tlakove punjenja bio premalen. Zbog navedenog planiramo nastaviti prikupljati podatke i povećati uzorak kako bi mogli sa sigurnošću potvrditi ili odbaciti hipotezu.

8. ZAHVALE

Hvala najdražem docentu Bošku Skoriću koji je moj apsolutni uzor od kad sam ga upoznao na svoj prvi dan četvrte godine. Nikad nije gledao na mene kao samo jednog od mnogih studenata, niti mi se ikada obraćao s visoka. Svaki razmijenjen mail s njim, svaki susret, savjet i svaka vizita bili su zadovoljstvo. Uz njegovu stručnost, kad „odrastem“ želio bih imati i njegovu skromnost i kolegijalnost. Doc. Skorić je jedan od svega nekoliko ljudi u kojima sam prepoznao istu ljubav i strast prema kardiologiji kakvu imam i ja. Hvala mu što je uvijek dostupan za sve moje upite. Najviše mu želim zahvaliti što mi je omogućio apsolutno sve što me interesiralo jer sam zbog toga otkrio svoj talent i zaljubio se u intenzivnu kardiološku skrb i ehokardiografiju. Hvala docentici Čikeš na pristupačnosti i pomoći oko ehokardiografije.

Hvala mojoj obitelji, mojoj mami, tati i sestri koji su godinama trpjeli moja odricanja i koji su bili tu za mene. Hvala mojim ljubimcima Dioru, Paciju i Rockyju te onima koji nažalost više ne mogu sa mnom podijeliti moje uspjehe Džekiju, Belli, Rickyju i Leu. Oni su moji najbolji prijatelji koji su sa mnom učili dugo u noć i otklanjali svaki gram stresa. Hvala mojoj ljubavi, mojoj dragoj Doris, koja mi je uvijek bila najveća podrška i u najtežim i u najljepšim trenucima. Hvala joj za sva ona ispitivanja i ponavljanja do jutarnjih sati. Hvala joj što sluša moje „propovjedi“ iz Braunwalda usprkos tome što joj se već mrači od dosade. Draga moja Doris, bilo je puno žrtvovanja kroz naših uskoro pet zajedničkih godina, no sad ćemo uživati u plodovima našeg napornog rada. Moji voljeni ljubimci, voljena obitelji i voljena Doris, još jedna stepenica je iza nas, pola diplome pripada vama. Uspjeli smo!

9. LITERATURA

1. Skorić B, Čikeš M, Ljubas Maček J, Baričević Ž, Škorak I, Gašparović H i sur. Cardiac allograft vasculopathy: diagnosis, therapy, and prognosis. *Croat Med J.* 2014;55(6):562-576. doi:10.3325/cmj.2014.55.562
2. Tanaka H, Swanson SJ, Sukhova G, Schoen FJ, Libby P. Early proliferation of medial smooth muscle cells in coronary arteries of rabbit cardiac allografts during immunosuppression with cyclosporine A. *Transplant Proc.* 1995;27(3):2062-2065.
3. Jansen MA, Otten HG, de Weger RA, Huibers MM. Immunological and Fibrotic Mechanisms in Cardiac Allograft Vasculopathy. *Transplantation.* 2015;99(12):2467-2475. doi: 10.1097/tp.0000000000000848
4. Hognestad A, Endresen K, Wergeland R, Stokke O, Geiran O, Holm T i sur. Plasma C-reactive protein as a marker of cardiac allograft vasculopathy in heart transplant recipients. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:477–82. doi:10.1016/s0735-1097(03)00645-4
5. Aziz T, Hasleton P, Hann AW, Yonan N, Deiraniya A, Hutchinson IV i sur. Transforming growth factor β in relation to cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2000;119 (4): 700-708. doi:10.1016/s0022-5223(00)70004-3
6. Pilmore HL, Painter DM, Bishop GA, McCaughan GW, Eris JM. Early up-regulation of macrophages and myofibroblasts: a new marker for development of chronic renal allograft rejection. *Transplantation.* 2000;69(12):2658-2662.
7. Kitchens WH, Chase CM, Uehara S, Cornell LD, Colvin RB, Russell PS, i sur. Macrophage depletion suppresses cardiac allograft vasculopathy in mice. *Am J Transplant.* 2007;7(12):2675-2682. doi:10.1111/j.1600-6143.2007.01997.x
8. Cocanougher B, Ballantyne CM, Pollack MS, Patton-Ross C, Lowry R, Kleiman NS i sur. Degree of HLA mismatch as a predictor of death from allograft arteriopathy after heart transplant. *Transplant Proc.* 1993;25:233–6.
9. Merola J, Jane-Wit DD, Pober JS. Recent advances in allograft vasculopathy. *Curr Opin Organ Transplant.* 2017;22(1):1-7.

