

# Prediktori postoperativne fibrilacije atriya nakon izolirane zamjene aortne valvule

---

Knez, Nora

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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:105:756742>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-18**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Nora Knez**

**Prediktori postoperativne fibrilacije atrija nakon izolirane zamjene  
aortne valvule**

**DIPLOMSKI RAD**



**ZAGREB, 2023.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za kardijalnu kirurgiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Hrvoja Gašparovića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

## KRATICE

**AATS** – engl. *American Association for Thoracic Surgery*

**ACC** – engl. *American College of Cardiology*

**AF** - fibrilacija atrija

**AHA** – engl. *American Heart Association*

**AR** - aortna regurgitacija

**AS** – aortna stenoza

**AUC** – površina ispod krivulje (engl. *area under the curve*)

**AV** – aortalna valvula

**BAV** – bikuspidna aortalna valvula

**CABG** – aortokoronarno premoštenje (engl. *coronary artery bypass grafting*)

**CT** – kompjuterizirana tomografija

**EKC** – ekstrakorporalna cirkulacija

**ESC** – engl. *European Society of Cardiology*

**FAA** – funkcionalni aortalni anulus

**FS** – puna sternotomija (engl. *full sternotomy*)

**ITM** – indeks tjelesne mase

**JIL** – jedinica intenzivnog liječenja

**LVEDP** – tlak lijevog ventrikula na kraju dijastole (engl. *left ventricular end-diastolic pressure*)

**LVESD** – dijametar lijevog ventrikula na kraju dijastole (engl. *left ventricular end-systolic diameter*)

**LVH** – hipertrofija lijevog ventrikula ( engl. *left ventricular hypertrophy*),

**LVOT** – izlazni trakt lijevog ventrikula (engl. *left ventricular outflow tract*)

**KBC** – Klinički bolnički centar

**KOPB** – kronična opstruktivna plućna bolest

**MIAVR** – minimalno invazivna zamjena aortalne valvule (engl. *minimally invasive aortic valve replacement*)

**MR** – magnetska rezonancija

**POAF** – postoperativna fibrilacija atrijska (engl. *postoperative atrial fibrillation*)

**POD** – postoperativni dan

**ROC** – engl. *Receiver operating curve*

**SAVR** – kirurška zamjena aortalne valvule (engl. *surgical aortic valve replacement*)

**SMV** – srčani minutni volumen

**TAVI** – transkateterska implantacija aortalne valvule (engl. *transcatheter aortic valve implantation*)

**TEE** – transezofagealna ehokardigrafija

**VS** – Valsavin sinus

# SADRŽAJ

<b>Sažetak</b> .....	VI
<b>Summary</b> .....	VII
<b>1. Uvod</b> .....	1
<b>1.1. Aortalna valvula</b> .....	1
1.1.1. Anatomija.....	1
1.1.2. Fiziologija.....	3
1.1.3. Patologija.....	3
1.1.3.1. Aortna stenoza.....	4
1.1.2.1.1. Etiologija.....	5
1.1.2.1.2. Patofiziologija.....	7
1.1.2.1.3. Klinička slika i postavljanje dijagnoze.....	8
1.1.2.1.4. Liječenje.....	9
1.1.2.2. Aortna regurgitacija.....	11
1.1.2.2.1. Etiologija.....	11
1.1.2.2.2. Patofiziologija.....	11
1.1.2.2.3. Klinička slika i postavljanje dijagnoze.....	12
1.1.2.2.4. Liječenje.....	14
1.1.4. Kirurško liječenje patologije aortalne valvule.....	15
<b>1.2. Novonastala postoperativna fibrilacija atrija</b> .....	16
1.2.1. Definicija i epidemiologija.....	16
1.2.2. Patofiziologija.....	17
1.2.3. Rizični čimbenici i prediktori.....	19
1.2.4. Klinička slika.....	25
1.2.5. Prognoza i komplikacije.....	25
1.2.6. Prevencija novonastale postoperativne fibrilacije atrija.....	26
1.2.7. Liječenje.....	28
<b>3. Ciljevi rada</b> .....	31
<b>4. Metode i materijali</b> .....	32
<b>5. Rezultati</b> .....	34
5.1. Preoperativne karakteristike.....	35
5.2. Intraoperativne karakteristike.....	35

5.3. Postoperativne karakteristike .....	36
5.4. Multivarijatna analiza prediktora novonastale postoperativne fibrilacije atriya .....	37
<b>6. Rasprava</b> .....	<b>39</b>
<b>7. Zaključak</b> .....	<b>43</b>
<b>8. Zahvale</b> .....	<b>44</b>
<b>9. Literatura</b> .....	<b>45</b>
<b>10. Životopis</b> .....	<b>55</b>

## **Sažetak**

### **PREDIKTORI POSTOPERATIVNE FIBRILACIJE ATRIJA NAKON IZOLIRANE ZAMJENE AORTNE VALVULE**

Autor: Nora Knez

Novonastala postoperativna fibrilacija atrijska (POAF) je česta komplikacija nakon kardiokirurških operacija, sa stopom incidencije 20 - 60%. Povezana je s povećanim perioperativnom morbiditetom, mortalitetom i troškovima liječenja. Osim toga, neovisni je prediktor ranih i dugoročnih kardiovaskularnih komplikacija. Primarni cilj ove studije bio je konstruiranje prediktivnog modela za procjenu razvoja POAF nakon izolirane zamjene aortalne valvule (AVR) na temelju kliničkih i proceduralnih parametara. Sekundarni cilj bio je utvrđivanje incidencije POAF. Provedena je retrospektivna kohortna studija kojom su uključeni svi uzastopni bolesnici podvrgnuti izoliranoj AVR od siječnja 2010. do prosinca 2022. na Klinici za kardijalnu kirurgiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Studijom je utvrđena stopa prevalencije POAF od 26.8%. Konačni model multivarijantne analize identificirao je dob ( $p < 0.001$ ), dužinu boravka u jedinici intenzivnog liječenja ( $p = 0.001$ ) i mehaničku ventilaciju ( $p = 0.023$ ) kao značajne čimbenike rizika za razvoj POAF nakon izolirane AVR. Jednostavni prediktivni model razvijen u ovoj studiji vrijedan je alat za identificiranje bolesnika s visokim rizikom od razvoja POAF nakon izolirane AVR. Implementacija ciljanih intervencija na temelju procjene rizika mogla bi dovesti do boljih ishoda i smanjenja troškova zdravstvene zaštite.

Ključne riječi: postoperativna fibrilacija atrijska, zamjena aortalne valvule, multivarijantna analiza



## Summary

### **PREDICTORS OF POSTOPERATIVE ATRIAL FIBRILLATION FOLLOWING ISOLATED AORTIC VALVE REPLACEMENT**

Author: Nora Knez

New-onset postoperative atrial fibrillation (POAF) is a common complication after cardiac surgery, with an incidence rate of 20-60%. It is associated with increased perioperative morbidity, mortality, and healthcare costs. In addition, it is an independent predictor of early and long-term cardiovascular complications. The primary objective of this study was to construct a predictive model for assessing the development of POAF after isolated aortic valve replacement (AVR) based on clinical and procedural parameters. The secondary objective was to determine the incidence of POAF. A retrospective cohort study was conducted, including all consecutive patients undergoing isolated AVR from January 2010 to December 2022 at the Clinic for Cardiac Surgery of the University Hospital Center Zagreb. The study found a prevalence rate of POAF of 26.8%. The final model of multivariate analysis identified age ( $p<0.001$ ), length of stay in the intensive care unit ( $p=0.001$ ), and mechanical ventilation ( $p=0.023$ ) as significant risk factors for the development of POAF after isolated AVR. The simple predictive model developed in this study is a valuable tool for identifying patients at high risk of developing POAF after isolated AVR. Implementation of targeted interventions based on risk assessment could lead to better outcomes and reduced healthcare costs.

Keywords: postoperative atrial fibrillation, aortic valve replacement, multivariate analysis

# 1. Uvod

## 1.1. Aortalna valvula

### 1.1.1. Anatomija

Aortalna valvula (AV) je kompleksna i sofisticirana struktura od vitalnog značaja za normalno funkcioniranje srca. (1) Odvaja terminalni dio izlaznog trakta lijevog ventrikula (engl. *left ventricular outflow tract*; LVOT) od korijena aorte. (2) Normalna AV građena je od tri polumjesečasta kuspisa s pridružena tri Valsavina sinusa (VS), anatomske dilatacije korijena aorte. (3) AV zauzima središnji položaj te se nalazi u bliskom odnosu s fibroznim prstenom mitralne valvule, desnim atrijskim, desnim ventrikulom i interventrikularnim septumom. (4)

Koronarne arterije polaze iz dva od tri postojeća VS te se sukladno tome sinusi i produženi kuspisi nazivaju desni, lijevi i posteriorni odnosno nekoronarni sinus i kuspis. Ušća koronarnih arterija nalaze se u gornjem dijelu sinusa pri čemu je ušće lijeve koronarne arterije položeno je nešto više od ušća desne koronarne arterije. (2)

Histološki, kuspisi su građeni od tri sloja –lamina fibroza, lamina spongioza te lamina ventricularis. (2,3) Vanjski sloj čini endotel na ventrikularnoj i aortalnoj strani. (5) Fibrozni sloj tvore gusto raspoređena kolagena vlakna (uglavnom kolagen I i III) cirkumferencijalno orijentirana tako da osiguravaju čvrstoću AV pri opterećenju dijastoličkog tlaka. Središnji dio kuspisa, lamina spongioza, građena od rahlo raspoređenih kolagenih vlakana uz vodu i glikozaminoglikane, a priroda takve građe doprinosi plastičnosti AV. Ventrikularni sloj građen je od elastina i gusto isprepletenih kolagenih vlakana.

Kuspisi su međusobno odvojeni desno-lijevom, desno-posteriornom i lijevom-posteriornom komisuram. (2) Komisure prenose opterećenje s kuspisa na zid aorte. Područje preklapanja slobodnih rubova kuspisa naziva se koaptacijska regija ili lunula. Formira se savijanjem kuspisa u radijalnoj ravnini tako da se opterećenje prenosi iz centra kuspisa na komisure. Središnji dio slobodnog ruba kuspisa, Arantiusov čvor, je zadebljanje koje osigurava potpuniju koaptaciju. (3) Baze, odnosno proksimalni dijelovi kuspisa imaju polumjesečasta polazišta u području LVOT te čine ventikulo-arterijski spoj koji čini razgraničenje LVOT od korijena aorte, odnosno arterijskog sustava. (5)

Zbog polumjesečaste forme kuspisa, AV nema pravi prsten u standardnom poimanju već je se opisuje kao „funkcionalni aortalni prsten“ (engl. *functional aortic annulus*; FAA). (2,4) Prsten AV u literaturi i kliničkoj praksi se definira na više načina. (4) U aspektu kirurške anatomije, prstenom AV smatra se područje gdje se kuspisi hvataju za zid aorte te anatomski predstavljaju granicu između LV i Vaslavinih sinusa. (6) S druge strane, kardiolozi i radiolozi aortalnim prstenom smatraju virtualni bazalni prsten koji nastaje spajanjem najnižeg dijela svakog kuspisa u kružni oblik. El Khoury i sur. identificirali su aortalni prsten kao kompleksnu funkcionalnu cjelinu i predstavili su trodimenzionalni koncept FAA. (4) FAA čini sino-tubularni spoj, polumjesečasta polazišta kuspisa u području LVOT i virtualni bazalni prsten. (7)

Sino-tubularni spoj je najviši dio aortnog prstena koji tvori graničnu liniju između korijena aorte i uzlazne aorte. Polumjesečasta polazišta kuspisa, formiraju prsten u obliku krune koji počinje od sino-tubularne sveze do gornjeg dijela LVOT. Virtualni bazalni prsten je funkcionalna linija nastala spajanjem najnižeg dijela svakog kuspisa u kružni oblika te se smatra ehokardiografskim prstenom aorte. (4) U sklopu FAA razlikuje se funkcionalni (hemodinamski) i anatomski dio. (2,4)

Hemodinamski dio čine polumjesečasta polazišta kuspisa koji tvore granicu između ventrikularnog i arterijskog tlačnog sustava. (4,7) Anatomsku granicu čini ventrikulo-atrijska sveza, područje gdje LVOT prelazi u aortu, odnosno područje gdje se ventrikularne strukture, uključujući membranozni i muskularni dio septuma, pridružuju arterijskom sustavu. (2,4)

### 1.1.2. Fiziologija

Otvaranje i zatvaranje AV je pasivan proces koji ovisi o razlici tlakova između LVOT i aorte. Tijekom srčanog ciklusa, gradijent tlakova između LV i aorte dovode do dilatacije i konstrikcije korijena te takva dinamika ima nepobitnu ulogu u funkcionalnom aspektu AV. Tijekom kasne dijastole, LV se ispunjava krvi simultano s dilatacijom korijena pri čemu se kuspisi postupno otvaraju do 20% i prije nego se generira pozitivan tlak kontrakcijom LV. (2) Sistolom se generira dodatni tlak LV koji nadilazi tlak u aorti pri čemu se AV otvara ostvarujući minimalni otpor protoku krvi. Kada tlak u aorti nadmaši tlak u LV, AV se zatvara. (3)

Valsalvini sinusi imaju važnu ulogu u zatvaranju AV. U sinusima se generiraju vrtložne struje krvi olakšavajući potpuno otvaranje kuspisa održavajući granicu između slobodnog ruba zalistka i stijenke aorte. (2) Tijekom dijastole, kada se tlak u LV padne ispod tlaka u aorti, krv iz sinusa utječe u koronarne arterije kroz desno i lijevo koronarno ušće. Mehaničke značajke AV osiguravaju otvaranje pri minimalnoj transvalvularnoj razlici tlakova te zatvaranje uz minimalni retrogradni protok. (2,3)

### 1.1.3. Patologija

Bolesti aortnog zaliska su relativno česti poremećaji koji se mogu pojaviti kao kongenitalne ili stečene anomalije, ili kao kombinacija oba. Te anomalije mogu dovesti do razvoja aortne stenozе

(AS) ili aortne regurgitacije (AR). AS obično proizlazi iz degenerativnih procesa, kalcifikacije ili reumatske bolesti srca, dok je aortna regurgitacija često posljedica anatomske deformacije, zaraznih bolesti, reumatoidnog artritisa ili hipertenzije. Ovi poremećaji dovode do smanjene funkcionalnosti aortnog zaliska i povećane napetosti srčane mišićne stijenke što može dovesti do brojnih komplikacija. (8)

