

# Vrijednost bodovnog sustava u predskazivanju recidiva atrijske fibrilacije nakon krioizolacije plućnih vena

---

Rubinić, Barbara

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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:105:667432>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-26**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

Barbara Rubinić

**VRIJEDNOST BODOVNOG SUSTAVA U  
PREDSKAZIVANJU RECIDIVA ATRIJSKE  
FIBRILACIJE NAKON KRIOIZOLACIJE  
PLUĆNIH VENA**



Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za bolesti srca i krvnih žila, Klinički bolnički centar Zagreb pod mentorstvom prof. dr. sc. Davora Puljevića, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

## POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA

ALFA	studija <i>Etude en Activité Libérale de la Fibrillation Auriculaire</i>
ATRIUM	studija <i>OutpAtienT RegIstry Upon Morbidity of atrial fibrillation</i>
AV čvor	atrioventrikularni čvor
BB	$\beta$ -blokator
BIS	bolnički informacijski sustav
BMI	indeks tjelesne mase, <i>body mass index</i>
CAD	koronarna arterijska bolest
CC	koeficijent korelacije
CHF	kongestivno srčano zatajivanje
c/p	frekvencija srca
CRP	C reaktivni protein
CRT-D	biventrikulski kardioverter defibrilator
CRT-P	biventrikulski elektrostimulatori srca
DALY	godine izgubljene zbog prerane smrti i bolesti, <i>disability-adjusted life year</i>
DOAC	direktni oralni antikoagulacijski lijekovi
eGFR	procijenjena glomerularna filtracija
EKG	elektrokardiogram
ERAF	rani recidiv fibrilacije atrijske, <i>early recurrence atrial fibrillation</i>
FA	fibrilacija atrijske
HA	arterijska hipertenzija
HFpEF	srčano zatajivanje s očuvanom ejekcijskom frakcijom

HFrEF	srčano zatajivanje s reduciranom e젝cijskom frakcijom
ICD	implantabilni kardioverter defibrilator
KOPB	kronična opstruktivna bolest pluća
LA	lijevi atrij
LBBB	blok lijeve grane
LIPV	lijeva donja plućna vena
LRAF	kasni recidiv fibrilacije atrija, <i>late recurrence atrial fibrillation</i>
LVEF	e젝cijska frakcija lijevog ventrikula
NDCC	ne-dihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala
NT-proBNP	N-terminalni moždani natriuretski propeptid
OSA	opstruktivna apneja u spavanju
PV	plućne vene
RBBB	blok desne grane
RR	relativni rizik
RSPV	desna gornja plućna vena
VLRAF	jako kasni recidiv fibrilacije atrija, <i>very late recurrence atrial fibrillation</i>
TIA	tranzitorna ishemijska ataka
QoL	kvaliteta života, <i>quality of life</i>

# SADRŽAJ

SAŽETAK .....	1
SUMMARY .....	2
1. UVOD .....	3
1.1. Fibrilacija atriya .....	3
1.1.1. Definicija.....	3
1.1.2. Epidemiologija .....	4
1.1.3. Etiologija i rizični čimbenici.....	4
1.1.4. Klinička slika .....	5
1.1.5. Dijagnostika i probir .....	7
1.1.6. Liječenje.....	7
1.2. Izolacija plućnih vena krioablacijom .....	12
1.2.1. Etiologija.....	12
1.2.2. Opis tehnike ablacije.....	12
1.2.3. Komplikacije zahvata.....	12
1.2.4. Recidiv fibrilacije atriya i bodovni sustavi u predskazivanju recidiva .....	13
2. HIPOTEZA .....	17
3. CILJEVI RADA.....	18
4. ISPITANICI I METODE .....	19
4.1 Ispitanici.....	19
4.2. Definicije parametara istraživanja .....	19
4.3. Statistička obrada podataka.....	20
5. REZULTATI I RASPRAVA .....	21
6. ZAKLJUČCI.....	44
8. ZAHVALE.....	45
9. LITERATURA .....	46
10. DODATAK.....	52
11. ŽIVOTOPIS .....	57

## SAŽETAK

### **Vrijednost bodovnog sustava u predskazivanju recidiva atrijske fibrilacije nakon krioizolacije plućnih vena**

Fibrilacija atrijska najčešća je aritmija. Liječenje fibrilacije atrijske prema smjernicama Europskog kardiološkog društva sastoji se od antikoagulacije, bolje kontrole simptoma u vidu kontrole frekvencije i ritma te liječenja komorbiditeta. Osim medikamentne kontrole ritma, može se napraviti izolacija plućnih vena krioablacijom. Invazivni postupak nosi komplikacije poput paralize *nervusa phrenicus* do srčane tamponade te je potrebno pacijente pravilno selektirati. U svrhu selekcije pacijenata u literaturi se navode mnogi bodovni sustavi koji predviđaju recidiv fibrilacije atrijske nakon ablacije. Ciljevi ovog rada su ispitati kako recidiv fibrilacije atrijske ovisi o bodovnim sustavima. Postavili smo hipotezu da modificirani CAAP-AF bodovni sustav najbolje previđa recidiv. U istraživanje je uključeno ukupno 350 pacijenata, od kojih je 75% muškaraca, a prosječna dob iznosi 58 godina. Statističkom analizom pokazano je da ukupni recidiv značajno ovisi o vrijednostima BASE-AF2, MB-LATER i modificiranom CAAP-AF bodovnom sustavu. BASE-AF2 i MB-LATER u svojim bodovnim sustavima sadrže varijablu ranog recidiva FA. Rezultati su u skladu s literaturom, a limitacije istraživanja su mali broj ispitanika te prethodna selekcija pacijenata za krioablaciju budući da se radi o retrospektivnom istraživanju. Zaključujemo kako je modificirani CAAP-AF bodovni sustav najprikladniji za selekciju pacijenata pogodnih za krioablaciju.

Ključne riječi: izolacija plućnih vena, krioablacija, fibrilacija atrijska, recidiv fibrilacije atrijske

## SUMMARY

### **Validation of scoring systems in prognosis of atrial fibrillation recurrence post pulmonary vein isolation by cryoablation**

Atrial fibrillation is the most common arrhythmia. According to the European society of cardiology, treatment of atrial fibrillation consists of anticoagulation, better symptom control regarding control of the rhythm and heart rate and treatment of comorbidities. Apart from controlling the rhythm with drugs, it can also be controlled by pulmonary vein isolation by cryoablation. This invasive procedure has complications ranging from paralysis of *nervus phrenicus* to cardiac tamponade. Therefore, it is important to carefully select the patient for the procedure. Various scoring systems created to predict the atrial fibrillation recurrence are found in literature. The aim of this research is to examine how does atrial fibrillation recurrence depend on scoring systems. We hypothesized that modified CAAP-AF scoring system is the best in predicting the recurrence. 350 patients were included in the research with average age of 58 and 75% are male. Conducting the statistical analysis, we found that the total recurrence significantly depends on BASE-FA2, MB-LATER and modified CAAP-AF scoring systems. BASE-AF2 and MB-LATER account for the early atrial fibrillation recurrence. Results are in accordance with the literature. The limitations of our research lie in the small number of patients and the fact that patients were preselected because this is a retrospective research. In conclusion, modified CAAP-AF scoring system is the best for patient selection for cryoablation.

Key words: atrial fibrillation, atrial fibrillation recurrence, cryoablation, pulmonary vein isolation

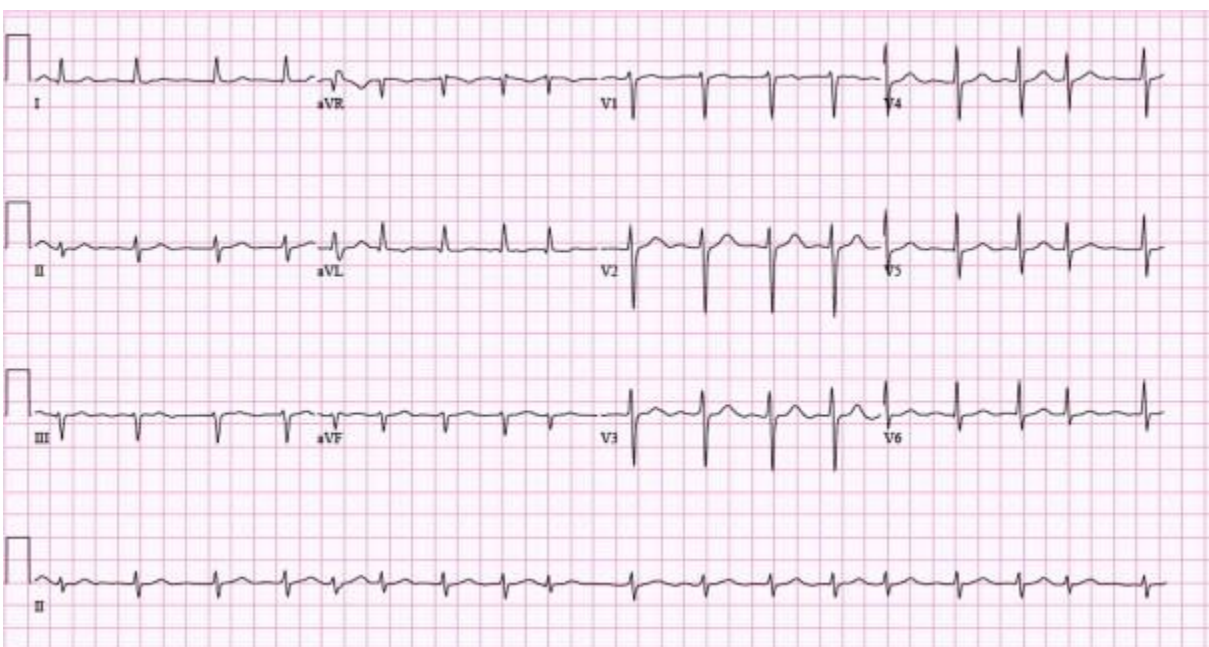


# 1. UVOD

## 1.1. Fibrilacija atriya

### 1.1.1. Definicija

Fibrilacija atriya (FA) supraventrikulska je tahiaritmija pri kojoj dolazi do nekoordinirane električne aktivacije atriya što onemogućuje njihovu uspješnu kontrakciju. To je jedna od najčešćih aritmija koja se pojavljuje u populaciji.(1,2) Na elektrokardiogramu (EKG-u) vide se tri karakteristična obrasca: nepravilno-nepravilni ritam, nedostatak P valova te nepravilna aktivacija atriya.(2) Navedene karakteristike mogu se vidjeti na Slici 1.



Slika 1. Elektrokardiogram pacijenta s fibrilacijom atriya. Preuzeto iz izvora (3)

### 1.1.2. Epidemiologija

Atrijska fibrilacija najčešća je aritmija. U presječnom istraživanju u Sjedinjenim Američkim Državama u razdoblju od 1. srpnja 1996. godine do 31. prosinca 1997. prevalencija fibrilacije atrijske kod starijih od 20. godina iznosila je 0,95%. Pokazano je kako se starenjem povećava incidencija.(4) Epidemiološka istraživanja iz 2010. godine pretpostavlja da je dobno-prilagođena prevalencija fibrilacije atrijske u svijetu 596 na 100 000 muškaraca i 373 na 100 000 žena u svijetu. Procjenjuje se kako je u svijetu tom bolešću pogođeno 33 milijuna ljudi. DALY (*disability-adjusted life year*), definiran kao godine života koje su izgubljene zbog prijevremene smrti i godine života kada je osoba živjela s bolesti, iznosi 35 do 50 na 100 000 stanovnika u Rusiji, Kini, subsaharskoj Africi i južnoj, jugoistočnoj i centralnoj Aziji. U Zapadnoj Europi, Sjedinjenim Američkim Državama, Kanadi i Australiji DALY za fibrilaciju atrijske iznosi >60 na 100 000 stanovnika. Usporedbom s istraživanjima iz 1990. godine, vidi se porast u DALYju.(5)

Prevalencija fibrilacije atrijske u Europi procijenjena je na oko 2%, dok je incidencija između 0,23 i 0,41 na 1000 osoba godina. Godišnji porast prevalencije procijenjen je na 0,2 do 0,3% što bi značilo da će 2030. godine u Europi između 14 i 17 milijuna ljudi imati FA. Prevalencija ovisi o spolu i dobi. Češće oboljevaju muškarci u omjeru 1,2:1. Prevalencija FA u osoba mlađih od 49 godina iznosi između 0,12 i 0,16%, dok je prevalencija u osoba od 80 ili više godina između 10 i 17%. (6) Studijom ALFA (*Etude en Activité Libérale de la Fibrillation Auriculaire*) u Francuskoj pokazano je kako je prosječno vrijeme od prve epizode fibrilacije atrijske do dijagnoze  $47 \pm 63$  mjeseci,(7) dok je u studiji ATRIUM (*Outpatient Registry Upon Morbidity of atrial fibrillation*) u Njemačkoj iznosi  $61 \pm 66$  mjeseci.(8)

### 1.1.3. Etiologija i rizični čimbenici

Točna etiologija fibrilacije atrijske do danas ostaje nepoznata. Smatra se da postoji takozvana hijerarhijska i anarhijska organizacija FA. Hijerarhijska označava da aritmija nastaje zbog jednog fokusa koji brzo izbija i u tom je slučaju moguće izliječiti FA ablacijom fokusa. Kod anarhijske organizacije, FA nastaje kao posljedica aktivacije multiplih nelokaliziranih fokusa. Na staničnoj razini proaritmogenost se može objasniti dvjema mehanizmima: automatizmom i potaknutom

aktivnosti (*triggered activity*). Pojačani automatizam javlja se u stanicama koje posjeduju *pacemakersku* mogućnost i ona je ubrzana, dok je abnormalni automatizam onaj u kojem se te stanice depolariziraju pri čemu depolarizacija ne ovisi o vrsti depolarizirajuće struje. *Triggered activity* ovisi o oscilacijama membrane – ukoliko oscilacija membranskog potencijala prijeđe prag, moguće je potaknuti nastanak novih akcijskih potencijala. Postoji nekoliko teorije o mehanizmu kruženja (*reentry*) potencijala u fibrilaciji atrijske. FA može biti progresivna aritmija, iz paroksizmalne može prijeći u perzistentu, a pokazano je da dolazi do remodelacije ionskih kanala i skraćivanja refraktornog vremena. Povećani atrijski tlak i opterećenje volumenom te atrijska fibroza značajno pridonose nastanku FA.(9)

Fibrilacija atrijske aritmije je bez jedinstvene etiologije i njenom nastanku doprinosi mnogo čimbenika. Rizikni čimbenici su dob, muški spol s relativnim rizikom (RR) 1,5, arterijski tlak iznad 140/90 mmHg (RR=1,2-1,5), valvularna bolest srca (RR=1,8-3,4), pretilost (RR=1,39-2,35) te konzumacija alkohola (RR=1,34-1,46). S najvećim relativnim rizikom nastanku FA doprinosi sistolička disfunkcija lijevog ventrikula (RR=4,5-5,9). (10) Drugi čimbenici rizika za incidentnu FA su koronarna bolest srca, akutna bolest i operacija, fizička aktivnost, dislipidemija, pušenje, opstruktivna apneja u spavanju (OSA), kronična opstruktivna bolest pluća (KOPB), inflamatorne bolesti, kronična bolest bubrega i *diabetes mellitus*.(2)

#### 1.1.4. Klinička slika

Pacijenti s fibrilacijom atrijske mogu biti asimptomatski ili simptomatski. Simptomi su vrlo raznoliki i nespecifični. Često se susreću simptomi poput palpitacija, dispneje i umora, dok se rjeđe mogu javiti pritisak i bol u prsima, vrtoglavica, sinkopa, poremećaji spavanja, lošija tolerancija napora. Pacijent može biti hemodinamski stabilan ili hemodinamski nestabilan što karakteriziraju simptomi poput sinkope, simptomatske hipotenzije, akutnog srčanog zatajivanja i plućnog edema, kardiogeni šok i ishemija miokarda.(2,11) S fibrilacijom atrijske povezani su inzult (20-30% ishemijskih moždanih udara), srčano zatajivanje, vaskularna demencija i pad kognitivnih funkcija, depresija, smanjena kvaliteta života, češće hospitalizacije i 1,5-3,5 puta veći rizik od smrti u odnosu na opću populaciju.(2)

