

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET

Ana Lanča Bastiančić

PROGNOSTIČKI ZNAČAJ DISPNEJE NAKON IZOLACIJE
PLUĆNIH VENA U BOLESNIKA S PAROKSIZMALNOM
FIBRILACIJOM ATRIIJA

Doktorski rad

Rijeka, 2025.

UNIVERSITY OF RIJEKA
FACULTY OF MEDICINE

Ana Lanča Bastiančić

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF DYSPNEA FOLLOWING
PULMONARY VEIN ISOLATION IN PATIENTS WITH
PAROXYSMAL ATRIAL FIBRILLATION

Doctoral dissertation

Rijeka, 2025

Mentor rada:

Izv. prof. dr. sc. Sandro Brusich, dr. med.

Doktorski rad obranjen je dana _____ na Medicinskom fakultetu u Rijeci,
pred povjerenstvom u sastavu:

1. _____

2. _____

3. _____

Rad ima 154 lista.

UDK: _____

PREDGOVOR

Ovaj doktorski rad rezultat je dvogodišnjeg putovanja ispunjenog predanošću, upornošću i neprekidnim učenjem. Iako je proces bio zahtjevan i dugotrajan, obuhvaćajući brojne procedure i redovito praćenje bolesnika, ono što je ovo putovanje učinilo mogućim i smislenim bili su ljudi – izvrsni suradnici koji su, svaki na svoj način, dali dio sebe ovom projektu.

Od srca zahvaljujem suradnicima sa Zavoda za aritmije, Elektrofiziološke sale, Laboratorija za ehokardiografiju te Kliničkog zavoda za laboratorijsku dijagnostiku KBC-a Rijeka. Vaša stručnost, nesebičnost i timski duh bili su temelj na kojem je ovaj rad nastao.

Posebnu zahvalnost dugujem svom mentoru, izv. prof. dr. sc. Sandru Brusichu, na stručnom vodstvu, potpori i savjetima koji su me usmjeravali. Hvala Ivani Grgić Romić, Snježani Vlah Hrabrić i Vlatki Sotošek na nesebičnoj pomoći u izvođenju dijagnostičkih postupaka, ali i razumijevanju i prijateljstvu koje su me pratili tijekom rada.

Neizmjerno sam zahvalna svojoj obitelji – roditeljima koji su me naučili kako se ustraje i voli ono što se radi, suprugu Luki na beskrajnoj ljubavi, strpljenju i podršci, te svojoj djeci na razumijevanju i osmijehu koji me nosio kroz sve dane kada je „mama pisala doktorat“.

Ovaj doktorat posvećujem upravo njima – mojim dečkima, Luki, Vjeku i Andru – jer bez vas ništa od ovoga ne bi imalo smisla.

SAŽETAK

Cilj istraživanja: Fibrilacija atrijsa (FA) najčešća je aritmija u populaciji, a čimbenici rizika, uz samu aritmiju, dovode do strukturnog, električnog i funkcijskog preinačavanja lijevog atrijsa (LA), praćenog otpuštanjem upalnih citokina. Izolacija plućnih vena (PVI) temelj je suvremenog liječenja FA. Cilj istraživanja bio je procijeniti prognostičko značenje dispneje nakon PVI u predikciji recidiva FA u bolesnika s paroksizmalnom FA.

Materijali i metode: Uključili smo 48 bolesnika s paroksizmalnom FA podvrgnutih PVI, krioablacijom ili radiofrekventnom (RF) ablacijom. Uzorci periferne krvi prikupljeni su na dan PVI i to prije (T0) i neposredno nakon PVI (T1), nakon 24 sata (T2), sedam dana (T3) i mjesec dana (T4) nakon PVI. Krv koronarnog sinusa (CS) i periferije je uzrokovana neposredno prije i nakon PVI za određivanje parametara upale, ozljede miokarda te koncentracija transformirajućeg čimbenika rasta beta 1 (TGF- β 1) i čimbenika tumorske nekroze alfa (TNF- α) s enzimskim imunosorbentnim testom (ELISA). Dispneja nakon PVI je stupnjevana po klasifikaciji NYHA (New York Heart Association). Ehokardiografski pregledi provedeni su u T0, T2, T3, T4 i tri mjeseca nakon zahvata (T5), uz daljnje praćenje do 12 mjeseci s 24-satnim kontinuiranim elektrokardiogramom.

Rezultati: Koncentracije TNF- α u perifernoj krvi i CS bile su značajno više u bolesnika s dispnejom. Bolesnici bez recidiva imali su viši broj leukocita (Lkc) u svim točkama, neutrofila (Neu) u T2 i T3 te više koncentracije C- reaktivnog proteina i TGF- β 1, dok je TNF- α bio viši u bolesnika s recidivom (T2). U skupini bez recidiva zabilježene su više koncentracije TGF- β 1 (T0, T1) i TNF- α (T1) u CS. U bolesnika s dispnejom ehokardiografski su zabilježeni viši tlakovi punjenja lijeve klijetke u T3 točki, ali bez pokazatelja „sindroma krutog LA“. U bolesnika s recidivom ejijska frakcija LA (LAEF) bila je niža u svim točkama, uz pozitivnu korelaciju s laktat dehidrogenazom (LD) i indeksom funkcionalnosti LA (LAFI).

Zaključak: Dispneja nije značajan prediktor povrata FA nakon PVI. Manji broj Neu i Lkc te niže koncentracije CRP-a, TGF- β 1 i TNF- α nakon zahvata povezani su s većim rizikom kasnih recidiva. Među ehokardiografskim parametrima, LAEF je moguće najpouzdaniji pokazatelj kasnih povrata FA. Nije bilo razlike u učestalosti povrata FA između bolesnika liječenih krioablacijom i RF ablacijom.

Ključne riječi: C-reaktivni protein; Dispneja; Fibrilacija atrijsa; Koronarni sinus; Plućna vena; Transformirajući faktor rasta beta 1; Faktor tumorske nekroze alfa.

SUMMARY

Objectives: Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia in the population, and risk factors, in addition to the arrhythmia itself, lead to structural, electrical and functional alterations of the left atrium (LA), accompanied by the release of inflammatory cytokines. Pulmonary vein isolation (PVI) is the cornerstone of modern AF treatment. The aim of this study was to assess the prognostic significance of dyspnea after PVI in predicting arrhythmia recurrence in patients with paroxysmal AF.

Materials and methods: We included 48 patients with paroxysmal AF undergoing PVI, cryoablation or radiofrequency (RF) ablation. Peripheral blood samples were collected on the day of PVI, before (T0) and immediately after PVI (T1), after 24 hours (T2), seven days (T3) and one month (T4) after PVI. Coronary sinus (CS) and peripheral blood was drawn immediately before and after PVI to determine parameters of inflammation, myocardial injury, and concentrations of transforming growth factor beta 1 (TGF- β 1) and tumor necrosis factor alpha (TNF- α) by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Dyspnea after PVI was graded according to the NYHA (New York Heart Association) classification. Echocardiographic examinations were performed at T0, T2, T3, T4 and three months after the procedure (T5), with further follow-up up to 12 months with a 24-hour continuous electrocardiogram.

Results: TNF- α concentrations in peripheral blood and CS were significantly higher in patients with dyspnea. Patients without recurrence had a higher number of leukocytes (Lkc) in all points, neutrophils (Neu) in T2 and T3 and higher concentrations of C-reactive protein and TGF- β 1, while TNF- α was higher in patients with recurrence (T2). In the group without recurrence, higher concentrations of TGF- β 1 (T0, T1) and TNF- α (T1) were recorded in CS. In patients with dyspnea, higher left ventricular filling pressures were recorded echocardiographically at the T3 point, but without indicators of “stiff LA syndrome”. In patients with recurrence, LA ejection fraction (LAEF) was lower at all points, with a positive correlation with lactate dehydrogenase (LD) and LA functional index (LAFI).

Conclusion: Dyspnea is not a significant predictor of AF recurrence after PVI. Lower numbers of Neu and Lkc and lower concentrations of CRP, TGF- β 1 and TNF- α after the procedure are associated with a higher risk of late recurrence. Among echocardiographic parameters, LAEF is possibly the most reliable indicator of late AF recurrence. There was no difference in the frequency of AF recurrence between patients treated with cryoablation and RF ablation.

Keywords: Atrial fibrillation; C-reactive protein; Coronary sinus; Dyspnoea; Pulmonary vein; Transforming growth factor beta 1; Tumor necrosis factor alpha.

SADRŽAJ

1.	UVOD.....	1
1.1.	Fibrilacija atriya.....	1
1.1.1.	Definicija.....	1
1.1.2.	Epidemiologija i važnost probira bolesnika s fibrilacijom atriya.....	2
1.1.3.	Patogeneza fibrilacije atriya.....	5
1.1.3.1.	Atrijska kardiomiopatija.....	6
1.1.3.1.1.	Stuktualno remodeliranje.....	7
1.1.3.1.2.	Uloga TGF- β 1 u procesu remodeliranja	8
1.1.3.1.3.	Uloga TNF- α u procesu remodeliranju.....	10
1.1.3.1.4.	Električno remodeliranje.....	11
1.1.3.1.5.	Funkcionalno remodeliranje.....	14
1.1.4.	Dijagnoza i klasifikacija fibrilacije atriya.....	16
1.1.5.	Liječenje bolesnika s fibrilacijom atriya.....	16
1.1.5.1.	Prevenција tromboembolijskih događaja.....	18
1.1.5.2.	Kontrola čimbenika rizika i liječenje komorbiditeta.....	19
1.1.5.3.	Izolacija plućnih vena.....	20
1.1.5.3.1.	Dispneja nakon izolacije plućnih vena – „prolazni sindrom krutog lijevog atriya“....	21
1.1.5.3.2.	Incidencija i procjena recidiva nakon izolacije plućnih vena.....	21
2.	CILJ ISTRAŽIVANJA.....	23
3.	MATERIJALI I METODE.....	24
3.1.	Bolesnici.....	24
3.2.	Postupci prije ablacije.....	25
3.2.1.	Uzorkovanje krvi.....	28
3.2.2.	Analiza specifičnih biomarkera.....	28
3.2.3.	Analiza rutinskih biomarkera.....	31
3.2.4.	Ehokardiografski pregled.....	31
3.3.	Postupci.....	34
3.3.1.	Radiofrekventna ablacija.....	35
3.3.2.	Krioablacija.....	36

3.4.	Postupci nakon ablacije.....	36
3.5.	Statistička analiza.....	37
3.6.	Etički aspekti istraživanja.....	38
4.	REZULTATI.....	39
4.1.	Osnovne karakteristike bolesnika.....	39
4.2.	Procjena stupnja recidiva u postproceduralno asimptomatičnih i simptomatičnih bolesnika.....	41
4.3.	Ehokardiografske promjene funkcije LA u svrhu detekcije „prolaznog sindroma krutog lijevog atrija“.....	41
4.4.	Korelacija vrijednosti laboratorijskih parametara sa simptomima, ehokardiografskim parametrima i stupnjem recidiva.....	45
4.4.1.	Usporedba vrijednosti laboratorijskih parametara između skupina s i bez dispneje....	45
4.4.1.1.	Uzorci periferne krvi.....	45
4.4.1.2.	Uzorci krvi iz koronarnog sinusa.....	49
4.4.2.	Korelacija vrijednosti laboratorijskih parametara s ehokardiografskim parametrima...	49
4.4.3.	Usporedba promjena laboratorijskih parametara i koncentracija citokina u skupine bez recidiva i s recidivom.....	79
4.4.3.1.	Uzorci periferne krvi.....	81
4.4.3.2.	Uzorci krvi iz koronarnog sinusa.....	85
4.4.4.	Usporedba promjena ehokardiografskih parametara u skupine bez recidiva i s recidivom.....	86
4.5.	Procjena opterećenosti faktorima rizika u skupinama te njihova korelacija sa ehokardiografskim i laboratorijskim parametrima.....	89
4.6.	Usporedba bolesnika liječenih krioablacijom i RF ablacijom.....	103
4.6.1.	Usporedba promjena laboratorijskih parametara i koncentracija citokina u skupine bolesnika liječenih radiofrekventnom ablacijom i krioablacijom.....	105
4.6.1.1.	Uzorci periferne krvi.....	105
4.6.1.2.	Uzorci krvi iz koronarnog sinusa.....	109
4.6.2.	Usporedba promjena ehokardiografskih parametara u skupine bolesnika liječenih radiofrekventnom ablacijom i krioablacijom.....	109
5.	RASPRAVA.....	113

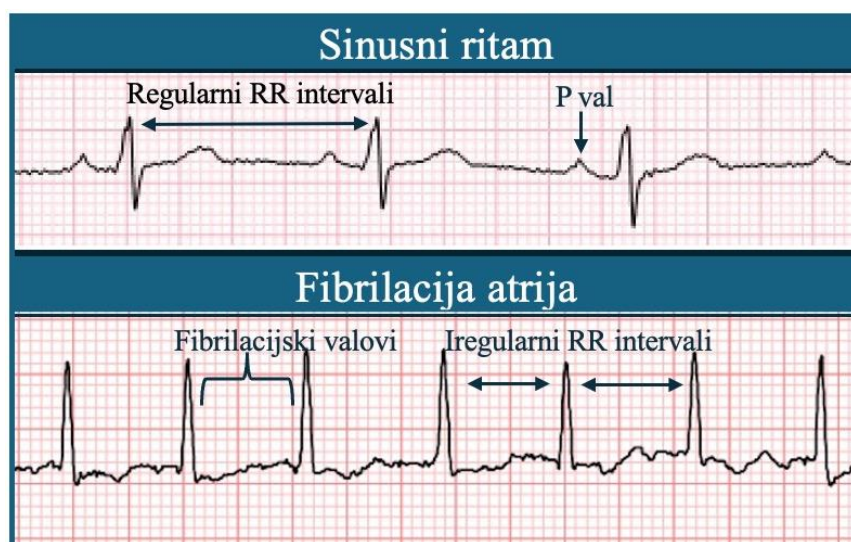
5.1.	Pojavnost dispneje nakon PVI te njezin značaj u predikciji recidiva FA.....	113
5.2.	Predikcija recidiva nakon PVI.....	116
5.2.1.	Laboratorijski parametri u predikciji recidiva.....	116
5.2.2.	Ehokardiografski parametri u predikciji recidiva aritmije te značaj korelacije njihovih vrijednosti s laboratorijskim parametrima	120
5.2.3.	Utjecaj faktora rizika na pojavnost fibrilacije atrijske te incidenciju recidiva nakon PVI.....	122
5.3.	Usporedba djelovanja krioablacije i RF ablacije na promjene laboratorijskih i ehokardiografskih parametara te simptomatičnost bolesnika i učestalost recidiva.....	123
5.4.	Ograničenja studije.....	124
6.	ZAKLJUČCI.....	125
7.	LITERATURA.....	127
8.	ILUSTRACIJE.....	142
	ŽIVOTOPIS.....	149

1. UVOD

1.1. Fibrilacija atrijska

1.1.1. Definicija

Fibrilacija atrijska (FA) je supraventrikularna aritmija. Karakterizira je nekoordinirana kontrakcija atrijske miokardije uz posljedični gubitak P valova na elektrokardiogramu (EKG) (Slika 1). P valovi su zamijenjeni fibrilacijskim valovima. Frekvencija fibrilacijskih valova varira između 350 i 600 u minuti te je normalna kontrakcija atrijske miokardije karakteristična za sinusni ritam zamijenjena nekoordiniranim treperenjem atrijske miokardije [1]. Atrioventrikularni (AV) čvor ne može provesti sve atrijske impulse, stoga je ventrikulska frekvencija niža od atrijske. Aktivacija ventrikula je nepravilna i najčešće ubrzana. Ona ovisi o elektrofiziološkim karakteristikama AV čvora, autonomnom tonusu i prisutnosti dodatnih provodnih putova (AP, engl. *accessory pathway*). Na nju utječe i medikamentozna terapija koja djeluje na provodnju AV čvora [1]. Ako postoji AV kompletni blok u provodnji impulsa, frekvencija ventrikula je regularna i spora [2]. Amplituda fibrilacijskih valova varira među bolesnicima te se povezuje s količinom vijabilnih atrijskih miocita i trajanjem FA [1, 3]. Bolesnici s trajnom FA imaju vrlo nisku amplitudu fibrilacijskih valova ili ih se uopće ne može razaznati [1].



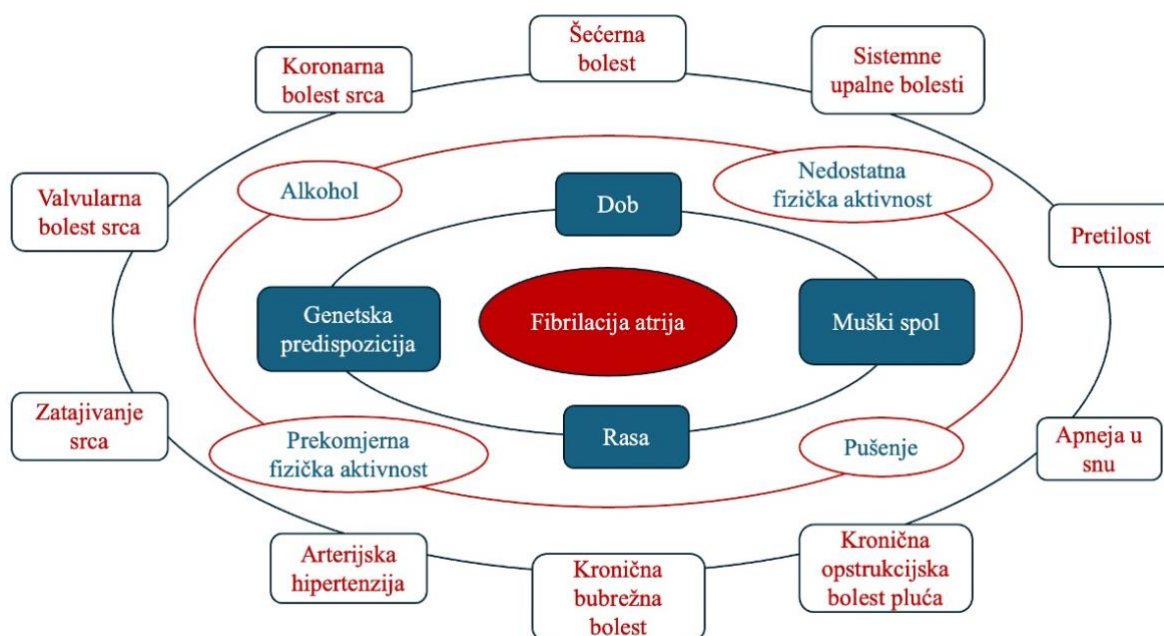
Slika 1. Razlika u EKG-u sinusnog ritma i FA. (EKG preuzet iz arhive KBC Rijeka)

1.1.2. Epidemiologija i važnost probira bolesnika s fibrilacijom atrijske

FA je najčešći poremećaj srčanog ritma [2, 4, 5]. Smatra se da će jedna od 3 – 5 osoba nakon 45. godine oboljeti od FA [4]. Studija globalnog opterećenja bolesti (GBD, engl. *Global Burden of Disease*) objavila je znatan porast prevalencije bolesnika s FA s 33,5 milijuna na 59 milijuna u deset godina. Framinghamska srčana studija (FHS, engl. *Framingham Heart Study*) zabilježila je četverostruki porast prevalencije bolesnika s FA u posljednjih 50 godina [4, 5, 6]. Dostupnost uređaja za snimanje srčanog ritma, osviještenost populacije o FA i produljenje životnog vijeka bolesnika znatno su doprinijeli povećanom otkrivanju FA [2, 4, 5, 6].

FA češće se javlja kod osoba bijele rase [7], dok je njezina učestalost kod muškaraca i žena podjednaka kao posljedica produženja životnog vijeka žena [2, 4, 8].

Pojavnost FA ovisi o prisutnosti promjenjivih i nepromjenjivih čimbenika rizika (Slika 2). Nepromjenjivi čimbenici rizika su dob, spol, rasna pripadnost i genska predispozicija, a promjenjivi su koronarna i valvularne bolesti srca, zatajivanje srca (ZS), arterijska hipertenzija (AH), šećerna bolest (ŠB), kronična bubrežna bolesti (KBB), sustavne upalne bolesti, kronična opstruktivska bolest pluća (KOBP), apneja u snu, pretilost te životne navike kao što su pušenje, konzumacija alkohola te prekomjerna i nedostatna fizička aktivnost [2, 9].