### 1.1.3.1. Aortna stenoza

Aortna stenoza označava nepotpuno otvaranje kuspisa s posljedičnom restrikcijom protoka krvi iz LV tijekom sistole i fiksnim tlačnim opterećenjem (engl. *afterload*). (2) AS je treći uzrok kardiovaskularnih bolesti nakon sistemske arterijske hipertenzije i ishemijske bolesti srca. Rezultati opservacijskih ehokardiografskih studija pokazuju da 2-4% ljudi starijih od 65 godina ima AS, od toga 29% ima sklerozu bez evidentne stenozе s urednim hemodinamskim parametrima. (2,9) AS je češća u muškaraca te prevalencija raste s dobi. (2) Ovisno o razini opstrukcije, AS može biti supraavulvarna, valvularna i subvalvularna. Poseban entitet je subvalvularna opstrukcija kod hipertrofične kardiomiopatije. (10) Etiološka podjela AS uključuje stečenu degenerativne bolesti AV, bikuspidnu AV (BAV) te reumatsku bolest srca. (11) Prema težini, AS se klasificira na blagu, umjerenu i tešku prema srednjem gradijentu tlaka i površini AV (Tablica 1.). (12,13)

Tablica 1. Klasifikacija težine aortne stenozе

Klasifikacija	Transaortna brzina protoka (m/s)	Srednji gradijent tlaka (mmHg)	Površina AV (cm <sup>2</sup> )
Normalno	<2.0	<10	3.0-4.0
Blaga	2.0-2.9	10-19	1.5-2.9
Umjerena	3.0-3.9	20-39	1.0-1.4
Teška	≥ 4.0	≥ 40	<1.0

#### 1.1.2.1.1. Etiologija

##### Degenerativna kalcifikacija

Degenerativna kalcifikacija AV je najčešći stečeni uzrok AS u razvijenim zemljama s vrškom prevalencije u sedmom i osmom desetljeću. (2) Kalcifikacijski degenerativni proces povezan s dobi kongenitalno normalne trikuspidne AV još se naziva AS povezana s dobi, senilna AS ili AS starosti. (8) Aortalna skleroza predstavlja početni stupanj bolesti aortne valvule u kojem dolazi do postupnog zadebljanja i otvrdnjavanja kuspisa, što dovodi do smanjene elastičnosti valvule. U tom stadiju, funkcija aortne valvule još uvijek je očuvana s tendencijom pogoršanja s vremenom. Hemodinamski parametri, poput protoka i tlaka, obično su unutar normalnih referentnih vrijednosti. (14) Progresivna kalcifikacija započinje u bazalnim dijelovima kuspisa s rezultantom kspidalnom imobilizacijom. Patološki nalazi pokazuju fokalne depozite na aortalnoj strani s mogućnošću ekstenzije u Valsavine sinuse i uzlaznu aortu. (9) Dugogodišnje mehaničko opterećenje inducira slične etiopatogenetske mehanizme kao ateroskleroza u vidu proliferativnih i upalnih promjena. (10) Dolazi do akumulacije lipida, povećane aktivnosti angiotenzin-konvertirajućeg enzima te infiltracije makrofaga i T-limfocita. (9) Kalcificirajuća AS ima slične čimbenike rizika kao ateroskleroza. Među njima su visoke razine lipoproteina niske gustoće, šećerna bolest, pušenje i hipertenzija, što ukazuje na važnost primarne prevencije kroz kontrolu ovih čimbenika rizika. (2) Signifikantna koronarna bolest često je udružena s teškom asimptomatskom AS. (15)

## Bikuspidna aortalna valvula

Bikuspidna aortalna valvula (BAV) je najčešći kongenitalni poremećaj AV koji se nalazi u 2% populacije. (2) BAV karakterizira sraštanje dvaju kuspisa koji tvore veliki zajednički kuspis, najčešće između desnog i lijevog koronarnog kuspisa (86%). Bolesnici s BAV najčešće su asimptomatski do petog i šestog desetljeća. (3) Progresivne kalcifikacije BAV postaju evidentne u ranijoj dobi nego što je to slučaj kod stečene AS. Abnormalna morfologija AV povećava mehaničko opterećenje. Stvara se turbulentni protok koji oštećuje kuspise, inducira fibrozirajuće procese, povećava rigidnost i kalcifikaciju AV s posljedičnom stenozom. Mutacije NOTCH1, signalnog i transkripcijskog regulatora rezultira aberantnom valvulogenezom i posljedičnom degenerativnom kalcifikacijom u ranijoj dobi nego kod senilne AS. (2) Nadalje, BAV povezana je s nekim genetskim sindromima, poput Turnerovog sindroma, Marfanovog sindroma, Loeys-Dietzov sindroma i obiteljskog sindroma aneurizme torakalne aorte. (8)

## Reumatska bolest srca

U zemljama u razvoju reumatska bolest srca najčešći je uzrok AS u odrasloj dobi. (16) Reumatska AS je rijetko izolirana bolest te je mnogo češća udružena s bolesti mitralne valvule. (2) Značajke reumatske AS su difuzno fibrozno zadebljanje kuspisa uz komisuralnu fuziju. Rana faza reumatske AS obilježena je edemom, infiltracijom limfocita i revaskularizacijom kuspisa. U kasnijim stadijima dolazi do zadebljanja i ožiljkivanja slobodnih rubova kuspisa. (17)

#### 1.1.2.1.2. Patofiziologija

AS povećava tlačno opterećenje, odnosno naknadno opterećenje LV (engl. *afterload*). Produženo je ejskijsko vrijeme LV, smanjen je tlak u aorti te je povišen tlak LV na kraju dijastole (engl. *left ventricular end-diastolic pressure*; LVEDP). (16) Naknadno opterećenje je otpor koji miokard LV mora savladati u fazi sistole. Definiran je LaPlace-ovom jednadžbom kao napetost stijenke za vrijeme sistole. Prema LaPlace-ovoj jednadžbi,  $(\sigma) = P \times r / 2Th$ , P označava sistolički tlak, r promjer LV, i Th debljinu stijenke LV. Napetost stijenke proporcionalna je tlačnom opterećenju, i obrnuto proporcionalna debljini stijenke LV. (18) Povećana napetost stijenke miokarda kompenzira se koncentričnom hipertrofijom LV (engl. *left ventricular hypertrophy*; LVH), bez inicijalne dilatacije LV. (19) LVH smanjuje napetost stijenke LV kako bi se očuvala primjerena sistolička funkcija LV. (20) Međutim, LVH smanjuje popustljivost LV s posljedičnim povećanjem LVEDP. Nastala dijastolička disfunkcija uzrokuje da je LV ovisan o kontrakciji atrijske za punjenje, što može dovesti do iznenadnih dekompenzacija kod bolesnika s atrijskim aritmijama. (2) Početna adaptivna funkcija LVH, nadmašena je značajno povećanim potrebama miokarda za kisikom. Povećan dijastolički tlak LV komprimira koronarne arterije smanjujući maksimalni koronarni protok. Prolongirano ejskijsko vrijeme smanjuje trajanje dijastole, a samim time i razdoblje koronarne perfuzije. Smanjena doprema kao i povećani zahtjevi miokarda uzrokovani LVH dovode do subendokardijalne ishemije, disfunkcije LV i anginoznih tegoba. (2,21) Kada dođe do značajne LVH, nakon zamjene AV (engl. *aortic valve replacement*; AVR) moguća je samo djelomična regresija uz smanjeno dugoročno preživljenje usprkos uspješnoj operaciji. U kasnim stadijima teške AS dekompenzacija LV vodi u dilatacijsku kardiomiopatiju i srčano zatajenje. (2,20)



### 1.1.2.1.3. Klinička slika i postavljanje dijagnoze

Bolesnici su dugo vremena asimptomatski, a prisutnost simptoma ukazuje na signifikantnu AS. (12) Bolest najčešće postaje simptomatska u uznapredovalom stadiju bolesti. (15) Tri kardinalna simptoma AS su angina pectoris, sinkopa i simptomi kongestivnog srčanog zatajenja. Međutim, klasična trijada se nalazi u samo jedne trećine bolesnika. (21–23) Anginozne tegobe mogu biti posljedica pridružene signifikantne stenozе koronarnih arterija ili pak zbog kompenzatorne LVH koja povećava metaboličke potrebe, uz kompresiju intramiokardijalnih žila. (2,24) Sinkopa se može javiti u mirovanju i u naporu. AS onemogućava povećanje udarnog volumena tijekom fizičkog napora. (2) Potencijalni mehanizmi sinkope u mirovanju mogu biti fibrilacija atriya (AF) ili novonastali atrioventrikularni blok. (10) Simptomi srčanog zatajenja, dispneja, ortopneja i paroksizmalna noćna dispneja, javljaju se u uznapredovaloj fazi bolesti. (2)

Gastrointestinalno krvarenje uzrokovano angidislazijom najčešće desnog kolona, tankog crijeva i želuca predstavlja rijetku prezentaciju AS zbog poremećaja funkcije trombocita i sniženog von Willebrandova faktora. Na sreću, hematološke abnormalnosti regrediraju nakon uspješnog kirurškog liječenja. (22)

Kasne kliničke manifestacije AS uključuju AF, progresivnu sistoličku i dijastoličku disfunkciju i posljedično zatajenje srca. (2,22) Nastupom simptoma preživljenje se značajno smanjuje. Prosječno preživljenje nakon nastupa angine je 5 godina, sinkope 3 godine, a srčanog zatajenja 2 godine. (16,22,25)

AS se najčešće dijagnosticira u asimptomatskom periodu auskultacijom šuma tijekom kliničkog pregleda. Klasični šum je *crescendo-decrescendo* šum koji se najbolje čuje na desnoj gornjoj

granici sternuma sa širenjem u vrat ili na lijevu stranu prsišta. (25) Također, drugi srčani ton (S2) je odgođen zbog prolongiranog e젝cijskog vremena. (2) Slaba ili odsutna aortna komponenta drugog srčanog tona (A2) se može ukazivati na ozbiljnost bolesti. (25) *Pulsus parvus* je znak teške ili dekompenzirane AS pri smanjenju udarnog volumena te sistoličkog i tlaka pulsa. Palpatorno može biti prisutan i *pulsus tardus* zbog prolongiranog e젝cijskog vremena. (2)

Transtorakalna ehokardiografija je dijagnostički modalitet izbora za bolesnika sa sumnjom na AS kojim se pouzdao identificira broj kuspisa, pokretljivost i kalcifikacija AV te funkcija LV. Težina AS kvantificira se mjerenjem maksimalne transaortalne brzine i srednjeg tlačnog gradijenta (Tablica 1). (12,13) Testovi opterećenja izvode se za otkrivanje AS u asimptomatskih bolesnika, ali su kontraindicirani su kod simptomatske bolesti. (26)

U sklopu preoperativne obrade često se izvodi kateterizacija srca koja je korisna za procjenu stanja koronarnih arterija i mjerenje hemodinamskih parametara. Od ostalih dijagnostičkih modaliteta moguće je učiniti kompjuteriziranu tomografiju (CT) i magnetsku rezonanciju (MR). (2) Elektrokardiografski nalaz u kasnijoj fazi bolesti može ukazivati na LVH. (22)

#### 1.1.2.1.4. Liječenje

Konzervativni pristup nema značajnih prednosti u liječenju AS u usporedbi s kirurškim liječenjem. Farmakološko liječenje ne utječe na zaustavljanje progresije bolesti. (27) Provodi se diureticima i inotropima (digitalis). (22) Beta-blokatori i vazodilatatori su kontraindicirani zbog opasnosti od smanjenja udarnog volumena, precipitacije hipotenzije i sinkope te reduciranog protoka kroz koronarne arterije. (2) Iako kod AS i ateroskleroze postoje slična patofiziološka zbivanja, studije ipak nisu pokazale korist statina u farmakoterapiji AS. (28) Kod stomatoloških zahvata i drugih invazivnih procedura obavezna je antimikrobna profilaksa bakterijskog endokarditisa. (22)

Kirurška zamjena aortalne valvule (engl. *surgical aortic valve replacement*; SAVR/AVR) je nedvojbeno superiorni i definitivni modalitet liječenja bolesnika s teškom AS čime dolazi do poboljšanja simptoma i produljenja životnog vijeka. (2) Odabir adekvatne veličine valvule imperativ je za adekvatne dugoročne ishode. (27) Perkutana transkateterska implantacija aortalne valvule (engl. *transcatheter aortic valve implantation*; TAVI) ima prednost u visokorizičnih, starijih i bolesnika s komorbiditetima, kod kojih je konvencionalna SAVR rizična. (29) Perkutana balonska valvuloplastika nema zadovoljavajuće dugoročne rezultate zbog učestalih restenoza. Preporučuje se kao most do SAVR ili TAVI u bolesnika s teškom AS i izraženim simptomima. (30)

Iako je liječenje asimptomatskih bolesnika s teškom AS često predmet rasprava, studije pokazuju prednost SAVR i u takvih bolesnika. SAVR je indicirana ako je teška AS udružena sa sljedećim: pogoršanje hemodinamskih parametara (LVEF < 50%, srednji gradijent tlaka  $\geq 40$  mmHg, vršna brzina protoka u aorti  $\geq 4$  m/s), smanjeno otvaranje kalcificirane valvule u sistoli, kardiokirurška operacija zbog drugih indikacija, nizak operativni rizik te pozitivan nalaz testa opterećenja. (13,22) Prednosti AVR u asimptomatskih bolesnika svakako se mogu potkrijepiti činjenicom da bolesnici s teškom AS i razvijenom LVH imaju smanjeno dugoročno preživljenje neovisno o inicijalno uspješnoj operaciji. (31,32)

## 1.1.2.2. Aortna regurgitacija

### 1.1.2.2.1. Etiologija

Aortna regurgitacija je dijastolički refluks krvi iz aorte u LV koji nastaje zbog nepotpune koaptacije ili oštećenja kuspisa AV. (2) Uzroci mogu biti primarne abnormalnosti kuspisa ili sekundarni poremećaji potpornih struktura AV kao što je FAA ili korijen aorte. Oštećenje kuspisa s posljedičnom AR mogu biti uzrokovani kalcifikacijskim promjenama, miksomatoznom degeneracijom, infektivnim endokarditisom, reumatskom bolesti srca, BAV te lijekovima (fenfluramin, fentermin). (33,34) Dilatacija korijena aorte može biti uzrokovana traumom, disekcijom aorte, kroničnom hipertenzijom, sifilitičnim aortitisom, visnusnim infekcijama, sistemskim arteritisima te poremećajima vezivnog tkiva kao što je Marfanov sindrom ili Ehlers-Danlos sindrom. (34)

### 1.1.2.2.2. Patofiziologija

Ovisno o vremenu nastupa AR dijelimo na akutnu i kroničnu.