Klinički se fibrilacija atriya može podijeliti u tri kategorije: paroksizmalna, perzistentna i permanentna fibrilacija atriya. Paroksizmalna fibrilacija atriya definirana je kao FA koja završi spontano ili uz liječenje u vremenskom razdoblju do najviše 7 dana. Perzistentna je ona koja traje dulje od 7 dana te uključuje i one epidoze FA koje su terminirane lijekovima ili elektrokardioverzijom nakon 7 dana. Jedna od podvrsta perzistentne FA je dugotrajna perzistentna fibrilacija atriya koja traje dulje od 12 mjeseci. Permanentna fibrilacija atriya pojam je koji se koristi kao stav liječnika i pacijenta da se više neće pokušati prevesti fibrilaciju atriya u sinus ritam. Jedan od pojmova koji je naveden u smjernicama Europskog kardiološkog društva je novodijagnosticirana FA kada se prvi puta otkrije i ne postoji ranija dokumentacija.(2)

Jednostavan opis težine simptoma i ograničenja u kvaliteti života dana je EHRA klasifikacijom prikazanoj u Tablici 1.(12) Orginalna EHRA klasifikacija validirana je i modificirana tako da II stupanj ima dva podstupnja a i b što doprinosi kliničkom prosuđivanju kod odluke o mogućnostima liječenja kateterskom ablacijom.(13)

Tablica 1. EHRA klasifikacija simptomatske fibrilacije atriya(12,13)

EHRA stupanj		Simptomi	Objašnjenje
I		Bez simptoma	
II	a	<i>Mild</i>	Normalna svakodnevna aktivnost nije promijenjena, pacijent se ne žali na simptome
	b	<i>Moderate</i>	Normalna svakodnevna aktivnost nije promijenjena, pacijent se žali na simptome
III		Teška	Normalna svakodnevna aktivnost promijenjena
IV		Ograničavajuća ( <i>disabling</i> )	Normalna svakodnevna aktivnost ograničena i prekinuta

#### 1.1.5. Dijagnostika i probir

Probir odnosno *screening* fibrilacije atriya može se provoditi na nekoliko načina upotrebom moderne tehnologije. Klinički probir provodi se upitnicima, palpacijom pulsa te mjerenjem tlaka s tlakomjerom koji može bilježiti promjene ritma. EKG probir može se provoditi mjerenjem s jednim odvodom u što pripada i mjerenje modernim ručnim satovima te mjerenje električne aktivnosti srca u više odvoda čemu pripada klasičan elektrokardiogram i nova tehnologija na pametnim telefonima. Treća metoda je praćenje implantabilnim uređajima poput *pacemakera*, ICD-a ili *implantable loop recorder*.(14)

Prema Smjernicama Europskog kardiološkog društva dijagnostički kriterij za kliničku fibrilaciju atriya s razinom dokaza IB je standardni elektrokardiogram s 12 odvoda ili s jednom odvodom u trajanju od minimuma 30 sekundi koji pokazuje ritam srca u kojem se ne prepoznaju P valovi i RR intervali su nepravilni u slučaju kada ne postoje smetnje u atrioventrikularnom provodu.(2,15)

#### 1.1.6. Liječenje

Liječenje fibrilacije atriya provodi se prema ABC načelu – antikoagulacija, bolja kontrola simptoma (*better symptom control*) i liječenje komorbiditeta.(2)

Antikoagulacija je važna kao dio liječenja za prevenciju moždanog udara. Odluka o antikoagulacijskoj terapiji donosi se na osnovu CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc bodovnog sustava koji je prikazan u Tablici 2. Kod muškaraca s 0 i žena s 1 bodom na CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc bodovnom sustavu nije potrebno uvesti antikoagulacijsku terapiju. Istražuju se i drugi bodovni sustavi na temelju drugih kliničkih čimbenika, laboratorijskih i slikovnih parametara. (2)

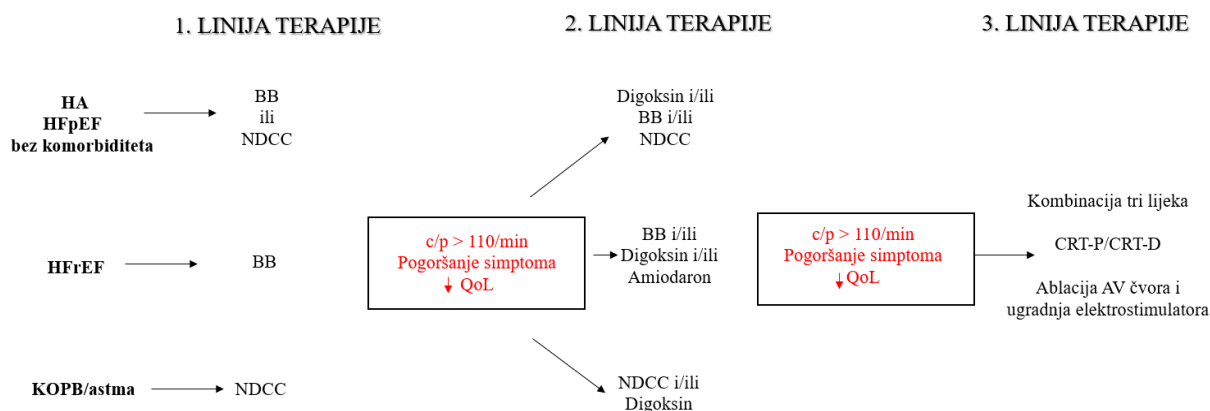
Tablica 2. Prikaz CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc bodovnog sustava(2)

Kriterij	Bodovi
Kongestivno srčano zatajivanje (CHF)	1
Arterijska hipertenzija	1
Dob iznad 75 godina	2
<i>Diabetes mellitus</i>	1
Moždani udar (MU) ili tranzitorna ishemijska ataka (TIA)	2
Vaskularna bolest	1
Dob između 65 i 74 godine	1
Ženski spol	1

Procjena mogućeg krvarenja na antikoagulacijskoj terapiji može se načiniti s HAS-BLED bodovnim sustavom (nekontrolirana arterijska hipertenzija, abnormalne vrijednosti jetrenih i bubrežnih laboratorijskih proba, anamneza hemoragijskog ili ishemijskog moždanog udara, sklonost krvarenju, nekontrolirani INR kod liječenja kumarinima, stariji od 65 godina, uživanje droga ili prekomjerna konzumacija alkohola). Naime, čak i kod većeg rizika za krvarenje, nije uputno ukinuti antikoagulacijsku terapiju, već pokušaj liječenja i modifikacije nekih od promjenjivih čimbenika koji pogoduju krvarenju. Skupine lijekova koje se koriste su antagonisti vitamina K i direktni oralni antikoagulacijski lijekovi (DOAC) koji imaju bolja farmakokinetička svojstva i pokazuju prednost nad antagonistima vitamina K. Monoterapija antitrombocitnim lijekovima ocijenjena je kao neefikasna u sprečavanju nastanka moždanog udara i svojim nuspojavama može imati nepovoljne učinke. Okluzija aurikule lijevog atrija još je predmet istraživanja budući da ne postoji randomizirana klinička studija, a dobiveni su rezultati pojedinih istraživanja dvoznačni.(2)

Kontrola frekvencije važan je dio liječenja fibrilacije atrija u kontroli simptoma. Preporuka je da ciljna frekvencija bude manja od 110 / min, no ukoliko perzistiraju simptomi, kontrola frekvencije trebala bi biti stroža s ciljnom frekvencijom manjom od 80 / min. Skupine lijekova kojima se provodi kontrola frekvencije su  $\beta$ -blokatori (BB), ne-dihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala (NDCC) i amiodaron. Algoritam liječenja prikazan je na Slici 2. Ovisno o komorbiditetima, osobe

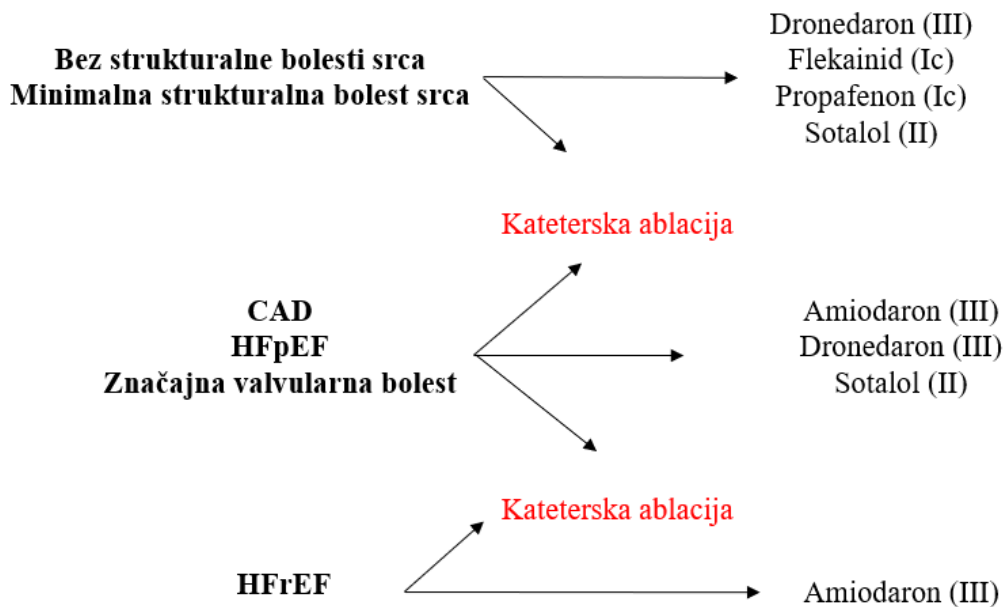
bez komorbiditeta ili koje imaju arterijsku hipertenziju (HA) ili srčano zatajivanje s očuvanom ejijskom frakcijom (HFpEF) kao prvu liniju terapije uzimaju BB ili NDCC. Osobe koje boluju od srčanog zatajivanja sa smanjenom ejijskom frakcijom (HFrEF) kao prvu liniju terapije dobivaju BB, dok osobe s kroničnom opstruktivnom bolesti pluća (KOPB) ili astmom dobivaju NDCC. Ukoliko nije postignuta zadovoljavajuća kontrola frekvencije što je definirano frekvencijom (c/p) iznad 110 / min, pogoršanjem simptoma ili smanjenjem kvalitete života (QoL) daje se druga linija terapije u koju pripadaju digoksin i amiodaron prema Slici 2. Treća linija terapije nudi tri mogućnosti – uzimanje tri lijeka prethodno navedenih skupina, ugradnja biventrikulskog kardioverter defibrilatora (CRT-D) ili biventrikulskog elektrostimulatora srca (CRT-P) te ablacija atrioventrikularnog (AV) čvora i ugranja elektrostimulatora (*pacemakera*). (2)



Slika 2. Algoritam liječenja u kontroli frekvencije napravljen prema Smjernicama Europskog kardiološkog društva.(2)

Kontrola ritma preporučena je terapijska opcija kod velikog opterećenja simptomima i smanjenom kvalitetom života. Kardioverzija iz fibrilacije atriya u sinus ritam može se postići električnom energijom (elektrokardioverzija) ili medikamento (farmakokardioverzija) nakon što je pacijent adekvatno antikoaguliran (minimalno tri tjedna uzimanja antikoagulacijskih lijekova ukoliko simptomi traju duže od 48 sati). Elektrokardioverzija se provodi s bifazičnim defibrilatorom u

sediranih pacijenata. Farmakokardioverzija provodi se flekainidom i propafenonom (antiaritmici koji blokiraju natrijeve kanale, s malim utjecajem na repolarizaciju, Ic skupina), amiodaron i ibutilid (antiaritmici koji blokiraju kalijeve kanale, III skupina) te vernakalant (pripada skupini drugih antiaritmika i dijeli mjesto I i III skupine). Isti lijekovi mogu se koristiti i poslije elektrokardioverzije za održavanje sinusnog ritma, prema indikacijama prikazanim na Slici 3. Pacijenti s minimalnim ili nepostojećim strukturalnim oštećenjem srca pogodni su za liječenje dronedaronom (III skupina antiaritmika), flekainidom, propafenonom (Ic skupina antiaritmika) i sotalol (BB, II skupina antiaritmika). Pacijentima s koronarnom arterijskom bolesti (CAD), HFpEF i značajnom valvularnom bolesti preporučeno je liječenje amiodaronom, dronedaronom (III skupina) ili sotalolom (BB, II skupina). Preporuka za pacijente s HFrEF je liječenje amiodaronom (III skupina). Svi pacijenti shodno izboru i preporuci kardiologa mogu pristupiti izolaciji plućnih vena kateterskom ablacijom. Važno je odrediti ravnotežu između simptoma, kvalitete života, komorbiditeta i mogućih nuspojava antiaritmika. (2)



Slika 3. Algoritam liječenja u kontroli ritma napravljen prema Smjernicama Europskog kardiološkog društva.(2)



Druga terapijska opcija za kontrolu ritma je izolacija plućnih vena ablacijom. Ablacija može biti radiofrekventna ili krioablacija, a indicirana je kod pacijenata s FA i HFrEF s razinom dokaza I prema Smjericama Europskog kardiološkog društva. U idućem poglavlju biti će više riječi o izolaciji plućnih vena krioablacijom. Fibrilacija atrijska može se liječiti i kirurški.(2)

Procjena kardiovaskularnog rizika i komorbiditeta sastoji se od poticanja pacijenata na promjenu životnog stila kao što je smanjenje tjelesne mase, smanjenje konzumacije alkohola i kofeina te bavljenje umjerenom fizičkom aktivnošću. Potrebno je kontrolirati i liječiti komorbiditete poput hipertenzije, srčanog zatajivanja, koronarne bolesti srca, šećerne bolesti i apneje u spavanju.(2)

## 1.2. Izolacija plućnih vena krioablacijom

### 1.2.1. Etiologija

Nije poznat točan mehanizam nastanka fibrilacije atrijske, no pokazano je kako miociti u plućnim venama (PV) sadrže Cajalove stanice, za koje je dokazano da se mogu spontano depolarizirati i time djelovati kao *pacemakeri*(16), i HCN4 kanale koji su također povezani s *pacemakerskom* aktivnosti. (17,18) Elektrofiziologija miocita u plućnim venama nije ista kao u lijevoj aatriji.(19) Prema navedenom postoji nekoliko mogućih mehanizama kojima tkivo u plućnim venama pridonosi nastanku fibrilacije atrijske – ponovni povratak impulsa (*re-entry*), povećana automatizam iz PV i potaknuta aktivnost (*triggered activity*).(19)

### 1.2.2. Opis tehnike ablacije

S desne strane femoralnim pristupom učine se dvije venske punkcije kroz jednu prolazi kateter za transseptalnu punkciju, a kroz drugu multipolarni kateter koji se pozicionira u koronarni sinus. Transseptalnom punkcijom kateterom se dolazi do lijevog atrijske kada se radi selektivna angiografija plućnih vena. Plućne vene se izoliraju na način da se stavi kriobalon dijametara 23 ili 28 mm i primjeni krioenergija u trajanju od 180 s pri temperaturama između -35 i -65°C. Postoji nekoliko različitih metoda za krioizolaciju plućnih vena.(20)

### 1.2.3. Komplikacije zahvata

Najčešća komplikacija ablacije plućnih vena krioizolacijom je paralitička ozljeda *nervusa phrenicusa*. Veća je incidencija kod perzistentne fibrilacije atrijske, većeg ušća desne superiorne pulmonalne vene (RSPV) i dublje pozicije balona, no kontinuiranim monitoriranjem akcijskih potencijala dijafragme može se na vrijeme zaustaviti ablacija dok nije došlo do trajne paralize frenikusa. Paralitička ozljeda frenikusa može biti ireverzibilna.(21)