10. Frank R, Molina MR, Goldberg LR, Wald JW, Kamoun M, Lal P. Circulating donor-specific anti-human leukocyte antigen antibodies and complement C4d deposition are associated with the development of cardiac allograft vasculopathy. *Am J Clin Pathol*. 2014;142(6):809-815. doi:10.1309/AJCPTLBEU5BQ8SHN
11. Zorn E. Effector B cells in cardiac allograft vasculopathy. *Curr Opin Organ Transplant*. 2019;24(1):31-36.
12. Chatterjee D, Moore C, Gao B, Clerkin KJ, See SB, Shaked D i sur. Prevalence of polyreactive innate clones among graft--infiltrating B cells in human cardiac allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant*. 2018;37(3):385-393. doi:10.1016/j.healun.2017.09.011
13. Lindelöw B, Bergh C, Lamm C, Andersson B, Waagstein F. Graft coronary artery disease is strongly related to the aetiology of heart failure and cellular rejections. *Eur Heart J*. 1999;20:1326–34.
14. Dunn MJ, Crisp SJ, Rose ML, Taylor PM, Yacoub MH. Anti-endothelial antibodies and coronary artery disease after cardiac transplantation. *Lancet*. 1992;339:1566–70.
15. Kimura N, Itoh S, Nakae S, Nakae S, Axtell RC, Velotta JB, Bos EJ i sur. Interleukin-16 deficiency suppresses the development of chronic rejection in murine cardiac transplantation model. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30(12):1409-1417. doi:10.1016/j.healun.2011.08.017
16. Miller GG, Davis SF, Atkinson JB, Chomsky DB, Pedrosa P, Reddy VS i sur. Longitudinal analysis of fibroblast growth factor expression after transplantation and association with severity of cardiac allograft vasculopathy. *Circulation*. 1999;100:2396–9.
17. Gullestad L, Simonsen S, Ueland T, Holm T, Aass H, Andreassen AK i sur. Possible role of proinflammatory cytokines in heart allograft coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1999;84:999–1003.
18. Wang Y, Bai Y, Qin L, Zhang P, Yi T, Teesdale SA i sur. Interferon-gamma induces human vascular smooth muscle cell proliferation and intimal expansion by phosphatidylinositol 3-kinase dependent mammalian target of rapamycin raptor complex 1 activation. *Circ Res*. 2007;101(6):560–9.

19. Yu L, Qin L, Zhang H, He Y, Chen H, Pober JS i sur. AIP1 prevents graft arteriosclerosis by inhibiting interferon-gamma-dependent smooth muscle cell proliferation and intimal expansion. *Circ Res.* 2011;109(4):418–27.
20. Nagano H, Mitchell RN, Taylor MK, Hasegawa S, Tilney NL, Libby P. Interferon-gamma deficiency prevents coronary arteriosclerosis but not myocardial rejection in transplanted mouse hearts. *J Clin Invest.* 1997;100:550–7.
21. Delgado JF, Reyne AG, de Dios S, López-Medrano F, Jurado A, Juan RS i sur. Influence of cytomegalovirus infection in the development of cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34(8):1112-1119.
doi:10.1016/j.healun.2015.03.015
22. Fateh-Moghadam S, Bocksch W, Wessely R, Jäger G, Hetzer R, Gawaz M. Cytomegalovirus infection status predicts progression of heart-transplant vasculopathy. *Transplantation.* 2003;76(10):1470-1474.
23. Potena L, Grigioni F, Ortolani P, Magnani G, Marrozzini C, Falchetti E i sur. Relevance of cytomegalovirus infection 44 and coronary-artery remodeling in the first year after heart transplantation: a prospective three-dimensional intravascular ultrasound study. *Transplantation.* 2003;75(6):839.
24. Johnson MR. Transplant coronary disease: nonimmunologic risk factors. *J Heart Lung Transplant.* 1992;11:S124–32.
25. Biadi O, Potena L, Fearon WF, Luikart HI, Yeung A, Ferrara R i sur. Interplay between systemic inflammation and 42 markers of insulin resistance in cardiovascular prognosis after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2007;26(4):324.
26. Kapadia SR, Nissen SE, Ziada KM, Rincon G, Crowe TD, Boparai N i sur. Impact of lipid abnormalities in 39 development and progression of transplant coronary disease: a serial intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(1):206.
27. Ambrosi P, Garçon D, Riberi A, Habib G, Barlatier A, Kreitmann B i sur. Association of mild hyperhomocysteinemia with cardiac graft vascular disease. *Atherosclerosis.* 1998;138(2):347-350.