Slika 2. Promjenjivi i nepromjenjivi čimbenici rizika za razvoj FA [Slika prilagođena prema referenciji 2].

FA znatno smanjuje kvalitetu života bolesnika te dovodi do kognitivnog propadanja i razvoja demencije [10]. Njezina se pojavnost povezuje s povećanim mortalitetom te razvojem infarkta miokarda (IM), infarkta mozga (CVI, cerebrovaskularni inzult) i ZS, što znatno opterećuje javnozdravstveni sustav [2, 4, 8, 9]. Danski i Škotski registar prikazali su da trogodišnji troškovi liječenja bolesnika s FA iznose od 20 000 do 27 000 €, tj. 3800 £ po bolesniku [11, 12], što jasno potvrđuje važnost prevencije i pravodobne dijagnostike FA, koja se smatra epidemijom kardiovaskularnih bolesti (KVB) 21. stoljeća [5].

Smatra se da je učestalost FA puno veća od bilježene zbog asimptomatskih epizoda koje najčešće ostaju neprepoznate [2, 4, 9]. Bolest se tada prezentira jednom od komplikacija, a najčešće kao CVI koji je posljedica kardioembolizacije [13, 14]. Dvadeset pet do 30 % kardioembolijskih CVI povezuje se s FA [14], a ti bolesnici imaju lošiji klinički ishod i veći mortalitet [13] te su potrebne mjere pravodobnog otkrivanja FA [15].

Bolesnici sa simptomatskom FA prije se javljaju liječniku. Kod njih se vrlo često javljaju tegobe kao što su palpitacija, dispneja ili intolerancije napora koje dovode do smanjenja izvođenja uobičajenih svakodnevnih radnji. Procjena izvođenja svakodnevnih radnji procjenjuje se EHRA (engl. *European Heart Rhythm Association*) klasifikacijom simptoma povezanih s FA (Tablica 1). Više od 60 % bolesnika s FA navodi da im je kvaliteta života smanjena [2, 9].

Tablica 1. EHRA klasifikacija simptoma povezanih s fibrilacijom atrijske.

EHRA razred	Simptomi	Opis simptoma
EHRA 1	Bez simptoma	FA ne uzrokuje simptome.
EHRA 2a	Blagi simptomi	Normalna dnevna aktivnost nije narušena. Bolesnik osjeća simptome koji mu ne smetaju.
EHRA 2b	Umjereni simptomi	Normalna dnevna aktivnost nije narušena, ali bolesniku smetaju simptomi.
EHRA 3	Teški simptomi	Normalna dnevna aktivnost narušena zbog simptoma.
EHRA 4	Simptomi onesposobljenosti	Prekinuta je svaka normalna aktivnost.

EHRA – *European Heart Rhythm Association* (hr: *Europsko društvo za srčani ritam*)

Osim simptoma, bitan čimbenik u liječenju FA te odluci o daljnjoj strategiji kliničkog postupanja je ZS koje je zastupljeno u 20 – 30 % bolesnika s FA [9]. ZS može biti uzrokovano ubrzanim nepravilnim srčanim ritmom, tj. FA s tahiaritmijom klijetki koja dovodi do razvoja tahikardiomiopatije ili se FA može razviti u sklopu kardiomiopatije neke druge etiologije [16]. Podanaliza EAST – AFNET 4 studija pokazala je da kontrola FA kod bolesnika s FA znatno smanjuje pojavu kardiovaskularnih događaja [17].

U novije vrijeme postoje brojne metode ranog otkrivanja FA, kao što su pametni satovi koji postaju važan dijagnostički uređaj u prepoznavanju FA. S obzirom na to da su ti uređaji svakodnevno dostupni, mogu znatno doprinijeti otkrivanju aritmije, a time i sprječavanju pojave neželjenih događaja. Osim mobilnim uređajem i pametnim satovima, FA se može otkriti i drugim dijagnostičkim metodama, što je prikazano u Tablici 2. [9].

Tablica 2. Osjetljivost i specifičnost različitih alata za prepoznavanje FA [Tablica prilagođena prema referenciji 9].

Metoda prepoznavanja FA	Osjetljivost	Specifičnost
Palpacija pulsa	87 – 97 %	70 – 81 %
Bilježenje automatskim tlakomjerom	93 – 100 %	86 – 92 %
Jednokanalni elektrokardiogram (EKG)	94 – 98 %	76 – 95 %
Aplikacija na mobilnom uređaju	91,5 – 98,5 %	91,4 – 100 %
Pametni sat	97 – 99 %	83 – 94 %

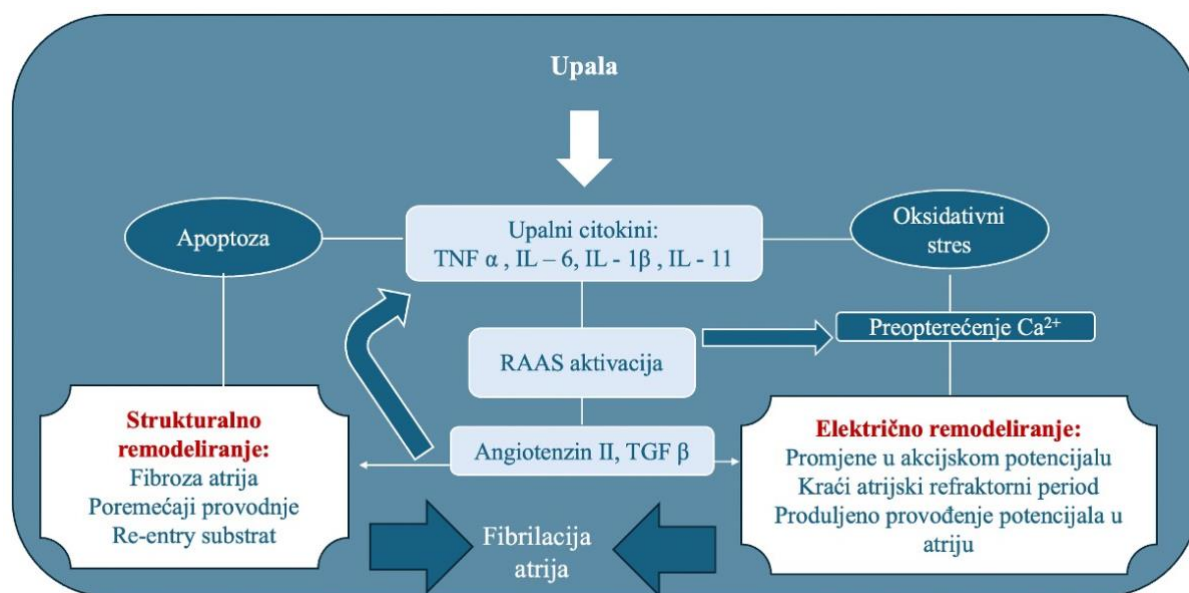
Shahid i suradnici nedavno su objavili rezultate metaanalize kojima je potvrđeno da Appleov pametni sat pokazuje visoku točnost u otkrivanju [18]. Liverpool-Huawei studija moždanog udara (engl. *Liverpool-Huawei Stroke Study*) trebala bi prikazati učinkovitost Huaweiiova pametnog sata u ranom otkrivanju srčanih aritmija, no još uvijek traje [19]. Zasad ne postoje jasne preporuke probira srčanog ritma korištenjem pametnih telefona ili satova, već se preporučuje oportunistički probir palpacijom pulsa ili snimanjem EKG-a kod osoba starijih od 64 godine, dok se sustavni populacijski probir može razmotriti kod osoba starijih od 74 godine ili onih starijih od 64 godine s visokim rizikom razvoja CVI [2, 9].

Metode boljeg otkrivanja aritmije važne su i u praćenju liječenih bolesnika, tj. onih kod kojih je medikamentozno ili ablacijom postignut sinusni ritam (SR). Zasad se kod bolesnika nakon ablacije preporučuje praćenje Holter EKG-om svaka tri mjeseca od zahvata, do godine dana, a potom jednom godišnje [4].

S obzirom na činjenicu da bolesnici nakon zahvata mogu imati asimptomatske, Holter EKG-om nezabilježene, epizode, stalno se teži boljim metodama prepoznavanja i predviđanja recidiva. Radi predviđanja pojave FA dosad su promatrani mnogi biokemijski markeri [20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30], ehokardiografski parametri [31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 38, 40, 41, 42, 43] i procjenjivači rizika uključujući CHA₂DS₂ – VASc [44], HATCH [45] i B-R2CHADS₂ [46], no niti jedan se dosad nije pokazao klinički primjenjiv [44, 45, 46].

1.1.3. Patogeneza fibrilacije atrijske

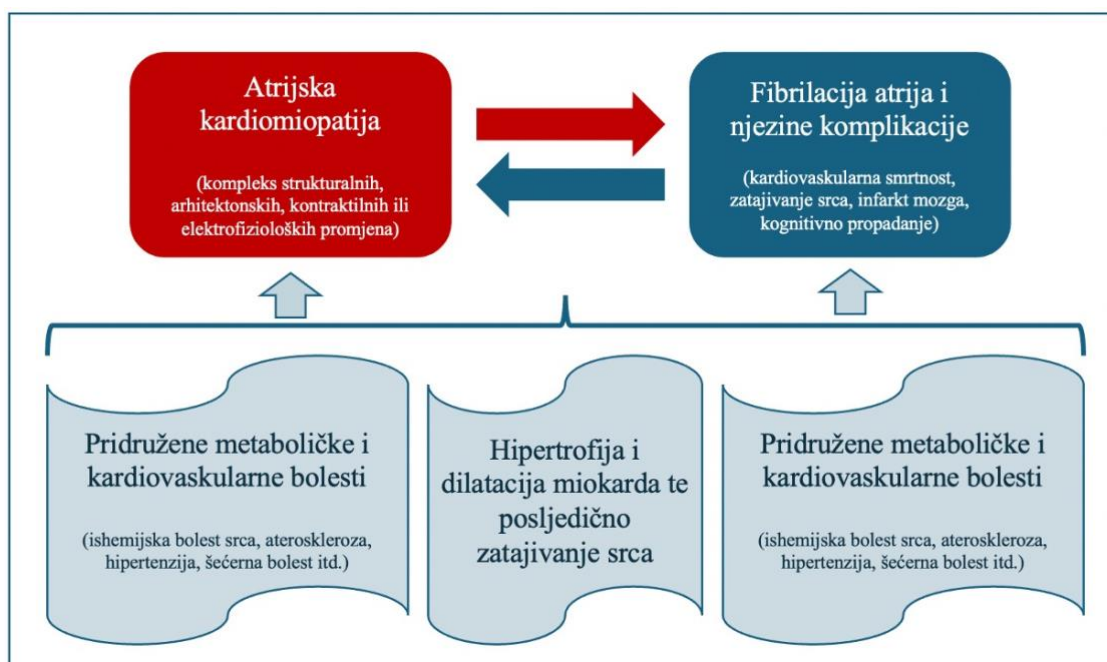
Aritmija i već spomenuti komorbiditeti te čimbenici rizika razvoja aritmije dovode do strukturalnog, funkcionalnog i električnog remodeliranja lijevog atrijske (LA). Remodeliranje LA započinje rastezanjem miocita te dolazi do njegova uvećanja kao posljedica volumnog i tlačnog opterećenja. Povećanje LA praćeno je otpuštanjem natriuretskih peptida, angiotenzina (AT) II, endotelina 1, transformirajućeg faktora rasta beta 1 (TGF- β 1, engl. *transforming growth factor beta 1*) i upalnih citokina, što doprinosi razvoju hipertrofije atrijskih miocita, oksidacijskog stresa praćenog upalnom reakcijom te formiranjem fibroze i posljedičnog električnog i metaboličkog remodeliranja LA, što precipitira pojavu FA [47, 48] (Slika 3). Mnogi se upalni citokini povezuju s FA, uključujući interleukine (IL), C-reaktivni protein (CRP), faktor tumorske nekroze alfa (TNF α , engl. *tumor necrosis factor alpha*) i mijeloperoksidaze koji kaskadnim reakcijama utječu na atrijsku električnu aktivnost i strukturalno remodeliranje atrijske. Remodeliranjem LA dolazi do smanjenja sistoličke funkcije te razvoja fibroze miokarda koja predstavlja ektopični supstrat aritmije, a praćena je upalnom reakcijom koja doprinosi trajanju aritmije [47, 48, 49].



Slika 3. Proces strukturalnog i električnog remodeliranja LA. Patogeneza FA [Slika prilagođena prema referenciji 48]. Upala posredovana otpuštanjem brojnih citokina dovodi do razvoja FA. Apoptoza miocita i fibroza atrijske dovode do strukturalnog remodeliranja LA te stvaranja re-entry supstrata za razvoj FA. Aktivacija RAAS sustava uz oksidativni stres uzrokuje preopterećenost stanica ionima kalcija, što doprinosi električnom remodeliranju LA. Električno remodeliranje je karakterizirano promjenama u akcijskom potencijalu koje su obilježene kraćim refraktornim periodom atrijske i produljenim provođenjem potencijala u atrijskoj. TNF α – engl. *tumor necrosis factor alpha*, IL – interleukin, RAAS – engl. *renin-angiotenzin-aldosteron sustav*, TGF β 1 – engl. *transforming growth factor beta 1*.

1.1.3.1. Atrijska kardiomiopatija

Pojam atrijska kardiomiopatija (AtKMP) spominje se u literaturi od 1972. godine [50], a tek je nedavno dobio svoje pravo značenje i kliničku važnost. Goette i suradnici objavili su 2024. godine EHRA konsenzus stručnjaka kojim se AtKMP definira kao kompleks strukturalnih, arhitektonskih, kontrakcijskih ili elektrofizioloških promjena koje utječu na atrijske, što predstavlja potencijal za razvoj klinički vidljive aritmije [47, 51]. Strukturalno, funkcionalno i električno remodeliranje LA dovode do sveobuhvatnog narušavanja njegove funkcije i posljedičnih komplikacija (Slika 3 i 4).



Slika 4. Međuovisnost atrijske kardiomiopatije i fibrilacije atrija te njezinih komplikacija [Slika prilagođena prema referenciji 47]. Prisutnost brojnih metaboličkih i kardiovaskularnih bolesti doprinose razvoju atrijske kardiomiopatije te pojavi FA. Atrijsku kardiomiopatiju karakterizira kompleks strukturalnih, arhitektonskih, kontraktilnih i elektrofizioloških promjena koje posreduju pojavi FA. FA dovodi do brojnih komplikacija uključujući zatajivanje srca, infarkt mozga te kognitivno propadanje. FA kao i prisutnost pridruženih bolesti doprinosi napredovanju AtKMP te razvoju hipertrofije, dilatacije miokarda i zatajivanja srca.

1.1.3.1.1. Strukturalno remodeliranje

Strukturalno remodeliranje LA je proces histopatološke promjene miokardijalnog tkiva atrija. Ono uključuje intersticijsku fibrozu s nakupljanjem kolagena u međustaničnim i perivaskularnim prostorima, parenhimsku degeneraciju s gubitkom miofibrila, hipertrofiju kardiomiocita, promjenu u veličini, obliku i broju mitohondrija, promjene u izražaju koneksina, odlaganje amiloida i limfomononuklearnu infiltraciju [47, 52]. Ovisi o prisutnosti već navedenih promjenjivih i nepromjenjivih čimbenika rizika (Slika 2 i 4). Najutjecajniji je nepromjenjiv čimbenik rizika za strukturalno remodeliranje LA starenje koje dovodi do oksidacijskog stresa i apoptoze, a prisutnost drugih čimbenika rizika ih ubrzava te povećava učestalost FA i njezinih komplikacija kao što su CVI i ZS [51, 53].

Dodatno, FA ubrzava proces strukturalnog remodeliranja LA, koje je karakterizirano odgovorom miofibroblasta na ozljedu, stvaranjem izvanstaničnog matriksa (ECM, engl. *extracellular matrix*) te aktivacijom upalnog odgovora [54]. U tom procesu sudjeluju brojni kemokini i citokini (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18), TGF- β 1, TNF- α , matriks metaloproteinaze (MMP), čimbenik privlačenja monocita – 1 (MCP – 1, engl. *monocyte chemoattractant protein – 1*) i CRP, čime se pokreću prouplani i profibrotički signalni putovi radi izmjene strukture miokardijalnog tkiva fibroznim, što posljedično vodi i dilataciji atrijsa [48] (Slika 3 i 4).

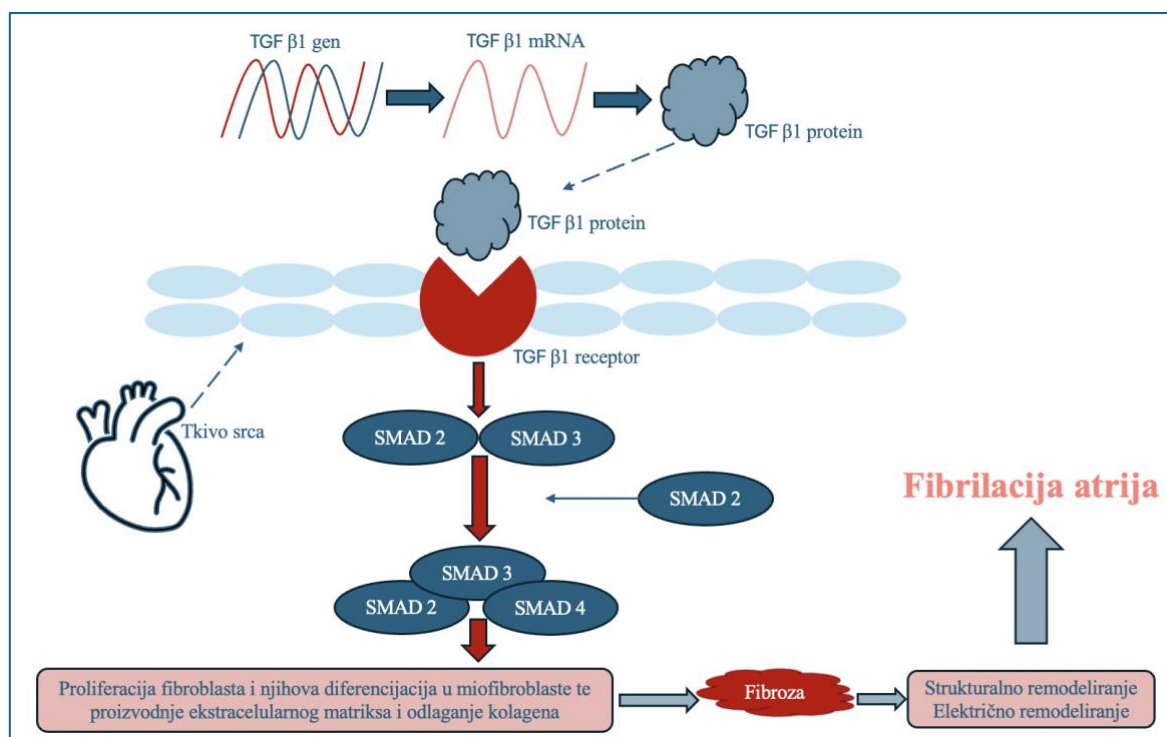
CRP je važan upalni biomarker koji brojnim signalnim putovima sudjeluje u stvaranju fibroze [55, 56, 57]. On potiče proizvodnju IL-1 i TNF- α iz makrofaga, koji reguliraju aktivaciju fibroblasta, angiogenezu i taloženje izvanstaničnog matriksa te potiču stvaranje ožiljnog tkiva [56]. Zi Li i suradnici prikazali su njegov proupalni i profibrotički učinak aktivacijom NF- κ B (nuklearni faktor kapa – B) i TGF- β /SMAD (engl. *transforming growth factor* beta/SMAD) signalnih putova [57]. CRP pojačava izražaj IL-6, proualnog i profibrotičkog biomarkera, koji utječe na proliferaciju fibroblasta, stvaranje glikozaminoglikana i tkivnog inhibitora metaloproteinaze-1 (TIMP-1, engl. *tissue inhibitor of metalloproteinases-1*) povećava stvaranje kolagena i MCP-1 te izražaj vaskularnog endotelnog čimbenika rasta (VEGF, engl. *vascular endothelial growth factor*) koji je važan posrednik angiogeneze i fibroze [54, 55]. Njegova sposobnost aktivacije TGF – β /SMAD 3 signalnog puta vrlo je važna u profibrotičkom procesu [54, 58].