Stenoza plućnih vena može se javiti kao rijetka komplikacija ablacije. Nakon radiofrekventne ablacije pokazano je da dolazi do progresije stenoze, dok u istraživanju s ablacijom kriobalonima

druge generacije do asimptomatske umjerene stenoze dolazi u 1,4% slučajeva, no nije pokazana progresija.(21)

Hipomotilitet želuca nastaje kao posljedica oštećenja *nervusa vagusa* prilikom ablacije, a u asimptomatskom obliku se javlja između 8,7 i 17,3% pacijenata ovisno o korištenju monitoringa temperature u ezofagusu. Svi pacijenti su se oporavili unutar tri mjeseca.(22) Simptomatski hipomotilitet želuca javlja se u 3% pacijenata sa simptomima povraćanja i osjećaja napuhnutosti. Liječenjem simptomi jenjavaju 11 dana nakon ablacije, no endoskopski se ustanovi da još uvijek postoji asimptomatski oblik.(23) Atrioezofagealna fistula komplikacija je koja se najčešće povezuje s ablacijom lijeve inferiorne plućne vene (LIPV), a procjenjuje se da nastaje u manje od 1 na 10 000 pacijenata.(24)

Srčana tamponada smtonosna je komplikacija koja se je uzrok 25% periproceduranih smrti. No, pokazano je kako je incidencija manja kod krioablacije, nego kod radiofrekventne ablacije.(21) Jedna od komplikacija je i moždani udar te je u jednom istraživanju pokazano kako se “tihi” moždani udar, definiran kao lezija na magnetskoj rezonanciji (MR) bez neuroloških ispada, javlja u 26,5% slučajeva.(25) Pretpostavlja se da je glavni mehanizam nastanka tihog moždanog udara zračna embolija tijekom ablacije.(21)

#### 1.2.4. Recidiv fibrilacije atrijske i bodovni sustavi u predskazivanju recidiva

Nakon liječenja fibrilacije atrijske izolacijom plućnih vena krioablacijom uočen je recidiv atrijskih tahiaritmija između 30 i 50%. Klasifikacija prema vremenu koje je proteklo između ablacije i recidiva razlikuje rani povratak fibrilacije atrijske ako je recidiv unutar tri mjeseca od zahvata (*early recurrence atrial fibrillation* – ERAF), kasni povratak fibrilacije atrijske ako se tahiaritmija dokaže između trećeg i 12. mjeseca od zahvata (*late recurrence atrial fibrillation* – LRAF) te vrlo kasni povratak fibrilacije atrijske ako se aritmija manifestira nakon više od 12 mjeseci od ablacije (*very late recurrence atrial fibrillation* – VLRAF).(26) Načinjeno je nekoliko bodovnih sustava u pokušaju predviđanja recidiva nakon ablacije.

CHADS<sub>2</sub> bodovni sustav boduje kongestivno srčano zatajivanje, hipertenziju, dob iznad 75 godina i *diabetes mellitus* te preboljeni moždani udar ili tranzitornu ishemijsku ataku (TIA), što iznosi ukupno 6 bodova. U istraživanju na 247 pacijenata čija je paroksizmalna fibrilacija atrijske fibrilacije nakon ablacijskog liječenja i dodijeljenih CHADS<sub>2</sub> bodova. Skupina pacijenata s 0 bodova imala je stopu povratka atrijske fibrilacije nakon ablacije od 13%, skupina pacijenata koji imaju 1 i 2 boda imali su stopu povratka atrijske fibrilacije od 27,6%, dok je kod pacijenata s 3 do 6 bodova stopa povratka fibrilacije atrijske fibrilacije nakon ablacije 45,9%.(27) U drugom istraživanju u kojem je praćeno 121 pacijenata s paroksizmalnom FA pokazano je da CHADS<sub>2</sub> služi kao dobar nezavisni prediktor za vrlo kasni povratak fibrilacije atrijske fibrilacije (VLRAF). Pacijenti kojima su dodijeljena više od 3 boda prema CHADS<sub>2</sub> bodovnom sustavu, 63,6% imalo je povratak fibrilacije atrijske fibrilacije unutar dvije godine od ablacije, dok je samo 2,7% pacijenata imalo povratak fibrilacije atrijske fibrilacije u istom vremenskom razdoblju nakon ablacije kojima je dodijeljeno 0 bodova prema CHADS<sub>2</sub> bodovnom sustavu.(28)

CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc bodovni sustav prošireni je CHADS<sub>2</sub> i dodatno vrednuje vaskularnu bolest, ženski spol i starost između 65 i 74 godine s jednim bodom, dok se za dob iznad 75 godina dobiva 2 boda. Studija na 2179 pacijenata pokazala kako je 74,1% pacijenata s više od 5 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc bodova imalo recidiv fibrilacije atrijske fibrilacije u razdoblju od 5 godina nakon ablacije (p<0.0001). CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc bodovni sustav točniji je od CHADS<sub>2</sub> bodovnog sustava kod praćenja recidiva fibrilacije atrijske fibrilacije nakon ablacije. (29)

ALARMEc bodovni sustav u obzir uzima vrstu fibrilacije atrijske fibrilacije (paroksizmalna ili ne-paroksizmalna), veličinu lijevog atrija, bubrežnu funkciju, metabolički sindrom te kardiomiopatiju (dilatacijska ili hipertrofijska). Složeni bodovni sustav načinjen je u studiji u kojoj je 378 pacijenata bilo podvrgnuto krioablaciji. Nakon razdoblja od godine dana, u 17,2% pacijenata s ALARMEc 0 zabilježena je atrijska fibrilacija, atrijska undulacija ili atrijska tahikardija. U 30,1% pacijenata s ALARMEc 1, 40,4% pacijenata s ALARMEc 2, 60% pacijenata s ALARMEc 3 te 71,4% pacijenata s ALARMEc 4 zabilježene su epizode atrijske fibrilacije, atrijske undulacije ili atrijske tahikardije nakon godine dana od ablacije.(30)

BASE-AF bodovni sustav dodjeljuje po jedan bod za indeks tjelesne mase veći od 28 kg/m<sup>2</sup>, dilataciju lijevog atrija, pušenje, rani povratak fibrilacije atrija nakon ablacije, trajanje atrijske fibrilacije duže od 6 godina te ne-paroksizmalni tip fibrilacije atrija, ukupno čineći 6 bodova. U istraživanju koje je uključivalo 236 pacijenata pokazano je kako pacijenti s više od 3 boda na BASE-AF imaju veću incidenciju vrlo kasnog povratka atrijske fibrilacije(31), međutim ovaj bodovni sustav nije nezavisan budući da se boduje rani povratak fibrilacije atrija te nije pogodan za korištenje u selekciji pacijenata pogodnih za ablaciju.(26)

APPLE bodovni sustav dodjeljuje po jedan bod za dob iznad 65 godina, perzistentnu fibrilaciju atrija, smanjenu bubrežnu funkciju, dijametar lijevog atrija veći od 43 mm te ejekcijsku frakciju ispod 50%. U istraživanju koje je uključivalo 1145 pacijenata pokazano je kako 19% pacijenata s 0 bodova u APPLE bodovnom sustavu ima kasni povratak fibrilacije atrija, 28% pacijenata s 1 bodom, 39% pacijenata s 2 boda te 52% pacijenata s više od tri bodova ima kasni povratak fibrilacije atrija nakon ablacije.(32) Također, pokazana je dobra prediktivna vrijednost APPLE bodovnog sustava za povratak fibrilacije atrija kod ponavljanih ablacija.(26)

DR-FLASH bodovni sustav vrednuje diabetes mellitus, zatajenje bubrega, perzistentnu fibrilaciju atrija, povećan promjer lijevog atrija iznad 45 mm, starost iznad 65 godina, ženski spol i hipertenziju s jednim bodom. Navedeni bodovni sustav koristi se kao prediktor za postojanje substrata aritmije u lijevom atriju. Sa svakim dobivenim bodom povećava se vjerojatnost pronalaska substrata u lijevom atriju za faktor 2,2. Također, može se koristiti kod predviđanja povratka fibrilacije atrija nakon ablacijske električne disocijacije plućnih vena, pri čemu se sa svakim dobivenim bodom povećava vjerojatnost povratka aritmije za faktor 1,3. Pokazano je kako pacijenti kojima su dodijeljena više od 3 boda na DR-FLASH bodovnom sustavu, imaju dvostruko češći povratak fibrilacije atrija nakon ablacije.(33)

CAAP-AF bodovni sustav vrednuje koronarnu bolest srca, promjer lijevog atrija, starost iznad 50 godina, perzistentnu i dugotrajnu fibrilaciju atrija, nemogućnost kontrole ritma antiaritmikima te ženski spol. Svaki od navedenih parametara podijeljen je u podkategorije te im se dodjeljuje različit broj bodova. U istraživanju na 973 pacijenata, vrlo kasni povratak fibrilacije atrija (dvije godine nakon ablacije) imalo je 0% pacijenata s 0 CAAP-AF bodova, 4,3% pacijenata s 1 bodom, 3,7% pacijenata s 2 boda, 16,9% pacijenata s 3 boda, 14,5% pacijenata s 4 boda, 23,1% pacijenata

s 5 bodova, 23,9% pacijenata sa 6 bodova, 36,6% pacijenata sa 7 bodova, 48,9% pacijenata s 8 bodova, 46,4% pacijenata s 9 bodova, 70,9% pacijenata s 10 ili više bodova na CAAP-AF bodovnom sustavu.(34)

MB-LATER bodovni sustav boduje s iduće varijable: muški spol, blok grane, povećanje lijevog atrija više od 47 mm, tip fibrilacije atrija te rani povratak fibrilacije atrija nakon ablacije. Koristi se kod predviđanja vrlo kasnog povratka fibrilacije atrija pri čemu je kasni povratak fibrilacije atrija pronađen u 0% pacijenata s 0 bodova, 25% pacijenata s 1 bodom, 35% s 2 boda i 40% pacijenata s više od 3 bodova na MB-LATER bodovnom sustavu.(35) Analizama je pokazano kako MB-LATER najtočnije predviđa vrlo kasni povratak fibrilacije atrija.(26)

ATLAS bodovni sustav boduje dob iznad 60 godina, ne-paroksizmalni tip fibrilacije atrija, indeksirani volumen lijevog atrija za svakih 10 mL/m<sup>2</sup>, ženski spol te pušenje. Pacijenti su podijeljeni u tri skupine: niskorizična koji imaju manje od 6 bodova, srednjerizičnu koji imaju između 6 i 11 bodova te visokorizičnu kojima je dodijeljeno više od 11 bodova. Vrlo kasni povratak fibrilacije atrija nakon ablacije javlja se u 8% niskorizičnih pacijenata, 11% srednjerizičnih pacijenata te 17% visokorizičnih pacijenata bodovanih prema ATLAS bodovnom sustavu.(36)

LAGO bodovni sustav sadrži i boduje s jednim bodom tip fibrilacije atrija, strukturna bolest srca, CHADS-VASc manje od 1 bod, dilatiran lijevi atrij i sferičnost lijevog atrija. U provedenom istraživanju pacijenti s manje od 2 boda na LAGO bodovnom sustavu imali su 22% povratka fibrilacije atrija nakon godine dana, a 35% nakon tri godine. Pacijenti s više od 3 boda u LAGO bodovnom sustavu imali su u 50% slučajeva povratak fibrilacije atrija nakon godine dana, a 82% nakon tri godine.(37)

Usprkos postojanju puno bodovnih sustava za predviđanje povratka fibrilacije atrija nakon ablacije, niti jedan bodovni sustav nije još dokazano superiorniji i pogodan za selekciju pacijenata prije ablacije.(26)

## 2. HIPOTEZA

U ovom radu postavili smo hipotezu kako je moguće s najvećom preciznošću predvidjeti recidiv fibrilacije atrijske i selekcionirati pacijente koji su pogodni za liječenje fibrilacije atrijske metodama izolacije plućnih vena krioablacijom na temelju modificiranog bodovnog sustava pod nazivom CAAP-AF koji je, prema pregledu literature, precizan i pokazuje široku distribuciju vrijednosti u usporedbi skupina pacijenata i rizika povratka fibrilacije atrijske nakon ablacije.

### 3. CILJEVI RADA

Ciljevi ovog rada su ispitati kako recidiv fibrilacije atrijske nakon izolacije plućnih vena krioablacijom ovisi o kliničkim, laboratorijskim i dijagnostičkim parametrima (navedeni u poglavlju 4.2. Definicije parametara istraživanja) te bodovnim sustavima. Cilj rada je potvrditi ili opovrgnuti hipotezu da je modificirani CAAP-AF bodovni sustav najbolji u predviđanju i probiru pacijenata s FA za izolaciju plućnih vena krioablacijom.



## 4. ISPITANICI I METODE

### 4.1 Ispitanici

Ispitanici su pacijenti kojima je fibrilacija atriya liječena ablacijom plućnih vena metodom krioizolacije u Klinici za bolesti srca i krvnih žila, Klinički bolnički centar Zagreb u razdoblju od 2015. do 2020. godine. U istraživanje je uključeno 373 pacijenata. Podatci su prikupljeni iz zapisa pacijenata u Bolničkom informacijskom sustavu (BIS). Budući da je riječ o retrospektivnom istraživanju, nije tražen informirani pristanak pacijenata, a kao zaštita privatnosti tablica s podacima o pacijentima nije se slala elektroničkim putem te nisu izrađene kopije, osim one na osobnom računalu glavnog istraživača.

### 4.2. Definicije parametara istraživanja

Iz bolničkog informacijskog sustava (BIS) prikupljeni su opći podaci o pacijentima poput spola, dobi, dobi kada je pristupljeno izolaciji plućnih vena krioablacijom, tjelesna masa i visina iz kojih je izračunat BMI (*body mass index*) te klinički tip fibrilacije atriya (paroksizmalna ili perzistentna) i trajanje aritmije. Iz elektrofiziološkog nalaza prikupljeni su podaci o vrsti ablacije (krioablacija ili radiofrekventna ablacija), uspješnost ablacije, broj ablacija i zahvata, minimalna temperatura koja je primijenjena na plućne vene tijekom ablacije, ukupno vrijeme aplikacije krioenergije te komplikacije zahvata. U kontrolnim nalazima praćeno je pojava recidiva fibrilacije atriya koji je definiran kao simptomatska fibrilacija atriya ili fibrilacija atriya u Holteru EKG-a u trajanju od minimalno 30 s i klasificiran u rani (prva tri mjeseca nakon ablacije), kasni (između 3 i 12 mjeseci nakon ablacije) te vrlo kasni (recidiv nakon 12 mjeseci od ablacije).

Komorbidity koji su praćeni su apneja u spavanju, kronična opstruktivna bolest (KOPB), koronarna bolest srca, valvularna bolest, dislipidemija, bolest štitnjače, jetrena bolest i povijest kardijalne operacije.

Parametri iz ehokardiografskog nalaza srca koji su prikupljeni su ejskijska frakcija lijevog ventrikula (LVEF) i dijametar lijevog atriya (LA).

Prikupljeni su podatci o životnim navikama pacijenata poput aktivne tjelovježbe, pušenja i konzumacije alkohola.

Iz laboratorijskih nalaza prikupljene su vrijednosti N-terminalnog moždanog natriuretskog propeptida (NT-proBNP), kreatinina, C reaktivnog proteina (CRP) te procijenjena glomerularna filtracija (eGFR).

Iz anamneze je prikupljeno koje su antiaritmike pacijenti koristili po skupinama prije i nakon izolacije plućnih vena krioablacijom, koliko dugo su korišteni nakon ablacije te koja je antikoagulacijska terapija korištena i procijenjena njene adekvatnosti.

Zatim su izračunati bodovi za bodovne sustave CHADS<sub>2</sub>, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, ALARMEc, BASE-AF, APPLE, DR-FLASH, MB-LATER, ATLAS i LAGO. ATLAS bodovni sustav modificiran je na način da nije bodovan volumni indeks lijevog atrija budući da se navedena mjerenja nisu radila. CAAP-AF bodovni sustav modificiran je na način da nije bodovana razlika između korištenja antiaritmika vezano uz njihov broj, već je za korištenje antiaritmika dodijeljen 1 bod, a za nekorištenje 0 bodova, zbog ograničenja dostupnosti podataka u dokumentaciji

U Dodatku su dane tablice s detaljnim definicijama parametara i objašnjenjima bodovanja.