Akutna AR može dovesti do nagle srčane dekompenzacije te ako se pravovremeno ne liječi, može rezultirati preranom smrću bolesnika. Najčešće je uzrokovana aortnom disekcijom, endokarditisom ili traumom s posljedičnom insuficijencijom prethodno normalne AV. Drugi uzroci uključuju disfunkciju protetskih valvula, dehiscenciju i komplikacije balonske valvuloplastike. (35) Povrat krvi u LV u dijastoli naglo povisuje LVEDV i smanjuje efektivni srčani minutni volumen (SMV). S obzirom na ograničenu sposobnost dilatacije LV, LVEDV se ne povisuje značajno (20-30%). Posljedica toga je značajno povišen LVEDP i retrogradno tlak u

LA i plućnoj cirkulaciji pri čemu mogu nastati različiti stupnjevi edema pluća. (36) Kompenzatornim Frank-Starlingovim mehanizmom povećava se kontraktilnost uz simultanu refleksnu tahikardiju kako bi se očuvao SMV. (2,34) Kombinacija povišenog LVEDP i refleksnom tahikardijom uzrokovanog skraćanja dijastole dovodi do smanjenja koronarne perfuzije i potencijalne ishemije miokarda. (35)

Najčešći uzroci kronične AR su aterosklerotska degeneracija AV i kongenitalna BAV. (37) Dijastolički refluks u kroničnoj AR povisuje LVDEV, LVEDP te naprezanje stijenke LV prema Laplaceovom zakonu. Takvo stanje se nastoji kompenzirati ekscentričnom LVH i povećanom srčanom frekvencijom. (38) Tako se održava sistolička funkcija LV, a bolesnici su dugo vremena asimptomatski te se uglavnom dobro podnosi kroz dugi niz godina. Progresijom bolesti, adaptivni mehanizmi postaju nedostatni nakon čega dominiraju fibrozirajući procesi uz smanjenje popustljivosti LV. Nastavlja se povećanje LVEDV, LVEDP, srce se dilatira, napreduje sistolička disfunkcija sa smanjenjem SMV. (35) Hipertrofirani miokard ima povećane zahtjeve za kisikom što u uvjetima povećanih potreba može precipitirati sistoličku disfunkciju LV. (2)

#### 1.1.2.2.3. Klinička slika i postavljanje dijagnoze

Težina kliničke slike AR ovisi o vremenu nastanka, težini, popustljivosti LV i aorte te hemodinamskom statusu bolesnika. (2) Akutna AR je potencijalno životno ugrožavajuće stanje koje se prezentira dispnejom i znakovima hemodinamskog kolapsa što zahtijeva promptno liječenje. Bolesnici su hipotenzivni, tahikarndi s evidentnim znakovima periferne vazokonstrukcije i plućne kongestije. Diskrepancija krvnih tlakova na oba ekstremiteta trebala bi pobuditi sumnju na disekciju ascendentne aorte kao mogućeg uzroka akutne AR. (35) Stenokardija također može biti prisutna zbog neadekvatne koronarne perfuzije kao posljedica povišenog LVEDP i naprezanja

stijenke LV. (2) Kronična AR, praćena remodeliranjem i dilatacijom, dugo vremena je bez simptoma do razvoja simptoma i znakova srćanog popuštanja. (35) I kod teške AR latentno razdoblje mođe trajati relativno dugo (3-10 godina). Kao posljedica plućne hipertenzije i edema javlja se klasićni znakovi kao što je dispneja u naporu, ortopneja, i paroksizmala noćne dispneja. (22) Kod kroniće AR dominantni su znakovi i simptomi kongestivnog srćanog popuštanja koje ne nalazimo kod akutne AR. (2) Bolesnici mogu osjetiti neugodne palpitacije tijekom emocionalnog stresa ili u naporu, osjećaj kucanja vlastitog srca te anginozne tegobe. (35,38)

Klasićni znakovi AR rezultat su proširenog tlaka pulsa te su prisutni u manjine bolesnika. U to ubrajamo Corriganov znak (pulsacije katotidnih arterija), De Mussetov znak (bubnjanje srca), Quinckeov puls (kapilarne pulsacije na bazama noktiju), Traubeov znak (oštar šum nad femoralnom arterijom „kao pucanj iz pištolja“) te Mullerov znak (pulsacije uvule). (2)

Dijastolićki *decrecendo* šum, s druge strane, prisutan je kod većine bolesnika i karakteristićno je širenje od ušća aorte prema apeksu srca. Jakost šuma je proporcionalna stupnju bolesti. (22) Kada nastupi teška AR, šum mođe poprimiti holodijastolićke karakteristike. Kod bolesnika u koji postoji istodobna AS i AR predominantni su simptomi AS uz nepovoljniju prognozu zbog istodobnog tlačnog i volumnog opterećenje LV. Simptomi srćanog zatajenja, znaćajne ekscentrićne hipertrofije lijevog ventrikula, kardiomegalije i kardiorakalnog omjera većeg od 0,6 ukazuju na potrebu za hitnim kirurškim lijećenjem. (22)

Ehokardiogram je prva dijagnostićka metoda za postavljanje konaćne dijagnoze, evaluaciju težine AR, procjenu velićine i funkcije LV kao i za praćenje kroniće AR za pravovremenu intervenciju. (35) Doplerskom ehokardiografijom mođe se detektirati AR kod urednog auskultatornog nalaza. (39) Tako se kvantificira regurgitacijski volumen (volumen regurgitacije tijekom jednog srćanog

izbačaja) i regurgitacijska frakcija (postotak regurgitacije). (2) Detaljnom CT dijagnostikom moguća je procjena morfologije i dimenzija aorte, AV s jasnim prikazom kuspisa, prstena i sinusa aorte te ušća koronarnih arterija. MR također ima svoje mjesto u kvantifikaciji AR, morfologiji kuspisa AV kao i u procjeni morfološkog i funkcionalnog statusa LV. (2,22) Testovi opterećenja pokazali su se korisnima za procjenu podnošenja napora u asimptomatskih bolesnika. (40) Potrebno je naglasiti važnost koronarografije u bolesnika starijih od 40 godina. (22)

U EKG nalazu kao posljedica povećane mase LV u kroničnoj AR nalazi se devijacija srčane osovine uz povećanu amplitudu QRS kompleksa. Q valovi u I, V1 te V3-V6 odvodima pobuđuju sumnju na volumno opterećenje. (2,41) U kasnijem tijeku kao posljedica disfunkcije LV čest nalaz je i aberantna kondukcija. EKG nalaz nije prediktor težine AR. (2)

#### 1.1.2.2.4. Liječenje

Konzervativno liječenje inferiorno je operacijskom liječenju AR koje je indicirano i prije nastupa simptoma. Kod pojave znakova i simptoma zatajenja srca, olakšanje simptoma se može postići uporabom diuretika, digitalisa (za prevenciju napretka zatajenja srca i nastupa supraventrikularnih aritmija), te ACE-inhibitora. Prema provedenim studijama, samo 10-30 % simptomatskih bolesnika preživi prvu godinu bez operacije. (22) Kirurške opcije liječenja AR uključuju reparaciju ili AVR. U slučaju akutne AR potrebno je promptno kirurško liječenje uz privremenu vazodilatatornu i inotropnu potporu. Reparacija, odnosno rekonstrukcija AV pokazala se kao superiorniji modalitet. (2) Kada je riječ o kroničnoj AR, indikacije za kirurško liječenje se postavljaju ovisno o prisutnosti simptoma, vrijednostima ejskijske frakcije (EF) te dimenzijama LV. Kirurški oblik liječenja indiciran je u asimptomatskih bolesnika s EF manjom od 55 %, enddiastoličkim dijametrom lijevoga ventrikula (engl. *left ventricular end-diastolic diameter*;

LVEDD) manjim od 65 mm i endsistoličkim dijametrom (engl. *left ventricular end-systolic diameter*; LVESD) manjim od 50 mm. (13) U simptomatskih bolesnika i EF većom od 55 %, kirurško liječenje je indicirano kod bolesnika s zatajenjem srca (klase III-IV prema NYHA klasifikaciji), angine pektoris (klase II-IV prema CCS klasifikaciji) te u slučajevima akutne disekcije aorte. (22)

#### 1.1.4. Kirurško liječenje patologije aortalne valvule

Kirurško liječenje, odnosno SAVR biološkom ili mehaničkom valvulom predstavlja zlatni standard liječenja AS i AR. (2,22) AVR izvodi se klasičnom medijanom sternotomijom (puna sternotomija, engl. *full sternotomy*; FS) ili minimalno invazivnim pristupom (engl. *minimally invasive aortic valve replacement*; MIAVR). (2,13) Pristup klasičnom medijanom sternotomijom dugo vremena je predstavljao osnovni kirurški pristup zamjeni aortalnih zalistaka i svih drugih operacija na srcu. Takvim pristupom omogućen je izravan pristup i potpunu vizualizacija svih anatomskih struktura srca. (2)

Prema *American Heart Association* minimalno invazivni pristupi odnose se na male incizije koje ne obuhvaćaju punu sternotomiju. (42) MIAVR je prvi put je izvedena 1993.godine kroz desnu torakotomiju te se narednih godina razvijaju različiti pristupi. (43,44) Glavni cilj MIAVR je smanjenje intraoperativne traume i krvarenja uz jednaku kvalitetu, sigurnost i ishode kao kod konvencionalne AVR. (45) U usporedbi s konvencionalnom pristupom, MIAVR povezani su s boljim ishodima, smanjenim perioperativnim morbiditetom uz brži postoperativni oporavak. (46) Osim toga, u MIAVR zabilježeno je s manje krvarenja, infekcija rane i septičnih komplikacija kao i brži postoperativni oporavak. (47) Oblici MIAVR uključuju su pristup putem gornje



hemisternotomije, desni parasternalni pristup, pristup putem desne prednje torakotomije i pristup transverzalnom sternotomijom. (2)

## **1.2. Novonastala postoperativna fibrilacija atrijska**

### 1.2.1. Definicija i epidemiologija

Novonastala postoperativna fibrilacija atrijska ( engl. *postoperative atrial fibrillation*; POAF) definira se kao nastup atrijske fibrilacije nakon operativnog zahvata u bolesnika s prethodno normalnim sinusnim ritmom i bez AF u anamnezi. (48) Riječ je o najčešćoj komplikaciji nakon kardiokirurških zahvata. (49–51) Iako se u većini slučajeva radi o prolaznom poremećaju ritma koji regredira oporavkom srčanih mehaničkih i metaboličkih funkcija, POAF je potencijalno opasna sekvela kardiokirurških zahvata. (52,53) Važnost POAF kao entiteta leži u povećanom morbiditetu, mortalitetu kao i povećanim troškovima liječenja. (49,54–56)

U domeni kardiokirurških operacija incidencija varira od 30% kod izoliranog aortokoronarnog premoštenja (engl. *coronary artery bypass grafting*; CABG), između 20 i 40% kod izolirane valvularne kirurgije te 60% za kombinirane zahvate. (51,57,58) U najvećeg broja bolesnika POAF se razvija između drugog i trećeg postoperativnog dana (POD), a rizik je povećan do šestog POD što odgovara vršku postoperativnog sustavnog upalnog odgovora. Nakon tog razdoblja incidencija POAF se smanjuje. (48,56,59,60)

### 1.2.2. Patofiziologija

Patofiziološki mehanizmi POAF još nisu posve ustanovljeni te se smatra da je etiologija uključuje više faktora. (51) Pretpostavlja se da je za nastanak POAF potreban okidač te povoljan aritmogeni milje koji čine atrij vulnerabilnim za indukciju i održavanje aritmije. (48,56) Potencijalni patofiziološki mehanizmi uključuju sustavnu i lokalnu upalu i oksidativni stres, povećan tonus simpatikusa, kardijalnu ishemiju, hipervolemiju i elektrolitni disbalans. (49,51,56,61) Takve promjene nastaju uslijed ekstenzivnih kardiokirurških operacije (valvularna kirurgija i CABG) koje izlažu srce povećanom stresu tijekom intraoperativnog i postoperativnog razdoblja. (62,63)

Kirurška trauma dovodi do oštećenja strukturnog integriteta elektrofiziološke mreže što može rezultirati poremećajem njezine funkcije. Osim toga, kirurška trauma, ishemija tijekom inicijacije i produženog trajanja ekstrakorporalne cirkulacije (EKC) uz reperfuzijsku ozljedu dovodi do oksidativnog stresa otpuštanjem slobodnih kisikovih radikala i proupalnih medijatora. (49,64) Upala i oksidativni stres dovode do nekroze i apoptoze kardiomiocita čime se narušava provođenje impulsa i stvara pogodan aritmogeni milje. (51)

Lokalna upala, kao posljedica kirurške traume, narušava integritet perikarda s posljedičnim postoperativnim perikarditisom i perikardijalnim izljevom. (49,65) Postoperativni perikardijalni izljev je visoko oksidativan, sadržava krv, hemolizirane krvne stanice i visoke razine upalnih markera. (66) Povezanost upalnog odgovora s nastankom POAF potkrijepljena je smanjenjem incidencije PAOF davanjem kortikosteroida kao protuupalne profilakse. (51,63)

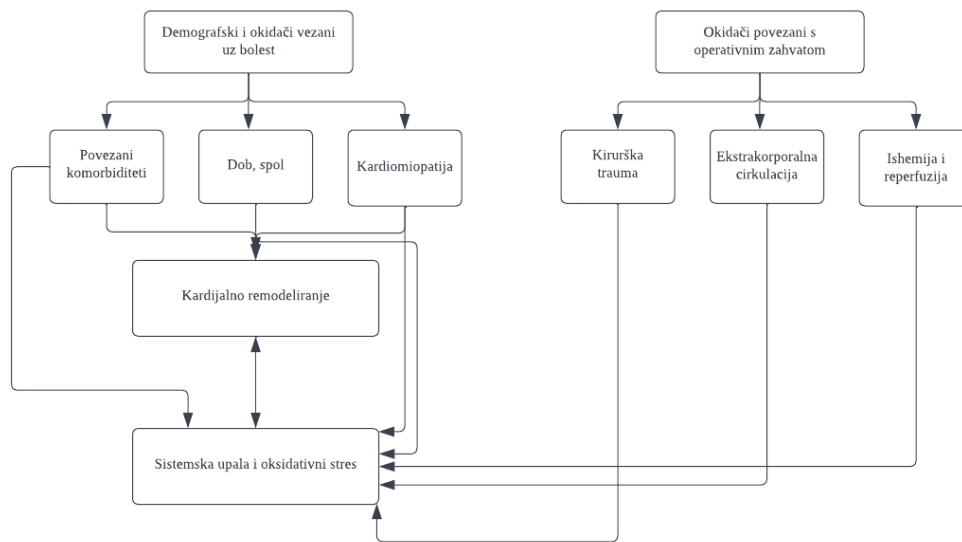
Postoperativna hipervolemija može biti posljedica povećane nadoknade volumena kako bi se održao adekvatan krvni tlak i minutni volumen srca. (62) Međutim, hipervolemija može dovesti

do povećanog srčanog opterećenja, promjena u električnoj aktivnosti srca i povećane sklonosti FA. (51) Posljedična akutna dilatacija atrijske sinusa smanjuje brzinu provođenja i pogoduje nastanku *re-entry* puteva. (67,68)

Povećan postoperativni tonus simpatikusa djeluje pozitivno inotropno što može dovesti do promjena u električnoj aktivnosti srca koje su povezane s POAF-om. (61) Povećana simpatička aktivnost skraćuje refraktorni period atrijske sinusa, što može uzrokovati ranije električne impulse u atrijsku sinusu i inicirati nastanak POAF. (51) Tome doprinosi i produljena postoperativna inotropna potpora. (69)

Hipomagnezija (serumski magnezij  $< 1.2\text{--}2.0$  mg/dL) je čest postoperativni laboratorijski nalaz, a prema nekim studijama dovodi se u vezu s POAF. (70) Magnezij ima učinak na mobilnost kalcija, kontraktilnost miokarda i antiishemijsko djelovanje. (49) Visoke razine intracelularnog magnezija prolongiraju provođenje kroz atrioventrikularni čvor što pomaže u prevenciji oksidativnog oštećenja, a niske razine magnezija povećavaju automatizam sinus atrijskog čvora. (71)

Hipokalemija (serumski kalij  $< 3.5$  mmol/L) dovodi do stanične hiperpolarnosti, povećanih potencijala u mirovanju te povećane ekscitabilnosti i automatizma provodnih stanica. (72) Iako se abnormalnosti elektrolita dovode u vezu s POAF, rezultati studija su inkonkluzivni. Preoperativna suplementacija je kontroverzna te su potrebne daljnje randomizirane studije kako bi se potvrdila efikasnost i sigurnost. (73) Pretpostavljeni mehanizam nastanka POAF prikazani su na slici 1.