1.1.3.1.2. Uloga TGF- β 1 u procesu remodeliranja

TGF- β obitelj čine citokini koji imaju sposobnost reguliranja brojnih staničnih funkcija uključujući proliferaciju, diferencijaciju, apoptozu, endotelno-mezenhimalni prijelaz (EndMT, engl. *Endothelial-to-Mesenchymal Transition*) i proizvodnju izvanstaničnog matriksa. Brojne su studije pokazale da ta skupina citokina ima važan utjecaj na promjenu srčane strukture [20, 58, 59, 60]. Među njima, TGF- β 1 ima važnu ulogu u nastanku i razvoju FA. On ima središnju ulogu u fibroproliferacijskom signalnom putu fibroze atrijsa koji potiče pojavu FA [58, 59]. Glavni je izoform TGF- β u srčanom tkivu, čija aktivacija dovodi do fosforilacije SMAD 2/SMAD 3 signalnog puta, čime dolazi do proliferacije fibroblasta, njihove diferencijacije u miofibroblaste te proizvodnje ECM i posljedičnog razvoja fibroze miokarda [58, 59] (Slika 5). TGF- β 1 djeluje i putem EndMT i CD 44, što dovodi do taloženja kolagena I i III te doprinosi remodeliranju atrijsa [58]. Nedavne su studije pokazale da nekodirajuće ribonukleinske kiseline

(ncRNA, engl. *non-coding ribonucleic acid*) i mikroRNA (mikro ribonukleinske kiseline; engl. *micro ribonucleic acid*) sudjeluju u procesu strukturalnog remodeliranja atrija putem TGF- β /SMAD signalnog puta [20, 60]. To je potvrdila i studija kojom je dokazano da koncentracije kolagena u plazmi, mRNA TGF- β 1 i TGF- β 1 postupno rastu kod bolesnika sa sinusnim ritmom, paroksizmalnom FA i perzistentnom FA [20].

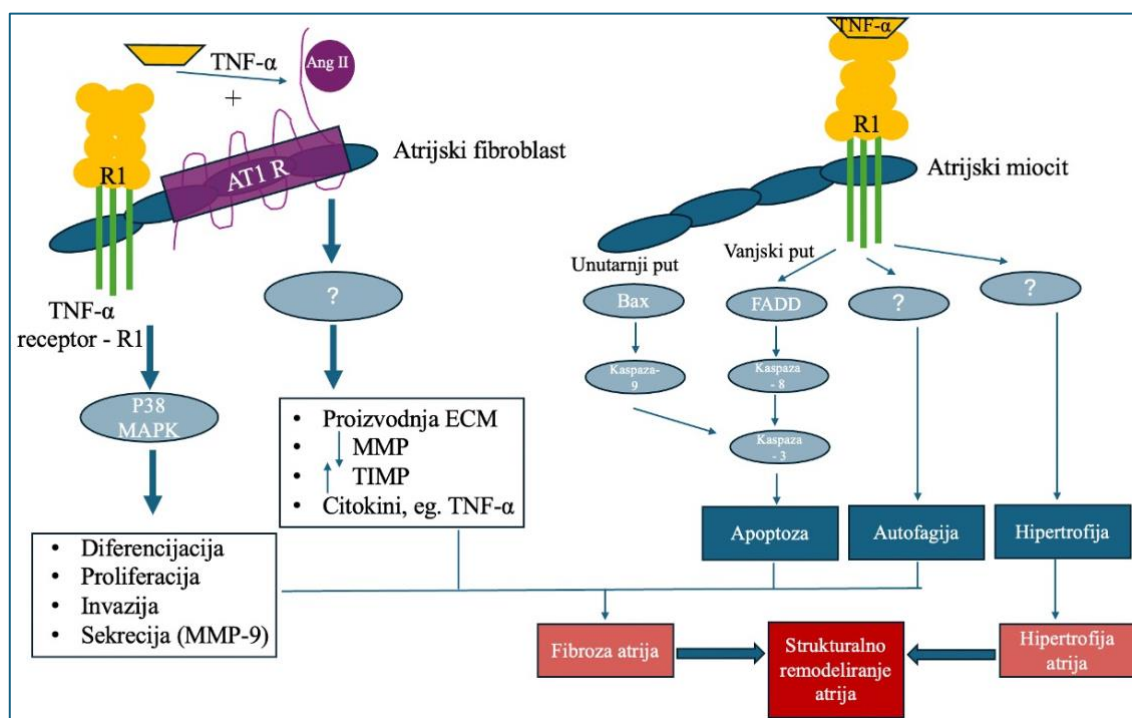
Blokatori AT II receptora potiskuju TGF- β 1 i time sprječavaju razvoj miokardijalne fibroze [61]. Time se naglašava važnost AT II – TGF- β 1 međuodnosa, u kojem receptor AT1 djeluje kao uzvodni stimulator TGF- β 1 signalizacije, čime se pojačava proizvodnja mRNA TGF- β 1 te proizvodnja i aktivnost TGF- β 1 proteina [62].



Slika 5. TGF- β 1 signalni put u razvoju fibrilacije atrija [Slika prilagođena prema referenciji 58]. TGF- β 1 protein veže se na TGF- β 1 receptor na membrani stanica tkiva srca. Tada započinje proces fosforilacije SMAD proteina. To dovodi do proliferacije fibroblasta, njihove diferencijacije u miofibroblaste, proizvodnje ekstracelularnog matriksa i odlaganja kolagena, čime dolazi do razvoja fibroze te strukturalnog i električnog remodeliranja atrija, što doprinosi razvoju fibrilacije atrija. TGF – *transforming growth factor*; RNA – *ribonucleic acid*.

1.1.3.1.3. Uloga TNF- α u procesu remodeliranja

TNF- α je proupalni posrednik koji potiče fibrozu [63]. Deng i suradnici su naglasili da bi on mogao biti važan čimbenik u patogenezi FA s obzirom na to da su njegove vrijednosti bile povišene te pozitivno korelirale s dijametrom LA kod bolesnika s kroničnom FA [64]. Nedavne su studije pokazale da je TNF- α uključen u strukturalno, električno i kontraktilno remodeliranje atrijske atrijske, stoga može doprinijeti razvoju FA (Slika 6) [65].



Slika 6. TNF- α signalni putovi u fibrilaciji atrijske atrijske [Slika prilagođena prema referenciji 65]. TNF- α povećava gustoću AT1 receptora na membrani atrijskog fibroblasta i potiče profibrotički učinak angiotenzina II. Svoj profibrotički učinak na atrijske fibroblaste ostvaruje vezivanjem na TNF- α receptor R1, čime dolazi do aktivacije P38 MAPK signalnog puta. S druge strane, TNF- α vezivanjem na TNF- α receptor R1 na atrijskim miocitima potiče apoptozu atrijskih miocita aktiviranjem vanjskih (kaspaza 8) i unutarnjih apoptotskih putova (kaspaza 9, bax). TNF- α dovodi i do autofagije te hipertrofije miocita, što nije još u potpunosti razjašnjeno. Svi ti putovi vode k strukturalnom remodeliranju atrijske atrijske i razvoju fibrilacije atrijske. TNF – *tumor necrosis factor*; Ang – angiotensin; AT1 R – angiotensin II type 1 receptor; R – receptor; ECM –

extracellular matrix; MMP – *matrix metalloproteinase*; TIMP – *tissue inhibitor of metalloproteinases*; FADD – *Fas – associated death domain*.

TNF- α svoje učinke ostvaruje vezivanjem za transmembranske receptore koji se nalaze na miocitima i fibroblastima. Vezivanjem na TNF- α R1 receptore i AT1 receptore TNF- α aktivira signalne putove koji dovode do stanične proliferacije ili apoptoze [65, 66].

TNF- α povećava izražaj AT1 receptora na fibroblastima te potiče profibrotički učinak AT II, proizvodnju kolagena tipa I i II te fibronektina [65]. Dodatno, vezivanjem na TNF- α R1 receptor na fibroblastima aktivira p38 MAPK signalni put kojim se potiče lučenje MMP-9 i dovodi do proliferacije miofibroblasta [67]. Kulture fibroblasta s TNF- α i IL-13 induciraju fibrogenezu karakteriziranu progresivnim povećanjem stvaranja kolagena tipa III i tipa IV, a kostimulacija s TGF- β 1 pojačava te učinke [68].

S druge strane, vezivanjem TNF- α na R1 receptor na atrijskim miocitima dolazi do apoptoze miocita aktiviranjem vanjskih (kaspaza 8) i unutarnjih apoptotskih putova (kaspaza 9, bax), dok put kojim dolazi do autofagije i hipertrofije miocita nije dovoljno poznat [65]. Saba i suradnici uputili su na povezanost pretjerane ekspresije TNF- α te hipertrofije i dilatacije LA, čiji mehanizam nije dovoljno poznat [21]. Osim toga, profibrotički učinak TNF- α dodatno se ostvaruje i aktivacijom kaskade NF- κ B gena, čije su povišene koncentracije zabilježene kod bolesnika s FA [66].

Uzimajući u obzir važnu ulogu TNF- α u profibrotičkom procesu miokarda LA, možemo pretpostaviti da doprinosi aritmogenom supstratu te razvoju FA [69], što potvrđuje i podatak da je njegova vrijednost u bolesnika s trajnom FA viša nego kod onih u SR te da njegove vrijednosti koreliraju sa stupnjem atrijske fibroze u bolesnika s FA [70].

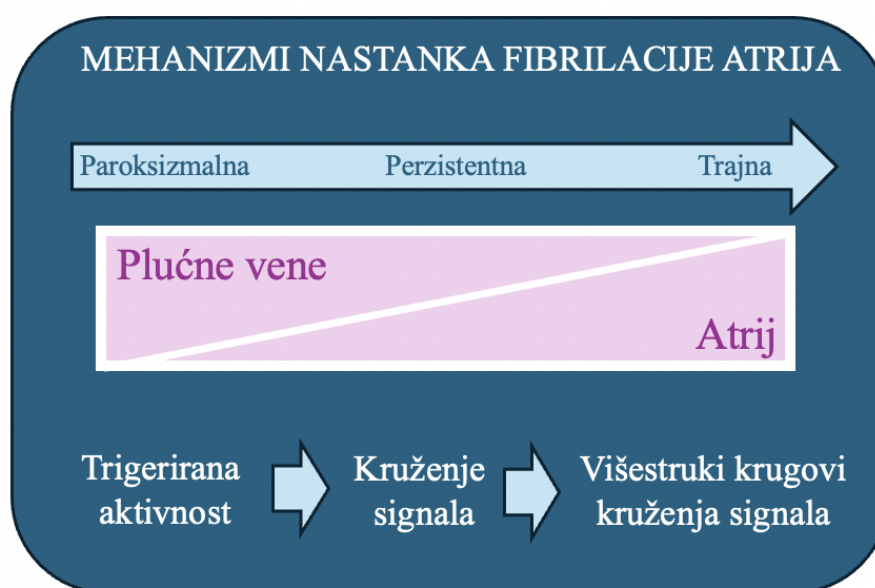
1.1.3.1.4. Električno remodeliranje

Strukturalno remodeliranje, tj. zamjena kardiomiocita fibroznim tkivom mijenja put i brzinu širenja impulsa atrijskim. Dolazi do usporenja provodnje impulsa te stvaranja alternativnih putova provodnje, čime se omogućava i kruženja električnih signala atrijskim [48].

Aktivacijom navedenih profibrotičkih TGF- β i TNF- α signalnih putova omogućava se fibrozna transformacija miokarda atrijskog, a time istodobno i pojava električki pogodnih uvjeta

za pojavu FA u obliku trigerirane aktivnosti (engl. *triggered activity*) i mehanizma kruženja signala (engl. *reentry*) [8, 21, 48, 58, 65] (Slika 5, 6 i 7).

Učinak TGF- β i TNF- α signalizacije na električno remodeliranje dominantno je izraženo putem renin – angiotenzin – aldosteron sustava (RAAS). Aktivacijom AT II puta uz stanično preopterećenje ionima kalcija i oksidativni stres dolazi do promjene u sposobnosti provođenja signala atrijskim miokardom kao posljedica promjena u ekspresiji ionskih kanala, što trajno smanjuje trajanje akcijskog potencijala i refrakcijskog vremena miokarda atrijsa [48, 71]. Sve to dovodi do začaranog kruga, omogućavajući *reentry* fenomen kao jedan od osnovnih mehanizama nastanka FA. Wijffels i suradnici 1995. godine prikazali su električno remodeliranje kao začarani krug koji pogoduje održavanju FA, a započinje pojavom aritmije, koja mijenja električna svojstva atrijsa dovodeći do skraćivanja akcijskog potencijala kao posljedice promjena u funkciji ionskih kanala [72] (Slika 7).

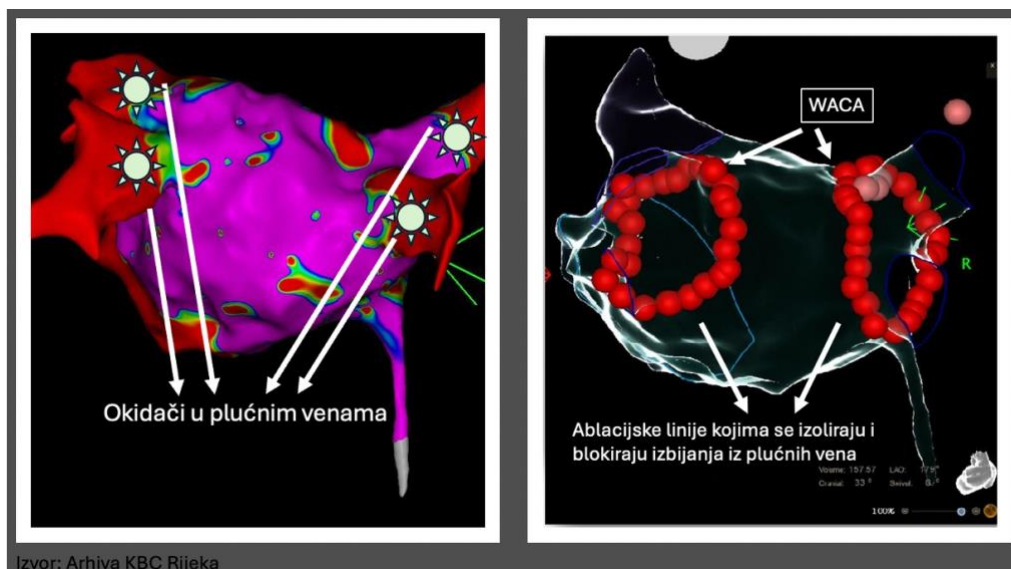


Slika 7. Mehanizmi nastanka FA [Slika prilagođena prema referenciji 73]. Potaknuta aktivnost i kruženje signala su mehanizmi nastanka FA.

Pojava fibrilacije atrijsa povezuje se s izbijanjem ektopičnih otkucaja iz plućnih vena u obliku trigerirane aktivnosti. Trajanjem aritmije i prisutnošću nereguliranih čimbenika rizika dolazi do strukturalnog i električnog remodeliranja atrijsa koji postaje supstrat za kruženje signala.

Važnu ulogu u pojavi FA ima automatizam plućnih vena (PV), tj. potaknuta aktivnost u obliku izbijanja ektopičnih impulsa iz PV [74] (Slika 7, 8). Od 1998. godine poznato je da su

ektopični impulsi iz PV najvažniji okidač spontanog nastupa FA. Haïssaguerre i suradnici su pokazali da brzo izbijanje ektopičnih otkucaja iz PV dovodi do pojave FA te da se ablacijom tih područja smanjuje broj ektopičnih otkucaja i recidiva aritmije [74]. Tada se dogodio velik preokret u liječenju FA te je ablacija aritmije postala terapijski standard (Slika 8). Još je 1981. godine Cheung dokazao da PV, koje sadrže sloj miokarda, mogu spontano generirati akcijski potencijal [75], a Hassink i suradnici prikazali su izraženiju hipertrofiju i fibrozu miokarda PV kod bolesnika s FA [76]. Mehanizam razvoja fibroze unutar PV još nije u potpunosti poznat. Uzimajući u obzir rezultate prijašnjih studija koje upućuju na korelaciju TGF- β 1 i zastupljenosti fibroze kod bolesnika s FA te prisutnost AT II receptora na stanicama miokarda PV, pretpostavlja se da su putovi razvoja fibroze heterogeni [77, 78, 79]. Podatak koji dodatno naglašava moguću važnost TGF- β 1 u fibroznoj transformaciji PV je taj da on ima veliku ulogu u mezenhimalnoj diferencijaciji pulmonalne vaskulature tijekom angiogeneze [79] te vaskularnom remodeliranju vena kao posljedica aktivacije TGF- β 1/SMAD signalnog puta [80]. Uzimajući u obzir navedeno, pretpostavlja se da bi TGF- β 1 mogao biti jedan od važnih uzroka aritmogenosti PV.

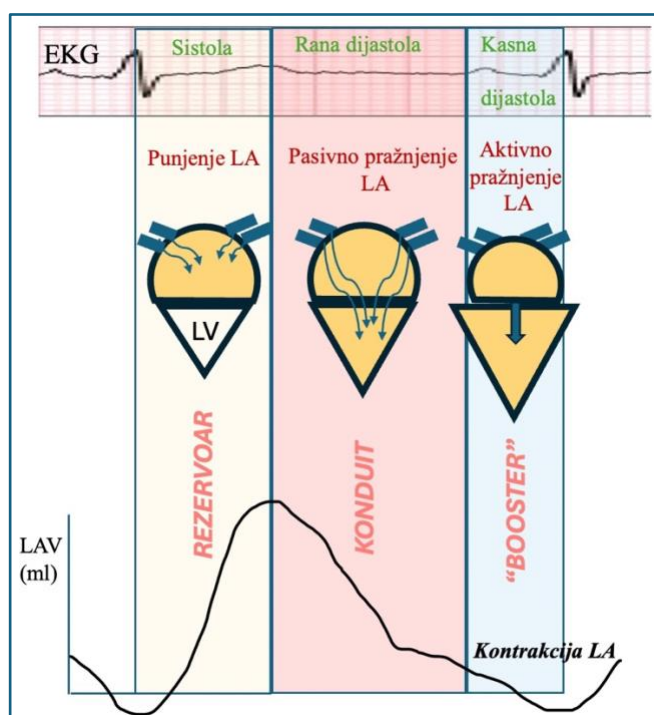


Izvor: Arhiva KBC Rijeka

Slika 8. Prikaz lijevog atrija navigacijskim sustavom CARTO. Lijevo – voltažna mapa s označenim plućnim venama, odakle električni impulsi potiču nastup fibrilacije atrija. Izolacijom plućnih vena sprečava se izbijanje električnih impulsa iz plućnih vena, a time i pojavu fibrilacije atrija. Desna slika prikazuje crvenim točkicama standardnu ablacijsku liniju kojom se postiže izolacija plućnih vena – WACA – *wide antral circumferential ablation*, hr. široka antralna cirkumferentna ablacija.

1.1.3.1.5. Funkcionalno remodeliranje

Strukturalno remodeliranje praćeno uvećanjem LA dovodi do pogoršanja njegove funkcije, koja se procjenjuje ehokardiografski. Funkcija LA doprinosi s do 30 % ukupnog udarnog volumena lijevog ventrikula (LV) te je od ključne važnosti u procjeni dijastoličke funkcije lijeve klijetke [81]. U prisutnosti FA doplerska je procjena dijastoličke funkcije LV otežana zbog varijabilnosti duljine trajanja srčanog ciklusa i odsutnosti organizirane atrijske aktivnosti. U bolesnika s FA oštećene su sve tri funkcije LA (Slika 9).



Slika 9. Tri funkcije LA [Slika prilagođena prema referenciji 82].

LA ima tri funkcije: rezervoar, konduit i „booster“.

Rezervoar funkciju karakterizira punjenje lijevog atrija tijekom sistole. Početkom dijastole počinje faza pasivnog pražnjenja LA koja karakterizira konduit funkciju LA. Krajem sistole dolazi do kontrakcije LA te njegova aktivnog pražnjenja, što obuhvaća „booster“ funkciju LA. LAV – *left atrial volumen*.