### 4.3. Statistička obrada podataka

Statistička obrada podataka napravljena je u programu *Python*. Na numeričkim varijablama provedeni su Kruskal-Wallisov i Mann-Whitney-U testovi, dok je s kategoričkim varijablama napravljen  $\chi^2$  test.

## 5. REZULTATI I RASPRAVA

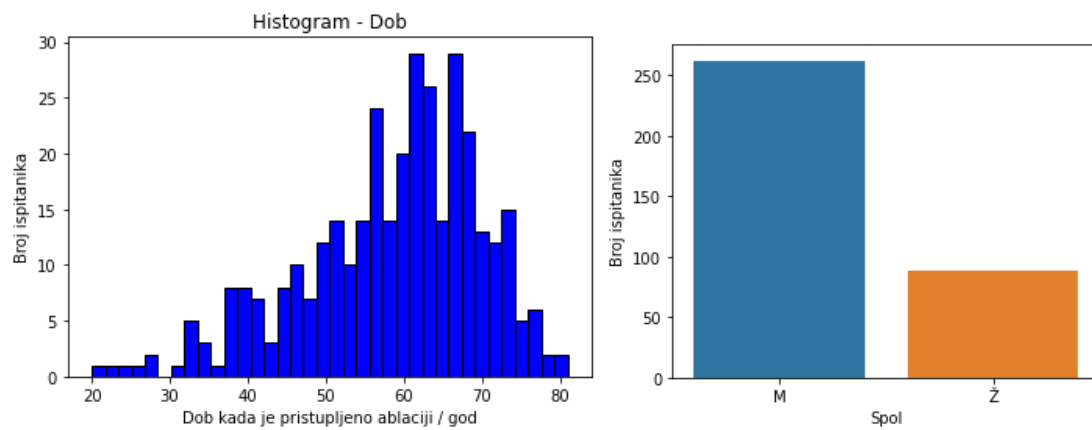
Istraživanje je uključivalo 373 pacijenta oboljelih od fibrilacije atrijske koji su liječeni izolacijom plućnih vena krioablacijom (prvi zahvat) u razdoblju od 23. veljače 2015. godine do 23. prosinca 2019. godine u Klinici za bolesti srca i krvnih žila u Kliničkom bolničkom centru Zagreb. Isključeno je 11 pacijenata kojima nije učinjena uspješna izolacija sve četiri plućne vene krioizolacijom, a uspješna izolacija podrazumijeva dosegnutu minimalna temperatura, vrijeme primjene krioenergije od minimalno 100 sekundi i postizanje sinus ritma neposredno nakon ablacije. Gubitak podataka dogodio se u 12 pacijenata. Istraživanje i statistička analiza učinjena je na 350 ispitanika. Za 274 pacijenata postoje kontrolni nalazi nakon izolacije plućnih vena krioablacijom. Kod 76 pacijenata ne postoje kontrolni nalazi što se može objasniti nedolaskom pacijenata na propisanu kontrolu ili nastavak kontrole u vanjskim ustanovama.

Tablica 3. Karakteristike pacijenata uključenih u istraživanje

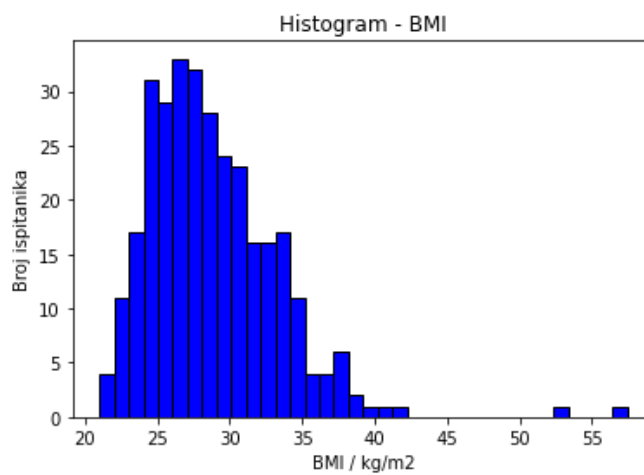
Spol	Ženski spol	88 (25,14%)
	Muški spol	262 (74,85%)
Dob u vrijeme pristupa ablaciji / god		58,3 (± 11,5)
BMI / kgm <sup>-2</sup>		28,8 (± 4,49)
Vrsta FA	Paroksizmalna FA	246 (70,28%)
	Perzistentna FA	101 (28,86%)
Vrijeme proteklo od zahvata do praćenja / god		3,4 (±1,3)
Prosječna duljina trajanja FA prije PVI / mj		57,4 ± 66,1
Broj ablacija		1,07 (±0,4)
Komplikacije nakon ablacije		24 (6,9%)
ERAF		62 (17,7%)
LRAF		70 (20,0%)
VLRAF		28 (8,0%)
Bez recidiva		176 (50,0%)
Vrijeme praćenja / mj		19,7 (±13,3)
Vrijeme prve kontrole / mj		4,0 (±1,9)

LVEF / %	59 ( $\pm 10$ )
LA / mm	43 ( $\pm 5,4$ )
NT-proBNP / ngL <sup>-1</sup>	412,4 ( $\pm 686,4$ )
CRP / mgdL <sup>-1</sup>	2.3 ( $\pm 3,3$ )
Kreatinin / $\mu\text{molL}^{-1}$	91 ( $\pm 22$ )
eGFR / mLmin <sup>-1</sup>	87 ( $\pm 30$ )
CHADS-VaSC	1,7 ( $\pm 1,4$ )
BASE-AF2	1,7 ( $\pm 1,1$ )
APPLE	1,6 ( $\pm 1,1$ )
DR-FLASH	1,8 ( $\pm 1,2$ )
CAAP-AF	3,4 ( $\pm 1,9$ )
MB-LATER	1,5 ( $\pm 1,1$ )
ATLAS	3,0 ( $\pm 3,1$ )

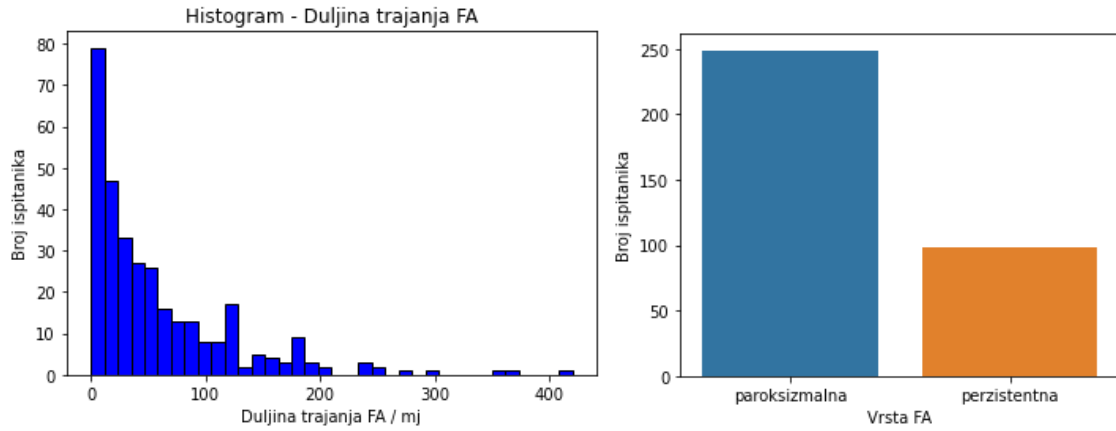
Na Slikama 4. do 10. prikazani su histogrami raspodjele ispitanika s obzirom na varijable koje su se pokazale kao statistički značajne. Uočava se kako se radi o neparametrijskoj raspodjeli što je grafička potvrda za korištenje Kruskal-Wallisovog i Mann-Whitney-U testa.



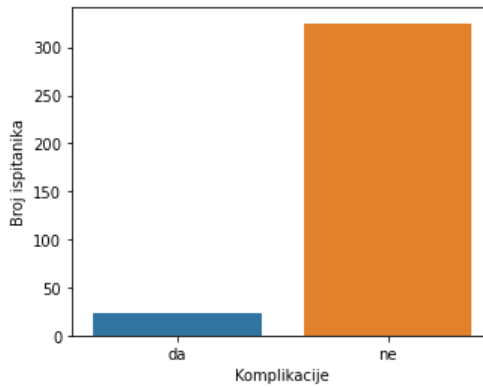
Slika 4. Grafički prikaz raspodjele dobi ispitanika.



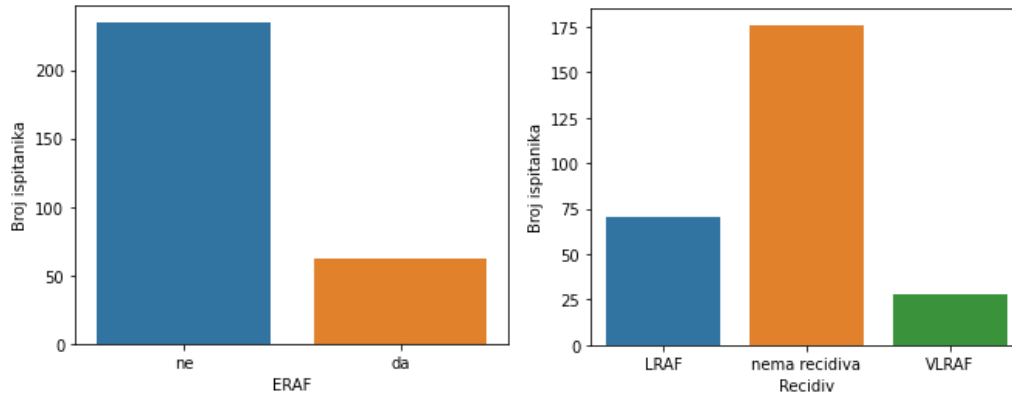
Slika 5. Histogram raspodjele BMI.



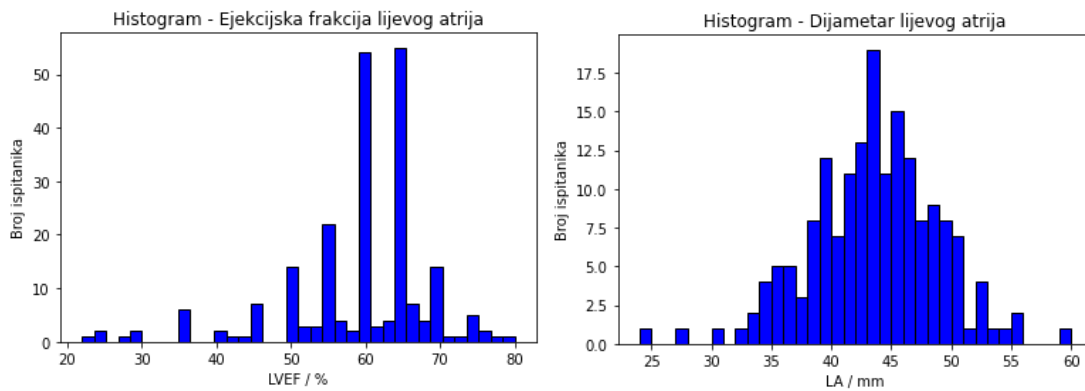
Slika 6. Histogram duljine trajanja FA i vrste FA.



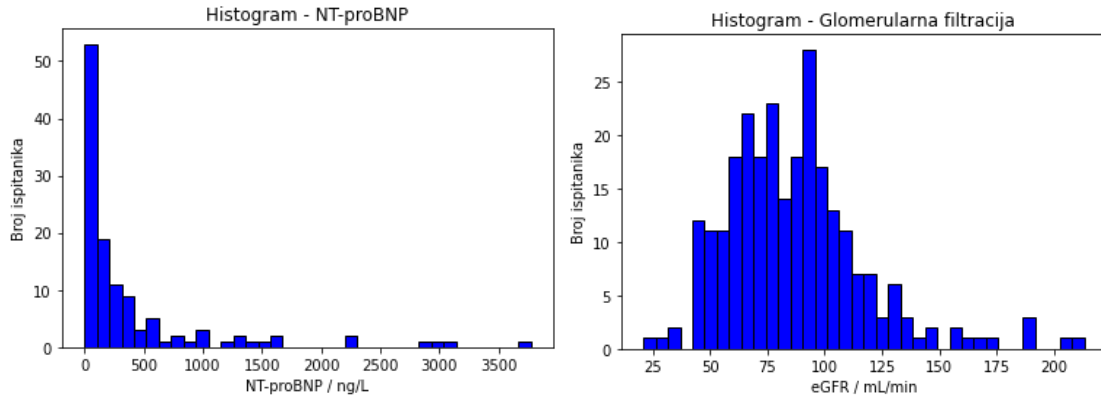
Slika 7. Raspodjela bolesnika s obzirom na komplikacije zahvata



Slika 8. Raspodjela bolesnika s ranim recidivom fibrilacije atrijske, kasnim i vrlo kasnim recidivom.

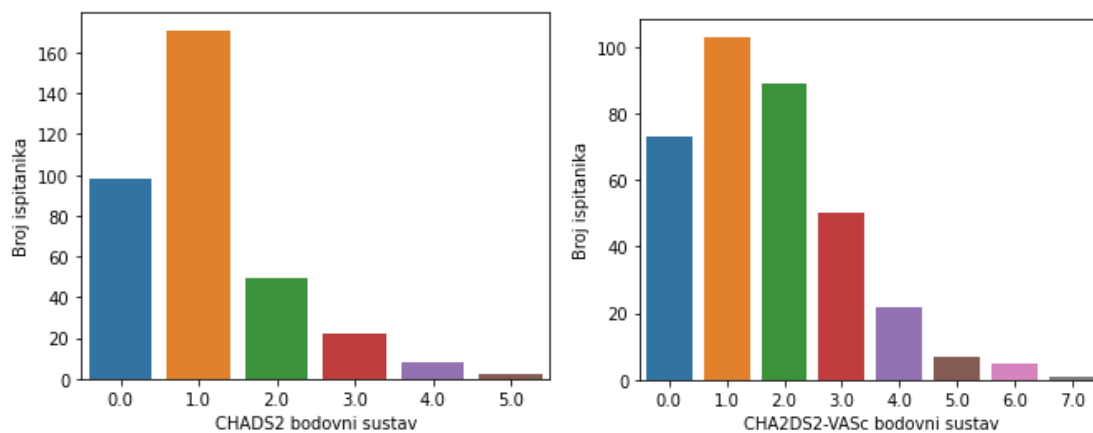


Slika 9. Histogram raspodjele bolesnika prema ejectiveskoj frakciji lijevog ventrikula i dijimetru lijevog atrijske



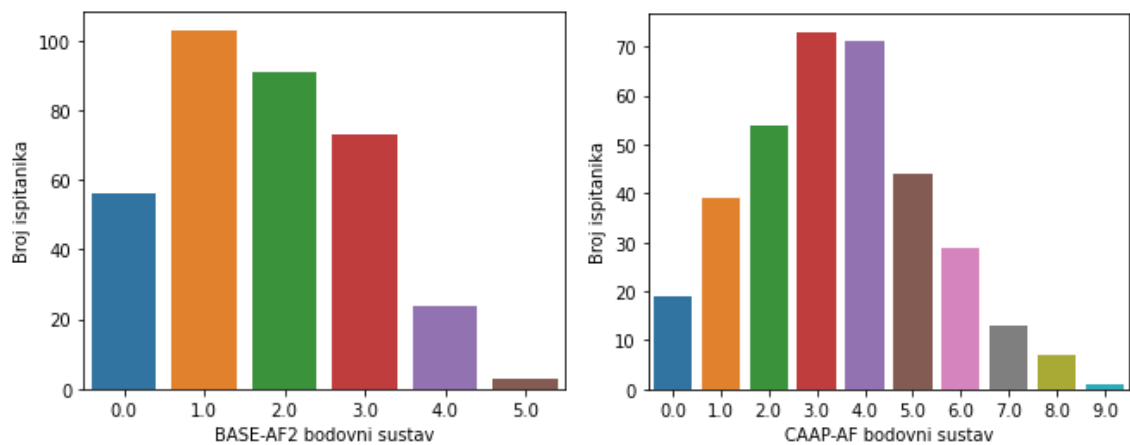
Slika 10. Histogram raspodjele NT-proBNP proteina i procijenjene glomerularne filtracije u bolesnika

Histogrami bodovnih sustava (Slika 11. - 14.) koji su istraživani pokazuju kako ispitanici uključeni u istraživanje imaju relativno mali broj bodova. Budući da se radi o retrospektivnom istraživanju, pacijenti su prije samog zahvata bili selektirani na temelju veličine lijevog atrija, dobi, duljine trajanja fibrilacije atrija i komorbiditeta.