Slika 1. Pretpostavljeni mehanizam nastanka POAF. Modificirano prema Zakkar i sur. (2015). *Inflammation, oxidative stress and postoperative atrial fibrillation in cardiac surgery. Pharmacology & Therapeutics.* (64)

### 1.2.3. Rizični čimbenici i prediktori

Utvrđivanje prediktora i rizičnih čimbenika za nastanak POAF je kompleksno, ali ključno kako bi se moglo intervenirati na vrijeme i potencijalno smanjiti učestalost nastanka ove aritmije. (65)

Prediktori nastanka POAF dijele se na preoperativne, intraoperativne i postoperativne te su prikazani na slici 2. (74)

Perioperativni prediktori	Intraoperativni prediktori	Postoperativni prediktori
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ekspresija mikroRNA</li> <li>• Dob, spol</li> <li>• Pretilost i metabolički sindrom</li> <li>• Šećerna bolest</li> <li>• Prethodni infarkt miokarda</li> <li>• AF u anamnezi</li> <li>• Postojeća kardiovaskularna bolest (hipertenzija, srčano zatajenje)</li> <li>• Abnormalnosti lijevog atrija</li> <li>• CHAD2DS2-VASc score</li> <li>• Kronična bubrežna bolest</li> <li>• Kronična opstruktivna plućna bolest</li> <li>• Lijekovi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vrsta zahvata</li> <li>• Trajanje ekstrakorporalne cirkulacije</li> <li>• Trajanje ishemije</li> <li>• Kanulacija</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trajanje mehaničke ventilacije</li> <li>• Dužina boravka u jedinici intenzivnog liječenja</li> <li>• Pretjerana volumna nadoknada</li> <li>• Hemodinamska nestabilnost</li> <li>• Elektrolitni disbalans</li> <li>• Inotropna potpora</li> <li>• Infekcija/sepsa</li> <li>• Nagli prekid liječenja beta-blokatorima</li> </ul>

Slika 2. Prediktori razvoja POAF. Preuzeto i modificirano prema Rezaei i sur. (2020). *Postoperative Atrial Fibrillation Following Cardiac Surgery: From Pathogenesis to Potential Therapies. Am J Cardiovasc Drugs.* (61)

## Preoperativni prediktori

miRNA sudjeluju u regulaciji metaboličkih puteva u kardiomiocitima. Povećana ekspresija miRNA u kardiomiocitima atrija narušava homeostazu te predisponira nastanku aritmija. (50) Harling i sur. u svojoj studiji su dokazali da se testiranjem ekspresije miRNA-483-5p u preoperativnom serumu može predvidjeti razvoj POAF (osjetljivost 77.78% i specifičnost 77.27%). (75)

Anamneza kardiovaskularne bolesti kao što je srčano zatajenje, hipertenzija, koronarna bolest, dilatacija LA (povećani dijametar LA, volumni indeks LA  $\geq 36$  mL/m<sup>2</sup>) i sistolička disfunkcija LV pripadaju preoperativnim prediktorima. (50,76) Dilatacija atrija je signifikantna za nastanak POAF te nastaje kao sekundarno zbog kroničnih strukturalnih srčanih bolesti (hipertenzija, ishemijska bolest, valvularna patologija). (77) Patohistološki supstrat uključuje hipertrofiju atrijskih kardiomiocita i fibrozu. (78) Iako akutna i kronična dilatacija atrija nisu nužno precipitirajući uzroci POAF njihova važnost leži u generiranju aritmogneog supstrata koji podržava inicijaciju i

održavanje POAF. (77) Također se navode prethodne AF ili elektrofiziološke abnormalnosti s obzirom da u takvih bolesnika već postoje patofiziološki čimbenici potrebni za nastanak i održavanje aritmija. (51) Može se zaključiti da je narušena arhitektura atrijske prisutna prije operacije barem kod nekih bolesnika u kojih se razvije POAF te ove strukturalne promjene čine bolesnike sklonima ne samo POAF nego i AF općenito. (62)

CHAD2DS2-VASc score predstavlja nezavisni preoperativni prediktor s visokom osjetljivošću za nastanak POAF. Nedavne studije pokazale su korelaciju između preoperativnih rezultata CHA2DS2-VASc i POAF, čineći ovaj alat potencijalno korisnim prediktorom POAF. (56)

Od ostalih, nekardiovaskularnih, preoperativnih prediktora navode se dob, pretilost, muški spol, kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB), hiperkolesterolemija, hipertiroidizam, kronična bubrežna bolest, šećerna bolest, opstruktivnu apneju u spavanju i deficiti vitamina C i D. (49,50,61)

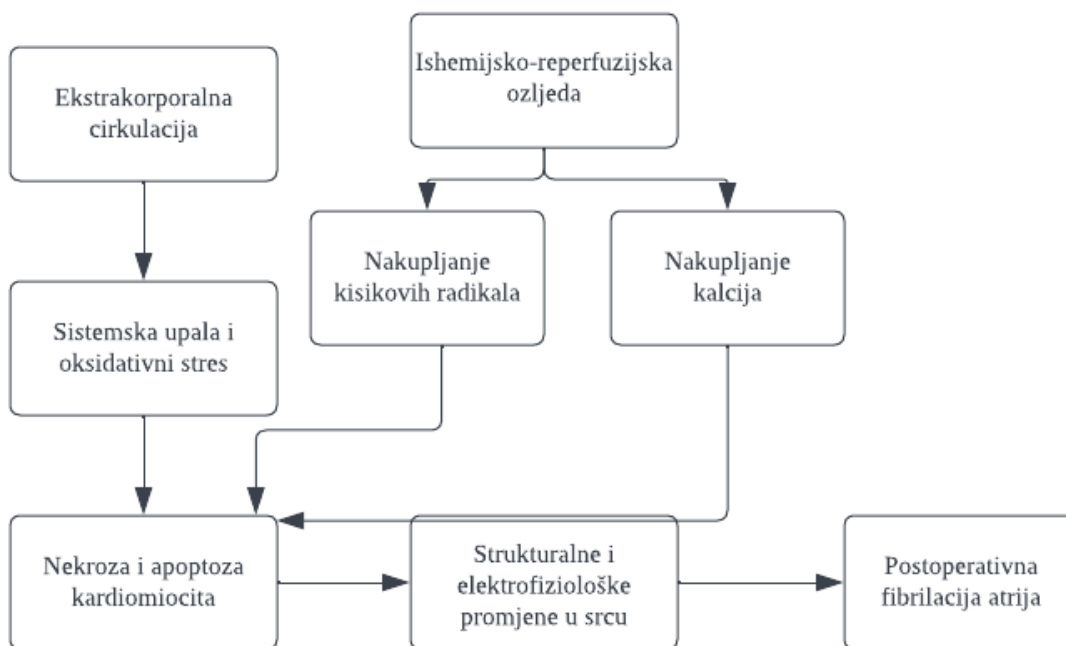
Uznapredovala dob je jedan od glavnih prediktivnih čimbenika razvoja POAF. (49,50,58,76) Bolesnici stariji od 72 godine imaju 5 puta veći rizik nastanka POAF nego bolesnici u dobi 55 godine ili mlađi. Starija dob praćena je remodeliranjem tkiva atrijske. (76) Smanjena je efikasnost kontrakcije miokarda i provodnog sustava, izraženija je atrijska fibroza te je povećana vjerojatnost ishemije i reperfuzijske ozljede postoperativno. (51) Fiziološke promjene povezane sa starenjem tvore pogodan milje za nastanak POAF koja je inducirana potencijalnim okidačima kao što su akutna kirurška trauma i upala. (49,79)

Pretpostavljeni mehanizam manje učestalosti POAF u ženskih bolesnika je zaštitno djelovanje hormona ili drugi mehanizmi povezani sa spolom što zahtjeva daljnja istraživanja. (55)

Povećan indeks tjelesne mase (ITM) i pretilost u koreliraju s uvećanjem LA što je poznati čimbenik rizika za nastanak POAF (80) Višak masnog tkiva, osobito epikardijalnog, doprinosi strukturnim promjenama atrijske. (81) Takvi bolesnici imaju abnormalni intratorakalni tlak, što može promijeniti elektrofiziološka svojstva atrijske i povećati osjetljivost na nastanak aritmije. (49) Također, upala, povećani oksidativni stres i lipoliza, koji su povezani s prekomjernom tjelesnom masom i metaboličkim sindromom, mogu pridonijeti strukturalnim promjenama LA povećavajući rizik od POAF. Takvi bolesnici nalaze se u stanju blage kronične upale koja je precipitirana tijekom operativnog zahvata. Povećani sistemski oksidativni stres nastaje zbog oksidacije lipoproteina niske gustoće što se amplificira oslobađanjem slobodnih kisikovih radikala tijekom EKC-a. Osim toga, lipolizom abdominalnog masnog tkiva oslobađaju se veće količine slobodnih masnih kiselina koje mogu djelovati proaritmogeno što je posebno naglašeno tijekom razdoblja ishemije. (82)

#### Intraoperativni prediktori

U intraoperativne prediktore ubrajaju se vrsta zahvata, trajanje EKC i ishemije (engl. *aortic cross-clamp*; ACC) te mjesto kanilacije. (49,50) Djelovanje intraoperativnih čimbenika na nastanak POAF (Slika 3.).



Slika 3. Djelovanje intraoperativnih čimbenika na nastanak POAF. Modificirano prema Zakkar i sur.(2015). *Inflammation, oxidative stress and postoperative atrial fibrillation in cardiac surgery. Pharmacology & Therapeutics.* (64)

Incidencija POAF razlikuje se ovisno o vrsti kardiokirurškog zahvata te je najveća je pri valvularnoj kirurgiji u domeni izoliranih zahvata. Kombinacija valvularne kirurgije i CABG donosi najveći rizik nastanka POAF. (51) Rizik je najveći kod zahvata na mitralnoj valvuli s obzirom na to da patološki supstrat mitralne valvule dovodi do uvećanja i dilatacije LA uz traumu i upalu koje nastaju tijekom kirurškog zahvata. (83)

EKC inducira sistemski upalni odgovor i oksidativni stres koji su ključni za nastanak POAF. (64,83) Izloženost plazme plastičnim cjevčicama povećava proizvodnju tkivnog faktora s posljedičnom aktivacijom sustava komplementa. (84) Ishemija pri inicijaciji i prolongiranom trajanju EKC te reperfuzijska doprinose upali i oslobađanju slobodnih kisikovih radikala koja ima



svoje mjesto u patogenezi POAF. (49) „Off-pump“ kardiokirurški zahvati, poput *off-pump* CABG i TAVR, dovode do niže incidencije POAF. (85,86)

Mjesto venske kanilacije također je važno, budući da kanilacija desne gornje plućne vene ima veći rizik od nastanka POAF u usporedbi s kanilacijom lijeve strane. Osim toga, bikavalna venska kanilacija također povećava razvoj POAF. (61)

#### Postoperativni prediktori

Brojni postoperativni čimbenici povezani s POAF mogu pridonijeti duljem boravku na jedinici intenzivne skrbi poput produljene mehaničke ventilacije, inotropne potpore, elektrolitnog disbalansa, plućne patologije, akutnog bubrežnog zatajenja, hemodinamske nestabilnosti i preopterećenja tekućinom. (50)

Prolongirano trajanje mehaničke ventilacije nakon zahvata često je u bolesnika s brojnim komorbiditetima dok ne povrate potpunu respiratornu funkciju. Mehanička ventilacija može uzrokovati traumu pluća, što dovodi do upale i oksidativnog stresa, što posljedično može potaknuti razvoj POAF (50,87)

Nagli prekid terapije beta-blokatorima može dovesti do povećane aktivnosti simpatičkog živčanog sustava te je važno da se prekid liječenja beta-blokatorima provodi postupno. (49) Ovime je podržana hipoteza o povećanom simpatičkom tonusu kao potencijalnom mehanizmu u razvoju POAF. (53)

#### 1.2.4. Klinička slika

Najveći broj bolesnika nema simptome. Simptomatski bolesnici se mogu prezentirati palpitacijama, dispnejom i hemodinamskom nestabilnosti u težim slučajevima. (77) Kontinuirano telemetrijsko praćenje je značajno upravo zbog velikog broja asimptomatskih bolesnika. AHA/ACC preporučuju EKG monitoriranje 48 sati nakon operacije (klasa I preporuka). (88)

#### 1.2.5. Prognoza i komplikacije

POAF predstavlja najčešću i potencijalno fatalnu sekvelu kardiokirurških operacija. (49) Najčešće se radi o benignom, samoograničavajućem poremećaju ritma koji se u 30% bolesnika konvertira u sinusni ritam unutar 2 sata, a u 25-80% bolesnika unutar 24 sata, samostalno ili uz primjenu lijekova. (53) POAF je opterećenje za samog bolesnika zbog povećanog morbiditeta i mortaliteta kao i za zdravstveni sustav zbog povećanih troškova liječenja. (53,55,56,65) POAF je prediktor ranih i kasnih kardiovaskularnih komplikacija kao što su kardijalna tromboembolija, moždani udar, bubrežno zatajenje, infekcija, srčani zastoj i potreba za reoperacijom zbog krvarenja ili tamponade. (53) Bolesnici s POAF imaju povećan rizik 30-dnevnog i šestomjesečnog mortaliteta. (56)

Staza krvi u dilatiranom atriju uz hiperkoagulabilno stanje zbog poremećaja koagulacijske kaskade predisponiraju formiranje tromba koji nosi rizik kardijalne tromboembolije i cerebrovaskularnih komplikacija. (89) Hemodinamska nestabilnost zbog POAF povezuje se sa slabom kontrolom srčane frekvencije, iregularnim odgovorom ventrikula i gubitkom atrio-ventrikularne sinkronizacije. Bolesnici s postojećom dijastoličkom disfunkcijom mogu biti osjetljivi na gubitak sinkronizacije između atrija i ventrikula s posljedičnim smanjenjem srčanog minutnog volumena i za 20%. (77)