Stupanj disfunkcije LA ovisi o trajanju FA. Bolesnici s paroksizmalnom FA najčešće imaju blaže narušenu funkciju, dok oni s trajnom imaju znatno narušenu funkciju LA te visok

stupanj dijasoličke disfunkcije LK uz znakove povišenog tlaka u plućnoj cirkulaciji u sklopu posljedičnog ZS s očuvanom sistoličkom funkcijom LV.

Ehokardiografska analiza funkcije LA najčešće obuhvaća mjeru njegove veličine u dugoj parasternalnoj osi (LAD, engl. *left atrial diameter*) i volumena prilagođenog površini tijela (LAVI, engl. *left atrial volume index*) te doplerske ehokardiografije transmitralnog protoka, na temelju čijih vrijednosti možemo procijeniti sve tri funkcije LA [81].

Funkcija cijevi (engl. *conduit*) je pasivno punjenje klijetke, gdje najvažniju ulogu ima stupanj relaksacije ventrikula, odnosno rani dijasolički ventrikularni tlak, a mjera njezina volumena je razlika udarnog volumena i ukupnog volumena pražnjenja LA koji je karakteristika njegove rezervoar (engl. *reservoir*) funkcije [83, 84]. Kontraktilnost LA, tj. „booster“ funkcija je ona koja kod bolesnika u FA izostaje, što narušava preostale funkcije LA. Karakterizira je volumen krvi koji se aktivno istisne iz atrija u ventrikul. Mjere koje nam mogu objektivizirati stupanj narušenja „conduit“ i „booster“ funkcije jesu mjere transmitralnog protoka dobivene pulsni i tkivnim doplerom. One uključuju E val koji je parametar pasivnog punjenja LV (engl. *early diastolic filling*), A val parametar atrijske kontrakcije (engl. *atrial contractility filling phase*), E/A omjer koji je važan u diferencijaciji stupnja dijasoličke disfunkcije te tkivnim doplerom dobivena rana dijasolička vršna brzina (E', engl. *tissue doppler peak early diastolic velocity*) i E/E' omjer koji pokazuje vrijednosti tlakova punjenja LV.

Osim tih parametara, vrlo je bitno procijeniti sistoličku funkciju LA (LAEF, engl. *left atrial emptying fraction*) *biplane* metodom razlike maksimalnog i minimalnog indeksiranog volumena LA.

Globalna funkcija LA (LAFI, engl. *left atrial functional indeks*), tj. indeks funkcionalnosti LA, zbirna je mjera atrijskog strukturalnog i funkcionalnog remodeliranja, čija vrijednost ovisi o sistoličkoj funkciji LA (LAEF), krajnjem sistoličkom volumenu LA prilagođenom površini tijela te udarnom volumenu lijeve klijetke. Njegove reducirane vrijednosti povezuju se s lošijim ishodom u bolesnika nakon perkutane implantacije aortnog zaliska (TAVI, engl. *transcatheter aortic valve replacement*) [33] te ponovnom pojavom FA nakon ablacije kod bolesnika s dugotrajnom FA [32]. S većom incidencijom recidiva aritmije povezuje se u reducirana LAEF kao i veći LAD [31].

Parametri protoka kroz trikuspidalnu valvulu također su bitan dio procjene stupnja dijasoličke disfunkcije [83], koja napredovanjem dovodi do porasta tlaka u plućnoj cirkulaciji, tj. razvoja plućne hipertenzije. Sistolički i srednji tlak u plućnoj arteriji (sPAP – engl. *systolic pulmonary artery pressure*; mPAP - *mean pulmonary artery pressure*) i akceleracijsko vrijeme

protoka kroz plućnu arteriju (PV AT – *pulmonary velocity acceleration time*) rutinske su ehokardiografske mjere kojima se procjenjuje moguća prisutnost plućne hipertenzije, a njezina se konačna dijagnoza postavlja invazivnim mjerenjem tlaka, desnostranom kateterizacijom srca [85].

1.1.4. Dijagnoza i klasifikacija fibrilacije atrijske

Dijagnoza FA postavlja se na temelju 12-kanalnim EKG-om zabilježene aritmije, tj. jednokanalnim uređajem kojim se bilježe epizode trajanja više od 30 sekundi [9].

S obzirom na trajanje, FA može biti paroksizmalna, perzistentna i trajna (Tablica 3), a s obzirom na simptome, asimptomatska i simptomatska [9].

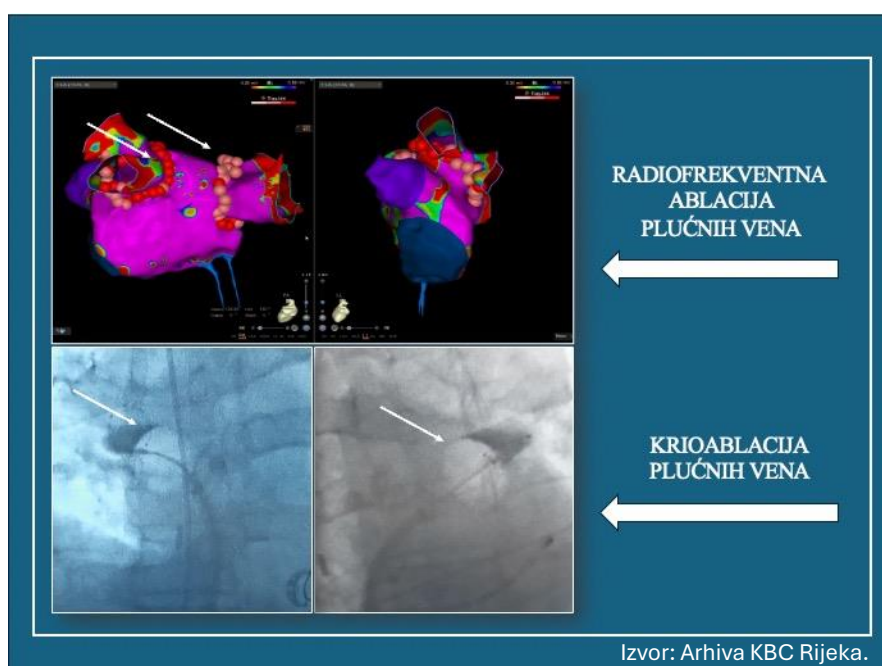
Tablica 3. Klasifikacija FA prema trajanju [Tablica prilagođena prema referenciji 9].

Klasifikacija	Definicija
Paroksizmalna FA	FA koja prestaje spontano unutar 7 dana ili uz pomoć intervencije.
Perzistentna FA	FA koja traje dulje od 7 dana. Dugotrajna perzistentna – ona koja traje najmanje 12 mjeseci, a kontrola ritma je još uvijek opcija liječenja.
Trajna FA	FA kod koje se ne planiraju daljnji pokušaji uspostave sinusnog ritma, nakon zajedničke odluke pacijenta i liječnika.

1.1.5. Liječenje bolesnika s fibrilacijom atrijske

Bolesnici s FA liječe se prema smjernicama Europskog kardiološkog društva iz 2020. i 2024. godine koje naglašavaju važnost kontrole simptoma, komorbiditeta i čimbenika rizika za razvoj FA. Bolesnici s FA liječe se ovisno o simptomima i duljini trajanja [2, 9]. Kontrola ritma jedna je od najvažnijih metoda liječenja bolesnika s FA neliječena aritmija može dovesti do brojnih komplikacija [2, 9]. EAST – AFNET 4 studija prva je pokazala da se ranom kontrolom ritma postiže znatno smanjenje pojave kardiovaskularnih neželjenih događaja u bolesnika s FA [86]. Rezultati te i drugih studija [86, 87, 88] potvrdili su da kontrola ritma kod bolesnika s FA smanjuje ukupni mortalitet, kardiovaskularni mortalitet, pojavu CVI te hospitalizaciju zbog IM [89]. Kontrola ritma može se postići primjenom medikamentozne terapije ili ablacijom.

Od 1998. godine poznato je da su ektopični impulsi iz PV najvažniji okidač spontanog nastupa aritmije koji se mogu liječiti električnom izolacijom tih područja [74] (Slika 7 i 8). Otad je uslijedio velik uzlet okosnice današnjeg liječenja paroksizmalne i perzistentne FA izolacijom PV, koja je kod iskusnih operatera sigurna i superiorna metoda u odnosu na antiaritmijsku medikamentoznu terapiju u održavanju sinusnog ritma i smanjenju simptoma [2, 9]. Razlikuje se radiofrekventna (RF) ablacija i krioablacija PV koje su jednako vrijedne i zastupljene u liječenju bolesnika s paroksizmalnom FA, što je potvrdila studija FIRE and ICE [90] (Slika 10).



Slika 10. Prikaz radiofrekventne ablacije i krioablacije plućnih vena. Na gornjoj slici strelice pokazuju RF ablacijske točke. Na donjoj slici strelice pokazuju napuhan kriobalon u području ušća plućne vene iznad kojeg se vidi kontrast kojim dokazujemo primjerenu okluziju vene balonom.

Studija CABANA (*Catheter Ablation vs. ANtiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation*) je pokazala važnost ablacije u smanjenju simptoma i poboljšanju kvalitete života u odnosu na medikamentozno liječenje bolesnika s FA [2, 9, 74, 90, 91]. Do početka ere ablacije aritmije strategija održavanja ritma bila je temeljena na pokušajima kardioverzije i permanentne antiaritmijske terapije. Amiodaron je najpotentniji antiaritmik u liječenju bolesnika s FA, no on ima nepovoljan utjecaj na funkciju mnogih organa uključujući pluća,

štitnu žlijezdu i jetru [92]. Stoga je ablacija postala metoda izbora u liječenju bolesnika s FA [9, 74, 90, 91].

Prekidom aritmije ablacijom liječenje bolesnika s FA ne završava, već je kod njih potrebno nastaviti liječenje primjenom antikoagulacijske terapije (AKT), liječenjem komorbiditeta i utjecati na smanjenje čimbenika rizika kako bi se spriječila pojava aritmije. Takvim se sveobuhvatnim liječenjem teži postizanju bolje kvalitete života bolesnika i sprječavanju razvoja komplikacija aritmije [2, 9].

1.1.5.1. Prevenција tromboembolijskih događaja

U bolesnika s FA često dolazi do CVI [9]. To je najozbiljnija komplikacija aritmije, a javlja se kao posljedica kardioembolizacije. Infarkt mozga vrlo se često javlja više puta i može dovesti do smrti ili do trajnih neuroloških ispada, pa je AKT u bolesnika s FA važna karika koja se primjenjuje u ovisnosti o vrijednostima $\text{CHA}_2\text{DS}_2 - \text{VA}$ procjenjivača rizika [2, 9, 44]. Stratifikacija rizika upotrebom $\text{CHA}_2\text{DS}_2 - \text{VA}$ procjenjivača rizika jednostavna je i brza, a temelji se na zastupljenosti pojedinih čimbenika rizika [9] (Tablica 6). U bolesnika s niskim rizikom za CVI ($\text{CHA}_2\text{DS}_2 - \text{VA}$ 0) nije indicirana trajna AKT već intermitentna, ovisno o kliničkom pristupu, tj. specifičnom liječenju usmjerenom kontroli ritma. U slučaju povišenog rizika ($\text{CHA}_2\text{DS}_2 - \text{VA}$ 1) trebalo bi razmotriti trajnu AKT, dok je kod svih ostalih bolesnika ($\text{CHA}_2\text{DS}_2 - \text{VA} > 1$) AKT apsolutno indicirana, iako, prema preporukama struke, bolesnik mora biti suglasan, uzimajući u obzir moguće komplikacije AKT, kao što je povećana sklonost krvarenjima [2, 9].

Skлонost većim krvarenjima procjenjuje se HAS-BLED procjenjivačem rizika [93] (Tablica 7). Na temelju procijenjenog rizika ne modulira se AKT, već se dobiva uvid u zastupljenost čimbenika rizika koje se nastoji reducirati kako bi se poslije smanjila mogućnost krvarenja [9, 93]. Ako bolesnik ima povišen rizik krvarenja, ne smije mu se uskratiti AKT zbog mogućnosti razvoja komplikacija FA [94].

U bolesnika s FA može doći do periferne vaskularne embolizacije, najčešće u arterijama donjih ekstremiteta (58 %), visceralno-mezenterične (31 %) te arterija gornjih ekstremiteta (10 %). Liječenje bolesnika s perifernom vaskularnom okluzijom ovisi o lokalizaciji i kalibru okludirane arterije te ekstenziji posljedične ishemije tkiva [95]. Bolesnici s visceralno-mezenteričkom embolizacijom imaju veći mortalitet nego oni s CVI [95]. Bolesnici s FA imaju povišen rizik razvoja venskog tromboembolizma. Violi i suradnici su u svojoj metaanalizi

prikazali povećan rizik u prvim mjesecima od postavljanja dijagnoze FA, koji postupno opada ranim uvođenjem AKT [96].

Pri odabiru AKT prednost imaju direktni oralni antikoagulansi (DOAK) koji su se pokazali superiorni u odnosu na varfarin [2, 9, 94]. Dostupni su dabigatran, apiksaban, rivaroksaban i edoksaban. Svi su podjednako učinkoviti te je njihov odabir individualan i ovisi o odluci liječnika u dogovoru s bolesnikom. Varfarin se primjenjuje samo kod bolesnika s visokim stupnjem mitralne stenoze te implantiranom mehaničkom srčanom valvulom [2, 9, 94]. Aspirin se kao antitrombocitni lijek ne preporučuje kao zamjena AKT [2, 9].

Uzimajući u obzir potencijalno nepovoljno djelovanje AKT terapije, a s druge strane nužnost u prevenciji fatalnih komplikacija FA, dolazimo do zaključka da bismo boljom predikcijom aritmije tu terapiju mogli prekinuti, a da pritom ne ugrozimo pacijenta. Zasad ne postoji parametar predikcije recidiva aritmije. Primjenu AKT razmatramo na temelju CHA₂DS₂ – VA procjenjivača rizika koji se nije pokazao prediktorom recidiva aritmije [44].

1.1.5.2. Kontrola čimbenika rizika i liječenje komorbiditeta

Pojavnost FA ovisi o zastupljenosti promjenjivih i nepromjenjivih čimbenika rizika. Smjernice za liječenje bolesnika s FA usmjerene su liječenju i smanjenju promjenjivih čimbenika rizika [9]. AH kod bolesnika s FA povećava kardiovaskularni mortalitet, rizik od CVI te velikih krvarenja, što naglašava važnost dobre kontrole tlaka. U liječenju se preporučuju inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACEi, engl. *angiotensin-converting enzyme inhibitor*) ili blokatori angiotenzinskih receptora (ARB, engl. *angiotensin receptor blocker*) koji su se u prekliničkim studijama pokazali važnima u prevenciji FA s obzirom na pojačanu regulaciju RAAS [97, 98]. Studije kod bolesnika sa sistoličkom disfunkcijom LV potvrdile su njihov učinak [99].

Pretilost je važan čimbenik rizika za nastanak FA te je pretkazatelj uspješnosti liječenja bolesnika s FA s obzirom na to da se indeks tjelesne mase (ITM) > 27 kg/m² povezuje s povećanim rizikom ponovne pojave aritmije nakon ablacije [100]. Preporučuje se prije razmatranja strategije kontrole ritma postići optimalnu tjelesnu težinu (redukcija tjelesne težine za 10 % i više radi postizanja ITM < 27 kg/m²) kako bi uspješnost liječenja bila što veća. Treba razmotriti sve metode liječenja debljine uključujući bariatrijsku kirurgiju [9].

Smanjenje konzumacije alkoholnih pića na ≤ 3 tjedno, prestanak pušenja, primjerena fizička aktivnost, kao i optimalno liječenje ZS, valvularne i koronarne bolesti, vaskularne

bolesti u obliku subkliničke ateroskleroze, apneje u snu, KOBP, KBB, kao i kroničnih upalnih stanja sprječavaju pojavu FA. Pri prvoj pojavi aritmije tijekom procesa liječenja potrebno je utvrditi potencijalne pokretače aritmije te težiti njihovom uklanjanju, tj. optimalnom liječenju kako bi uspješnost izlječenja aritmije bila što veća [9].

1.1.5.3. Izolacija plućnih vena

Izolacija plućnih vena (PVI, engl. *pulmonary vein isolation*) je invazivan zahvat koji se izvodi u angiosali u sterilnim uvjetima uz upotrebu rendgenskog zračenja. Sve noviji, napredniji trodimenzionalni (3D) elektrofiziološki sustavi za elektroanatomski prikaz („mapiranje“) srčanih struktura (CARTO, Biosense Webster) znatno smanjuju upotrebu rendgenskog zračenja ponekad i u potpunosti, što ovisi o složenosti zahvata i anatomiji mapiranog područja [101]. Riječ je o postupku kojim se nakon mapiranja LA dobije trodimenzionalna mapa kojom se može procijeniti veličina, tj. volumen LA i voltažna mapa kojom se može procijeniti njegova opterećenost fibrozom. Pri izvođenju postupka potrebno je prikazati utok PV, a potom napraviti široku antralnu cirkumferentnu (WACA, engl. *wide antral circumferential ablation*) RF ablaciju svih PV pojedinim ablacijskim točkama, tehnikom „point by point“ [90]. Tehnika „single shot“ karakteristika je karioablacije kojom se uz kratkotrajnu pomoć rendgenskog zračenja specijalnim kateterima dolazi do utoka u sve četiri PV, nakon čega se na vršku katetera napuhuje kriobalon te se mjesto kontakta zamrzne [90]. Krioablacija traje kraće, dok je CARTO postupak bolji za evaluaciju strukturu LA. Obje su metode jednako učinkovite i imaju jednak rizik potencijalnih periproceduralnih komplikacija [90]. Rana je pojava aritmije nakon zahvata podjednaka u objema metodama, iako se nakon RF ablacije javlja prije [102].

Komplikacije zahvata su rijetke te je njihova incidencija 2,3 %, s tendencijom pada, što je izravno povezano s iskustvom operatera te napretkom u tehnologiji [103]. Najčešće su vaskularne komplikacije pojava hematoma, lezija freničnog živca, pseudoaneurizmi i arteriovenske fistule, tamponada srca, tranzitorna ishemija ili CVI, plućna embolija te smrtni ishod [104, 105].

1.1.5.3.1. Dispneja nakon izolacije plućnih vena – „prolazni sindrom krutog lijevog atrija“

Dosad su najčešće opisivane tegobe na koje se bolesnici žale nakon PVI dispneja, pritisak u prsima, umor i malaksalost. Bol u prsima posljedica je nadražaja perikarda te spontano prolazi [104, 106]. Dispneja se može javiti u ranoj postproceduralnoj fazi zbog perikardnog izljeva i paralize freničkog živca te poslije tijekom praćenja zbog nastanka stenozе PV ili sindroma krutog LA (engl. *left atrial stiff syndroma*) kod bolesnika sa ZS [83, 104]. Unatoč izostanku perikardnog izljeva i paralize freničkog živca u ranom postproceduralnom razdoblju, bolesnici s paroksizmalnom FA najčešće se žale na osjećaj nedostatka zraka. To se može objasniti reverzibilnim remodeliranjem LA odnosno „omamljenošću“ (engl. *stunning*) miokarda LA, do kojeg dovodi grijanje odnosno hlađenje izlazišta PV. Prema dosadašnjim je studijama zabilježeno da dispneja može trajati do tri mjeseca postproceduralno, a karakterizira je reverzibilno pogoršanje sistoličke i dijastoličke funkcije LA. To se razdoblje nakon zahvata naziva razdoblje „zatamnjenja“ (engl. *blanking period*), u kojem zbog ozljede endotela ablacijom te razvoja upale miokarda i perikarda postoji povišen rizik razvoja tromboembolijskih događaja i recidiva aritmije [83, 107]. Bolesnici koji u tom razdoblju razviju simptome dispneje i imaju veći stupanj dijastoličke disfunkcije LV i porasta tlaka u plućnoj cirkulaciji kao posljedice „stunninga“ LA, za koji se smatra da je kod te populacije znatnije strukturalno remodeliran, tj. fibrozno promijenjen. To se stanje naziva „prolaznim“ sindromom krutog LA (engl. *left atrial stiff syndrom*), koji je trajna, rijetka pojava te se javlja kod 1,4 % bolesnika nakon višestrukih i opsežnih RF ablacija, zbog ožiljkavanja LA te gubitka njegove distenzibilnosti i kontraktilnosti. Karakterizira ga disfunkcija LA te posljedična dijastolička disfunkcija LV uz znakove plućne hipertenzije te simptome i znakove ZS s očuvanom sistoličkom funkcijom LV [83].