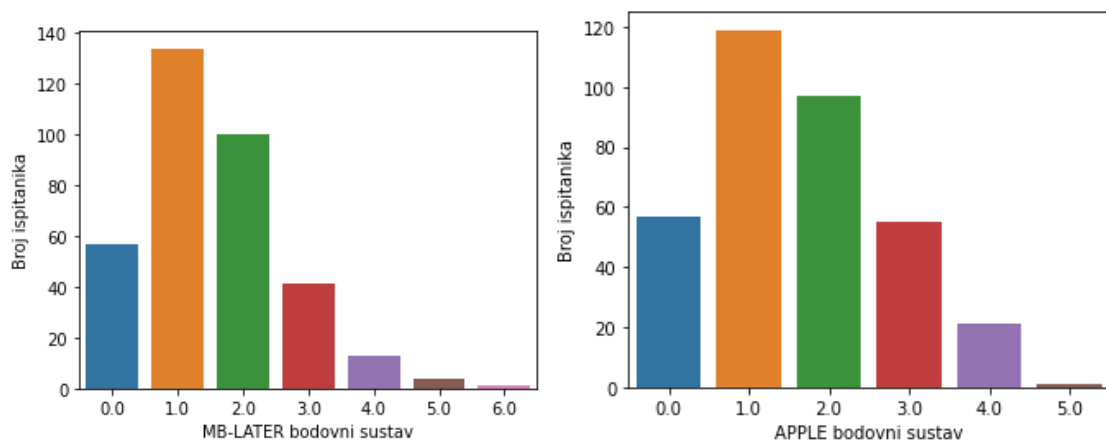


Slika 11. Histogram raspodjele bolesnika prema CHADS<sub>2</sub> i CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc bodovnom sustavu

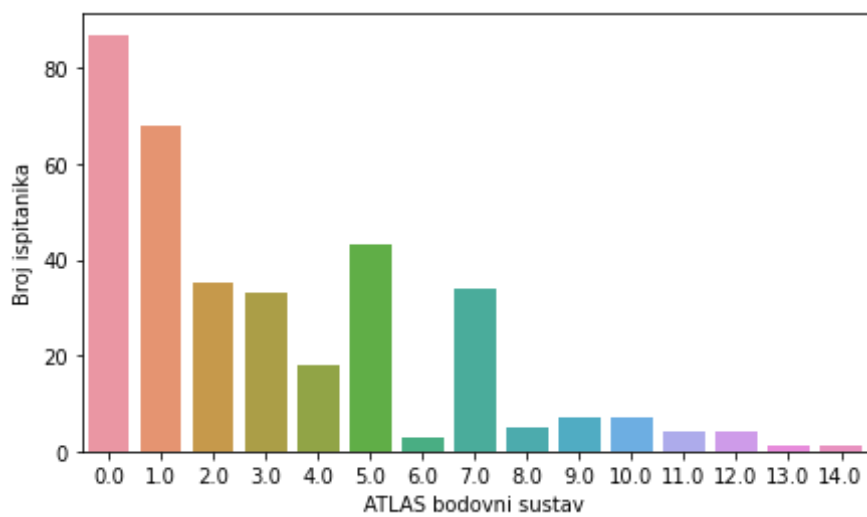




Slika 12. Histogram raspodjele bolesnika prema BASE-AF2 i CAAP-AF bodovnom sustavu



Slika 13. Histogram raspodjele bolesnika prema MB-LATER i APPLE bodovnom sustavu



Slika 14. Histogram raspodjele bolesnika prema ATLAS bodovnom sustavu

Kruskal-Wallisovim testom analizirane su numeričke neparametrijske varijable navedene u Tablici 4. prema ukupnom recidivu FA nakon PVI.

Tablica 4. Rezultati Kruskal-Wallisovog testa značajnosti varijabli u ovisnosti o ukupnom recidivu

Varijabla	p-vrijednost
Dob	0.26856
BMI	<b>0.04991</b>
Duljina trajanja FA	0.08245
Dijametar LA	0.18429
LVEF	0.15370
NT-proBNP	<b>0.01856</b>
CRP	0.61835
Kreatinin	0.22403
eGFR	0.15753
CHADS <sub>2</sub>	0.40285
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	0.41551
BASE-AF2	<b>0.0000</b>
APPLE	0.20247
DR-FLASH	0.19790
MB-LATER	<b>0.00002</b>
ATLAS*	0.26108
CAAP-AF**	<b>0.01081</b>

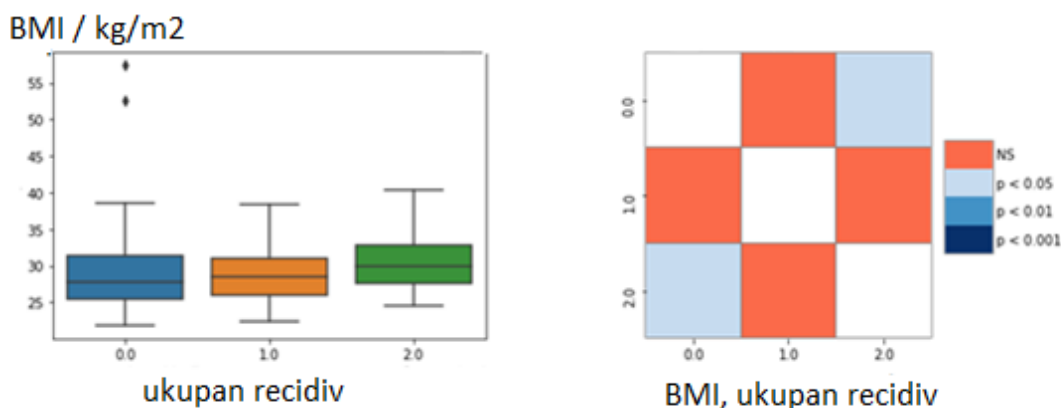
\*ATLAS bodovni sustav modificiran je na način da nije bodovan volumni indeks lijevog atriya budući da se navedena mjerenja nisu radila

\*\*CAAP-AF bodovni sustav modificiran je na način da nije bodovana razlika između korištenja antiaritmika vezano uz njihov broj, već je za korištenje antiaritmika dodijeljen 1 bod, a za nekorištenje 0 bodova, zbog ograničenja dostupnosti podataka u dokumentaciji

Iz Tablice 4. vidljivo je kako recidiv fibrilacije atrijske 3 mjeseca nakon izolacije plućnih vena krioablacijom značajno ovisi o vrijednostima NT-proBNP, BMI, BASE-AF2 bodovnom sustavu, MB-LATER bodovnom sustavu te modificiranom CAAP-AF bodovnom sustavu.

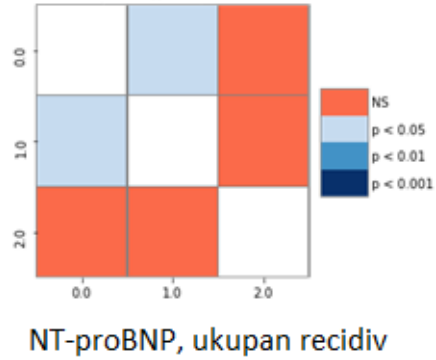
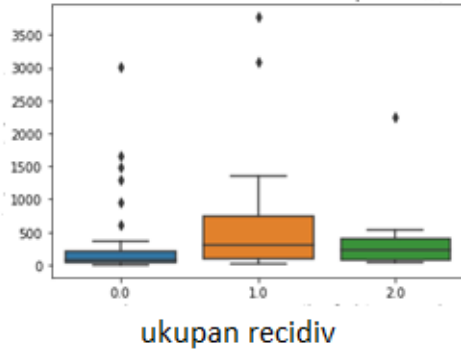
Korištenjem Kruskal-Wallisovog testa za kontinuirane neparametrijske varijable pokazano je kako su za ukupan recidiv nakon PVI krioablacijom statistički značajne povišene razine NT-proBNP-a čija vrijednost nije uvrštena niti u jedan bodovni sustav koji se koristi. Povišenje NT-proBNP-a laboratorijski je marker kongestivnog srčanog zatajivanja, koji se boduje u CHADS<sub>2</sub> i CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, međutim ti bodovni sustavi nisu pokazani kao značajni za predskazivanje recidiva FA. BMI pokazan je kao statistički značajan faktor za predskazivanje ukupnog recidiva fibrilacije atrijske, što je u skladu s opisanom literaturom u uvodu. Od bodovnih sustava koje smo istraživali, samo BASE-AF2, MB-LATER i modificirani CAAP-AF pokazani su kao značajni u predskazivanju ukupnog recidiva fibrilacije atrijske kod naših pacijenata.

Na Slikama 15.-19. prikazani su *box plot* i *post-hoc* analiza značajnih varijabli dobivenih u Kruskal-Wallisovom testu ovisno o LRAF i VLRAF. Iz navedenog prikaza zaključujemo kako je BMI značajan parametar za predskazivanje vrlo kasnog recidiva, dok su NT-proBNP, MB-LATER i modificirani CAAP-AF2 bodovni sustav značajni za predskazivanje kasnog recidiva, ali ne i vrlo kasnog recidiva FA. Jedino BASE-AF2 bodovni sustav može predskazati i kasni i vrlo kasni recidiv nakon PVI sa statističkom značajnošću.



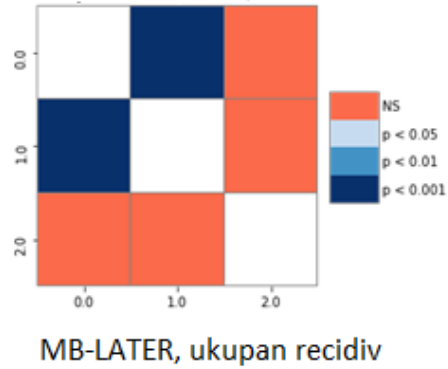
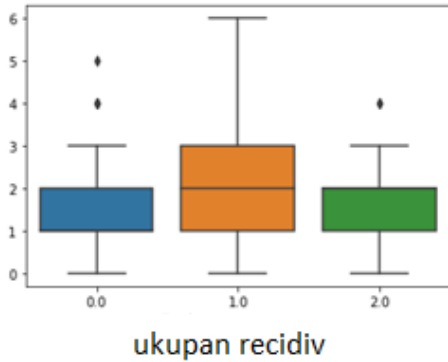
Slika 15. *Box plot* i *post-hoc* analiza značajnosti BMI na predskazivanje kasnog i vrlo kasnog recidiva FA. (0=nema recidiva, 1=LRAF, 2=VLRAF)

NT-proBNP / ng/L

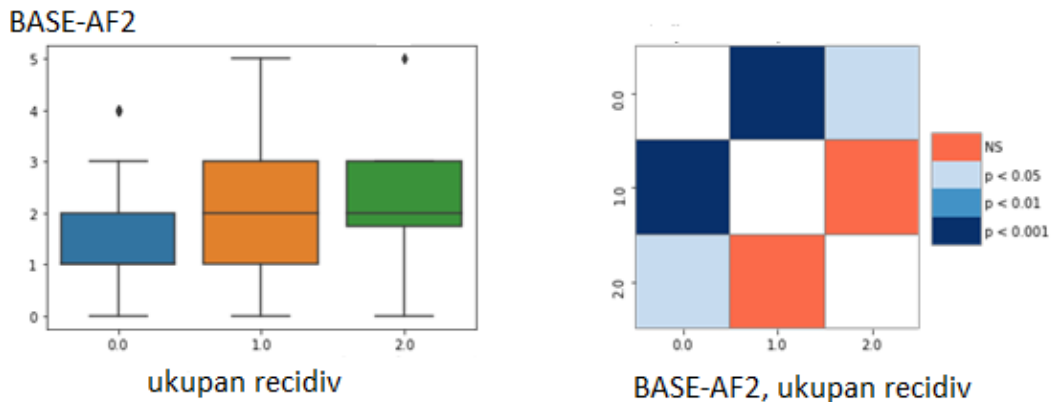


Slika 16. Box plot i post-hoc analiza značajnosti NT-proBNP na predskazivanje kasnog i vrlo kasnog recidiva FA. (0=nema recidiva, 1=LRAF, 2=VLRAF)

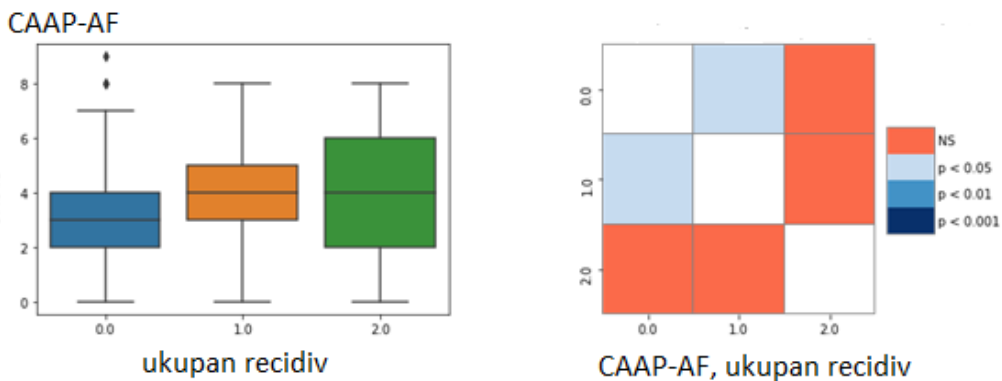
MB-LATER



Slika 17. Box plot i post-hoc analiza značajnosti MB-LATER na predskazivanje kasnog i vrlo kasnog recidiva FA. (0=nema recidiva, 1=LRAF, 2=VLRAF)



Slika 18. *Box plot* i *post-hoc* analiza značajnosti BASE-AF2 na predskazivanje kasnog i vrlo kasnog recidiva FA. (0=nema recidiva, 1=LRAF, 2=VLRAF)



Slika 19. *Box plot* i *post-hoc* analiza značajnosti modificiranog CAAP-AF na predskazivanje kasnog i vrlo kasnog recidiva FA. (0=nema recidiva, 1=LRAF, 2=VLRAF)

Tablica 5. Rezultati Mann-Whitney-U testa značajnosti varijabli u ovisnosti o kasnom i vrlo kasnom recidivu

Varijabla	LRAF	VLRAF
	p-vrijednost	p-vrijednost
Dob	0.07576	0.15329
BMI	0.44798	<b>0.00909</b>
Duljina trajanja FA	<b>0.01313</b>	0.26242
Dijametar LA	0.17598	0.08752
LVEF	0.34302	<b>0.03953</b>
NT-proBNP	<b>0.00967</b>	0.16827
CRP	0.27264	0.27154
Kreatinin	<b>0.04213</b>	0.38347
eGFR	<b>0.02758</b>	0.29300
CHADS <sub>2</sub>	0.13482	0.16482
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	0.11568	0.21431
BASE-AF2	<b>0.00000</b>	<b>0.04375</b>
APPLE	0.05723	0.30620
DR-FLASH	<b>0.03816</b>	0.48142
MB-LATER	<b>0.00001</b>	0.15736
ATLAS*	0.26854	0.08621
CAAP-AF**	<b>0.00987</b>	0.08046

\*ATLAS bodovni sustav modificiran je na način da nije bodovan volumni indeks lijevog atrijskog budućući da se navedena mjerenja nisu radila

\*\*CAAP-AF bodovni sustav modificiran je na način da nije bodovana razlika između korištenja antiaritmika vezano uz njihov broj, već je za korištenje antiaritmika dodijeljen 1 bod, a za nekorisćenje 0 bodova, zbog ograničenja dostupnosti podataka u dokumentaciji

Mann-Whitney-U testom pokazano je kako su za predskazivanje kasnog recidiva FA nakon PVI značajni duljina trajanja FA, NT-proBNP vrijednost, vrijednosti kreatinina u serumu i procijenjene glomerularne filtracije. Međutim navedene varijable nisu se pokazale statistički značajne za vrlo kasni recidiv FA. Za vrlo kasni recidiv FA statistički su značajne BMI i ežekcijska frakcija lijevog ventrikula. Od korištenih bodovnih sustava, jedini značajan za predskazivanje i kasnog i vrlo

kasnog recidiva FA je BASE-AF2. Za predskazivanje kasnog recidiva FA značajni su DR-FLASH, MB-LATER te modificirani CAAP-AF. Svi od navedenih bodovnih sustava pokazani su kao značajni u predskazivanju ukupnog recidiva FA, osim DR-FLASH bodovnog sustava. Navedeni rezultati Mann-Whitney-U testa u skladu su s post-hoc analizom Kruskal-Wallisovog testa (Slike 15.-19.).