### 1.2.6. Prevencija novonastale postoperativne fibrilacije atriya

Prevencija POAF obuhvaća farmakološke i nefarmakološke modalitete. (51) Farmakološka prevencija provodi se primjenom klasičnih antiaritmika i "upstream" terapijom. Nefarmakološke prevencija uključuju elektrofiziološke metode poput stimulacije atriya (eng. *atrial pacing*) i kirurške metode poput posteriorne perikardiotomije. (49,61) Međutim, glavne internacionalne smjernice preporučuju primjenu beta-blokatora, amiodarona i ostalih antiaritmika kao prvu liniju za prevenciju nastanka POAF. (72,90,91)

Neki autori preporučuju multimodalni pristup koji obuhvaća inicijaciju „upstream“ terapijom uz primjenu klasičnih antiaritmika. „Upstream terapija“ dobiva veći značaj u novije vrijeme te se odnosi na lijekove koji nisu antiaritmici u užem smislu poput kolhicina, magnezija i statina. (68) Takvi lijekovi sudjeluju u modulaciji aritmogenog miljea koji nastaje zbog remodeliranja atriya pri bolestima kao što je hipertenzija, valvulopatije, srčano zatajenje ili postoperativne upale. (92)

Cilj farmakološke profilakse je kontrola automatizma ektopičnih žarišta, produženje refraktornog perioda atriya, smanjenje aktivacije renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava, upale i oksidativnog stresa. (93) Lijekovi koji su se pokazali značajnima u prevenciji POAF su beta-blokatori (karvedilol i landiolol), amiodaron, kortikosteroidi, kolhicin i statini iako posljednja tri nisu direktno preporučena ESC smjernicama. (91,94–98) U literaturi se dodatno spominju sotalol, blokatori kalcijevih kanala, digoksin i magnezij. Varijacije u kliničkoj praksi posljedica su nedostatka konsenzusa za optimalnu prevenciju POAF. (93)

Beta-blokatori (klasi II antiaritmika) su prema smjernicama *American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)*, *European Society of Cardiology (ESC)* i

*American Association for Thoracic Surgery* (AATS) uvršteni u klasu I preporuka s razinom dokaza B. (72,90,91) Mehanizam djelovanja temelji se na smanjenju simpatičkog tonusa čime se produžuje refraktorno razbolje i smanjuje podložnost inicijacije aritmija. (99) Rezultati mnogobrojnih meta-analiza pokazuju kako perioperativna primjena beta-blokatora reducira incidenciju POAF te smanjuje mortalitet. (100,101) Važno je oprezno koristiti beta-blokatore u bolesnika s astmom, srčanim zatajenjem i drugim bolestima koje mogu biti pogoršane primjenom beta-blokatora zbog potencijalnog rizika od nuspojava kao što su bradikardija, hipotenzija, bronhospazam i pogoršanje srčanog zatajenja. (102)

Klasa III antiaritmika (amiodaron, sotalol, ibutilid, dofetilid) također se koristi u prevenciji POAF. (49) Prema ESC smjernicama, amiodaron pripada klasi I preporuka s razinom dokaza A. (91) Amiodaron je jedan od najmanje specifičnih antiaritmika. Mehanizam djelovanja primarno je usmjeren na blokadu kalijevih kanala. U manjoj mjeri blokira natrijeve i kalcijske kanale te ima osobine antagonista beta adrenergičnih receptora. (103) Neželjeni učinci su hipotenzija i bradikardija kao i toksično djelovanje na jetru, pluća i štitnu žlijezdu zbog čega je važno monitoriranje bolesnika. (104,105)

Kortikosteroidi se navode kao efektivna metoda profilakse POAF s obzirom na upalu kao pretpostavljeni etiopatogenetski čimbenik. (106,107) Prema meta-analizi Liu i sur. kortikosteroidi značajno smanjuju incidenciju POAF kao i trajanje hospitalizacije te nije uočena povećana incidencija postoperativnih infekcija. (98,108) Ipak, s obzirom na neželjene učinke kortikosteroidne terapije (hiperglikemija, poremećaj cijeljenja rane, imunosupresija, gastrointestinalne komplikacije), nisu široko prihvaćeni. (49)

Disperzija refrakternosti atriya, što znači da se trajanje refraktornog razdoblja u različitim dijelovima atriya razlikuje, u kombinaciji s prijevremenim atrijskim kontrakcijama može dovesti do POAF. (61) U literaturi se kao preventivna postoperativna metoda za supresiju ovih mehanizama navodi elektrostimulacije atriya (engl. *atrial pacing*). (49) Međutim, treba imati na umu da ova metoda može biti kontraindicirana kod određenih bolesnika. Neke od kontraindikacija su AF u anamnezi, bradikardija, srčani blok, zatajenje srca, poremećaji elektrolita te alergija na materijale od kojih su elektrode napravljene. (109) Rezultati studija su dvosmisleni te je potrebno još utvrditi postoji li realna korist od ove preventivne metode. (110)

Stražnja perikardiotomija je nefarmakološki modalitet prevencije POAF kojim se smanjuje nakupljanje perikardijalnog izljeva i rizik nastanka srčane tamponade. (111,112) Rezultati meta-analize Biancaria i sur. pokazuju značajno manju incidenciju POAF kod bolesnika u kojih je izvedena stražnja perikardiotomija (10.8%) naspram kontrolne grupe (28.1%) što naglašava utjecaj perikardijalnog izljeva kao potencijalnog okidača za nastanak POAF. (113) Stražnja perikardiotomija predstavlja jednostavan, siguran i efektivnu metodu smanjenja incidencije POAF bez značajnih rizika vezanih za zahvat. (114)

### 1.2.7. Liječenje

S obzirom na to da se većinom radi o samoograničavajućem poremećaj srčanog ritma i liječenje je preporučeno ako bolesnik ima kliničke simptome ili ako postoji hemodinamska nestabilnost. (49) Postoje dva glavna pristupa liječenju POAF: kontrola frekvencije i kontrola ritma, a obje metode imaju približno jednake rezultate. (72,103) Unutar prvih 48 sati od nastupa POAF, antikoagulantna terapija za sprječavanje tromboembolije spada u preporuka klase I kada je bolesnikov rezultat CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc veći od nule. (49) U slučaju trajanja POAF više od 48 sati

ili nepoznatog trajanja nužno je napraviti transezofagealnu ehokardiografiju (TEE). (115) Tako se procjenjuje sigurnost kardioverzije isključenjem postojanja intrakardijalnog tromba koji nosi rizik kardijalne tromboembolije. (105) U slučaju potvrđenog intrakardijalnog tromba, ESC smjernice preporučuju antikoagulantnu terapiju minimalno 3 tjedna prije kardioverzije i 4 tjedna nakon. (91) S obzirom na pridruženu hemoragijsku dijatezu važno je pažljivo praćenje u perioperativnom periodu uz procjenu rizika krvarenja pomoću HAS-BLED alata. (116)

## **2. Hipoteza**

Hipoteza istraživanja je da se analizom kliničkih i proceduralnih parametara može izgraditi prediktivni model za prepoznavanje bolesnika koji imaju povećani rizik za razvoj novonastale postoperativne fibrilacije atrijske nakon izolirane zamjene aortalne valvule.

### **3. Ciljevi rada**

- Primarni cilj rada je izgradnja modela za predviđanje postoperativne fibrilacije atrijske nakon izolirane zamjene aortalne valvule na temelju kliničkih i proceduralnih parametara
- Sekundarni cilj je određivanje učestalosti postoperativne fibrilacije atrijske nakon izolirane zamjene aortalne valvule



## 4. Metode i materijali

Istraživanje je provedeno u Klinici za kardijalnu kirurgiju Kliničkog bolničkog centra (KBC) Zagreb. U istraživanje su uključeni svi uzastopni bolesnici stariji od 18 godina u kojih je prvi put izvedena izolirana zamjena aortalne valvule u dvanaestogodišnjem razdoblju od 14. siječnja 2010., zaključno s 23. prosincom 2022. Kriteriji isključenja bili su postojanje fibrilacije atrijske u anamnezi, prethodna ili kombinirana kardiokirurška operacija.

Za potrebe istraživanja retrospektivno su analizirani podaci iz medicinske dokumentacije u elektroničkoj bazi podataka (Bolnički informacijski sustav, BIS) Klinike za kardijalnu kirurgiju. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva KBC-a Zagreb (Klasa: 8.1-23/114-2; Broj: 02/013 AG).

Podatci iz medicinske dokumentacije:

1. Podatci o bolesniku (dob, spol, indeks tjelesne mase (ITM), komorbiditeti)
2. Intraoperativni parametri (operacijski pristup, trajanje EKC, trajanje ishemije)
3. Postoperativni parametri (broj dana u jedinici intenzivnog liječenja (JIL), trajanje mehaničke ventilacije, postoperativne komplikacije)

Novonastala POAF je definirana kao bilo koja epizoda AF koja traje duže od 10 minuta, bez obzira na spontanu ili farmakološku konverziju u sinusni ritam ili na razvoj perzistentne AF. Bolesnici su bili praćeni tijekom postoperativnog razdoblja do otpusta te su bili podijeljeni u dvije skupine na temelju njihovog postoperativnog ritma. Prvu skupinu su činili oni u kojih nije nastupila POAF,

a drugu oni kod kojih je nastala POAF. Skupine su uspoređivane prema predoperativnim, intraoperativnim i postoperativnim parametrima.

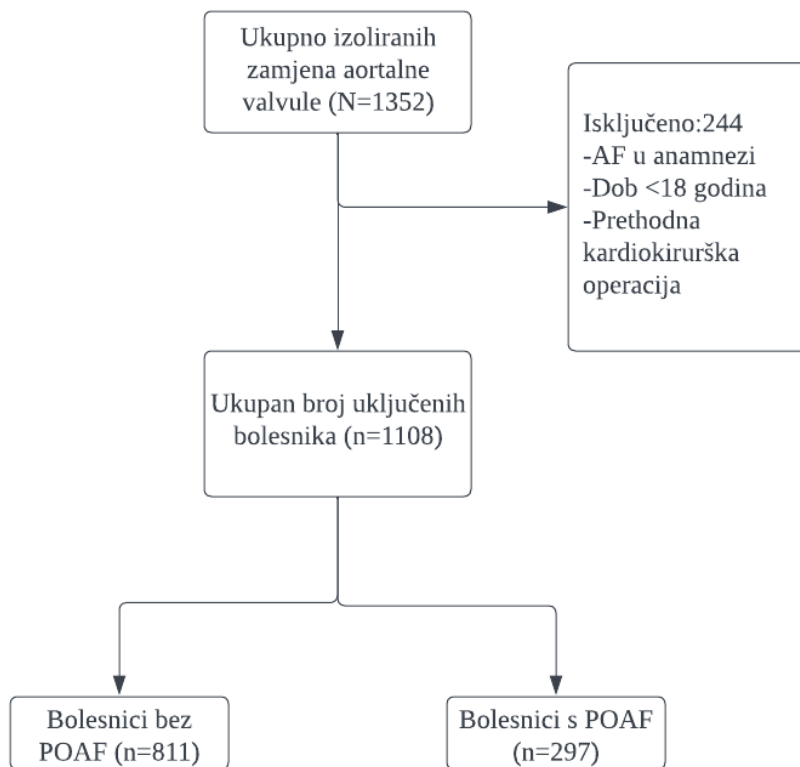
### Statistička analiza

Statistička analiza provedena je korištenjem programa SPSS inačica 22 (SPSS, Inc, Chicago, Ill). Normalnost distribucije kvantitativnih varijabli procijenjena je q-q dijagramom te testirana je upotrebom Kolmogorov-Smirnovljeva testa. Nenormalno distribuirane varijable prikazane su kao ili medijan i interkvartilni raspon (engl. *interquartile range*, IQR), a uspoređivane su među skupinama upotrebom Mann-Whitney U testa. Kategorijske varijable prikazane apsolutnim (n) i relativnim (%) frekvencijama, a uspoređene su među skupinama upotrebom  $\chi^2$  (hi-kvadrat) testa ili *Fisherovog* testa kada je broj događaja bio manji od 5. Tijekom interpretacije dobivenih rezultata statistički značajnom se smatrala p-vrijednost  $<0.05$ .

Multivarijatne logistička regresija metodom retrogradne eliminacije korištena je kao metoda za izradu prediktivnog modela nastanka POAF. Poznati rizični čimbenici s p-vrijednosti  $< 0,2$  pri univarijatnoj analizi uvrštene su u multivarijatni model kako bi se odredio njihov neovisni učinak. Za procjenu značajnosti utjecaja pojedinih varijabli uključenih u model, proveden je *Waldov* test, a povezanosti varijabli i nastanka POAF procijenjena je izračunavanjem omjera šansi (engl. *odds ratio*; OR) i 95% intervala pouzdanosti (engl. *confidence interval*; CI). *Receiver operating curve* (ROC) analiza izrađena je kako bi se evaluirala prediktivna vrijednost modela koja je kvantificirana izračunavanjem površine ispod krivulje (engl. *area under the curve*; AUC). Hosmer-Lemeshow testom izvršeno je ispitivanje prikladnosti modela. Tablica klasifikacije generirana je radi procjene prediktivne točnosti multivarijantnog modela.

## 5. Rezultati

U ispitivanje je uključeno 1352 bolesnika. Nakon primjene isključnih kriterija, u završnu analizu uključen je broj od 1108 bolesnika. Dijagram toka bolesnika prikazan je na slici 4. Od ukupnog broja bolesnika, 651 (58.8%) je bilo muškog spola, a medijan dobi iznosio je 68 (60-74) godine. POAF je nastala u 297 (26.8%) bolesnika.



Slika 4. Dijagram toka bolesnika

## 5.1. Preoperativne karakteristike

Glavne preoperativne karakteristike prikazane su u Tablici 2. Demografske karakteristike bile su usporedive između skupina (dob; 67 (59-73) prema 71 (65-76),  $p < 0.001$ , muški spol; 60.3% prema 54.7 %,  $p = 0.096$  ). Bolesnici s POAF imali su veću učestalost hipertenzije (77.7% prema 83.8%;  $p = 0.027$ ), koronarne bolesti (15.5% prema 21.5%;  $p = 0.017$ ), kronične bubrežne bolesti koja je zahtjevala dijalizu (0.5% prema 1.7%;  $p = 0.064$ ) i šećerne bolesti (24.8% prema 26.6%;  $p = 0.519$ ). Nije bilo statistički značajne razlike u indeksu tjelesne mase između skupina ( $p = 0.467$ ).