1.1.5.3.2. Incidencija i procjena recidiva nakon izolacije plućnih vena

Incidencija recidiva nakon PVI je 20 – 40 % te je podjednaka nakon krioablacije i RF ablacije [84, 102]. Od uvođenja ovog zahvata u kliničku praksu pokušava se prognozirati rizik recidiva aritmije. To je vrlo bitan čimbenik na temelju kojeg bi se moglo razmotriti ukidanje AKT nakon zahvata.

Radi procjene uspješnosti zahvata promatrani su neki ehokardiografski parametri [34, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43] i biomarkeri [20, 25, 26, 27, 29, 30]. LAFI se pokazao važan u procjeni recidiva aritmije nakon ablacije kod bolesnika s perzistentnom fibrilacijom atrija [32],

a oštećena LAEF povezuje se s povećanom incidencijom FA kod bolesnika sa ZS reducirane sistoličke funkcije lijeve klijetke [37]. Veći dijametar LA također se povezuje s povećanom incidencijom FA [84], iako se njegove vrijednosti nisu pokazale važnima u procjeni recidiva aritmije nakon PVI kod bolesnika s paroksizmalnom FA. Njegove vrijednosti koreliraju s vrijednostima TNF- α koji djeluje proaritmogeno na razini PV [64, 108]. Važnost TNF- α u procjeni recidiva dosadašnjim studijama nije evaluirana. TGF- β 1 glavni je profibrotički čimbenik čija vrijednost ne korelira s veličinom atrijske atrijske veće sa stupnjem fibroze te je ujedno povezana s većom incidencijom FA [58]. Wu Ch i suradnici prikazali su TGF- β 1 kao nezavisni predviđatelj recidiva aritmije kod bolesnika nakon ablacije perzistentne FA [106], dok je njegova važnost kod bolesnika s paroksizmalnom FA bila zabilježena kod 38 bolesnika [20]. TGF- β 1 mogao bi biti predviđatelj uspješnosti zahvata i njegove bi vrijednosti mogle korelirati s dispnejom u ranom razdoblju nakon zahvata.

U FA su narušene sve tri funkcije LA. Ehokardiografske mjere koje nam mogu objektivizirati stupanj narušenosti funkcije LA jesu LAFI, LAEF te mjere transmitalnog protoka dobivene pulsanim i tkivnim doplerom [31, 83, 84]. LAFI i LAEF se dosadašnjim studijama nisu pokazale važnima u predikciji recidiva aritmije nakon PVI kod bolesnika s paroksizmalnom FA, dok se mjere transmitalnog protoka nisu u tu svrhu evaluirale. Dispneja nakon zahvata mogla bi biti posljedica znatnije narušene funkcije LA, te bi moga biti prediktor uspješnosti zahvata.

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Glavni je cilj istraživanja bio procijeniti i usporediti stupanj recidiva FA kod postproceduralno asimptomatičnih i simptomatičnih bolesnika.

Specifični su ciljevi istraživanja bili:

1. Ehokardiografski pratiti funkciju LA radi otkrivanja „prolaznog sindroma krutog LA“
2. Korelacija vrijednosti laboratorijskih parametara sa simptomima, ehokardiografskim parametrima i stupnjem recidiva
3. Procijeniti opterećenost čimbenicima rizika kod bolesnika s FA te ih korelirati s ehokardiografskim i laboratorijskim parametrima
4. Usporediti bolesnike liječene krioablacijom odnosno RF ablacijom

Hipoteza je istraživanja bila da je rana postproceduralna dispneja (u vrijeme blanking razdoblja /3 mjeseca), kao posljedica tranzitornog pogoršanja funkcije LA, prediktor recidiva aritmije nakon PVI.

3. MATERIJALI I METODE

3.1.Bolesnici

U ovom je prospektivnom opservacijskom istraživanju sudjelovalo 48 bolesnika s paroksizmalnom FA koji su zbog planirane PVI, od studenoga 2022. do studenoga 2023. godine, bili primljeni na Kliniku za bolesti i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Rijeka (Slika 8). Prije uključivanja u studiju s bolesnicima je proveden razgovor s voditeljem studije te su pročitali Obrazac za bolesnika i potpisali informirani pristanak.

Isključujući kriteriji su bili:

- dob <18 ili >75 godina
- trudnoća
- sudjelovanje u drugom kliničkom istraživanju
- prije napravljena PVI
- zabilježena komplikacija zahvata
- ehokardiografski verificirana umjerena ili teška valvularna greška
- ehokardiografski otkriven poremećaj kontraktilnosti miokarda LV
- dokumentirano zatajivanje srca definirano prema smjernicama ESC za zatajivanje srca iz 2021. godine
- poznata plućna hipertenzija
- uznapredovala KOBP ili astma
- akutni koronarni sindrom unutar tri mjeseca, definiran prema smjernicama ESC-a i Četvrtoj univerzalnoj definiciji infarkta miokarda
- operativni zahvat unutar 3 mjeseca
- poznata sistemna bolest vezivnog tkiva
- bilo kakva kronična upalna bolest ili maligna bolest
- KBB na hemodijalizi
- akutna infektivna bolest
- FA zabilježena tijekom ehokardiografskog pregleda ili uzorkovanja krvi

Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra Rijeka i Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta u Rijeci, a provedeno je u skladu s etičkim načelima Helsinške deklaracije.

3.2. Postupci prije ablacije

Nakon prijama u bolnicu svakom se bolesniku uključenom u istraživanje nakon uzimanja anamneze napravio fizikalni status, elektrokardiogram (EKG), ultrazvuk (UZV) srca te uzorkovanje 10 ml krvi.

Dokumentirani su anamnestički podaci i parametri iz fizikalnog statusa bili:

- a) Duljina anamneze FA, medikamentozna terapija, procjena razine dispneje NYHA (*engl. New York Heart Association*) klasifikacijom (Tablica 4) [109] te HF₂-PEFF [110] (Tablica 5), CHA₂DS₂-VASC [2, 9] (Tablica 6), HAS-BLED [2, 9] (Tablica 7), HATCH [45] (Tablica 8) i B-R₂CHADS₂ [46] (Tablica 9) rizik, kojima su obuhvaćeni komorbiditeti.
- b) Tjelesna težina i visina te ITM i tjelesna površina (*engl. BSA – body surface area*). Izračun ITM temeljio se na odnosu tjelesne težine i kvadrata visine bolesnika, a vrijednost BSA dobivena je metodom kvadratnog korijena, odnosno Mostellerovom formulom [111].

Tablica 4. NYHA (*engl. New York Heart Association*) funkcionalna klasifikacija zatajivanja srca. Temelji se na odnosu stupnja fizičke aktivnosti i simptoma do kojih ona dovodi.

NYHA stupanj	Opis simptoma
NYHA I	Bez simptoma.
NYHA II	Bez simptoma u mirovanju. Uobičajena fizička aktivnost dovodi do blaže dispneje i umora.
NYHA III	Bez simptoma u mirovanju. Tjelesna aktivnost manja od uobičajene dovodi do dispneje i umora.
NYHA IV	Simptomi su prisutni u mirovanju i svakoj aktivnosti.

Tablica 5. HF₂-PEFF procjenjivač rizika zatajivanja srca s očuvanom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke (HFpEF, *engl. heart failure with preserved ejection fraction*). Obuhvaća šest kliničkih i ehokardiografskih varijabli koje imaju važnu ulogu u patogenezi zatajivanja srca.

	Parametar	Vrijednost	Bodovi
H₂	Težina (engl. H heavy)	BMI > 30 kg/m ²	2
	Arterijska h ipertenzija	2 ili više antihipertenziva	1
F	F ibrilacija atriya	Paroksizmalna ili perzistentna	3
P	P lućna hipertenzija	Ehokardiografski procijenjen sPAP <35 mmHg	1
E	Starost (engl. E lder)	Dob > 60 godina	1
F	Tlakovi punjenja LK (engl. F illing pressure)	Doplerom procijenjen E/E' > 9	1
H₂FPEF procjenjivač rizika			Ukupno: 0 - 9

Tablica 6. CHA₂DS₂ – VASc procjenjivač rizika infarkta mozga u bolesnika s fibrilacijom atriya. Na temelju dobivenih vrijednosti razmatramo uvođenje antikoagulantne terapije radi prevencije tromboembolijskih incidenata.

	Parametar	Bodovi
C	Kronično zatajivanje srca (eng. C hronic heart failure)	1
H	Arterijska h ipertenzija	1
A₂	Dob ≥ 75 godina (eng. A ge)	2
D	Šećerna bolest (eng. D iabetes mellitus)	1
S₂	Raniji infarkt mozga, TIA ili arterijski tromboembolijski događaj (eng. S troke)	2
V	V askularna bolest (periferna vaskularna bolest, infarkt miokarda, plak stijenke aorte)	1
A	Dob 65 – 74 godina	1
Sc	Kategorija spola – tj. ženski spol (eng. S ex c ategory)	1
CHA₂DS₂ - VASc procjenjivač rizika		

Tablica 7. HAS-BLED procjenjivač rizika krvarenja u bolesnika na antikoagulantnoj terapiji.

	Parametar	Bodovi
H	Arterijska h ipertenzija	1
A	Poremećaj jetrene ili bubrežne funkcije (engl. a bnormal renal or hepatal function)	1 ili 2
S	Infarkt mozga (engl. S troke)	1
B	Krvarenje (engl. B leeding)	1
L	L abilne vrijednosti INR-a	1
E	Dob > 65 (engl. E lderly)	1
D	Konzumacija droga ili alkohola (engl. D rugs or alcohol consumption)	1 ili 2

Tablica 8. HATCH procjenjivač rizika perzistirajuće fibrilacije atrijske nakon prve zabilježene epizode aritmije.

	Parametar	Bodovi
H	Arterijska h ipertenzija	1
A	Dob ≥ 75 godina (engl. A ge)	1
T	T IA ili infarkt mozga	2
C	Kronična opstruktivska bolest pluća (engl. C hronic obstructive pulmonary disease)	1
H	Zatajivanje srca (engl. H ear failure)	2

Tablica 9. B-R₂CHADS₂ procjenjivač rizika pojave fibrilacije atrijske u bolesnika sa zatajivanjem srca očuvane sistoličke funkcije lijeve klijetke.

	Parametar	Bodovi
B	B NP (engl. B rain natriuretic peptide)	3
R	Bubrežna disfunkcija (engl. R enal dysfunction)	2
C	Kongestivno zatajivanje srca (engl. C ongestiv heart failure)	1
H	Arterijska h ipertenzija	1
A	Dob ≥ 75 godina (engl. A ge)	1
D	Šećerna bolest (engl. D iabetes mellitus)	1
S	TIA/CVI (engl. S troke)	2
B – R ₂ CHADS ₂ procjenjivač rizika		

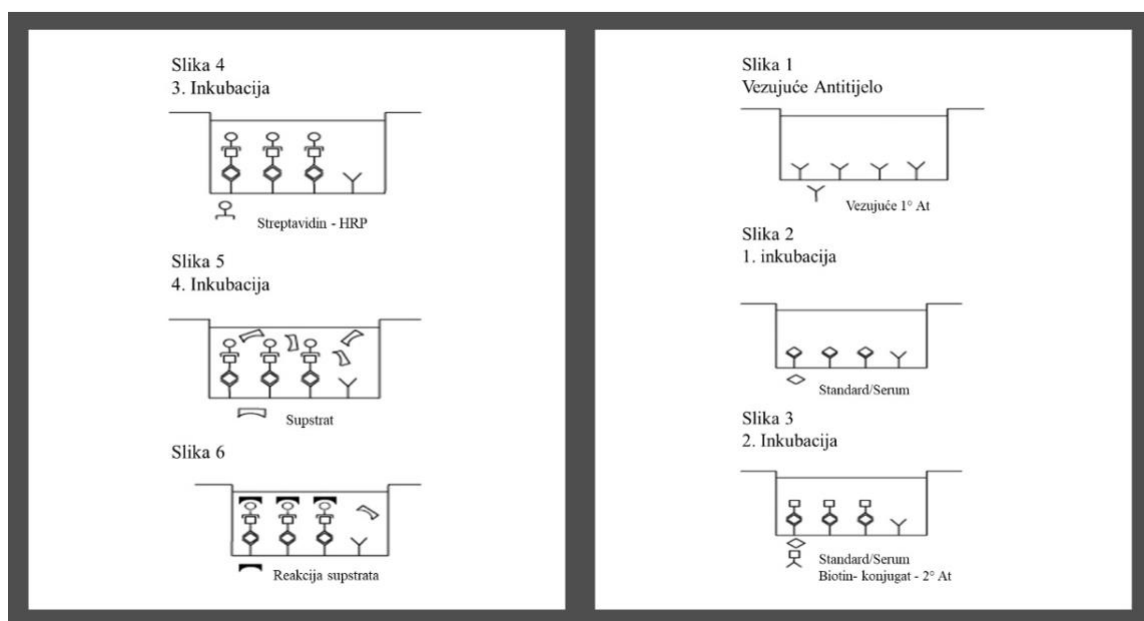
3.2.1. Uzorkovanje krvi

Uzorci periferne venske krvi prikupljeni su na dan hospitalizacije (T0) i u četiri dodatne specifične vremenske točke: neposredno nakon zahvata (T1), 24 sata nakon zahvata (T2), sedmog dana (T3) i mjesec dana nakon zahvata (T4). Iz tih je uzoraka napravljena analiza rutinskih laboratorijskih nalaza i specifičnih markera. Također su uzeti uzorci krvi iz koronarnog sinusa (CS) prije i nakon PVI, iz kojih su analizirane koncentracije specifičnih markera TGF- β 1 i TNF- α .

Uzorci krvi prikupljeni su u standardnim plastičnim epruvetama VACUETTE® Tube with Sep/Clot Activator i K3EDTA (Greiner Bio-One GmbH, Kremsmünster, Austrija) za analizu seruma i pune krvi. Svaki je uzorak bio označen jedinstvenim serijskim brojem i odgovarajućom vrstom uzorka radi pravilne identifikacije. Uzorci su dostavljeni u Zavod za laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra Rijeka, Rijeka, Hrvatska, gdje su centrifugirani 10 minuta na 3500 okretaja u minuti u stacionarnoj centrifugi kako bi se odvojio serum koji se pohranio u ledenicama na -20 °C te koristio u daljnjoj analizi.

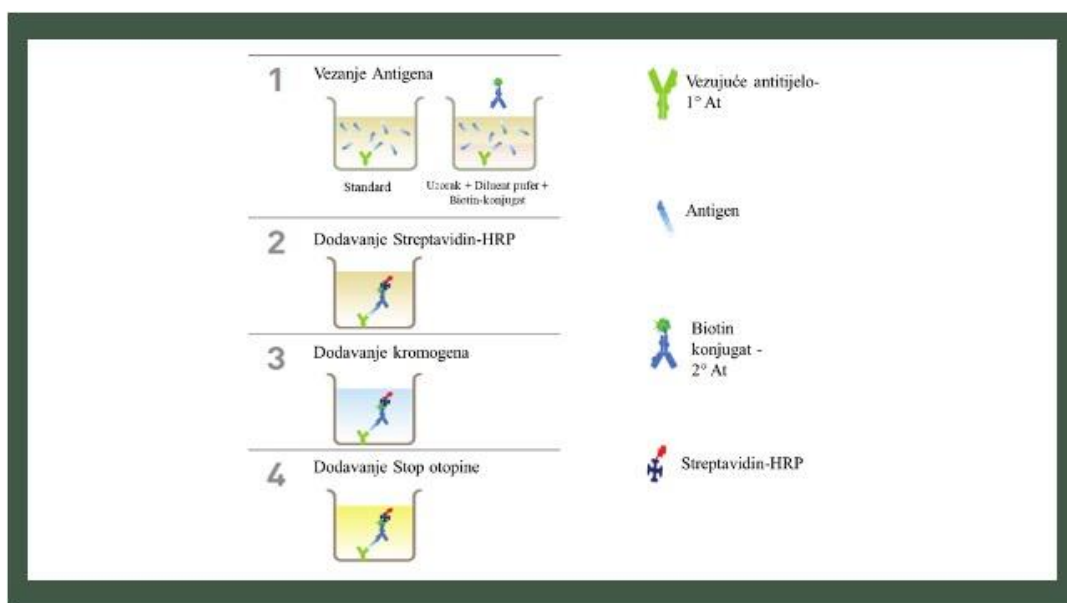
3.2.2. Analiza specifičnih biomarkera

Koncentracije TGF- β 1 i TNF- α u serumu analizirani su metodom imunoenzimskog testa (ELISA). Koncentracije TGF- β 1 mjerene su korištenjem humanog TGF- β 1 ELISA kompleta (BioVendor R&D Systems specifičnih, Brno, Češka Republika) (Slika 11). Standardna krivulja uspostavljena je korištenjem srednjih vrijednosti apsorbancije standardnih razrjeđenja. Uzorci su obrađeni u skladu s protokolom proizvođača, a koncentracija TGF- β 1 izračunata je iz standardne krivulje. Izmjerene koncentracije pomnožene su s faktorima razrjeđenja kako bi se dobile konačne vrijednosti. Koncentracija TNF- α mjerena je korištenjem Human TNF- α Ultrasensitive ELISA Kit (Invitrogen-ThermoFisher Scientific, Beč, Austrija) (Slika 12). Mjerenja optičke gustoće provedena su fotometrom za mikroploču HiPo MPP-96 (BioSan SIA, Riga, Latvija).



Slika 11. Princip reakcije za TGF- β 1 (preuzeto i prilagođeno prema uputi proizvođača: BioVendor R&D Systems, *Human TGF- β 1 ELISA Kit*). Kvantitativno određivanje koncentracije TGF- β 1 u serumu provedeno je primjenom ELISA metode (engl. *Enzyme-linked Immunosorbent Assay*), koja se temelji na dvojnomo vezanju antitijela („sandwich“ imunoenzimnoj reakciji). Mikrotitarske pločice (96 jažica, Slika 14) obložene su specifičnim monoklonskim antitijelom (primarno antitijelo - 1° At), koje služi za imobilizaciju ciljnog analita, tj. TGF- β 1. Uzorci seruma i standardi, prethodno pripremljeni prema uputama proizvođača, dodani su u jažice te inkubirani kako bi se omogućilo vezanje TGF- β 1 na primarno antitijelo. Nakon prve inkubacije dodano je biotinom konjugirano poliklonsko antitijelo (sekundarno antitijelo - 2° At), koje se specifično veže na TGF- β 1, formirajući „sandwich“ imuni kompleks. Nakon inkubacije nevezano sekundarno biotinom konjugirano antitijelo uklonjeno je ispiranjem. U sljedećem je koraku dodan streptavidin konjugiran s enzimski aktivnom peroksidazom (HRP – horseradish peroksidaza), koji se specifično veže za prethodno formiran kompleks preko biotina. Nakon uklanjanja viška streptavidin-HRP ispiranjem u svaku je jažicu dodan kromogeni supstrat koji u prisutnosti HRP-a rezultira nastankom obojenog produkta. Reakcija je zaustavljena dodatkom kiseline, intenzitet nastale boje mjeri se pomoću mikročitača HiPo MPP-96 (BioSan SIA, Riga, Latvija) pri valnoj duljini od 450 nm. Intenzitet boje proporcionalan je koncentraciji TGF- β 1 u uzorku bolesnika. Za određivanje koncentracije TGF- β 1 u uzorcima seruma koristi se kalibracijska krivulja izrađena na temelju serijskih razrjeđenja standarda poznate koncentracije izražene u pg/mL i pripadajućih izmjerenih apsorbancija. Kalibracijska krivulja konstruira se zasebno za svaki mjerni ciklus i koristi se za izračun koncentracije analita u ispitivanim uzorcima

bolesnika. Konačna koncentracija TGF- β 1 određuje se interpolacijom prema izmjerenoj apsorbanciji, dobiveni rezultat korigira se množenjem s faktorom razrjeđenja ($\times 30$), u skladu s prethodnom obradom uzoraka prema uputama proizvođača.