28. Ramzy D, Rao V, Brahm J, Miriuka S, Delgado D, Ross HJ. Cardiac allograft vasculopathy: a review. *Can J Surg*. 2005;48(4):319-327.
29. Bilchick KC, Henrikson CA, Skojec D, Kasper EK, Blumenthal RS. Treatment of hyperlipidemia in cardiac transplant recipients. *Am Heart J*. 2004;148:200–10.
30. Fantus D, Thomson AW. Evolving perspectives of mTOR complexes in immunity and transplantation. *Am J Transplant*. 2015;15(4):891–902.
31. Arora S, Andreassen AK, Andersson B, Gustafsson F, Eiskjaer H, Botker HE i sur. The Effect of Everolimus Initiation and Calcineurin Inhibitor Elimination on Cardiac Allograft Vasculopathy in De Novo Recipients: One-Year Results of a Scandinavian Randomized Trial. *Am J Transplant*. 2015;15(7):1967–75.
32. Eisen HJ, Kobashigawa J, Keogh A, Bourge R, Renlund D, Mentzer R i sur. Three-year results of a randomized, double-blind, controlled trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24:517–25.
33. Lundgren J, Rådegran G. Hemodynamic Characteristics Including Pulmonary Hypertension at Rest and During Exercise Before and After Heart Transplantation. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(7):e001787. Published 2015 Jul 21. doi: 10.1161/JAHA.115.001787
34. Pope SE, Stinson EB, Daughters GT, Schroeder JS, Ingels NB Jr, Alderman EL. Exercise response of the denervated heart in long-term cardiac transplant recipients. *Am J Cardiol*. 1980;46:213–218.
35. Kao AC, Van TP III, Shaeffer-McCall GS, Shaw JP, Kuzil BB, Page RD i sur. Central and peripheral limitations to upright exercise in untrained cardiac transplant recipients. *Circulation*. 1994;89:2605–2615.
36. Lindelöw B, Andersson B, Waagstein F, Bergh CH. High and low pulmonary vascular resistance in heart transplant candidates. A 5-year follow-up after heart transplantation shows continuous reduction in resistance and no difference in complication rate. *Eur Heart J*. 1999;20(2):148-156.

37. Tenderich G, Koerner MM, Stuetgen B, Mirow N, Arusoglu L, Morshuis M i sur. Pre-existing elevated pulmonary vascular resistance: long-term hemodynamic follow-up and outcome of recipients after orthotopic heart transplantation. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2000;41(2):215-219.
38. Chau EM, Bailey KR, Mahoney DW, Frantz RP, McGregor CG, Daly RC i sur. Predictors of reversibility of pulmonary hypertension in cardiac transplant recipients in the first postoperative year. *Circulation*. 1996;94(9):II267-II272.
39. Bourge RC, Kirklin JK, Naftel DC, White C, Mason DA, Epstein AE. Analysis and predictors of pulmonary vascular resistance after cardiac transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1991;101(3):432-445.
40. Skowronski EW, Epstein M, Ota D, Hoagland PM, Gordon JB, Adamson RM i sur. Right and left ventricular function after cardiac transplantation. Changes during and after rejection. *Circulation*. 1991;84(6):2409-2417. doi:10.1161/01.cir.84.6.2409
41. Amende I, Simon R, Seegers A, Daniel W, Heublein B, Hetzer R i sur. Diastolic dysfunction during acute cardiac allograft rejection. *Circulation*. 1990;81(2 Suppl):III66-III70.
42. Yun KL, Niczyporuk MA, Daughters GT 2nd, Ingels NB Jr, Stinson EB, Alderman EL i sur. Alterations in left ventricular diastolic twist mechanics during acute human cardiac allograft rejection. *Circulation*. 1991;83(3):962-973. doi:10.1161/01.cir.83.3.962
43. Chamberlain R, Scalia GM, Shiino K, Platts DG, Sabapathy S, Chan J. Diastolic strain imaging: a new non-invasive tool to detect subclinical myocardial dysfunction in early cardiac allograft rejection. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2020;36(2):317-323.
44. Machida H, Nunoda S, Okajima K, Shitakura K, Sekikawa A, Yutaka Kubo Y i sur. Relationship between cardiac allograft vasculopathy and left ventricular diastolic dysfunction assessed by cardiac magnetic resonance imaging in heart transplant recipients. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2009;11:P131.
45. Clemmensen TS, Løgstrup BB, Eiskjær H, Poulsen SH. Changes in longitudinal myocardial deformation during acute cardiac rejection: the clinical role of two-dimensional speckle-tracking echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(3):330-339.