Tablica 2. Preoperativne varijable

Preoperativne varijable	Svi (n=1108)	Bolesnici bez POAF (n=811)	Bolesnici s POAF (n=297)	p-vrijednost
Muški spol, n (%)	651 (58.8)	489 (60.3)	162 (54.7)	0.096
Dob, medijan (IQR)	68 (60-74)	67 (59-73)	71 (65-76)	<0.001
Indeks tjelesne mase (kg/m <sup>2</sup> ), medijan (IQR)	27 (25.4-32.1)	28.4 (25.4-32.0)	28.7 (25.5-32.4)	0.467
EuroScore2, medijan (IQR)	2.34 (1.5-3.53)	2.22 (1.47-3.33)	2.67 (1.8-4.31)	<0.001
Ejekcijska frakcija, medijan (IQR)	60 (50-65)	60 (50-65)	60 (50-65)	0.25
Hemoglobin (g/L), medijan (IQR)	133 (121-144)	134 (121-144)	133 (122-142)	0.379
Bikuspidna aortna valvula, n (%)	246 (21.9)	193 (24.6)	50 (17.3)	0.011
Dijaliza, n (%)	9 (0.8)	4 (0.5)	5 (1.7)	0.064
Koronarna arterijska bolest, n (%)	190 (17.1)	126 (15.5)	64 (21.5)	0.017
Hipertenzija, n (%)	878 (78.2)	630 (77.7)	248 (83.8)	0.027
Šećerna bolest, n (%)	280 (25.3)	201 (24.8)	79 (26.6)	0.519
Dislipidemija, n (%)	582 (52.5)	420 (51.9)	162 (54.5)	0.438
Kronična opstruktivna plućna bolest, n (%)	94 (8.5)	66 (8.1)	28 (9.4)	0.485
Pušenje u anamnezi, n (%)	282 (25.5)	212 (26.1)	70 (23.6)	0.394
Prethodno transplantirani, n (%)	3 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.3)	0.798
Perferna arterijska bolest, n (%)	39 (3.5)	27 (3.3)	12 (4)	0.569
Infarkt miokarda u anamnezi, n (%)	65 (5.9)	42 (5.2)	23 (7.3)	0.107
Cerebrovaskularni inzult u anamnezi, n (%)	112 (10.1)	83 (10.2)	29 (9.8)	0.818

## 5.2. Intraoperativne karakteristike

Intraoperativne varijable prikazane su u tablici 3. Trajanje EKC i ishemije bilo dulje u skupini bez POAF (100 (82-123) prema 93 (78-114);  $p = 0.002$  i 69 (56-88) prema 65 (53-80);  $p = 0.004$ ). Nije

bilo statistički značajne razlike prema načinu kirurškog pristupa (MIAVR; 236 (29.1%) prema 90 (30.3%),  $p=0.697$ ).

Tablica 3. Intraoperativne varijable

Intraoperativne varijable	Svi (n=1108)	Bolesnici bez POAF (n=811)	Bolesnici s POAF (n=297)	p-vrijednost
Minimalno invazivna zamjena aortalne valvule, n (%)	326 (29.4)	236 (29.1)	90 (30.3)	0.697
Ekstrakorporalna cirkulacija (min), medijan (IQR)	98 (81-121)	100 (82-123)	93 (78-114)	0.002
Ishemija (min), medijan (IQR)	68 (55-85)	69 (56-88)	65 (53-80)	0.004

### 5.3. Postoperativne karakteristike

Postoperativne varijable prikazane su u tablici 4. Broj dana provedenih u JIL-u statistički se značajno razlikovao između skupina (2 (1-2) prema 2 (1-3),  $p<0.001$ ). Medijan trajanja mehaničke ventilacije bio je veći u bolesnika s POAF (8 (6-12) prema 7 (5-10),  $p<0.001$ ). Učestalost ostalih postoperativnih komplikacija bila je usporediva između skupina.

Tablica 4. Postoperativne varijable

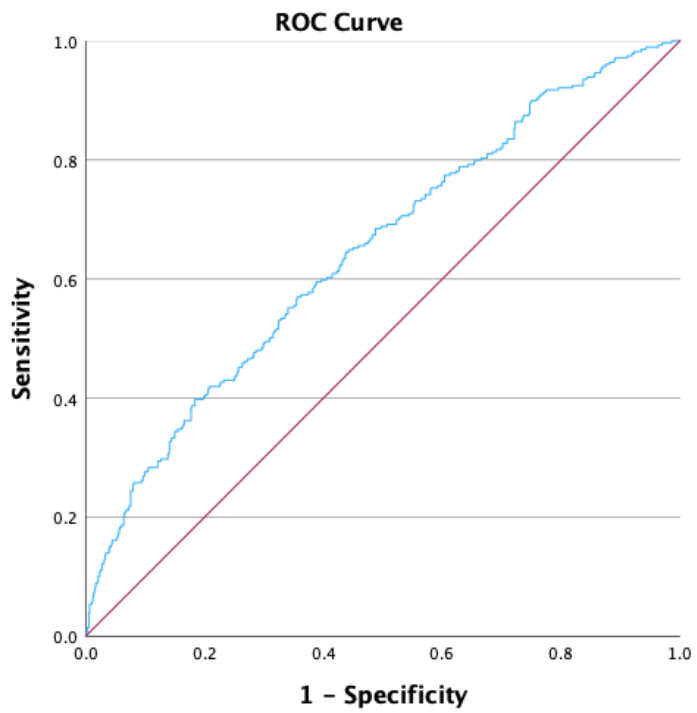
Postoperativne varijable	Svi (n=1108)	Bolesnici bez POAF (n=811)	Bolesnici s POAF (n=297)	p-vrijednost
Mehanička ventilacija (sati), medijan (IQR)	7 (6-10)	7 (5-10)	8 (6-12)	<0.001
Jedinica intenzivnog liječenja (dani), medijan (IQR)	2 (1-2)	2 (1-2)	2 (1-3)	<0.001
Resternotomija, n (%)	28 (2.5)	23 (2.8)	5 (1.7)	0.278
Odgođeno zatvaranje sternuma, n (%)	8 (0.7)	3 (0.4)	5 (1.7)	0.036
Postoperativni cerebrovaskularni inzult, n (%)	12 (1.1)	9 (1.1)	3 (1)	0.123
Postoperativna mehanička cirkulacijska potpora, n (%)	6 (0.5)	4 (0.5)	2 (0.7)	0.662
Trajni elektrostimulator, n (%)	24 (2.3)	17 (2.1)	7 (2.4)	0.772
Infekcija sternotomijske rane, n (%)	29 (2.7)	18 (2.2)	11 (3.7)	0.392

#### 5.4. Multivarijantna analiza prediktora novonastale postoperativne fibrilacije atrijske

U konačnom modelu multivarijantne analize (tablica 5.), varijable koje su značajno povezane s nastankom POAF bile su: dob u vrijeme operacije (OR 1.047, 95% CI 1.030-1.064,  $p < 0.001$ ), ITM (OR 1.028, 95% CI 1.000-1.057,  $p = 0.054$ ), boravak u JIL-u (OR 1.188, 95% CI 1.071-1.318,  $p = 0.001$ ), trajanje mehaničke ventilacije (OR 0.993, 95% CI 0.988-0.999,  $p = 0.023$ ), LVEF (OR 0.988, 95% CI 0.975-1.002,  $p = 0.090$ ) i dijaliza (OR 3.764, 95% CI 0.846-16.753,  $p = 0.082$ ). ROC analizom (slika 5.) utvrđena je umjerena prediktivna sposobnost modela (AUC=0.646,  $p < 0.001$ , 95% CI=0.608-0.684). Hosmer-Lemeshow testom utvrđena je neznačajna p-vrijednost konačnog modela ( $p = 0.556$ ), što ukazuje na dobru prikladnost modela. Klasifikacijska tablica pokazala je ukupni postotak ispravne klasifikacije od 74.7%.

Tablica 5. Varijable sadržane u konačnom modelu multivarijantne analize

Varijabla	Omjer šansi	95% CI	p-vrijednost
Dob u vrijeme operacije	1.047	1.030-1.064	<0.001
Indeks tjelesne mase	1.028	1.000-1.057	0.054
Dijaliza u anamnezi	3.764	0.846-16.753	0.082
Ejekcijska frakcija	0.988	0.975-1.002	0.090
Broj dana u JIL-u	1.188	1.071-1.318	<0.001
Trajanje mehaničke ventilacije	0.993	0.988-0.999	0.023



*Slika 5. ROC analiza*

## 6. Rasprava

Usprkos poboljšanju kirurških tehnika kao i preventivnih perioperativnih strategija, novonastala POAF je i dalje najčešća komplikacija nakon kardiokirurških zahvata. (50,51,109) Procijenjena incidencija POAF pri valvularnoj kirurgiji iznosi između 20 i 50%. (47,51,57,58) POAF značajno povećava morbiditet, mortalitet i troškove liječenja čime predstavlja dodatno opterećenje za zdravstveni sustav kao i za samog bolesnika. (49,54–56) Prepoznavanjem rizičnih bolesnika moglo bi se utjecati na neželjene skevele POAF. Procjene individualnog rizika za nastanak POAF u bolesnika koji se podvrgavaju AVR važna je radi pravovremene primjene preventivnih mjera u visokorizičnih bolesnika. Razlikovanje bolesnika s niskim rizikom za POAF mogu se izbjeći nuspojave preventivne terapije i povećani troškovi takvog liječenja. (58)

Incidencija POAF iznosila 26,8% što je u skladu s rezultatima prethodno objavljenih radova sa sličnim brojem bolesnika kojima je rađena isključivo izolirana SAVR. (58)

U ovom istraživanju napravljena multivarijantna analiza logističkom regresijom za procjenu povezanosti klinički značajnih varijabli s razvojem POAF nakon izolirane AVR. Od svih varijabli koje su inicijalno uključene u multivarijantnu analizu, najjača povezanost s nastankom POAF u završnom modelu analize je pronađena kod varijabli dob u vrijeme operacije, duljina boravka JIL-u i trajanje mehaničke ventilacija. U završni model su također uvrštene varijable dijaliza, ITM i LVEF za koje je utvrđena granična povezanost s nastankom POAF. ROC analiza je provedena kako bi se procijenila prediktivna vrijednost modela. Model je pokazao značajnu prediktivnu vrijednost s vrijednosti AUC od 0.646, što ukazuje na dobru diskriminacijsku sposobnost modela. Neznačajnom p-vrijednosti Hosmer-Lemeshow testa ( $p = 0.556$ ) utvrđena je dobra prikladnost



modela. Završni model multivarijatne analize ovog istraživanja mogao bi biti koristan u prepoznavanju bolesnika s povećanim rizikom od nastanka POAF nakon izolirane zamjene aortalne valvule.

U literaturi su opisani različiti modeli za predviđanje nastanka novonastale POAF, a kao najistaknutiji i najkonzistentniji prediktor navodi se dob. (50,58,76,117–119) Starenjem nastupaju fibrozirajući procesi koji dovode do strukturalnih i elektrofizioloških promjena u atriju. U povoljnom aritmogenom miljeu, prisutnost okidača kao što je kardiokirurška operacija, može rezultirati nastankom aritmije. (51,58) Dodatno, stariji bolesnici često imaju komorbiditete poput hipertenzije i šećerne bolesti, koji su prepoznati čimbenici rizika nastanka POAF. Univarijatna analiza u ovom istraživanju pokazala je statistički značajnu razliku u dobi između promatranih skupina pri čemu su bolesnici kod kojih je nastala POAF bili su stariji (71 (65-76) prema 67 (59-73),  $p < 0.001$ ). U multivarijatnoj analizi, dob je ostala statistički značajan prediktor nastanka POAF ( $p < 0.001$ ), čime se dodatno ističe njezina važnost kao faktora rizika za razvoj ove komplikacije kod bolesnika koji se podvrgavaju izoliranoj AVR.

Povećan indeks tjelesne mase (ITM) povezan je s uvećanim dimenzijama LA što je poznati čimbenik rizika za nastanak AF. (80) Također, kronično upalno stanje, oksidativni stres i lipoliza, koji su povezani s prekomjernom tjelesnom masom, mogu pridonijeti strukturalnim promjenama LA i povećati rizik za nastanak POAF. Lipoliza visceralnog masnog tkiva oslobađa veće količine slobodnih masnih kiselina s koje djeluju proaritmogeno što može biti precipitirano tijekom razdoblja ishemije. (82) Rezultati multivarijatne analize ukazuju na to da je ITM potencijalni prediktor nastanka POAF nakon izolirane AVR, iako je važno napomenuti graničnu p-vrijednost

( $p=0.064$ ). Valja napomenuti da se ITM ne spominje često u radovima ove tematike te je potrebno je provesti daljnja istraživanja kako bi se razjasnila uloga ITM kao prediktora nastanka POAF.

Rezultati istraživanja pokazali su da su bolesnici koji su bili na dijalizi prije operacije imali veću učestalost POAF (0.5 vs 1.7%;  $p = 0.064$ ). Potencijalni mehanizam može se objasniti činjenicom da bolesnici na dijalizi imaju elektrolitne i metaboličke abnormalnosti što može doprinijeti razvoju POAF. Poremećaj serumskih razina kalija i magnezija prepoznati su u etiopatogenezi POAF. (49) Osim toga, neadekvatna bubrežna funkcija može dovesti do kronične upale koja također može doprinijeti razvoju aritmije. (51)

MIAVR u usporedbi s konvencionalnim pristupom punom sternotomijom uzrokuje manju kiruršku traumu. Tako je smanjena lokalna upala i neki autori navode da je takav pristup značajan u smanjenju incidencije POAF. (47) Ovim istraživanjem nije utvrđena statistički značajnu razliku u incidenciji POAF između bolesnika kod kojih je pristup bio punom sternotomijom i onih kod kojih je AVR učinjena minimalno invazivnim pristupom.

EKC inducira sistemski upalni odgovor kojim mogu biti potaknute različite postoperativne komplikacije. Trajanje EKC i ishemije su intraoperativne varijable koje se navode kao značajni prediktori nastanka POAF. (50,83) Međutim, u ovom istraživanju ustanovljeno je duže trajanje EKC i ishemije u bolesnika kod kojih je nastala POAF.

Analiza pojedinačnih varijabli ukazuje na to da su trajanje mehaničke ventilacije i boravak u JIL statistički značajni prediktori nastanka POAF ( $p < 0.001$ ). Bolesnici kod kojih je nastala POAF imali su duže trajanje mehaničke ventilacije (8 (6-12) prema 7 (5-10) sati,  $p<0.001$ ) i dulji boravak

u JIL-u (2 (1-2) prema 2 (1-3) dana,  $p < 0.001$ ). Prethodnim istraživanjima je dokazana povezanost između produljenog trajanja mehaničke ventilacije i povećanog rizika za nastanak POAF. Ovo se može objasniti činjenicom da mehanička ventilacija može uzrokovati traumu pluća, što dovodi do upale i oksidativnog stresa s posljedičnom POAF. (50,87)

Dosad objavljeni radovi koji su proučavali ovu tematiku uključivali su većinom bolesnike s AF u anamnezi kao i one kod kojih su učinjeni kombinirani zahvati. Ovim radom obuhvaćeni su isključivo bolesnici podvrgnuti izoliranoj SAVR bez AF i prethodnih kardiokirurških operacija u anamnezi.