Slika 12. Princip reakcije za TNF- α (preuzeto i prilagođeno prema uputi proizvođača: Invitro, *Human TNF- α Ultrasensitive ELISA Kit*). Kvantitativno određivanje koncentracije TNF- α u serumu provedeno je primjenom ultrasenzitivne ELISA metode (engl. *Enzyme-linked Immunosorbent Assay*), koja se temelji na „sandwich“ imunoenzimskoj reakciji. Mikrotitarske pločice (96 jažica) obložene su specifičnim monoklonskim antitijelom (vezno, primarno antitijelo - 1° At), koje specifično veže TNF- α iz seruma ili standarda. Uzorci seruma i standardi, prethodno pripremljeni prema uputama proizvođača, dodani su u jažice, istodobno je dodano biotinom konjugirano antitijelo (sekundarno antitijelo - 2° At) te je sve zajedno inkubirano u odgovarajućim uvjetima kako bi se omogućilo formiranje „sandwich“ imunokompleksa. Nakon inkubacije, nevezano sekundarno biotinom konjugirano antitijelo uklonjeno je ispiranjem jažica. U sljedećem je koraku dodan streptavidin konjugiran s enzimski aktivnom peroksidazom (HRP – horseradish peroksidaza), koji se specifično veže za prethodno formiran kompleks preko biotina. Nakon uklanjanja viška streptavidin-HRP ispiranjem u svaku je jažicu dodan kromogeni supstrat koji u prisutnosti HRP-a rezultira nastankom obojenog produkta. Reakcija je zaustavljena dodatkom kiseline, intenzitet nastale boje mjeri se pomoću mikročitača HiPo MPP-96 (BioSan SIA, Riga, Latvija) pri valnoj duljini od 450 nm. Intenzitet boje proporcionalan je koncentraciji TNF- α u serumu.

Kalibracijska krivulja konstruirana je za svaki pojedinačni mjerni ciklus na temelju točaka standarda poznate koncentracije TNF- α (pg/mL) i pripadajućih izmjerenih vrijednosti apsorbancija. Koncentracije analita u uzorcima bolesnika određene su primjenom kalibracijske krivulje, pri čemu rezultati nisu dodatno korigirani faktorom razrjeđenja budući da razrjeđivanje uzoraka nije bilo potrebno.

3.2.3. Analiza rutinskih biomarkera

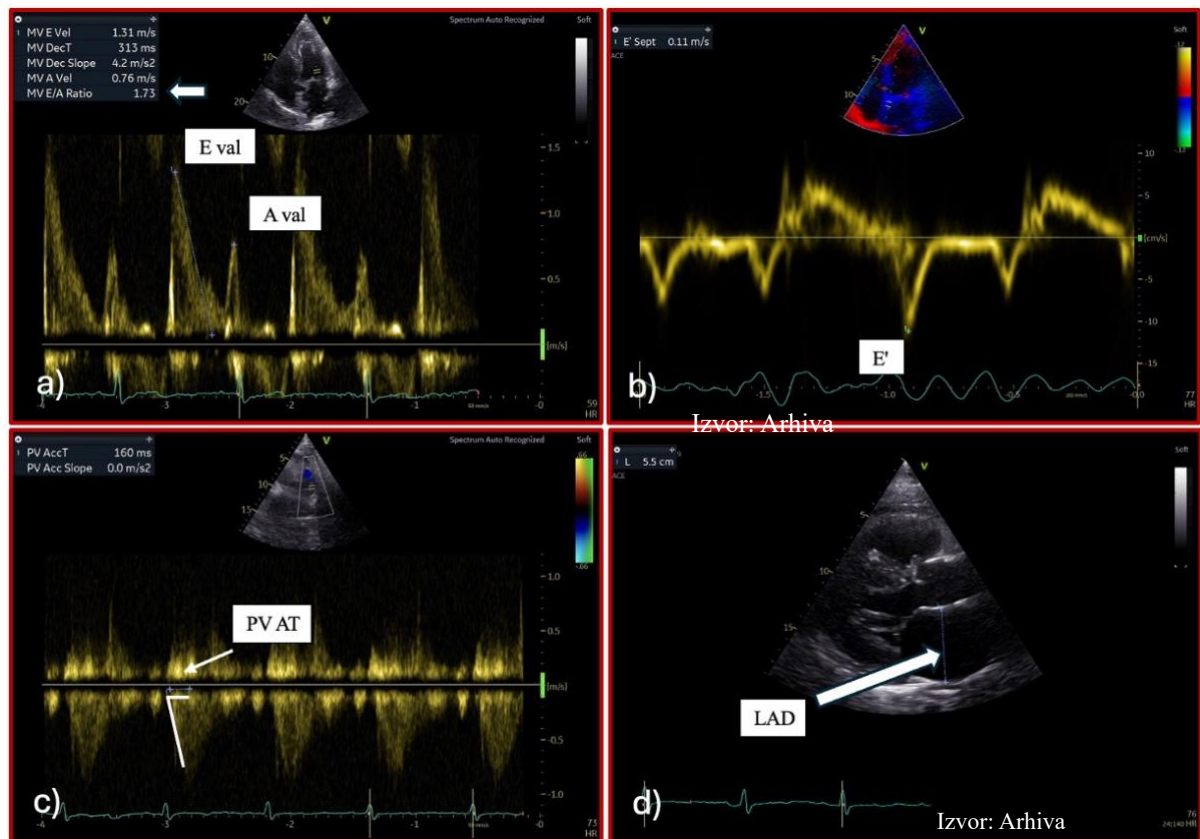
Svakom su se bolesniku uključenom u istraživanje analizirali ovi laboratorijski parametri: kompletna krvna slika (KKS), diferencijalna krvna slika (DKS) i biokemijski parametri. Parametri bilježeni za daljnje praćenje bili su: leukociti (Lkc), neutrofili (Neu), trombociti (Tr), CRP, kreatin – kinaza (CK), laktat dehidrogenaza (LD), troponin T (TnT), N – terminalni natriuretski peptid tipa B (NTproBNP), sedimentacija eritrocita (SE). Osim tih parametara, svakom je bolesniku napravljena analiza bubrežnih parametara.

Koncentracije kreatinina i ureje mjerene su kolorimetrijskom Jaffe metodom i kinetičkom UV Urease/GLDH metodom, razine CRP turbidimetrijskom metodom, a aktivnosti LD i CK kvantificirane su na analizatoru Cobas C 501 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Njemačka). Funkcija bubrega procijenjena je prema procijenjenoj brzini glomerularne filtracije (eGFR). eGFR je izračunat na temelju KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) smjernica, koristeći serumski kreatinin, dob, spol i rasu, izraženo u mL/min/1,73 m². Koncentracije NTproBNP i TnT mjerene su metodom CLIA (Chemiluminescence immunoassay) na analizatoru Cobas E601 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Njemačka). Broj bijelih krvnih stanica određen je na analizatoru DxH 800 (Beckman Coulter, Brea, CA, USA).

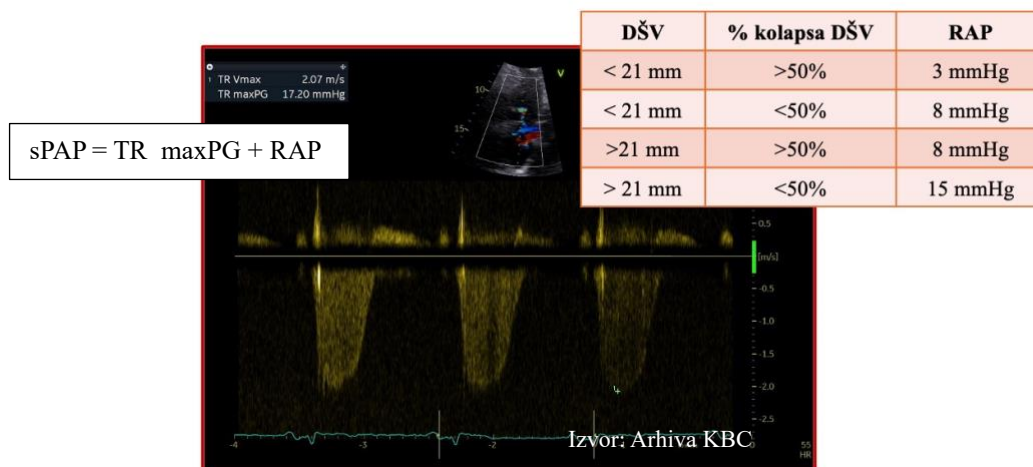
3.2.4. Ehokardiografski pregled

Prije zahvata je svim bolesnicima napravljen transtorakalni ultrazvuk (UZV) srca GE ultrazvučnim aparatom (GE HealthCare, Vivid E95 sustav, opremljen M5Sc 1,4-4,6 MHz sondom, Boston, MA, SAD). Pregled su obavili iskusni ehokardiografičari, a sve su slike snimljene i interpretirane u skladu s preporukama Europske udruge za kardiovaskularno oslikavanje (EACVI, engl. *European Association of Cardiovascular Imaging*) i pohranjene na radnoj stanici.

Parametri bilježeni za daljnje praćenje bili su: E val, A val, E/A omjer (Slika 13), E/E' omjer (Slika 13), PV AT (Slika 13), sPAP (Slika 14), LAD (*engl. left atrial diameter*) (Slika 13), mPAP, LAVI, LAEF, LAFI.



Slika 13. Ehokardiografski prikazi pojedinih ehokardiografskih parametara. Prikaz transmitralnog protoka pulsni doplerom. E i A val te E/A omjer (Slika A). Prikaz tkivnog doplera nad septalnim segmentom mitralnog anulusa (E' septalno) (Slika B). Prikaz protoka kroz pulmonalnu valvulu te oznaka vremena do vršne brzine protoka koje se naziva akceleracijskim vremenom (*AT, engl. acceleration time*) (Slika C). Prikaz mjere dijametra lijevog atrija (LAD, *engl. left atrial diameter*) iz duge parasternalne osi (Slika D).



Slika 14. Ehokardiografski prikaz regurgitacijskog mlaza nad trikuspidalnom valvulom preko koje indirektno računamo sistolički tlak u plućnoj arteriji (sPAP, *engl. systolic pulmonary artery pressure*) uzimajući u obzir respiratornu varijabilnost donje šuplje vene koja nam pokazuje tlak u desnom atriju (RAP, *engl. right atrial pressure*).

TR maxPG – tricuspid regurgitation maximal peak gradient.

Vrijednost mPAP izračunata je neizravno preko vrijednosti PV AT, koristeći formulu: $mPAP = 90 - (0.62 \times PV \text{ AT})$.

Vrijednost LAVI računao je softver ehokardiografskog aparata koristeći formulu koja obuhvaća površinu LA u prikazu četiriju šupljina, površinu LA u prikazu dviju šupljina i duljinu LA iz prikaza četiriju šupljina i površinu tijela bolesnika.

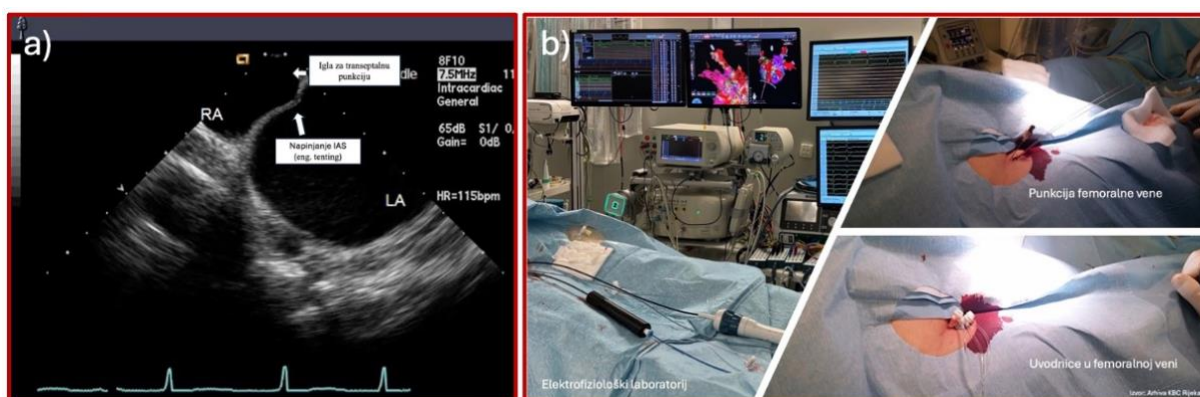
LAEF računata je oduzimanjem maksimalnog i minimalnog volumena, a izražena u postotku koji je dobiven množenjem dobivenog rezultata sa sto.

LAFI, kompozitni parametar ukupne funkcije lijevog atrija, računat je korištenjem dobivene vrijednosti LAEF, LAVI i integrala brzine tijekom protoka kroz izlazni trakt lijeve klijetke (LVOT – VTI, *engl. left ventricle outflow tract – velocity time integral*).

3.3. Postupci

Nakon početne obrade bolesnika koji su pristali sudjelovati u istraživanju, a uzimajući u obzir rezultate FIRE and ICE studije, bolesnici su nasumično podijeljeni u skupinu kojoj se napravila RF ablacija i krioablacija. Svi su bolesnici uključeni u istraživanje, kao i oni koji nisu pristali sudjelovati, primali AKT prema najnovijim smjernicama Europskog kardiološkog društva (ESC), pri čemu je posljednja doza DOAC -a izostavljena ujutro na dan zahvata. [3, 7].

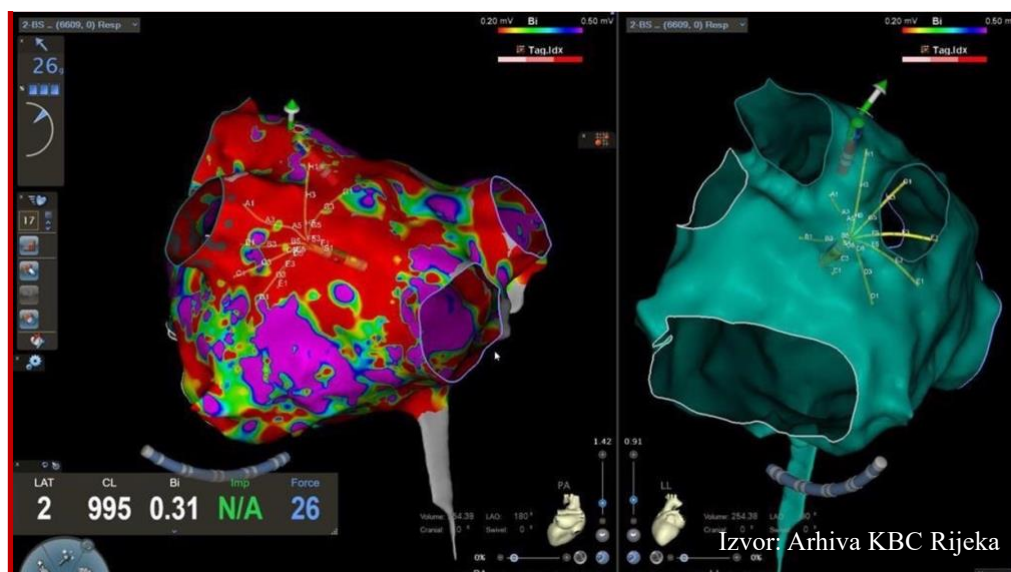
Elektrofiziološka studija (EPS, engl. *electrophysiological study*) i ablacija provedeni su pod laganom sedacijom s pomoću sufentanila (Altamedics d.o.o., Ljubljana, Slovenija) i midazolama (Braun Adria d.o.o., Zagreb, Hrvatska). Femoralna vena je punktirana pod kontrolom ultrazvuka (GE HealthCare, Vivid Iq Ultra Edition, Boston, MA, SAD) te su uvedene dvije uvodnice (11F i 8F). Jedna za sondu za intrakardijalnu ehokardiografiju (ICE, engl. *intracardiac echocardiography*) (AcuNav, Biosense Webster, Irvine, CA, SAD) i druga za dekapolarni CS kateter (WEBSTER Decapolar Catheter, Biosense Webster, Irvine, CA, SAD) (Slika 15) koji je pozicioniran u CS. Zatim je napravljena transseptalna punkcija vođena ICE-om i izvedena pomoću neupravljive transseptalne uvodnice (HeartSpan, Merit Medical; HeartSpan Transseptal Needle, Merit Medical, Galway, Irska). Po ulasku u LA izmjerjen je tlak u LA. Tijekom postupka bolesnici su dobili heparin u dozi od 5000 IU prije i poslije punkcije, a nakon toga u skladu s vrijednostima aktiviranog vremena zgrušavanja (ACT, engl. *activating clotting time*) (Medtronic, ACT Plus, Minneapolis, MN, SAD), s ciljanim ACT > 350 s.



Slika 15. Prikaz transeptalne punkcije intrakardijalnim ultrazvukom srca (Slika A) i elektrofiziološkog laboratorija KBC Rijeka te femoralnog vaskularnog pristupa kojim se pristupa izolaciji plućnih vena (Slika B). IAS – interatrial septum, RA – right atrium, LA – left atrium.

3.3.1. Radiofrekventna ablacija

RF ablacija provedena je s pomoću sustava za mapiranje CARTO 3 (Biosense Webster, Irvine, CA, SAD) (Slika 16). Nakon transseptalne punkcije neupravljljiva transseptalna uvodnica zamijenjena je upravljivom (Agilis NxT, Abbot, St Jude Medi-cal, SAD; BF; S-, M- ili L-krivulja) kroz koju je umetnut multipolarni kateter za mapiranje „visoke gustoće“ (Pentaray NavECO, Biosense Webster, Irvine, CA, SAD). Izrađena je trodimenzionalna i voltažna mapa LA. Zatim je multipolarni kateter zamijenjen kateterom za ablaciju s irigiranim vrhom od 3,5 mm (ThermoCool SmartTouch, Biosense Webster, Irvine, CA, SAD) i napravljena je široka antralna cirkumferentna ablacija (WACA) snagom od 50 W uz ablacijski indeks (AI), ovisno o području ablacije prema CLOSE protokolu (RF lezije ciljajući međulezijsku udaljenost ≤ 6 mm i AI ≥ 400 na stražnjem zidu i ≥ 550 na prednjem zidu) [112]. U slučaju dislokacije primijenjena je nova RF aplikacija koja je dostigla AI cilj. Izlazni blok je potvrđen stimuliranjem vena unutar ablacijskih linija, a ulazni blok je potvrđen postavljanjem multipolarnog katetera u svaku venu.



Slika 16. Prikaz uzimanja anatomske i voltažne mape lijevog atrija CARTO sustavom za mapiranje korištenjem multipolarnog katetera za mapiranje.

3.3.2. Krioablacija

Krioablacija je provedena s pomoću CryoConsole ablacijskog sustava (Med-tronic, Minneapolis, MN, SAD). Nakon transseptalne punkcije neupravljiva transseptalna uvodnica zamijenjena je upravljivom (Flex Cath Advance, Medtronic, Minneapolis, MN, SAD, 15F), kroz koju su uvedeni kateter za krioablaciju (Artic Front Advance Pro, Medtronic, Minneapolis, MN, SAD) i cirkumferentni kateter za mapiranje (Achieve Ad-vance, Medtronic, Minneapolis, MN, SAD). Položaj balona u PV procijenjen je davanjem kontrasta prije svakog ciklusa zamrzavanja (Slika 10). Trajanje krioaplikacije ovisilo je o vremenu do izolacije (TTI, *engl. time to isolation*; 180 do 240 sekundi po odluci operatera) i najnižoj postignutoj temperaturi. Ako nije postignut TTI niti temperatura od - 40 °C tijekom jedne minute, napravljena je još jedna lezija [113]. Krajnji je cilj zahvata bio postizanje dvosmjernog bloka provođenja između LA i PV i nestanak potencijala PV, što je potvrđeno kateterom za obodno mapiranje.