$\chi^2$  testom analizirane su kategoričke varijable prema postojanju kasnog ili vrlo kasnog recidiva fibrilacije atrijske. Dobivene vrijednosti navedene su u Tablici 6.

Tablica 6. Rezultati  $\chi^2$  testa

Varijabla	Ukupan recidiv	LRAF	VLRAF
	p-vrijednost		
Spol	0.62812	0.55018	0.83658
Vrsta FA	<b>0.00093</b>	<b>0.01303</b>	0.06652
Rani recidiv FA	<b>3.04×10<sup>-12</sup></b>	<b>1.55×10<sup>-12</sup></b>	0.24021
OSA	0.16612	0.97519	0.22680
KOPB	0.90565	0.80017	0.78547
Koronarna bolest srca	0.77931	0.75703	0.97329
Valvularna bolest srca	0.32897	0.42702	0.66486
Hiperlipidemija	0.75323	0.59525	1.0
Bolesti štitnjače	0.09141	0.07174	0.79761
Bolesti jetre	0.55021	0.96774	0.57883
Povijest kardijalne operacije	0.57069	0.98578	0.48852
Pušenje	0.16360	<b>0.04590</b>	0.61282
Korištenje antiaritmika prije ablacije	0.09562	0.05290	0.31587
Korištenje antiaritmika poslije ablacije	0.11221	0.25110	0.16930
Adekvatnost antikoagulantne terapije	0.49034	0.97940	0.33230
CHF	0.96084	0.98465	0.86973
Arterijska hipertenzija	0.09204	0.19148	0.09257
<i>Diabetes mellitus</i>	0.30686	0.23529	0.91429
Moždani udar ili TIA	0.28868	0.50648	0.52827
Vaskularna bolest	0.87423	0.84427	0.85722
Blok grane	0.12624	0.16222	0.67935
Dob > 75 godina	0.44450	0.53635	0.78326

Dob > 65 godina	0.22006	0.32049	0.19560
Dob između 65 i 74 godine	0.51293	0.44244	0.53201
Dob > 60 godina	0.64610	0.52997	0.63395
BMI > 28 kg/m <sup>2</sup>	<b>0.02389</b>	0.18270	0.07725
LA > 40 mm	0.40073	0.89344	0.30104
LA > 43 mm	<b>0.04220</b>	0.58249	<b>0.04714</b>
LA > 45 mm	0.50444	0.76716	0.50363
LA > 47 mm	0.54450	0.85666	0.45991
Trajanje AF > 6 godina	0.13479	0.08250	0.43035
GFR < 60 mL/min	0.43941	0.86890	0.33955
eGFR < 90 mL/min	0.51458	0.82583	0.35135
LVEF < 50 %	0.83772	0.75032	0.79427
BASE-AF2 > 3	<b>3.57×10<sup>-6</sup></b>	<b>1.52×10<sup>-5</sup></b>	0.28318
MB-LATER > 4	<b>0.00406</b>	<b>0.00447</b>	0.97702
CAAP-AF > 5	<b>0.01220</b>	0.27555	<b>0.03082</b>

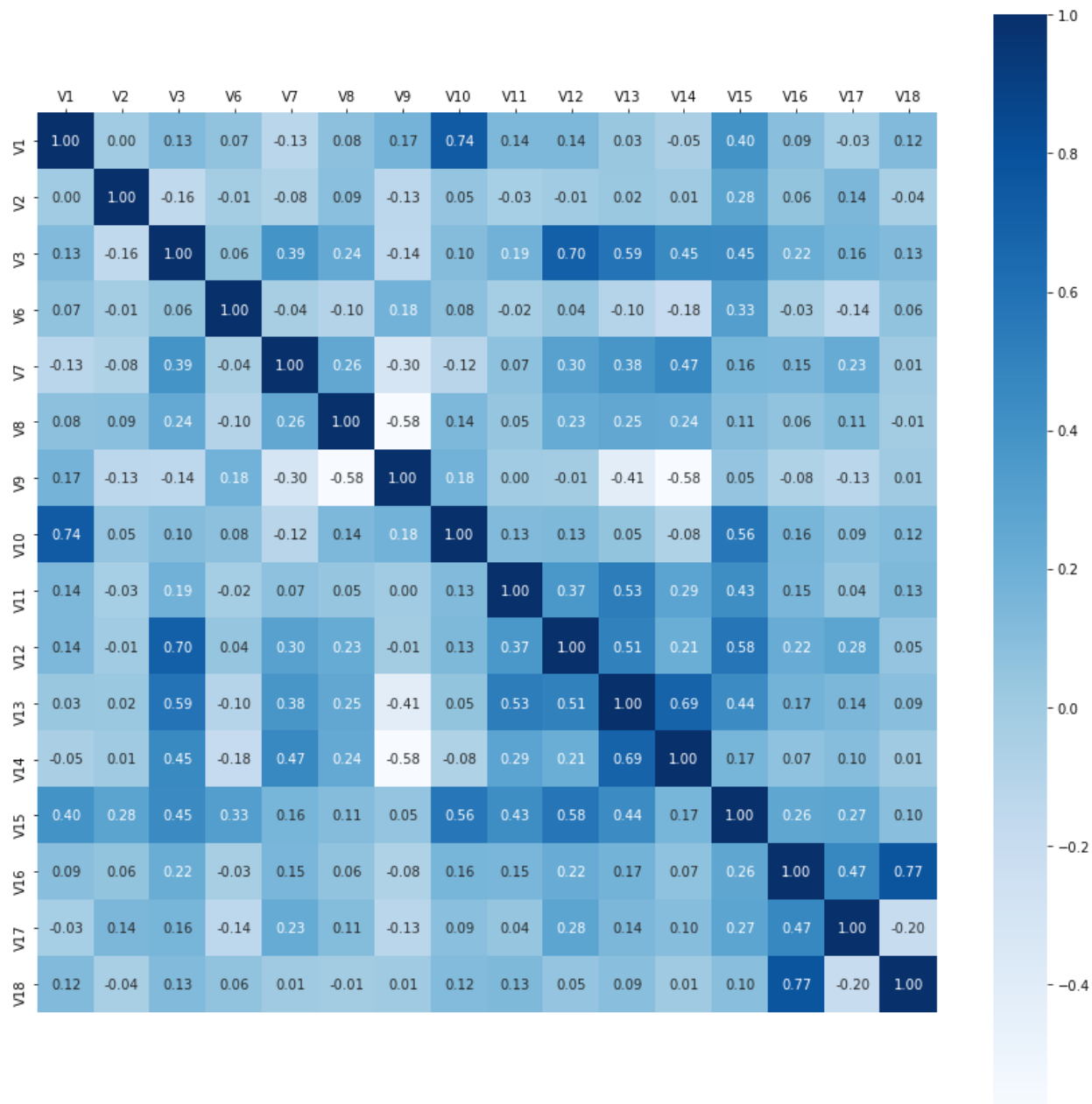
$\chi^2$  testom pokazano je kako su od kategoričkih varijabli vrsta FA (paroksizmalna ili perzistentna), rani povratak FA u tri mjeseca od ablacije, BMI > 28 kgm<sup>-2</sup> i dijametar lijevog atriya veći od 43 mm statistički značajni za predskazivanje ukupnog recidiva FA nakon PVI. Dijametar lijevog atriya veći od 45 mm i 47 mm nije se pokazao statistički značajnim, što se može objasniti manjim brojem ispitanika te prethodnom selekcijom pacijenata. Od bodovnih sustava za predskazivanje ukupnog recidiva značajnim su se pokazali BASE-AF2 bodovni sustav veći od 3, MB-LATER bodovni sustav veći od 4 te modificirani CAAP-AF bodovni sustav veći do 5. Odabrani su bodovi pojedinog bodovnog sustava kada omjerom bolesnika s ukupnim recidivom i svih bolesnika u istoj bodovnoj skupini premašuje 50% (Tablice 7.-9.). Za kasni recidiv FA značajni čimbenici su vrsta FA, duljina trajanja FA prije ablacije, pušenje te bodovni sustavi BASE-AF2 veći od 3 te MB-

LATER veći od 4. Pušenje je značajni čimbenik samo kod kasnog recidiva, no nema značaj na ukupni ili vrlo kasni recidiv. Usprkos tome što su se u numeričkim varijablama u Mann-Whitney-U testu pokazale značajima vrijednost kreatinina i procijenjena glomerularna filtracija za predskazivanje LRAF-a, kada su vrijednosti eGFR kategorizirane u dvije skupine prema referentnim vrijednostima za kronično bubrežno zatajivanje, ne pokazuje se da je statistički značajno za predskazivanje LRAF-a. Za predskazivanje vrlo kasnog recidiva značajan je dijametar lijevog atrija veći od 43 mm, iako više vrijednosti ( $LA > 45$  mm,  $LA > 47$  mm) nisu pokazane značajnima što se može objasniti prethodnom selekcijom pacijenata. Značajan je i modificirani CAAP-AF veći od 5, što je različito od prikaza na Slici 19. gdje se post-hoc analizom nakon Kruskal-Wallisovog testa ne nalazi značajnost za predskazivanje VLRAFa, već LRAFa. Kada su vrijednosti kategorizirane, LRAF ne ovisi značajno o  $CAAP-AF > 5$ , dok VLRAF da. Ukoliko se promotri Slika 15. vidljivo je kako manji broj ispitanika ima više od 5 bodova na CAAP-AF bodovnom sustavu, što može objasniti kako se za CAAP-AF bodovni sustav razlikuje ovisno o korištenom testu te računa li se kao kategorička ili numerička varijabla. Za BASE-AF2 bodovni sustav na Slici 18. post-hoc analizom nakon Kruskal Wallisovog testa, postoji statistički značajni utjecaj i na LRAF i na VLRAF, dok je kao kategorička varijabla  $BASE-AF2 > 3$  značajna za predskazivanje samo LRAFa, a razlog tome je manji broj pacijenata s visokim bodovima na BASE-AF2 bodovnom sustavu (Slika 15.).

U Tablici 7. sumarno su prikazane varijable koje su statistički značajne za ukupni recidiv, kasni te vrlo kasni recidiv.

Tablica 7. Prikaz statistički značajnih varijabli za ukupni recidiv, kasni te vrlo kasni recidiv

<b>Ukupni recidiv</b>	<b>Kasni recidiv</b>	<b>Vrlo kasni recidiv</b>	
Vrsta FA	Vrsta FA	BMI	
ERAF	Duljina trajanja FA		
	ERAF		
BMI			
BMI > 28 kgm <sup>-2</sup>			LVEF
LA > 43 mm			LA > 43 mm
NT-proBNP	Pušenje		
	NT-proBNP		
	Kreatinin		
	eGFR		
DR-FLASH			
BASE-AF2 bodovni sustav	BASE-AF2 bodovni sustav	BASE-AF2 bodovni sustav	
BASE-AF2 > 3	BASE-AF2 > 3	Modificirani CAAP-AF > 5	
MB-LATER bodovni sustav	MB-LATER bodovni sustav		
MB-LATER > 4	MB-LATER > 4		
Modificirani CAAP-AF bodovni sustav	Modificirani CAAP-AF bodovni sustav		
Modificirani CAAP-AF > 5			



Slika 20. Dijagram korelacije. Legenda: V1 = BMI /  $\text{kgm}^{-2}$ , V2 = duljina trajanja FA / mj , V3= vrsta FA, V6= pušenje, V7=NT-proBNP / ng/L, V8=kreatinin /  $\mu\text{mol/L}$ , V9=GFR / mL/min, V10=BMI >28  $\text{kg/m}^{-2}$ , V11=dijametar LA >43 mm, V12=MB-LATER bodovni sustav, V13= CAAP-AF bodovni sustav, V14= DR-FLASH bodovni sustav, V15=BASE-AF2 bodovni sustav, V16=ukupan recidiv, V17=LRAF, V18=VLRAF

Na Slici 20. Prikazan je dijagram korelacije za statistički značajne varijable dobivene Kruskal-Wallisovim, Mann-Whitney-U te  $\chi^2$  testovima. Ukupni recidiv najviše koeficijente korelacije postiže za BASE-AF2 bodovni sustav (CC=0,26) te MB-LATER (CC=0,22) i vrstu fibrilacije atrijska (CC=0,22). LRAF najviše koeficijente korelacije postiže sa MB-LATER (CC=0,28) i BASE-AF2 (CC=0,27) bodovnim sustavima, dok VLRAF najviše koeficijente korelacije postiže sa vrstom fibrilacije atrijska (CC=0,13) te dijametrom LA većim od 43 mm (CC=0,13). Iz navedenog se uočava kako se sa statistički značajnim varijablama, najveća korelacija postiže između LRAF-a i bodovnih sustava MB-LATER i BASE-AF2.

Iz kontingencijske tablice za BASE-AF2 (Tablica 8.), MB-LATER (Tablica 9.) i modificirani CAAP-AF (Tablica 10.) bodovni sustav prikazanih izračunato je kod koliko je ispitanika uočen ukupan recidiv ovisno o određenim bodovima u odgovarajućim bodovnim sustavima.

Tablica 8. Kontingencijska tablica za BASE-AF2 bodovni sustav i omjer ispitanika kod kojih je uočen recidiv FA.

Recidiv FA	Nema recidiva	Kasni recidiv		Vrlo kasni recidiv		Ukupno recidiva		Postotak recidiva u bodovnoj skupini
0	32	6	2,2%	4	1,5%	10	3,6%	23,8%
1	66	13	4,7%	3	1,1%	16	5,8%	19,5%
2	50	19	6,9%	11	4,0%	30	10,9%	37,5%
3	23	23	8,4%	9	3,3%	32	11,7%	58,2%
4	5	8	2,9%	0	0%	8	2,9%	61,5%
5	0	1	0,4%	1	0,4%	2	0,7%	100%

Tablica 9. Kontingencijska tablica za MB-LATER bodovni sustav i omjer ispitanika kod kojih je uočen recidiv FA.

Recidiv FA MB-LATER	Nema recidiva	Kasni recidiv		Vrlo kasni recidiv		Ukupno recidiva		Postotak recidiva u bodovnoj skupini
0	31	9	3,3%	4	1,5%	13	4,7%	29,5%
1	83	13	4,7%	8	2,9%	21	7,7%	20,2%
2	43	24	8,8%	10	3,6%	34	12,4%	44,2%
3	15	15	5,5%	4	1,5%	19	6,9%	55,9%
4	3	7	2,6%	2	0,7%	9	3,3%	75%
5	1	1	0,4%	0	0%	1	0,4%	50%
6	0	1	0,4%	0	0%	1	0,4%	100%

Tablica 10. Kontingencijska tablica za CAAP-AF bodovni sustav i omjer ispitanika kod kojih je uočen recidiv FA.