U istraživanju postoji nekoliko ograničenja koje je važno spomenuti. Prvo, ovo je retrospektivno istraživanje koje se temelji na podacima iz medicinske dokumentacije, što može utjecati na potpunost i kvalitetu podataka. Kao i kod svih retrospektivno dizajniranih istraživanja, postoji mogućnost odstupanja u prikupljanju podataka. Podatci su se prikupljali samo u jednom centru zbog čega je ograničen broj bolesnika što može utjecati na generaliziranje rezultata na opću populaciju. Nadalje, u ovom istraživanju nisu razmatrani drugi mogući čimbenici rizika za nastanak POAF, kao što su serumske razine elektrolita, upalnih parametara i dimenzije LA. Osim toga, valja napomenuti da su u ovom istraživanju evidentirane samo epizode POAF koje su se dogodile tijekom hospitalizacije bolesnika. Stoga nije moguće pouzdano utvrditi učestalost nastanka POAF kod onih bolesnika kod kojih se aritmija javila kasnije, nakon otpusta iz bolnice. U svrhu dobivanja još jasnijih i pouzdanijih rezultata, buduća istraživanja bi se trebala usmjeriti na prevladavanje navedenih ograničenja.

## 7. Zaključak

Postoperativna fibrilacija atriya je učestala komplikacija nakon kardiokirurških zahvata. Multivarijantni prediktivni modeli mogli bi biti korisni u predviđanju nastanka postoperativne fibrilacije atriya i prepoznavanju visokorizičnih bolesnika. Multivarijantni model dizajniran u ovom radu pokazao je dobru prediktivnu vrijednost u procjeni rizika nastanka postoperativne fibrilacije atriya nakon izolirane zamjene aortalne valvule. Varijable dob u vrijeme operacije, vrijeme boravka u jedinici intenzivnog liječenja i trajanje mehaničke ventilacije pokazale su najveću povezanost s nastankom aritmije. Varijable dijaliza, indeks tjelesne mase i ejekcijska frakcija lijevog ventrikula imale su granične p-vrijednosti u završnom modelu analize. Budući da je postoperativna fibrilacija atriya značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta nakon kardiokirurških operacija, ove spoznaje mogu pomoći u pravovremenom prepoznavanju bolesnika s povećanim rizikom i primjeni preventivnih mjera kako bi se smanjila učestalost nastanka aritmije, poboljšali klinički ishodi kod ovih bolesnika te smanjilo opterećenje za zdravstveni sustav.

## 8. Zahvale

Prije svega, željela bih izraziti zahvalnost svom mentoru, prof.dr.sc. Hrvoju Gašparoviću, na ukazanom povjerenju i prilici za izradu ovog rada, kao i na neiscrpnom izvoru motivacije za daljnji put.

Hvala doc.dr.sc.Tomislavu Kopjaru na savjetima i usmjeravanju pri izradi ovog rada.

Zahvaljujem dr.Tomislavu Tokiću na strpljenju i te na tome što mi je dao do znanja da ne trebam brinuti.

Hvala mojim prijateljima na moralnoj podršci i razumijevanju za sve odbijene kave i izlaske.

Za kraj, želim se zahvaliti roditeljima što su tijekom dosadašnjeg akademskog putovanja bili konstantan oslonac te beskrajn izvor podrške i razumijevanja prilikom svih uzlaznih i silaznih putanja. Hvala što ste me podnosili kada samu sebe nisam. Bez vas ne bih bila tu gdje sam sada.

## 9. Literatura

1. Butcher JT, Simmons CA, Warnock JN. Mechanobiology of the aortic heart valve. *J Heart Valve Dis.* 2008 Jan;17(1):62–73.
2. Cohn LH, urednik. *Cardiac surgery in the adult.* Peto izdanje. New York: McGraw Hill Education; 2016.
3. Rozeik M, Wheatley D, Gourlay T. The aortic valve: structure, complications and implications for transcatheter aortic valve replacement. *Perfusion.* 2014 Jul;29(4):285–300.
4. De Paulis R, Salica A. Surgical anatomy of the aortic valve and root—implications for valve repair. *Ann Cardiothorac Surg.* 2019 May;8(3):313–21.
5. de Kerchove L, Jashari R, Boodhwani M, Duy KT, Lengelé B, Gianello P, i sur. Surgical anatomy of the aortic root: Implication for valve-sparing reimplantation and aortic valve annuloplasty. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015 Feb;149(2):425–33.
6. Prêtre R, Kadner A, Dave H, Bettex D, Genoni M. Tricuspidisation of the aortic valve with creation of a crown-like annulus is able to restore a normal valve function in bicuspid aortic valves. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006 Jun;29(6):1001–6.
7. Khoury GE, Glineur D, Rubay J, Verhelst R, d'Acoz, Y d'Udekem, Poncelet A, i sur. Functional classification of aortic root/valve abnormalities and their correlation with etiologies and surgical procedures: *Curr Opin Cardiol.* 2005 Mar;20(2):115–21.
8. Fishbein GA, Fishbein MC. Pathology of the Aortic Valve: Aortic Valve Stenosis/Aortic Regurgitation. *Curr Cardiol Rep.* 2019 Aug;21(8):81.
9. Freeman RV, Otto CM. Spectrum of Calcific Aortic Valve Disease: Pathogenesis, Disease Progression, and Treatment Strategies. *Circulation.* 2005 Jun 21;111(24):3316–26.
10. Otto CM, Bonow RO, urednici. *Valvular heart disease: a companion to Braunwald's heart disease.* Peto izdanje. Philadelphia, PA: Elsevier; 2021. 594 p.
11. Santangelo G, Rossi A, Toriello F, Badano LP, Messika Zeitoun D, Faggiano P. Diagnosis and Management of Aortic Valve Stenosis: The Role of Non-Invasive Imaging. *J Clin Med.* 2021 Aug 23;10(16):3745.
12. Grimard BH, Safford RE, Burns EL. Aortic Stenosis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician.* 2016 Mar 1;93(5):371–8.
13. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, i sur. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014 Jun 10;129(23):2440–92.

14. Kemp CD, Conte JV. The pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Pathol*. 2012 Sep;21(5):365–71.
15. Lindman BR, Bonow RO, Otto CM. Current Management of Calcific Aortic Stenosis. *Circ Res*. 2013 Jul 5;113(2):223–37.
16. Ross J, Braunwald E. Aortic Stenosis. *Circulation* [Internet]. 1968 Jul [pristupljeno 24.12.2022.];38(1s5). Dostupno na: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.38.1S5.V-61>
17. Marijon E, Mirabel M, Celermajer DS, Jouven X. Rheumatic heart disease. *The Lancet*. 2012 Mar;379(9819):953–64.
18. Carabello BA. Introduction to Aortic Stenosis. *Circ Res*. 2013 Jul 5;113(2):179–85.
19. Zheng KH, Tzolos E, Dweck MR. Pathophysiology of Aortic Stenosis and Future Perspectives for Medical Therapy. *Cardiol Clin*. 2020 Feb;38(1):1–12.
20. Chambers J. The left ventricle in aortic stenosis: evidence for the use of ACE inhibitors. *Heart*. 2005 Oct 10;92(3):420–3.
21. Spaccarotella C, Mongiardo A, Indolfi C. Pathophysiology of Aortic Stenosis and Approach to Treatment With Percutaneous Valve Implantation. *Circ J*. 2011;75(1):11–9.
22. Sutlić Ž, Mijatović D, Augustin G, Dobrić I. *Kirurgija*. Prvo izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 2022.
23. Cohn LH. Evolution of Redo Cardiac Surgery:. Review of Personal Experience. *J Card Surg*. 2004 Jul;19(4):320–4.
24. Owens DS, Budoff MJ, Katz R, Takasu J, Shavelle DM, Carr JJ, i sur. Aortic Valve Calcium Independently Predicts Coronary and Cardiovascular Events in a Primary Prevention Population. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012 Jun;5(6):619–25.
25. Czarny MJ, Resar JR. Diagnosis and Management of Valvular Aortic Stenosis. *Clin Med Insights Cardiol*. 2014 Jan;8s1:CMC.S15716.
26. Magne J, Lancellotti P, Piérard LA. Exercise Testing in Asymptomatic Severe Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014 Feb;7(2):188–99.
27. Lindman BR, Clavel MA, Mathieu P, Iung B, Lancellotti P, Otto CM, i sur. Calcific aortic stenosis. *Nat Rev Dis Primer*. 2016 Dec 22;2(1):16006.
28. Marquis-Gravel G, Redfors B, Leon MB, Généreux P. Medical Treatment of Aortic Stenosis. *Circulation*. 2016 Nov 29;134(22):1766–84.
29. Holmes DR, Mack MJ. Transcatheter Valve Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Jul;58(4):445–55.

30. Ben-Dor I, Maluenda G, Dvir D, Barbash IM, Okubagzi P, Torguson R, i sur. Balloon aortic valvuloplasty for severe aortic stenosis as a bridge to transcatheter/surgical aortic valve replacement. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2012;n/a-n/a.
31. Cioffi G, Faggiano P, Vizzardi E, Tarantini L, Cramariuc D, Gerds E, i sur. Prognostic effect of inappropriately high left ventricular mass in asymptomatic severe aortic stenosis. *Heart.* 2011 Feb 15;97(4):301–7.
32. Orsinell DA, Aurigemma GP, Battista S, Krendel S, Gaasch WH. Left ventricular hypertrophy and mortality after aortic valve replacement for aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 1993 Nov;22(6):1679–83.
33. Maurer G. Aortic regurgitation. *Heart.* 2006 May 2;92(7):994–1000.
34. Flint N, Wunderlich NC, Shmueli H, Ben-Zekry S, Siegel RJ, Beigel R. Aortic Regurgitation. *Curr Cardiol Rep.* 2019 Jul;21(7):65.
35. Akinseye OA, Pathak A, Ibebuogu UN. Aortic Valve Regurgitation: A Comprehensive Review. *Curr Probl Cardiol.* 2018 Aug;43(8):315–34.
36. Reimold SC, Maier SE, Fleischmann KE, Khatri M, Piwnica-Worms D, Kikinis R, i sur. Dynamic nature of the aortic regurgitant orifice area during diastole in patients with chronic aortic regurgitation. *Circulation.* 1994 May;89(5):2085–92.
37. Goldberg SH, Halperin JL. Aortic regurgitation: disease progression and management. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2008 May;5(5):269–79.
38. Grossman W, Jones D, McLaurin LP. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J Clin Invest.* 1975 Jul 1;56(1):56–64.
39. Cowie B. The Preoperative Patient With a Systolic Murmur. *Anesthesiol Pain Med* [Internet]. 2015 Dec 5 [pristupljeno 26.12.2022.];5(6). Dostupno na: <https://brief.land/aapm/articles/17525.html>
40. Fletcher GF, Mills WC, Taylor WC. Update on exercise stress testing. *Am Fam Physician.* 2006 Nov 15;74(10):1749–54.
41. Schamroth L, Schamroth CL, Sareli P, Hummel D. Electrocardiographic Differentiation of the Causes of Left Ventricular Diastolic Overload. *Chest.* 1986 Jan;89(1):95–9.
42. Rosengart TK, Feldman T, Borger MA, Vassiliades TA, Gillinov AM, Hoercher KJ, i sur. Percutaneous and Minimally Invasive Valve Procedures: A Scientific Statement From the American Heart Association Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, Council on Clinical Cardiology, Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group, and Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation.* 2008 Apr;117(13):1750–67.



43. Rao PN, Kumar AS. Aortic valve replacement through right thoracotomy. *Tex Heart Inst J*. 1993;20(4):307–8.
44. Cosgrove DM, Sabik JF. Minimally invasive approach for aortic valve operations. *Ann Thorac Surg*. 1996 Aug;62(2):596–7.
45. Shehada SE, Elhmidi Y, Mourad F, Wendt D, El Gabry M, Benedik J, i sur. Minimal access versus conventional aortic valve replacement: a meta-analysis of propensity-matched studies†. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2017 Oct 1;25(4):624–32.
46. Brown SL, Gropler RJ, Harris KM. Distinguishing Left Ventricular Aneurysm From Pseudoaneurysm. *Chest*. 1997 May;111(5):1403–9.
47. Mihos CG, Santana O, Lamas GA, Lamelas J. Incidence of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing minimally invasive versus median sternotomy valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013 Dec;146(6):1436–41.
48. Caldonazo T, Kirov H, Rahouma M, Robinson NB, Demetres M, Gaudino M, i sur. Atrial fibrillation after cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2023 Jan;165(1):94-103.e24.
49. Greenberg JW, Lancaster TS, Schuessler RB, Melby SJ. Postoperative atrial fibrillation following cardiac surgery: a persistent complication. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017 Oct 1;52(4):665–72.
50. Qureshi M, Ahmed A, Massie V, Marshall E, Harky A. Determinants of atrial fibrillation after cardiac surgery. *Rev Cardiovasc Med*. 2021;22(2):329.
51. Echahidi N, Pibarot P, O’Hara G, Mathieu P. Mechanisms, Prevention, and Treatment of Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Feb;51(8):793–801.
52. Maimari M, Baikoussis N, Gaitanakis S, Dalipi-Triantafillou A, Katsaros A, Kantsos C, i sur. Does minimal invasive cardiac surgery reduce the incidence of post-operative atrial fibrillation? *Ann Card Anaesth*. 2020;23(1):7.
53. Yadava M, Hughey AB, Crawford TC. Postoperative Atrial Fibrillation. *Heart Fail Clin*. 2016 Apr;12(2):299–308.
54. El-Chami MF, Kilgo P, Thourani V, Lattouf OM, Delurgio DB, Guyton RA, i sur. New-Onset Atrial Fibrillation Predicts Long-Term Mortality After Coronary Artery Bypass Graft. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Mar;55(13):1370–6.
55. Aranki SF, Shaw DP, Adams DH, Rizzo RJ, Couper GS, VanderVliet M, i sur. Predictors of Atrial Fibrillation After Coronary Artery Surgery: Current Trends and Impact on Hospital Resources. *Circulation*. 1996 Aug;94(3):390–7.
56. A. Lopes L, K. Agrawal D. Post-Operative Atrial Fibrillation: Current Treatments and Etiologies for a Persistent Surgical Complication. *J Surg Res [Internet]*. 2022 [pristupljeno