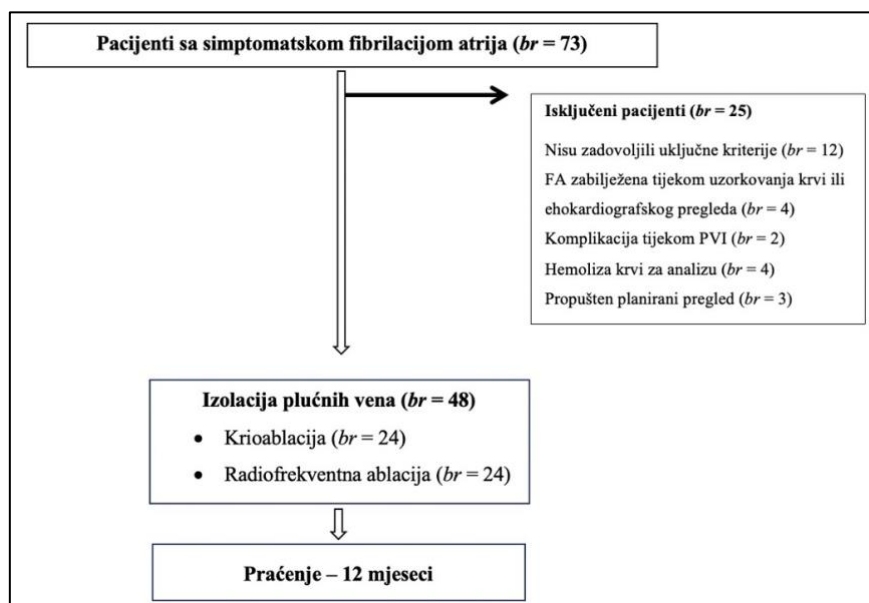
3.4. Postupci nakon ablacije

AKT nastavljena je večer nakon zahvata i održavana najmanje dva mjeseca, u skladu s bolesnikovim rezultatom CHA₂DS₂VASc procjenjivača rizika [5, 86] i ESC smjernicama [2, 9]. Antiaritmici (propafenon, amiodaron, flekainid) su propisivani prema potrebi u izrazito simptomatskih bolesnika kako bi se održao SR tijekom „blanking“ razdoblja, uzimajući u obzir ESC smjernice i rezultate studije You i suradnika, koja nije pokazala korelaciju između upotrebe antiaritmika nakon ablacije (tijekom „blanking“ razdoblja) i prevencije kasnih recidiva aritmije [114]. Dvadeset četiri sata nakon zahvata svim je bolesnicima napravljen EKG i UZV srca te je procijenjena razina dispneje prema NYHA klasifikaciji. Paralelno su obavljene i laboratorijske pretrage.

Nakon otpusta zakazane su kontrole: prva nakon sedam dana, a druga nakon mjesec dana, svaka s laboratorijskim pretragama, 24-satnim Holterom i UZV srca te procjenom razine dispneje NYHA klasifikacijom. Daljnji su kontrolni pregledi s 24-satnim Holterom bili tri, šest, devet i dvanaest mjeseci nakon ablacije (Slika 17). Bolesnici su također upućeni da posjete Kliniku radi snimanja EKG-a ako osjete lupanje srca i posumnjaju na ponovnu pojavu aritmije.

Prema 2020 ESC smjernicama [2, 9], recidiv aritmije je definiran kao elektrokardiografski dokumentirana epizoda koja traje dulje od 30 sekundi, a javila se tri mjeseca nakon PVI. Rani

recidivi, koji klinički nisu važni, definirani su kao epizode koje su se pojavile u prva tri mjeseca nakon ablacije [2, 25].



Slika 17. Dijagram tijeka studije. U razdoblju uključivanja bolesnika u studiju na Klinici za bolesti srca i krvnih žila hospitalizirano je 73 bolesnika sa simptomatskom paroksizmalnom fibrilacijom atrijske. Od ukupnog broja hospitaliziranih, 12 ih nije zadovoljilo uključne kriterije. Preostali su, nakon pristanka, uključeni u studiju. Od ukupnog broja uključenih, 13 ih je tijekom trajanja studije isključeno (4 zbog zabilježene FA tijekom uzorkovanja krvi ili ehokardiografskog pregleda, 2 zbog komplikacija tijekom PVI, 4 zbog hemolize krvi za analizu, 3 zbog propuštenih planiranih pregleda). Ukupno je 48 bolesnika završilo studiju, među kojima je kod njih 24 napravljena krioablacija, odnosno RF ablacija te su prisustvovali planiranim kontrolama tijekom 12 mjeseci.

3.5. Statistička analiza

Statistička analiza provedena je s pomoću softvera Statistica 14.0.0. (TIBCO Software Inc., SAD). Normalnost distribucije provjerena je Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Podaci su imali nenormalnu distribuciju, a neparametrijska statistička analiza provedena je s pomoću neparametrijskog Mann-Whitneyjeva U testa za analizu razlika među skupinama. Veličina uzorka izračunata je na temelju naših preliminarnih rezultata za skupine. Stopu pogreške tipa I (alfa) postavili smo na 0,05, diskriminativnu snagu na 0,80, RMSSE na 0,6 i parametar

necentralnosti (delta) na 7,2. Od navedenih parametara, u svakoj je skupini bilo potrebno 23 bolesnika. Korelacija je provedena Spearmanovim koeficijentom korelacije ranga. Razlika se smatrala statistički značajnom pri p-vrijednosti $< 0,05$. Svi su podaci izraženi kao vrijednosti od 25. do 75. percentila. Razlike između varijabli koje su izražene na nominalnoj razini ispitane su pomoću Hi-kvadrat testa.

3.6. Etički aspekti istraživanja

Ovo je istraživanje temeljeno na bioetičkim načelima autonomnosti, dobročinstva, neškodljivosti i pravednosti. Prikupljeni podaci o ispitanicima obrađivani su računalnim sustavom i analizirani povjerljivo u skladu sa zakonima Republike Hrvatske i Zakonom o zaštiti podataka u Francuskoj i Europskoj uredbi 2016/679 (GDPR). U skladu s II. odjeljkom III. poglavlja Europske uredbe 2016/679 u vezi sa zaštitom podataka, ispitanici su od istraživačkog tima imali pravo zatražiti pristup/ispravljanje/brisanje osobnih podataka ili ograničenje obrade koja se odnosi na podatke, kao i na prigovor na obradu te pravo na prenosivost podataka. Svi su ispitanici bili liječeni prema smjernicama Europskog kardiološkog društva, Hrvatskog kardiološkog društva, Europskog aritmološkog društva i Hrvatskog aritmološkog društva, kao i bolesnici koji nisu pristupili predloženom istraživanju. Niti jedan ispitanik nije ni u jednom trenu biti podvrgnut nedovoljno istraženim ili ugrožavajućim terapijskim i dijagnostičkim metodama.

Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra Rijeka i Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta u Rijeci, a provedeno je u skladu s etičkim načelima Helsinške deklaracije.

4.1.Osnovne karakteristike bolesnika

U istraživanje je uključeno ukupno 48 bolesnika s paroksizmalnom simptomatskom FA (56 % muškaraca, prosječna dob 62,5 godina). Bolesnici su bili podijeljeni u dvije skupine: skupinu s dispnejom i skupinu bez dispneje. Osnovne karakteristike bolesnika nisu se razlikovale između skupina (Tablica 10).

Tablica 10. Osnovne karakteristike bolesnika u dvije skupine.

Parametar	Bolesnici s dispnejom (n = 15)	Bolesnici bez dispneje (n = 33)	<i>p</i> vrijednost
Dob (god)	60 (51 – 66)	63 (56 – 67)	0,49
Spol (M/Ž)	9/6	18/15	0,72
Arterijska hipertenzija	10/5	20/13	0,68
Šećerna bolest tip 2	1/14	3/30	0,77
Hiperlipoproteinemija	9/6	15/18	0,74
Pušenje	0/15	7/26	0,06
Trajanje FA (mj.)	9 (4 – 90)	24 (10 – 68)	0,30
Ablacija (krioablacija/RF ablacija)	8/7	16/17	0,75
Rani recidiv	3/12	6/27	0,88
Antiaritmijska terapija tijekom „blanking“ razdoblja	10/5	19/14	0,55
ACEi/ARB terapija	10/5	17/16	0,33
Statin	6/9	15/18	0,72
Beta blokator	12/3	28/5	0,67
ITM (kg/m²)	28,61 (23,51 – 31,32)	27 (25,29 – 31,41)	0,09

BSA (m²)	2,11 (2,00 – 2,21)	2,03 (1,86 – 2,26)	0,86
CHA₂DS₂VASc vrijednost	2 (1 – 3)	2 (1 – 3)	0,91
HAS BLED vrijednost	1 (0 – 1)	1 (0 – 1)	0,52
H₂FpEFF vrijednost (%)	66,35 (59,30 – 78,60)	65,50 (59,20 – 77,70)	0,66
HATCH vrijednost	1 (0 – 1)	1 (0 – 1)	0,26
B – R₂CHADS₂ vrijednost	1 (0 – 4)	1 (0 – 3)	0,93
Kasni recidiv	3/12	9/24	0,58
Perikardni izljev nakon PVI	5/10	9/24	0,66

*Podaci su prikazani kao medijan (25. – 75. percentil). Učestalost pojedinog parametra naznačena je kao broj (n), a statistika rađena s Hi² testom. Razina statističke značajnosti: *p < 0,05. FA – fibrilacija atrijske, ACEi – angiotenzin-convertirajući enzimski inhibitor, hr. inhibitori angiotenzina konvertirajućeg enzima, ARB – angiotenzin receptori blokatori, hr. blokatori angiotenzinskih receptora, ITM – indeks tjelesne mase, BSA – površina tijela, PVI – pulmonarna venska izolacija, hr. izolacija plućnih vena.*

Nije bilo značajne razlike u početnim ehokardiografskim parametrima između dvije skupine (Tablica 11). Veličina i funkcija klijetke, kao i desnog atrija bila je uredna kod svih bolesnika. Stupanj insuficijencije mitralne i trikuspidalne valvule kod svih je bolesnika bio vrlo blag do blag, a morfološka i funkcija aortalne valvule bila je uredna.

Tablica 11. Ehokardiografski osnovni nalazi u dvije skupine.

Parametar	Bolesnici s dispnejom (n = 15)	Bolesnici bez dispneje (n = 33)	p vrijednost
LVEF (%)	60 (56 – 60)	60 (56 – 62)	0,60
LAD (mm)	42 (38 – 47)	41 (38 – 44)	0,72
LAVI (ml/m²)	25 (21 – 32)	27 (21 – 34)	0,90
LVEDD (mm)	47 (46 – 49)	51 (47 – 53)	0,07

TAPSE (mm)	24 (22 – 25)	22 (20 – 25)	0,15
-------------------	--------------	--------------	------

*Podaci su prikazani kao medijan (25. – 75. percentil). Razina statističke značajnosti: * $p < 0,05$. LVEF – left ventricle emptying fraction, hr. izbačajna frakcija lijeve klijetke, LAD – left atrial diameter, hr. diameter lijevog atrija, LAVI – left atrial volume index, hr. volumen lijevog atrija prilagođen površini tijela, LVEDD – left ventricle diastolic diameter, hr. dijastolički diameter lijeve klijetke, TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion.*

4.2. Procjena stupnja recidiva aritmije kod postproceduralno asimptomatičnih i simptomatičnih bolesnika

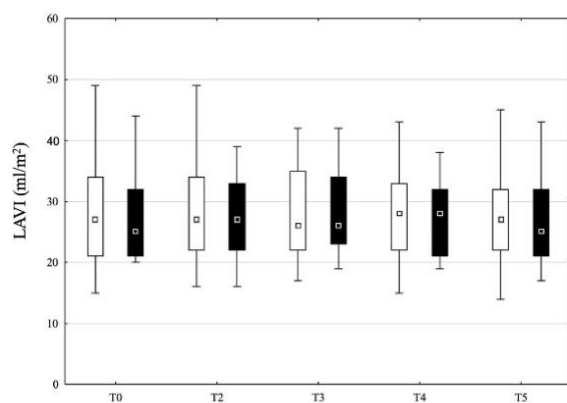
Od ukupnog broja bolesnika, 31 % ($n = 15$) je nakon ablacije imalo osjećaj dispneje koji je odgovarao II. stupnju simptoma prema NYHA klasifikaciji, dok su preostali bolesnici bili bez tegoba, čime su svrstani u I. NYHA stupanj. Dispneja je bila zabilježena u T2 vremenskoj točki (24 nakon zahvata) te se nije pokazala važnim predviđateljem kasnih recidiva aritmije ($p = 0,58$).

4.3. Ehokardiografske promjene funkcije LA radi otkrivanja „prolaznog sindroma krutog lijevog atrija“

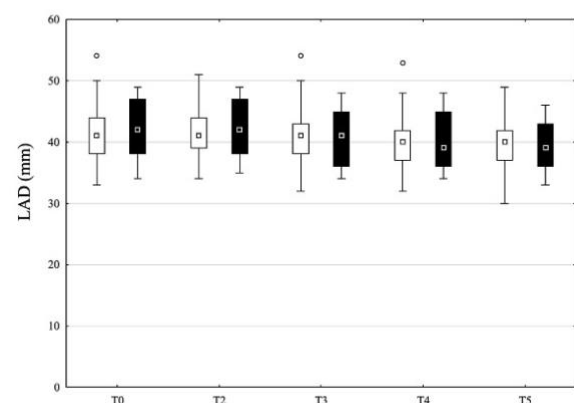
U skupinama bolesnika bez dispneje i s dispnejom nije bilo statistički značajne razlike u vrijednostima LAD i LAVI u analiziranim vremenskim točkama (Slika 18A i 18B). Vrijednosti LAD i LAVI nisu se statistički značajno razlikovale između skupina (Slika 18A i 18B). Brzine E i A vala transmitalnog protoka nisu se statistički značajno mijenjale u analiziranim vremenskim točkama i nije bilo značajne razlike u vrijednostima između skupina (Slika 18C i 18D). U skupini bolesnika s dispnejom zabilježena je statistički značajno niža vrijednost brzine lateralnog E' vala u T2 vremenskoj točki u odnosu na T0, dok u preostalim vremenskim točkama, kao i među grupama nije bilo statistički značajne razlike (Slika 18F). Između skupina i u analiziranim vremenskim točkama nije bilo značajne promjene vrijednosti brzine septalnog E' vala (Slika 18E). Omjer E/E', u bolesnika s dispnejom, značajno je bio niži u vremenskoj točki T5, u odnosu na T3, dok kod skupine bez dispneje nije bilo statistički značajne razlike u analiziranim vremenskim točkama (Slika 18H). Značajano produljenje trajanja PV AT je

zabilježeno u vremenskoj točki T4, u odnosu na T2 u bolesnika bez dispneje, odnosno u točki T5 u odnosu na T2 kod bolesnika s dispnejom (Slika 18I). Kod bolesnika s dispnejom zabilježen je statistički značajan pad vrijednosti mPAP u T3 vremenskoj točki u odnosu na T2, a u bolesnika bez dispneje u T3 i T5 u odnosu na vrijednost u T2 (Slika 18J). Nije bilo statistički značajne razlike vrijednosti sPAP (Slika 18K), LAFI (Slika 18L) i LAEF (Slika 18M) u analiziranim vremenskim točkama, kao niti između skupina.

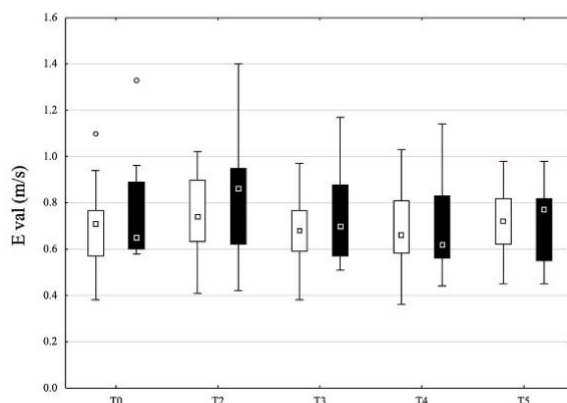
A)



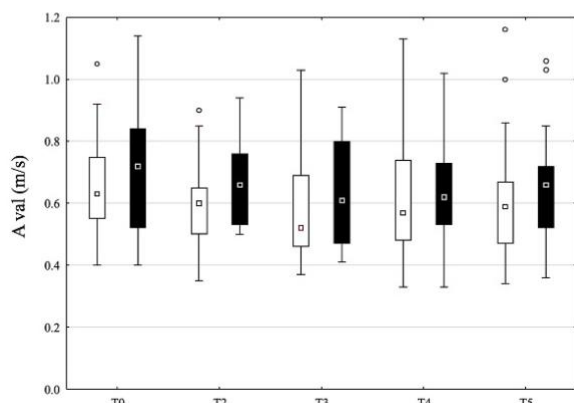
B)



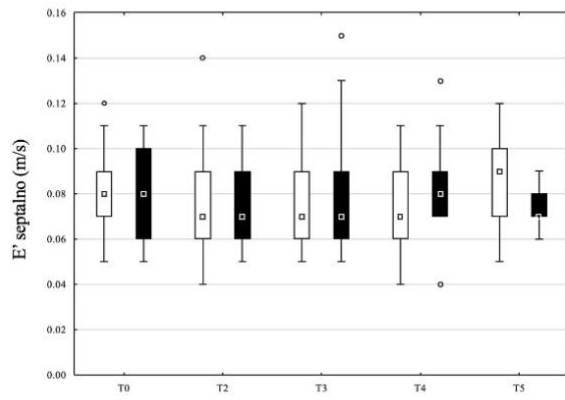
C)



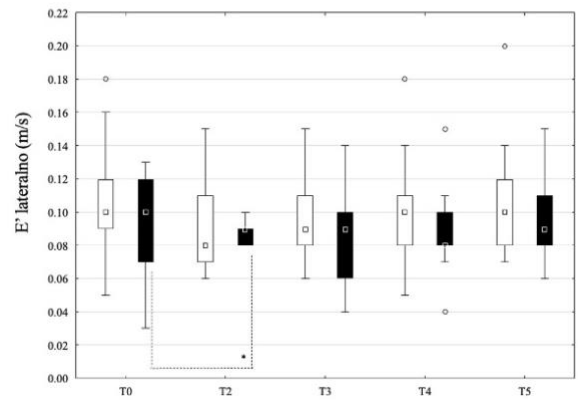
D)



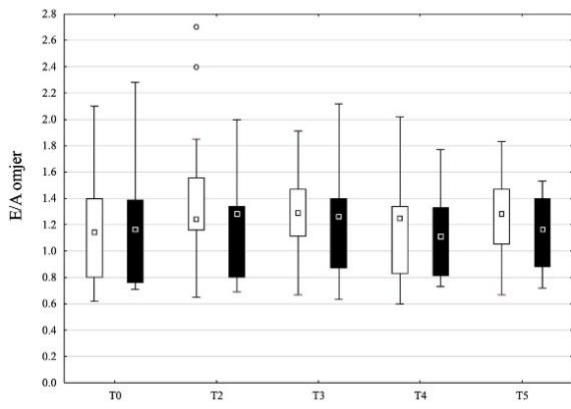
E)



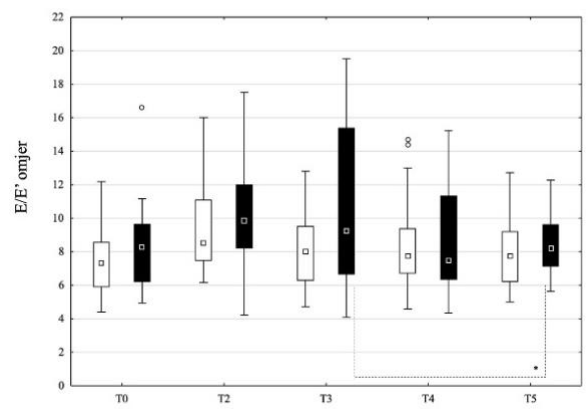
F)



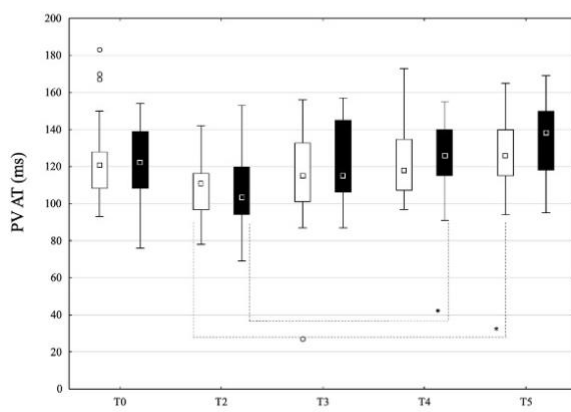
G)



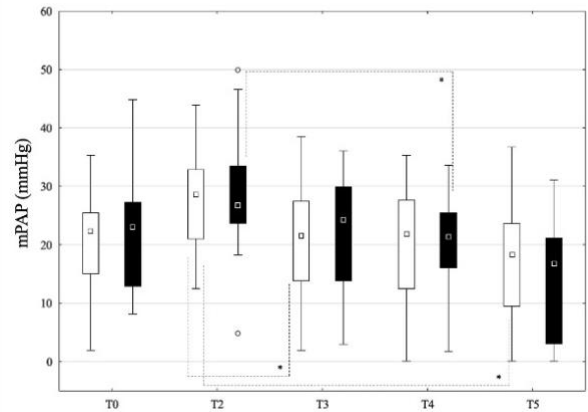
H)