Recidiv FA CAAP-AF	Nema recidiva	Kasni recidiv		Vrlo kasni recidiv		Ukupno recidiva		Postotak recidiva u bodovnoj skupini
0	134	1	0,4%	2	0,7%	3	1,1%	2,2%
1	23	4	1,5%	3	1,1%	7	2,6%	23,3%
2	29	12	4,4%	3	1,1%	15	5,5%	34,1%
3	42	16	5,8%	5	1,8%	21	7,7%	33,3%
4	34	16	5,8%	3	1,1%	18	6,6%	34,6%
5	16	7	2,6%	4	1,5%	11	4,0%	40,7%
6	11	9	3,3%	5	1,8%	14	5,1%	56,0%
7	4	3	1,1%	2	0,7%	5	1,8%	55,6%
8	2	2	0,7%	1	0,4%	3	1,1%	60,0%
9	1	0	0%	0	0%	0	0%	0%

Pregledom kontingencijskih tablica, koje su napravljene za bodovne sustave koji su statistički značajni za predskazivanje recidiva FA, može se vidjeti kako je ukupna stopa recidiva najviša u pacijenata s dva boda u BASE-AF2 i MB-LATER bodovnim sustavima i četiri boda na CAAP-AF bodovnom sustavu. To se može objasniti činjenicom da je ovo retrospektivno istraživanje i pacijenti su selektirani prije zahvata. Za potrebe bolje usporedbe bodova s drugim istraživanjima, izračunat je postotak recidiva u određenoj bodovnoj skupini.

U našem istraživanju na BASE-AF2 bodovnom sustavu 23,8% ispitanika s 0 bodova ima recidiv FA, 19,5% s jednim bodom, 37,5% s dva boda, 58,2% s tri boda, 61,5% s četiri boda te 100% s pet bodova. Treba uzeti u obzir da su samo dva ispitanika u istraživanju imali 5 bodova. Prema literaturi postavljena je granica da pacijenti s tri ili više bodova imaju značajnu mogućnost za vrlo kasni recidiv (31). U našem istraživanju je potvrđeno da je BASE-AF2 > 3 statistički značajan za predskazivanje ukupnog i kasnog recidiva, no nije pokazano za vrlo kasni recidiv (mali broj ispitanika s većim brojem bodova). Međutim, kako ispitanici s 0 bodova na BASE-AF2 bodovnom sustavu imaju u 26,3% slučajeva recidiv FA te je jedna od varijabla uključena u bodovni sustav rani recidiv FA, ovaj bodovni sustav nije prikladan za selekciju pacijenata prije izolacije plućnih vena, već može upozoriti na pacijente koji se trebaju češće kontrolirati kod specijalista kardiologa zbog veće mogućnosti povratka kasnog i vrlo kasnog recidiva FA.

Na MB-LATER bodovnom sustavu 29,5% ispitanika s 0 bodova ima recidiv FA, 20,2% s jednim bodom, 44,2% s dva boda, 55,9% s tri boda, 75% s četiri boda, 50% s pet bodova te 100% sa šest bodova. Ukupno je dva ispitanika imali 5 i 6 bodova tako da su zadnja dva rezultata ograničena za interpretaciju zbog preselekcije pacijenata i manjeg broja ispitanika. Prema literaturi pokazano je kako 0% pacijenata s 0 bodova, 25% pacijenata s 1 bodom, 35% s 2 boda i 40% pacijenata s više od 3 bodova na MB-LATER bodovnom sustavu ima kasni recidiv FA.(35) Iz navedenog može se zaključiti kako u je u našem istraživanju postotak pacijenata koji imaju recidiv FA za 20% veći u svakoj kategoriji, što može biti posljedica činjenice da je u našem istraživanju napravljen omjer ukupnih recidiva FA, dok se u literaturi radi samo o kasnom recidivu FA. Kruskal-Wallisovom i Mann-Whitney-U analizom pokazano da kako je MB-LATER statistički značajan za predskazivanje kasnog recidiva FA, kao i u literaturi. MB-LATER bodovni sustav nije prikladan za selekciju pacijenata budući da kao jedan od parametara unosi rani recidiv FA.



Na modificiranom CAAP-AF bodovnom sustavu 2,2% ispitanika s 0 bodova ima recidiv FA, 23,3% ispitanika s jednim bodom, 34,1% ispitanika s dva boda, 33,3% s tri boda, 34,6% s četiri boda, 40,7% s pet bodova 56,0% sa šest bodova, 55,6% sa sedam bodova, 60,0% s osam bodova te 0% s devet bodova. U kategorijama s osam bodova ima 5 ispitanika, dok samo jedan ispitanik ima 10 bodova zbog toga što su ispitanici prethodno selektirani, a što ograničava interpretaciju zadnja dva rezultata. Prema literaturi u istraživanju na 973 pacijenta, vrlo kasni povratak fibrilacije atrijske (dvije godine nakon ablacije) imalo je 0% pacijenata s 0 CAAP-AF bodova, 4,3% pacijenata s 1 bodom, 3,7% pacijenata s 2 boda, 16,9% pacijenata s 3 boda, 14,5% pacijenata s 4 boda, 23,1% pacijenata s 5 bodova, 23,9% pacijenata s 6 bodova, 36,6% pacijenata s 7 bodova, 48,9% pacijenata s 8 bodova, 46,4% pacijenata s 9 bodova, 70,9% pacijenata s 10 ili više bodova na CAAP-AF bodovnom sustavu.(34) Dobiveni rezultati u našem istraživanju viši su od onih u literaturi, što se može objasniti činjenicom da je u literaturi opisan samo vrlo kasni recidiv FA nakon dvije godine, dok se u našem istraživanju radi o ukupnom recidivu. Naši su rezultati pokazali da je CAAP-AF statistički značajan za predskazivanje ukupnog recidiva i LRAFa, a ne VLRAFa. No, se kao kategorička varijabla opisuje se kao statistički značajna za predskazivanje vrlo kasnog recidiva FA. Budući da CAAP-AF ne sadržava varijablu ranog povratka FA kao MB-LATER i BASE-AF, a raspon recidiva je najširi od analiziranih bodovnih sustava (2,2% do 60,0%) može se koristiti u selekciji pacijenata koji pristupaju izolaciji plućnih vena krioablacijom.

Limitacije našeg istraživanja su mali broj ispitanika i nedostatak podataka u dokumentaciji. Budući da je ovo retrospektivno istraživanje, pacijenti su selektirani prije izolacije plućnih vena krioablacijom na temelju veličine lijevog atrijskog, dobi, duljine trajanja fibrilacije atrijske i komorbiditeta. Zato je mali broj pacijenata s visokim bodovima na bodovnim sustavima što predstavlja ograničavajući faktor u istraživanju. Navedene limitacije istraživanja mogu biti odgovor zašto u naših ispitanika nije pokazano da su drugi bodovni sustavi opisani u literaturi značajni.

## 6. ZAKLJUČCI

Iz našeg istraživanja može se zaključiti kako su BASE-AF2, MB-LATER i modificirani CAAP bodovni sustavi značajni u predskazivanju ukupnog recidiva fibrilacije atrijske nakon izolacije plućnih vena krioablacijom. Od navedenih bodovnih sustava modificirani CAAP-AF u našem se istraživanju pokazao kao najprikladniji u usporedbi s ostalim bodovnim sustavima u predskazivanju fibrilacije atrijske te za selekciju pacijenata koji su pogodni za izolaciju plućnih vena krioablacijom čime smo potvrdili postavljenu hipotezu.

## 8. ZAHVALE

Veliko hvala mentoru prof. dr. sc. Davoru Puljeviću na vodstvu pri izradi rada i motivaciji.

Hvala dr. sc. Andriji Štajduharu na strpljenju, motivaciji i velikoj pomoći pri izradi diplomskog rada!

Zahvaljujem doc. dr. sc. Vendranu Velagiću i Domagoju Kardumu, bacc. med. techn. na pomoći pri izradi diplomskog rada.

Veliko hvala svim liječnicima, medicinskim sestrama i tehničarima na podršci i ugodnom društvu za vrijeme izrade diplomskog rada.

Voljela bih zahvaliti i Ljiljani Smiljanić Tomičević, dr. med. što mi je kroz ovih šest godina bila uzor, a svojim mentorstvom na dežurstvu na Objedinjenom hitnom prijemu dodatno me zainteresirala za područje interne medicine.

Mama i tata hvala vam! Jako sam sretna što imam prilike napisat vam koliko sam vam zahvalna, iako će svaka riječ koja napišem biti premalo. Hvala vam na svojoj podršci, što ste uvijek stajali uz mene i vjerovali da ja to mogu!

Hvala mojoj sestri Patriciji na razumijevanju i što si uvijek tu kada te trebam!

Hvala ti Tomi na svemu! Najviše na ogromnom strpljenju, hvala ti što si me uvijek podržavao u svim mojim ludim naumima i željama. Hvala ti što si uvijek stajao uz mene kada je bilo teško i što mi nisi dao da odustanem!

Hvala mojoj obitelji i prijateljima koji su vjerovali u mene!

## 9. LITERATURA

1. Bergovec Mijo. Praktična elektrokardiografija. Zagreb: Školska knjiga; 2011. 74–75 p.
2. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42(5):373–498.
3. Atrial fibrillation: ECG, classification, causes, risk factors & management – ECG & ECHO [Internet]. [cited 2021 May 24]. Available from: <https://ecgwaves.com/topic/atrial-fibrillation-ecg-ekg-causes-classification-management/>
4. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang YC, Henault LE, Selby J V., et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: National implications for rhythm management and stroke prevention: The anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *J Am Med Assoc* [Internet]. 2001 May 9 [cited 2021 Mar 31];285(18):2370–5. Available from: <https://jamanetwork.com/>
5. Rahman F, Kwan GF, Benjamin EJ. Global epidemiology of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2014;11(11):639–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2014.118>
6. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol* [Internet]. 2014 Jun 16 [cited 2021 Mar 30];6(1):213–20. Available from: </pmc/articles/PMC4064952/>
7. Lévy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky JL, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: The ALFA study. *Circulation* [Internet]. 1999 Jun 15 [cited 2021 Mar 31];99(23):3028–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10368121/>
8. Meinertz T, Kirch W, Rosin L, Pittrow D, Willich SN, Kirchhof P. Management of atrial fibrillation by primary care physicians in Germany: Baseline results of the ATRIUM

- registry. Clin Res Cardiol [Internet]. 2011 Oct [cited 2021 Mar 31];100(10):897–905. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21533828/>
9. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: A translational appraisal [Internet]. Vol. 91, Physiological Reviews. American Physiological Society; 2011 [cited 2021 Apr 26]. p. 265–325. Available from: [www.prv.org](http://www.prv.org)
  10. Andrade J, Khairy P, Dobrev D, Nattel S. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: Relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. Circ Res [Internet]. 2014 Apr 25 [cited 2021 Apr 26];114(9):1453–68. Available from: <http://circres.ahajournals.org>
  11. Atrial Fibrillation Clinical Presentation: History, Physical Examination [Internet]. [cited 2021 Apr 11]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/151066-clinical>
  12. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: Recommendations from a consensus conference organized by the German atrial fibrillation competence NETwork and the European heart rhythm association. In: Europace [Internet]. Oxford Academic; 2007 [cited 2021 Apr 13]. p. 1006–23. Available from: <http://www.escardio.org/bodies/associations/>
  13. Wynn GJ, Todd DM, Webber M, Bonnett L, McShane J, Kirchhof P, et al. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: Validation and improvement through a simple modification. Europace [Internet]. 2014 Jul 1 [cited 2021 Apr 13];16(7):965–72. Available from: <https://academic.oup.com/europace/article/16/7/965/480306>
  14. Mairesse GH, Moran P, Van Gelder IC, Elsner C, Rosenqvist M, Mant J, et al. Screening for atrial fibrillation: A European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLAECE) [Internet]. Vol. 19, Europace. Oxford University Press; 2017 [cited 2021 Apr 13]. p. 1589–623. Available from: <https://academic.oup.com/europace/article/19/10/1589/3925674>

15. Steinberg JS, O'Connell H, Li S, Ziegler PD. Thirty-Second Gold Standard Definition of Atrial Fibrillation and Its Relationship with Subsequent Arrhythmia Patterns: Analysis of a Large Prospective Device Database. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2021 Apr 13];11(7). Available from: <http://ahajournals.org>
16. Harhun MI, Gordienko D V., Povstyan O V., Moss RF, Bolton TB. Function of interstitial cells of cajal in the rabbit portal vein. *Circ Res* [Internet]. 2004 Sep 17 [cited 2021 Apr 26];95(6):619–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15331453/>
17. Nguyen BL, Fishbein MC, Chen LS, Chen PS, Masroor S. Histopathological substrate for chronic atrial fibrillation in humans. *Hear Rhythm* [Internet]. 2009 Apr [cited 2021 Apr 26];6(4):454–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19324302/>
18. Morel E, Meyronet D, Thivolet-Bejuy F, Chevalier P. Identification and distribution of interstitial Cajal cells in human pulmonary veins. *Hear Rhythm* [Internet]. 2008 [cited 2021 Apr 26];5(7):1063–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18598966/>
19. Mahida S, Sacher F, Derval N, Berte B, Yamashita S, Hooks D, et al. Science linking pulmonary veins and atrial fibrillation. *Arrhythmia Electrophysiol Rev* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2021 Apr 26];4(1):40–3. Available from: </pmc/articles/PMC4711542/>
20. Chen S, Schmidt B, Bordignon S, Bologna F, Nagase T, Perrotta L, et al. Practical techniques in cryoballoon ablation: How to isolate inferior pulmonary veins. Vol. 7, *Arrhythmia and Electrophysiology Review*. Radcliffe Cardiology; 2018. p. 11–7.
21. Miyazaki S, Tada H. Complications of cryoballoon pulmonary vein isolation. *Arrhythmia Electrophysiol Rev* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2021 Apr 13];8(1):60–4. Available from: </pmc/articles/PMC6434502/>
22. Miyazaki S, Nakamura H, Taniguchi H, Hachiya H, Takagi T, Igarashi M, et al. Gastric hypomotility after second-generation cryoballoon ablation—Unrecognized silent nerve injury after cryoballoon ablation. *Hear Rhythm* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2021 Apr 14];14(5):670–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28434448/>
23. Hasegawa K, Miyazaki S, Hisazaki K, Kaseno K, Amaya N, Shiomi Y, et al. Gastric Hypomotility After Luminal Esophageal Temperature Guided Second-Generation

- Cryoballoon Pulmonary Vein Isolation [Internet]. Vol. 11, *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology*. NLM (Medline); 2018 [cited 2021 Apr 14]. p. e006691. Available from: <http://ahajournals.org>
24. John RM, Kapur S, Ellenbogen KA, Koneru JN. Atrioesophageal fistula formation with cryoballoon ablation is most commonly related to the left inferior pulmonary vein. *Hear Rhythm* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2021 Apr 13];14(2):184–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.10.018>
  25. Miyazaki S, Kajiyama T, Yamao K, Hada M, Yamaguchi M, Nakamura H, et al. Silent cerebral events/lesions after second-generation cryoballoon ablation: How can we reduce the risk of silent strokes? *Hear Rhythm* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2021 Apr 14];16(1):41–8. Available from: <http://www.heartrhythmjournal.com/article/S154752711830688X/fulltext>
  26. Kosich F, Schumacher K, Potpara T, Lip GY, Hindricks G, Kornej J. Clinical scores used for the prediction of negative events in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *Clin Cardiol*. 2019;42(2):320–9.
  27. Chao T-F, Cheng C-C, Lin W-S, Tsao H-M, Lin Y-J, Chang S-L, et al. Associations among the CHADS2 score, atrial substrate properties, and outcome of catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Hear Rhythm* [Internet]. 2011 Aug 12 [cited 2021 Apr 19];8(8):1155–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1547527111002839>
  28. Chao TF, Ambrose K, Tsao HM, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, et al. Relationship between the CHADS2 score and risk of very late recurrences after catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *Hear Rhythm* [Internet]. 2012 Aug [cited 2021 Apr 19];9(8):1185–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22406145/>
  29. Jacobs V, May HT, Bair TL, Crandall BG, Cutler M, Day JD, et al. The impact of risk score (CHADS2 versus CHA2DS2-VASc) on long-term outcomes after atrial fibrillation ablation. *Hear Rhythm* [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2021 Apr 19];12(4):681–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25546809/>