- 14.1.2023.];05(01). Dostupno na: <https://www.fortunejournals.com/articles/postoperative-atrial-fibrillation-current-treatments-and-etologies-for-a-persistent-surgical-complication.html>
57. Swinkels BM, de Mol BA, Kelder JC, Vermeulen FE, ten Berg JM. New-onset postoperative atrial fibrillation after aortic valve replacement: Effect on long-term survival. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017 Aug;154(2):492–8.
  58. Iliescu AC. Postoperative atrial fibrillation prediction following isolated surgical aortic valve replacement. *Anatol J Cardiol* [Internet]. 2018 [pristupljeno 23.2.2023.]; Dostupno na: <https://anatoljcardiol.com/jvi.aspx?un=AJC-70745>
  59. Shrivastava R, Smith B, Caskey D, Reddy P. Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery: Does Prophylactic Therapy Decrease Adverse Outcomes Associated With Atrial Fibrillation. *J Intensive Care Med.* 2009 Jan;24(1):18–25.
  60. Melby SJ, George JF, Picone DJ, Wallace JP, Davies JE, George DJ, i sur. A time-related parametric risk factor analysis for postoperative atrial fibrillation after heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015 Mar;149(3):886–92.
  61. Rezaei Y, Peighambari MM, Naghshbandi S, Samiei N, Ghavidel AA, Dehghani MR, i sur. Postoperative Atrial Fibrillation Following Cardiac Surgery: From Pathogenesis to Potential Therapies. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2020 Feb;20(1):19–49.
  62. Bidar E, Bramer S, Maesen B, Maessen JG, Schotten U. Post-operative Atrial Fibrillation - Pathophysiology, Treatment and Prevention. *J Atr Fibrillation.* 2013;5(6):781.
  63. Mathew JP. A Multicenter Risk Index for Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery. *JAMA.* 2004 Apr 14;291(14):1720.
  64. Zakkar M, Ascione R, James AF, M.S. Suleiman. Inflammation, oxidative stress and postoperative atrial fibrillation in cardiac surgery. *Pharmacol Ther.* 2015 Oct;154:13–20.
  65. Charitakis E, Tsartsalis D, Korela D, Stratinaki M, Vanky F, Charitos EI, i sur. Risk and protective factors for atrial fibrillation after cardiac surgery and valvular interventions: an umbrella review of meta-analyses. *Open Heart.* 2022 Sep;9(2):e002074.
  66. Kramer PA, Chacko BK, Ravi S, Johnson MS, Mitchell T, Barnes S, i sur. Hemoglobin-associated oxidative stress in the pericardial compartment of postoperative cardiac surgery patients. *Lab Invest.* 2015 Feb;95(2):132–41.
  67. Elvan A, Adiyaman A, Beukema RJ, Sie HT, Allessie MA. Electrophysiological effects of acute atrial stretch on persistent atrial fibrillation in patients undergoing open heart surgery. *Heart Rhythm.* 2013 Mar;10(3):322–30.
  68. Ravelli F, Masè M, Del Greco M, Marini M, Disertori M. Acute Atrial Dilatation Slows Conduction and Increases AF Vulnerability in the Human Atrium. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011 Apr;22(4):394–401.

69. Fleming GA, Murray KT, Yu C, Byrne JG, Greelish JP, Petracek MR, i sur. Milrinone use is associated with postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Circulation*. 2008 Oct 14;118(16):1619–25.
70. Zaman AG, Alamgir F, Richens T, Williams R, Rothman MT, Mills PG. The role of signal averaged P wave duration and serum magnesium as a combined predictor of atrial fibrillation after elective coronary artery bypass surgery. *Heart*. 1997 Jun 1;77(6):527–31.
71. Dagdelen S, Toraman F, Karabulut H, Alhan C. The Value of P Dispersion on Predicting Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Surgery: Effect of Magnesium on P Dispersion. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2002 Jul;7(3):211–8.
72. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, i sur. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Dec;64(21):e1–76.
73. Lancaster TS, Schill MR, Greenberg JW, Moon MR, Schuessler RB, Damiano RJ, i sur. Potassium and Magnesium Supplementation Do Not Protect Against Atrial Fibrillation After Cardiac Operation: A Time-Matched Analysis. *Ann Thorac Surg*. 2016 Oct;102(4):1181–8.
74. Dobrev D, Aguilar M, Heijman J, Guichard JB, Nattel S. Postoperative atrial fibrillation: mechanisms, manifestations and management. *Nat Rev Cardiol*. 2019 Jul;16(7):417–36.
75. Harling L, Lambert J, Ashrafian H, Darzi A, Gooderham NJ, Athanasiou T. Elevated serum microRNA 483-5p levels may predict patients at risk of post-operative atrial fibrillation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017 Jan;51(1):73–8.
76. Yamashita K, Hu N, Ranjan R, Selzman C, Dossdall D. Clinical Risk Factors for Postoperative Atrial Fibrillation among Patients after Cardiac Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2019 Mar;67(02):107–16.
77. Raiten JM, Ghadimi K, Augoustides JGT, Ramakrishna H, Patel PA, Weiss SJ, i sur. Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery: Clinical Update on Mechanisms and Prophylactic Strategies. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015 Jun 1;29(3):806–16.
78. Eckstein J, Verheule S, de Groot N, Allessie M, Schotten U. Mechanisms of perpetuation of atrial fibrillation in chronically dilated atria. *Prog Biophys Mol Biol*. 2008 Jun;97(2–3):435–51.
79. Chandy J, Nakai T, Lee RJ, Bellows WH, Dzankic S, Leung JM. Increases in P-Wave Dispersion Predict Postoperative Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Graft Surgery: *Anesth Analg*. 2004 Feb;303–10.
80. Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ, Shah AS, Habib RH. Obesity and Risk of New-Onset Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery. *Circulation*. 2005 Nov 22;112(21):3247–55.

81. Stefàno PL, Bugetti M, Del Monaco G, Popescu G, Pieragnoli P, Ricciardi G, i sur. Overweight and aging increase the risk of atrial fibrillation after cardiac surgery independently of left atrial size and left ventricular ejection fraction. *J Cardiothorac Surg.* 2020 Dec;15(1):316.
82. Echahidi N, Mohty D, Pibarot P, Després JP, O’Hara G, Champagne J, i sur. Obesity and Metabolic Syndrome Are Independent Risk Factors for Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Circulation* [Internet]. 2007 Sep 11 [pristupljeno 5.3.2023.];116(11\_supplement). Dostupno na: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.681304>
83. Dave S, Nirgude A, Gujjar P, Sharma R. Incidence and risk factors for development of atrial fibrillation after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass. *Indian J Anaesth.* 2018;62(11):887.
84. Bronicki RA, Hall M. Cardiopulmonary Bypass-Induced Inflammatory Response: Pathophysiology and Treatment. *Pediatr Crit Care Med.* 2016 Aug;17:S272–8.
85. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, i sur. Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2011 Jun 9;364(23):2187–98.
86. Afilalo J, Rasti M, Ohayon SM, Shimony A, Eisenberg MJ. Off-pump vs. on-pump coronary artery bypass surgery: an updated meta-analysis and meta-regression of randomized trials. *Eur Heart J.* 2012 May 2;33(10):1257–67.
87. Trouillet JL, Combes A, Vaissier E, Luyt CE, Ouattara A, Pavie A, i sur. Prolonged mechanical ventilation after cardiac surgery: Outcome and predictors. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009 Oct;138(4):948–53.
88. Writing Committee Members, Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, Bittl JA, Bridges CR, i sur. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2011 Dec 6;124(23):2610–42.
89. Lip Gregory YH. Does atrial fibrillation confer a hypercoagulable state? *The Lancet.* 1995 Nov;346(8986):1313–4.
90. Lee JK, Klein GJ, Krahn AD, Yee R, Zarnke K, Simpson C, i sur. Rate-control versus conversion strategy in postoperative atrial fibrillation: A prospective, randomized pilot study. *Am Heart J.* 2000 Dec;140(6):871–7.
91. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, i sur. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016 Nov;50(5):e1–88.

92. Savelieva I, Kakouros N, Kourliouros A, Camm AJ. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology guidelines. Part I: primary prevention. *Europace*. 2011 Mar 1;13(3):308–28.
93. Wang X, Yao L, Ge L, Li L, Liang F, Zhou Q, i sur. Pharmacological interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: a network meta-analysis protocol. *BMJ Open*. 2017 Dec;7(12):e018544.
94. Gillespie EL, Coleman CI, Sander S, Kluger J, Gryskiewicz KA, White CM. Effect of Prophylactic Amiodarone on Clinical and Economic Outcomes After Cardiothoracic Surgery: A Meta-Analysis. *Ann Pharmacother*. 2005 Sep;39(9):1409–15.
95. Patti G, Bennett R, Seshasai SRK, Cannon CP, Cavallari I, Chello M, i sur. Statin pretreatment and risk of in-hospital atrial fibrillation among patients undergoing cardiac surgery: a collaborative meta-analysis of 11 randomized controlled trials. *EP Eur*. 2015 Jun 1;17(6):855–63.
96. Lennerz C, Barman M, Tantawy M, Sopher M, Whittaker P. Colchicine for primary prevention of atrial fibrillation after open-heart surgery: Systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017 Dec;249:127–37.
97. DiNicolantonio JJ, Beavers CJ, Menezes AR, Lavie CJ, O’Keefe JH, Meier P, i sur. Meta-Analysis Comparing Carvedilol Versus Metoprolol for the Prevention of Postoperative Atrial Fibrillation Following Coronary Artery Bypass Grafting. *Am J Cardiol*. 2014 Feb;113(3):565–9.
98. Liu L, Jing FY, Wang XW, Li LJ, Zhou RQ, Zhang C, i sur. Effects of corticosteroids on new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Mar 19;100(11):e25130.
99. Gorenek B, Pelliccia A, Benjamin EJ, Boriani G, Crijns HJ, Fogel RI, i sur. European Heart Rhythm Association (EHRA)/European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR) position paper on how to prevent atrial fibrillation endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur J Prev Cardiol*. 2017 Jan;24(1):4–40.
100. Omorphos S, Hanif M, Dunning J. Are prophylactic  $\beta$ -blockers of benefit in reducing the incidence of AF following coronary bypass surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2004 Dec;3(4):641–6.
101. Ferguson, Jr TB. Preoperative  $\beta$ -Blocker Use and Mortality and Morbidity Following CABG Surgery in North America. *JAMA*. 2002 May 1;287(17):2221.
102. Frendl G, Sodickson AC, Chung MK, Waldo AL, Gersh BJ, Tisdale JE, i sur. 2014 AATS guidelines for the prevention and management of perioperative atrial fibrillation and flutter for thoracic surgical procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014 Sep;148(3):e153–93.

103. Lomivorotov VV, Efremov SM, Pokushalov EA, Karaskov AM. New-Onset Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery: Pathophysiology, Prophylaxis, and Treatment. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016 Jan;30(1):200–16.
104. Bessissow A, Khan J, Devereaux PJ, Alvarez-Garcia J, Alonso-Coello P. Postoperative atrial fibrillation in non-cardiac and cardiac surgery: an overview. *J Thromb Haemost.* 2015 Jun;13:S304–12.
105. Burrage PS, Low YH, Campbell NG, O'Brien B. New-Onset Atrial Fibrillation in Adult Patients After Cardiac Surgery. *Curr Anesthesiol Rep.* 2019 Jun;9(2):174–93.
106. Ali-Hassan-Sayegh S, Mirhosseini SJ, Haddad F, Karimi-bondarabadi AA, Shahidzadeh A, Weymann A, i sur. Protective effects of corticosteroids in coronary artery bypass graft surgery alone or combined with valvular surgery: an updated and comprehensive meta-analysis and systematic review. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015 Jun;20(6):825–36.
107. Whitlock RP, Chan S, Devereaux PJ, Sun J, Rubens FD, Thorlund K, i sur. Clinical benefit of steroid use in patients undergoing cardiopulmonary bypass: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J.* 2008 May 20;29(21):2592–600.
108. Cappabianca G, Rotunno C, de Luca Tupputi Schinosa L, Ranieri VM, Paparella D. Protective Effects of Steroids in Cardiac Surgery: A Meta-Analysis of Randomized Double-Blind Trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2011 Feb;25(1):156–65.
109. Greenberg MD, Katz NM, Iuliano S, Tempesta BJ, Solomon AJ. Atrial pacing for the prevention of atrial fibrillation after cardiovascular surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2000 May;35(6):1416–22.
110. Rezaei Y, Peighambari MM, Naghshbandi S, Samiei N, Ghavidel AA, Dehghani MR, i sur. Postoperative Atrial Fibrillation Following Cardiac Surgery: From Pathogenesis to Potential Therapies. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2020 Feb;20(1):19–49.
111. Kuralay E, Özal E, Demirkılıç U, Tatar H. Effect of posterior pericardiotomy on postoperative supraventricular arrhythmias and late pericardial effusion (posterior pericardiotomy). *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999 Sep;118(3):492–5.
112. Gaudino M, Sanna T, Ballman KV, Robinson NB, Hameed I, Audisio K, i sur. Posterior left pericardiotomy for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: an adaptive, single-centre, single-blind, randomised, controlled trial. *The Lancet.* 2021 Dec;398(10316):2075–83.
113. Biancari F, Asim Mahar MA. Meta-analysis of randomized trials on the efficacy of posterior pericardiotomy in preventing atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010 May;139(5):1158–61.
114. Posterior left pericardiotomy for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery. *Multimed Man Cardio-Thorac Surg* [Internet]. 2022 Jan 19 [pristupljeno 17.1.2023.]; Dostupno na: <https://mmcts.org/tutorial/1707>

115. Manning WJ, Silverman DI, Keighley CS, Oettgen P, Douglas PS. Transesophageal echocardiographically facilitated early cardioversion from atrial fibrillation using short-term anticoagulation: Final results of a prospective 4.5-year study. *J Am Coll Cardiol.* 1995 May;25(6):1354–61.
116. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A Novel User-Friendly Score (HAS-BLED) To Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation. *Chest.* 2010 Nov;138(5):1093–100.
117. Almassi GH, Wagner TH, Carr B, Hattler B, Collins JF, Quin JA, et al. Postoperative Atrial Fibrillation Impacts on Costs and One-Year Clinical Outcomes: The Veterans Affairs Randomized On/Off Bypass Trial. *Ann Thorac Surg.* 2015 Jan;99(1):109–14.
118. Mahoney EM, Thompson TD, Veledar E, Williams J, Weintraub WS. Cost-effectiveness of targeting patients undergoing cardiac surgery for therapy with intravenous amiodarone to prevent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Aug;40(4):737–45.
119. Tran DTT, Perry JJ, Dupuis JY, Elmestekawy E, Wells GA. Predicting New-Onset Postoperative Atrial Fibrillation in Cardiac Surgery Patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015 Oct;29(5):1117–26.

## 10. Životopis

Rođena sam 29.kolovoza 1998.godine u Varaždinu. Srednjoškolsko obrazovanje sam završila u Gimnaziji Jurja Barakovića u Zadru. Medicinski fakultet u Zagrebu upisala sam 2017. godine. U kolovozu 2022. godine odradila sam ljetnu praksu u Sjedinjenim Ameičkim državama (Kanas Univerity Medical Centre, Olathe Hospital, Jupiter Medical Centre, Palm Beach Gardens) na odjelu patologije, kardiokirurgije i kardiologije te sam volonitrала u studentskoj klinici „JayDoc“. Dobitnica sam Dekanove nagrade za najbolju studenticu treće godine studija medicine. Tijekom studiranja aktivno sam sudjelovala na više studentskih i stručnih kongresa. U slobodno vrijeme sviram klavir te se bavim trčanjem i plivanjem. Aktivno govorim engleski i njemački.