46. Clemmensen TS, Løgstrup BB, Eiskjaer H, Høyer S, Poulsen SH. The long-term influence of repetitive cellular cardiac rejections on left ventricular longitudinal myocardial deformation in heart transplant recipients. *Transpl Int.* 2015;28(4):475-484.
47. Kobayashi Y, Sudini NL, Rhee JW, Aymami M, Moneghetti KJ, Bouajila S i sur. Incremental Value of Deformation Imaging and Hemodynamics Following Heart Transplantation: Insights From Graft Function Profiling. *JACC: Heart Failure.* 2017;5(12):930-939. doi:10.1016/j.jchf.2017.10.011
48. Peled Y, Lavee J, Ram E, Kassif Y, Peled A, Freimark D i sur. Recurrent acute cellular rejection graded ISHLT 1R early after heart transplantation negatively affects long-term outcomes: The prognostic significance of 1990 ISHLT grades 1B and 2. *Transpl Immunol.* 2019;55:101204. doi:10.1016/j.trim.2019.03.003.
49. Kato TS, Yanase M, Oda N, Mano A, Hashimura K, Funatsu T i sur. Elevated Right Atrial Pressure in Heart Transplant Recipients within the First Year after Transplant Would Be a Predictor of Preceding Renal Insufficiency. *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* 2008;27(2):S151.
50. B.K. Itagaki. Widespread fibrosis of myocardial and adjacent tissues causing restrictive cardiac physiology in patients needing re-do heart transplant. *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* 2007;26(2):S138.
51. Mehra MR, Crespo-Leiro MG, Dipchand A, Ensminger SM, Hiemann NE, Kobashigawa JA i sur. International 4 Society for Heart and Lung Transplantation Working Formulation of a Standardized Nomenclature for Cardiac Allograft Vasculopathy—2010. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29(7):717-27.
52. Kovács A, Apor A, Nagy A, Vágó H, Tóth A, Nagy AI i sur. Left ventricular untwisting in athlete's heart: key role in early diastolic filling?. *Int J Sports Med.* 2014;35(3):259-264. doi: 10.1055/s-0033-1349076
53. Currie KD, Coates AM, Slysz JT, Aubry RL, Whinton AK, Mountjoy ML i sur. Left ventricular structure and function in elite swimmers and runners. *Front Physiol.* 2018;9:13-18. doi: 10.3389/fphys.2018.01700

10. ŽIVOTOPIS

Antonio Agić, student 6. godine

Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

Integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine

Osobni podatci:

- Datum i mjesto rođenja: 16. svibnja 1995., Varaždin

- Adresa stanovanja: Svetice 24, Zagreb, Hrvatska

- e-mail: antonioagic9@gmail.com

Školovanje:

- Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu (2014. – 2020.)

- Srednja škola Čakovec (opća gimnazija) (2010. – 2014.)

- Prva osnovna škola Čakovec (2002. – 2010.)

Izvanastavne medicinske aktivnosti:

- 2020. Završen tečaj “Speckle Tracking MasterClass Advanced” (123sonography, Medical University of Vienna)

- 2020. Objavljen znanstveni članak (Skoric B, Agic A, Pasalic M, Samardzic J, Milicic D. Severe bleeding caused by piperacillin/tazobactam-induced platelet dysfunction. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2020 Apr 23. doi:10.5414/CP203721)

- 2020. Završen tečaj “Echo MasterClass Echocardiography Course” (123sonography, Medical University of Vienna, Austrian Society of Cardiology)

- od 2019. Volontiranje na Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Zagreb

- 2019. Sudjelovanje na radionici “CERTAIN” u Zagrebu (Mayo Clinic)

- 2018. /2019. Demonstrator iz kliničke propedeutike

Vještine:

- Poznavanje stranih jezika (engleski).