30. Wójcik M, Berkowitsch A, Zaltsberg S, Hamm CW, Pitschner HF, Kuniss M, et al. Cryoballoon ablation of atrial fibrillation: How important is the proper selection of patients? *Cardiol J* [Internet]. 2015 [cited 2021 Apr 19];22(2):194–200. Available from: [www.cardiologyjournal.org](http://www.cardiologyjournal.org)
31. Canpolat U, Aytemir K, Yorgun H, Şahiner L, Kaya EB, Oto A. A proposal for a new scoring system in the prediction of catheter ablation outcomes: Promising results from the Turkish Cryoablation Registry. *Int J Cardiol* [Internet]. 2013 Nov 5 [cited 2021 Apr 19];169(3):201–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24063932/>
32. Kornej J, Hindricks G, Shoemaker MB, Husser D, Arya A, Sommer P, et al. The APPLE score: a novel and simple score for the prediction of rhythm outcomes after catheter ablation of atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol* [Internet]. 2015 Oct 29 [cited 2021 Apr 19];104(10):871–6. Available from: [/pmc/articles/PMC4726453/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26144350/)
33. Kosiuk J, Dinov B, Kornej J, Acou WJ, Schönbauer R, Fiedler L, et al. Prospective, multicenter validation of a clinical risk score for left atrial arrhythmogenic substrate based on voltage analysis: DR-FLASH score. *Hear Rhythm* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2021 Apr 19];12(11):2207–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26144350/>
34. Winkle RA, Julian †, Jarman WE, Mead RH, Engel G, Kong MH, et al. Predicting atrial fibrillation ablation outcome: The CAAP-AF score. *Hear Rhythm* [Internet]. 2016 [cited 2021 Apr 19];13:2119–25. Available from: <http://dx.doi.org/>
35. Mujović N, Marinković M, Marković N, Shantsila A, Lip GYH, Potpara TS. Prediction of very late arrhythmia recurrence after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: The MB-LATER clinical score. *Sci Rep* [Internet]. 2017 Jan 20 [cited 2021 Apr 19];7. Available from: [/pmc/articles/PMC5247745/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26144350/)
36. Mesquita J, Ferreira AM, Cavaco D, Moscoso Costa F, Carmo P, Marques H, et al. Development and validation of a risk score for predicting atrial fibrillation recurrence after a first catheter ablation procedure - ATLAS score. *Europace*. 2018;20(FI3):f428–35.
37. Bisbal F, Alarcón F, Ferrero-de-Loma-Orsorio A, González-Ferrer JJ, Alonso C, Pachón M, et al. Left atrial geometry and outcome of atrial fibrillation ablation: results from the



multicentre LAGO-AF study. Eur Hear J - Cardiovasc Imaging [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2021 Apr 19];19(9):1002–9. Available from: <https://academic.oup.com/ehjcmimaging/article/19/9/1002/4969529>

## 10. DODATAK

Tablica D1. Definicija vrste recidiva fibrilacije atrijske

	Definicija
ERAF	<ul style="list-style-type: none"> <li>- FA u Holteru EKG-a minimalnog trajanja 30 s nastala unutar 3 mjeseca od ablacije</li> <li>- Simptomatska FA minimalnog trajanja 30 s unutar 3 mjeseca od ablacije koju je liječnik u službenoj dokumentaciji BIS-a definirao kao recidiv FA</li> </ul>
LRAF	<ul style="list-style-type: none"> <li>- FA u Holteru EKG-a minimalnog trajanja 30 s nastala između 3 i 12 mjeseci nakon ablacije</li> <li>- Simptomatska FA minimalnog trajanja 30 s između 3 i 12 mjeseci nakon ablacije</li> <li>- koju je liječnik u službenoj dokumentaciji BIS-a definirao kao recidiv FA</li> </ul>
VLRAF	<ul style="list-style-type: none"> <li>- FA u Holteru EKG-a minimalnog trajanja 30 s nastala više 12 mjeseca od ablacije</li> <li>- Simptomatska FA minimalnog trajanja 30 s više 12 mjeseca od ablacije koju je liječnik u službenoj dokumentaciji BIS-a definirao kao recidiv FA</li> </ul>

Tablica D2. Definicija komorbiditeta

	Definicija
OSA	- dijagnoza u anamnezi
KOPB	- dijagnoza u anamnezi
CAD	<ul style="list-style-type: none"> <li>- dijagnoza u anamnezi:               <ul style="list-style-type: none"> <li>o <i>angina pectoris</i> (stabilna i nestabilna)</li> <li>o preboljeli <i>infarkt miokarda</i></li> </ul> </li> <li>- anamneza ugradnje stenta</li> <li>- anamneza stenote uočene prilikom koronarografije</li> </ul>
Valvularna bolest	<ul style="list-style-type: none"> <li>- dijagnoza u anamnezi</li> <li>- nalaz insuficijentnih ili stenoziranih valvula na UZV nalazu</li> </ul>
Disipidemija	<ul style="list-style-type: none"> <li>- dijagnoza u anamnezi</li> <li>- terapija antilipemika ukoliko osoba nije preboljela infarkta miokarda</li> </ul>
Bolest štitnjače	<ul style="list-style-type: none"> <li>- dijagnoza u anamnezi               <ul style="list-style-type: none"> <li>o hipo/hipertireoza</li> <li>o povijest operacije štitnjače</li> <li>o Ca štitnjače</li> <li>o Radioablacije štitnjače</li> <li>o Ablacije štitnjače jodom</li> </ul> </li> </ul>
Jetrena bolest	- dijagnoza jetrene lezije u anamnezi
Povijest kardijalne operacije	- dijagnoza u anamnezi

Tablica D3. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub> bodovni sustav(28)

Kriterij	Bodovi	Definicija
Kongestivno srčano zatajivanje (CHF)	1	- dijagnoza u anamnezi - povišenje NT-proBNP-a iznad referentne vrijednosti
Arterijska hipertenzija	1	- dijagnoza u anamnezi - terapija antihipertenziva
Dob iznad 75 godina	2	
<i>Diabetes mellitus</i>	1	- dijagnoza u anamnezi - terapija oralnih hipoglikemika - terapija inzulinom
Moždani udar (MU) ili tranzitorna ishemijska ataka (TIA)	2	- dijagnoza u anamnezi

Tablica D4. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsC bodovni sustav(2)

Kriterij	Bodovi	Definicija
Kongestivno srčano zatajivanje (CHF)	1	- dijagnoza u anamnezi - povišenje NT-proBNP-a iznad referentne vrijednosti
Arterijska hipertenzija	1	- dijagnoza u anamnezi - terapija antihipertenziva
Dob iznad 75 godina	2	
<i>Diabetes mellitus</i>	1	- dijagnoza u anamnezi - terapija oralnih hipoglikemika - terapija inzulinom
Moždani udar (MU) ili tranzitorna ishemijska ataka (TIA)	2	- dijagnoza u anamnezi
Vaskularna bolest	1	- dijagnoza u anamnezi <ul style="list-style-type: none"> <li>○ preboljeni infarkt miokarda</li> <li>○ periferna arterijska bolest</li> <li>○ aortni plak</li> </ul> - angiografski singnifikantni CAD
Dob iznad 65 i 74 godine		
Ženski spol		

Tablica D5. BASE-AF<sub>2</sub> bodovni sustav(31)

Kriterij	Bodovi	Definicija
BMI > 28 kg/m <sup>2</sup>	1	
Dijametar LA > 40 mm	1	- dijametar lijevog atrija iz UZV nalaza u kratkoj osi
Pušenje	1	- iz anamneze navika
ERAF	1	- FA u Holteru EKG-a minimalnog trajanja 30 s nastala unutar 3 mjeseca od ablacije - Simptomatska FA minimalnog trajanja 30 s unutar 3 mjeseca od ablacije koju je liječnik u službenoj dokumentaciji BIS-a definirao kao recidiv FA
Trajanje AF (> 6 god)	1	
Vrsta FA (ne-paroksizmalna)	1	- Definirano u dijagnozi FA iz dokumentacije

Tablica D6. APPLE bodovni sustav(32)

Kriterij	Bodovi	Definicija
Dob (>65 godina)	1	
Vrsta FA (perzistentna)	1	- Definirano u dijagnozi FA iz dokumentacije
GFR (< 60 mL/min / 1,73 m <sup>2</sup> )	1	- Vrijednost preuzeta iz laboratorijskih nalaza - Vrijednost eGFR računata pomoću Cockcroft-Gaultove formule
Dijametar LA (>43 mm)	1	- dijametar lijevog atrija iz UZV nalaza u kratkoj osi
EF (<50%)	1	- vrijednost preuzeta iz UZV nalaza

Tablica D7. DR-FLASH bodovni sustav(33)

Kriterij	Bodovi	Definicija
<i>Diabetes mellitus</i>	1	- dijagnoza u anamnzi - terapija oralnih hipoglikemika terapija inzulinom
eGFR (< 60 mL / min / 1,73 m <sup>2</sup> )	1	- Vrijednost preuzeta iz laboratorijskih nalaza - Vrijednost eGFR računata pomoću Cockcroft-Gaultove formule
Vrsta FA (perzistentna)	1	- definirano u dijagnozi FA iz dokumentacije
Dijametar LA (>45 mm)	1	- dijametar lijevog atrija iz UZV nalaza
Dob (<65 god)	1	
Ženski spol	1	
Arterijska hipertenzija	1	- dijagnoza u anamnezi - terapija antihipertenziva

Tablica D8. Modificirani CAAP-AF bodovni sustav(34)

Kriterij	Bodovi	Definicija
CAD	1	- dijagnoza u anamnezi: <ul style="list-style-type: none"> <li>o <i>angina pectoris</i> (stabilna i nestabilna)</li> <li>o <i>preboljeli infarkt miokarda</i></li> </ul> - anamneza ugradnje stenta - anamneza stenote uočene prilikom koronarografije
Dijametar LA	40-45 mm	- dijametar lijevog atrija iz UZV nalaza
	45-50 mm	
	50-55 mm	
	>55 mm	
Dob	-50-60 god	
	60-70 god	
	>70 god	
Vrsta FA (perzistentna ili dugotrajna)	1	- definirano u dijagnozi FA iz dokumentacije
Neuspjio pokušaj antiaritmika*	1	- terapija antiaritmikima Ic ili III skupine koja je prethodila ablaciji
Ženski spol	1	

\*u CAAP-AF bodovnom sustavu neuspjio pokušaj antiaritmika se dijeli u dvije kategorije – jedan bod za 1 ili 2 neuspješna antiaritmika, a 2 boda za više od dva neuspješna antiaritmika. Zbog teškoće pronalaska navedenih podataka o promjeni antiaritmika u retrospektivnom istraživanju u dokumentaciji, za taj se bodovni sustav dodjeljuje samo jedan bod ukoliko je ispitanik u terapiju imao uključen antiaritmik, a 0 ako nije imao uključen antiaritmik

Tablica D9. MB-LATER bodovni sustav(35)

Kriterij	Bodovi	Definicija
Muški spol	1	
Blok lijeve ili desne grane	1	- u EKG-u verificiran blok lijeve grane (LBBB) ili blok desne grane (RBBB)
Dijametar LA (>47 mm)	1	- dijametar lijevog atrija iz UZV nalaza
Vrsta FA	Perzistentna	- definirano u dijagnozi FA iz dokumentacije
	dugotrajna	- trajanje perzistentne FA duže od 12 mjeseci
ERAF	1	- FA u Holteru EKG-a minimalnog trajanja 30 s nastala unutar 3 mjeseca od ablacije - Simptomatska FA minimalnog trajanja 30 s unutar 3 mjeseca od ablacije koju je liječnik u službenoj dokumentaciji BIS-a definirao kao recidiv FA

Tablica D10. Modificirani ATLAS bodovni sustav(36)

Kriterij	Bodovi	Definicija
Dob (>60 god)	1	
Vrsta FA (ne-paroksizmalna)	1	Definirano u dijagnozi FA iz dokumentacije
Indeksirani volumen LA *	1 bod za svakih 10 mL/m <sup>2</sup>	BODOVAN S 0 BODOVA*
Ženski spol	4	
Pušenje	7	- iz anamneze navika

\*ATLAS bodovni sustav modificiran je na način da nije bodovan volumni indeks lijevog atrija budući da se navedena mjerenja nisu radila

## 11. ŽIVOTOPIS

Barbara Rubinić rođena je 12. listopada 1996. godine u Zagrebu. I. gimnaziju završila je u Zagrebu, s odličnim uspjehom. Tijekom školovanja sudjelovala je na Državnim natjecanjima iz kemije na kojima je osvojila deveto (1. razred), treće (2. razred), prvo (3. razred) te peto mjesto (4. razred). U četvrtom razredu gimnazije dodijeljena joj je nagrada "Luka Ritz: Nasilje nije hrabrost" za volonterski rad. 2015. godine sudjelovala je na Međunarodnoj kemijskoj olimpijadi (*47th International Chemistry Olympiad*) u Bakuu, Azerbajdžan. Iste godine upisala je Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu a 2016. godine upisuje i sveučilišni preddiplomski studij kemije na Prirodoslovno-matematičkom fakultetu u Zagrebu, 2019. godine diplomski studij kemije (smjer istraživački, biokemija i organska kemija) te završava studij u ožujku 2021. godine s izvrsnim uspjehom, noseći naslov magistre kemije (mag. chem.). Dodijeljena joj je Dekanova nagrada za izvrstan uspjeh na Medicinskom fakultetu (2016./2017.), Posebna Dekanova nagrada za projekt "Čuvajmo naše srce" (2019./2020.) te Dekanova nagrada na PMF-u (2020./2021.). Dobitnica je Rektorove nagrade za istraživački rad: „Sinteza i karakterizacija derivata cimetne kiseline i harmina“ (2018./2019.) te Rektorove nagrade za društveno koristan rad u akademskoj i široj zajednici: Croatian Students Summit (CROSS15: Transplantation) (2018./2019). Članica je vijeća Studentske sekcije za kardiologiju od 2018. godine, a zadnje dvije godine nosi funkciju predsjednice Sekcije. Koautorica je prijevoda knjige "This book thinks you're a scientist" i "This book thinks you're an inventor" na hrvatski jezik (Školska knjiga d.o.o.). Od 2017. godine volontira na pripremama za maturu iz kemije u Salezijanskom oratoriju na Knežiji, a od prosinca 2020. godine volontira na Klinici za infektivne bolesti "Fran Mihaljević" zbog SARS-CoV-2 pandemije. Izradi ovog rada pristupila je zbog zainteresiranosti za područje kardiologije i aritmologije i želje za stjecanjem novih znanja i iskustva.

## **Sudjelovanja na znanstvenim skupovima**

1. Barbara Rubinić, Mia Dubravčić, Hrvoje Jurin, Danijel Lovrić, Borka Pezo-Nikolić, Mislav Puljević, Vedran Velagić, Davor Puljević, Significant improvement of systolic function after pulmonary vein isolation by cryoablation – a case report, 13. Hrvatski kardiološki kongres s međunarodnim sudjelovanjem, 2020., poster prezentacija
2. Barbara Rubinić, Luca Udovičić, Sinteza i karakterizacija novih derivata cimetine kiseline i harmina, Simpozij studenata kemičara (SiSK) 6., 2019., oralna prezentacija
3. Barbara Rubinić, Maja Beus, Zrinka Rajić Đolić, Branka Zorc, Dizajniranje i sinteza derivata klorokina kao potencijalnih Michaelovih akceptora, Simpozij studenata farmacije i medicinske biokemije (FARMEBS) 2018, 2018., oralna prezentacija

## **Publikacije**

1. Kristina Pavić, Barbara Rubinić, Zrinka Rajić, Diana Fontinha, Miguel Prudêncio, Lidija Uzelac, Marijeta Kralj, Jana Held, Branka Zorc, Primaquine homodimers as potential antiplasmodial and anticancer agents, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, Volume 29, Issue 19, 2019, 126614