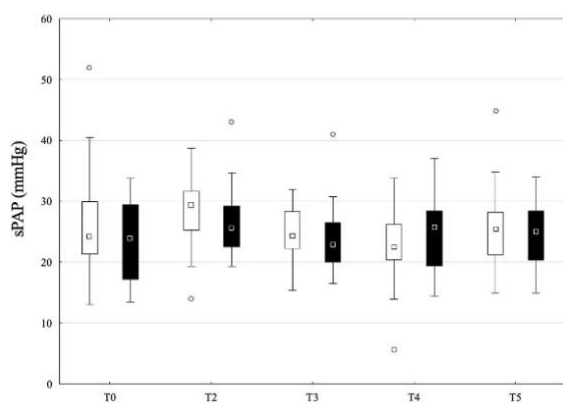
I)



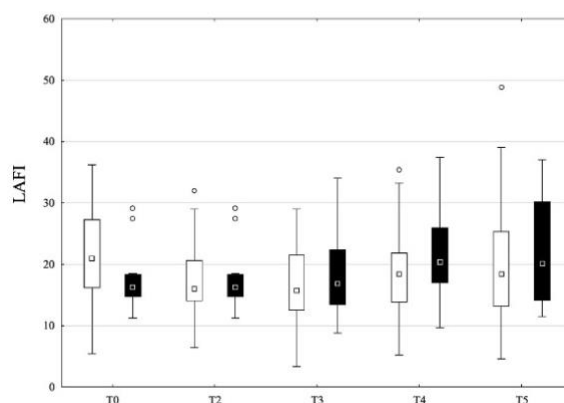
J)



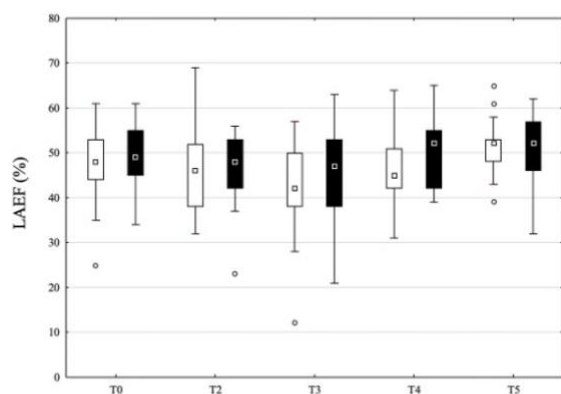
K)



L)



M)



Slika 18. Dinamičke promjene vrijednosti volumena lijevog atrija prilagođenog površini tijela (LAVI), dijametra lijevog atrija (LAD), brzina E i A vala, brzina E' septalnog i lateralnog vala, omjera E/A i E/E', vremena ubrzanja protoka kroz pulmonalnu valvulu (PV AT), srednjeg (mPAP) i sistoličkog tlaka u pulmonalnoj arteriji (sPAP) te indeksa funkcionalnosti lijevog atrija (LAFI) i ejekcijske frakcije lijevog atrija (LAEF). LAVI (A), LAD (B), E val (C), A val (D), E' septalno (E), E' lateralno (F), E/A omjer (G), E/E' omjer (H), PV AT (I), mPAP (J), sPAP (K), LAFI (L), LAEF (M) u bolesnika raspoređenih u skupine s dispnejom (■) i bez dispneje (□) u vremenskim točkama T0 (prije PVI), T2 (24 sata nakon PVI), T3 (7 dana nakon PVI) i T4 (mjesec dana nakon PVI), T5 (tri mjeseca nakon PVI). *LAVI* – *left atrial volume indeks*, *hr.* *volumen lijevog atrija prilagođen površini tijela*, *LAD* – *left atrial diameter*, *hr.* *dijametar lijevog atrija*, *PV AT* – *pulmonary velocity acceleration time*, *hr.* *vrijeme ubrzanja protoka kroz plućnu arteriju*, *mPAP* – *mean pulmonary artery pressure*, *hr.*

*srednji tlak u plućnoj arteriji, sPAP – systolic pulmonary artery pressure, hr. sistolički tlak u plućnoj arteriji, LAFI – left atrial functional indeks, hr. indeks funkcionalnosti lijevog atrija, LAEF – left atrial emptying fraction, hr. izbačajna frakcija lijevog atrija. Podaci su prikazani kao medijani i 25. – 75. percentili. Razina statističke značajnosti: * $p < 0,05$.*

4.4. Korelacija vrijednosti laboratorijskih parametara sa simptomima, ehokardiografskim parametrima i stupnjem recidiva

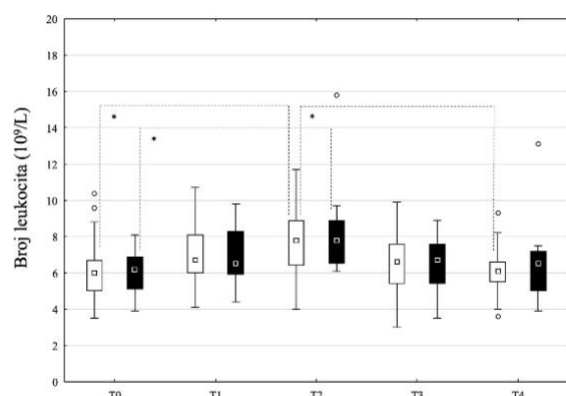
4.4.1. Usporedba vrijednosti laboratorijskih parametara između skupina s dispnejom i bez dispneje

4.4.1.1. Uzroci periferne krvi

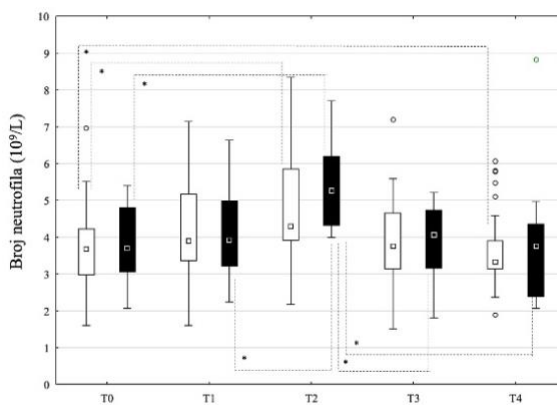
U skupini bolesnika bez dispneje i s dispnejom zabilježen je statistički značajan porast vrijednosti broja Lkc (Slika 19A) i Neu (Slika 19B) u vremenskoj točki T2 u odnosu na T0. U bolesnika bez dispneje zabilježen je značajan pad vrijednosti broja Lkc u T4 vremenskoj točki u odnosu na T2 (Slika 19A), a u bolesnika s dispnejom značajan pad vrijednosti broja Neu u vremenskim točkama T3 i T4 u odnosu na T2 (Slika 19B). Broj Tr značajno je porastao u obje skupine bolesnika u vremenskoj točki T3 i T4 u odnosu na T1 (Slika 19C). Koncentracija CRP u obje je skupine značajno porasla u vremenskoj točki T2 u odnosu na T0 i T1 te pala u vremenskoj točki T3 i T4 u odnosu na T2 (Slika 19D). Brzina SE značajno je porasla u obje skupine bolesnika u vremenskoj točki T3, u odnosu na T1 (Slika 19E).

Broj LKc (Slika 19A), Neu (Slika 19B) i Tr (Slika 19C) te koncentracija CRP (Slika 19D) i TGF- β 1 (Slika 19F) kao i brzina SE (Slika 19E) nije se statistički značajno razlikovala između skupina. Koncentracija TNF- α je u svim analiziranim vremenskim točkama bila značajno viša u grupi bolesnika s dispnejom (Slika 19G). Koncentracija TGF- β 1 u obje je skupine bolesnika bila značajno niža u vremenskoj točki T1 u odnosu na T0 te značajno viša u vremenskoj točki T2, T3 i T4 u odnosu na T1, dok razlike između skupina nije bilo (Slika 19F).

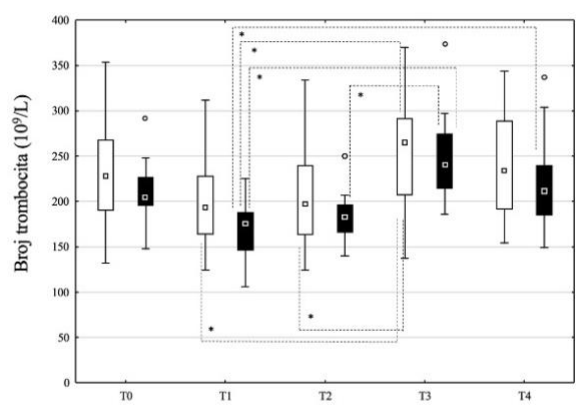
A)



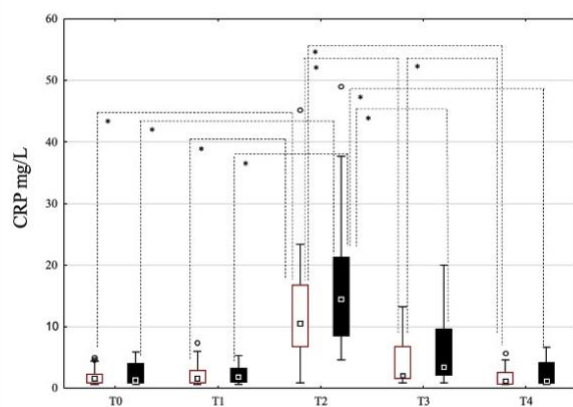
B)



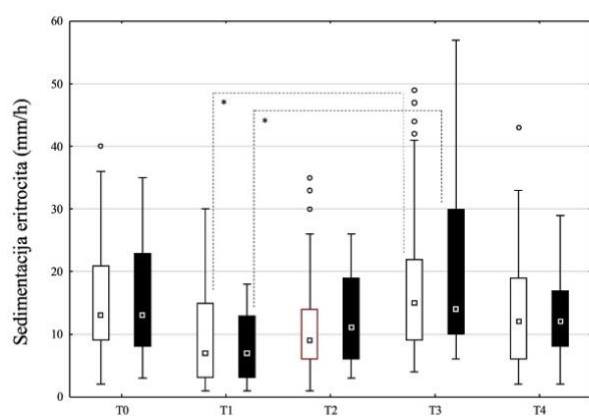
C)

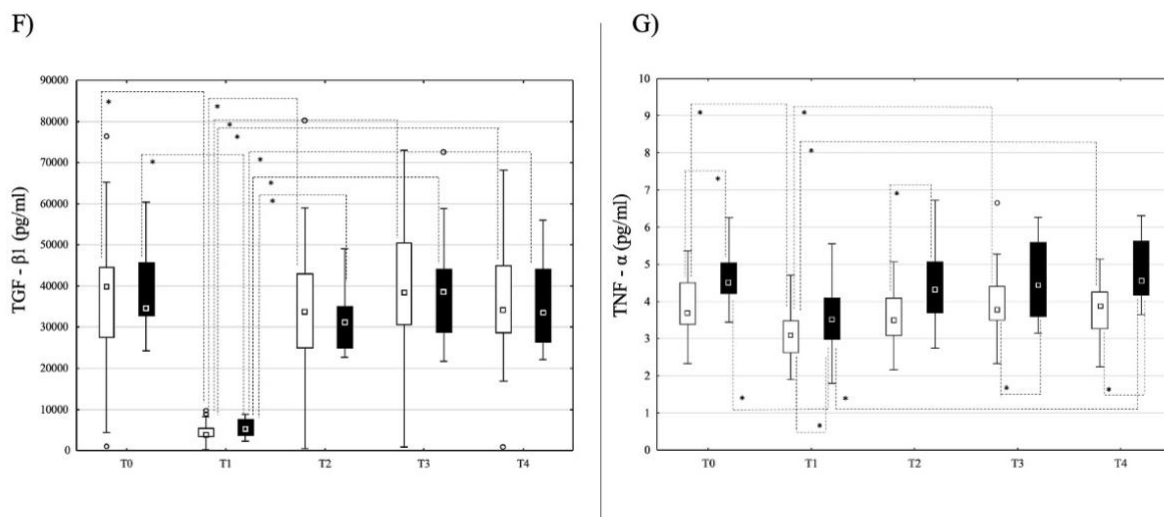


D)



E)

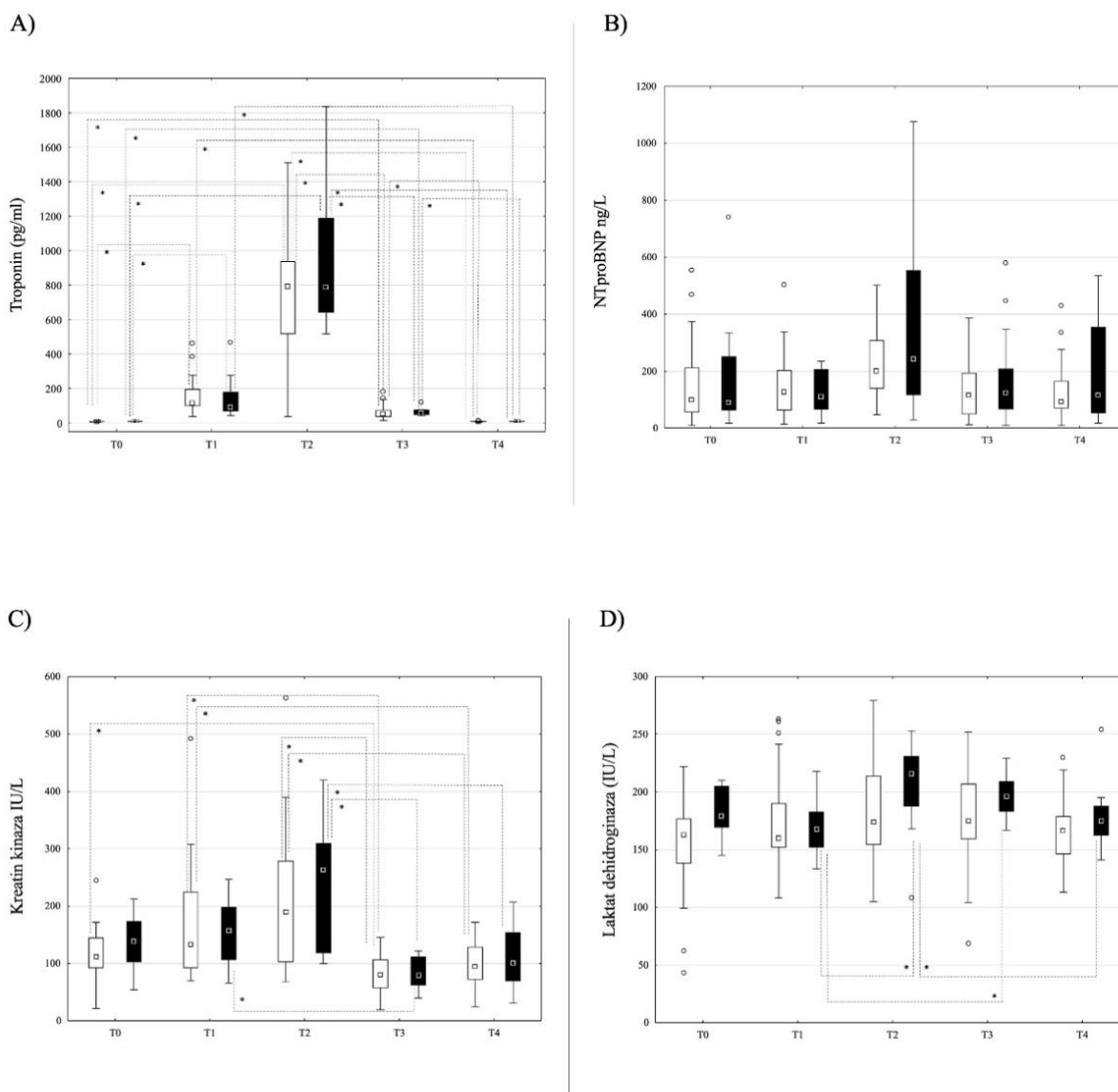




Slika 19. Dinamičke promjene apsolutnog broja leukocita (Lkc), neutrofila (Neu), trombocita (Tr), koncentracije C-reaktivnog proteina (CRP), faktora tumorske nekroze alfa (TNF- α) i transformirajućeg faktora rasta beta 1 (TGF- β 1) te brzine sedimentacije eritrocita (SE). Apsolutni broj Lkc (A), Neu (B) i Tr (C), koncentracije CRP (D), brzine sedimentacije eritrocita (E), TGF- β 1 (F) i TNF- α (G) u perifernoj venskoj krvi kod bolesnika raspoređenih u skupine s dispnejom (■) i bez dispneje (□) u vremenskim točkama T0 (prije PVI), T1 (odmah nakon PVI), T2 (24 sata nakon PVI), T3 (7 dana nakon PVI) i T4 (mjesec dana nakon PVI). *TNF- α – tumor necrosis factor alpha, hr. faktor tumorske nekroze alfa, TGF- β 1 – transforming growth factor beta 1, hr. transformirajući faktor rasta beta 1. Podaci su prikazani kao medijani i 25. – 75. percentili. Razina statističke značajnosti: * $p < 0,05$.*

Nije bilo statistički značajnih promjena koncentracije TnT (Slika 20A), NTproBNP (Slika 20B), CK (Slika 20C) i LD (Slika 20D) između skupina. U obje je skupine zabilježena značajno viša koncentracija TnT (Slika 20A) u vremenskim točkama T1 i T2 u usporedbi s vremenskom točkom T0 te smanjenje njezine vrijednosti u vremenskoj točki T3 i T4 u usporedbi s vremenskom točkom T2. Koncentracija NTproBNP također je u obje grupe bila viša u vremenskoj točki T2 u usporedbi s vremenskom točkom T0 (Slika 20B), a zatim niža u vremenskoj točki T4 u usporedbi s vremenskom točkom T2 (Slika 20B), ali bez statističke značajnosti. Vrijednosti CK su u obje skupine značajno porasle u vremenskoj točki T2 u odnosu na T0 i T1, nakon čega su njihove vrijednosti pale u vremenskim točkama T3 i T4 u odnosu na T2 (Slika 20C). Vrijednost LD statistički je značajno bila viša u T2 vremenskoj točki u odnosu

na T1 te manja u vremenskoj točki T4 u odnosu na T2, u skupini bolesnika s dispnejom (Slika 20D).

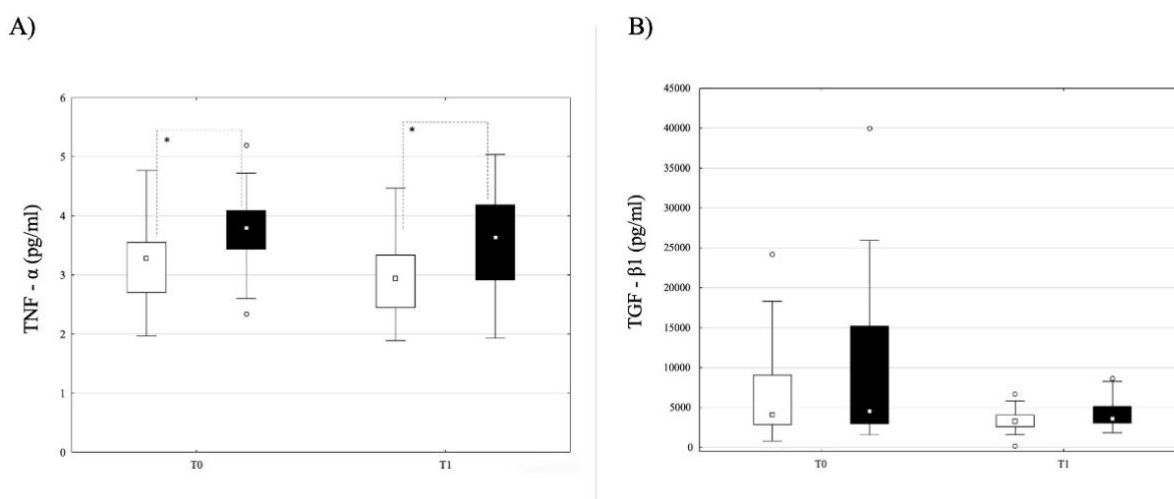


Slika 20. Dinamičke promjene koncentracija troponina T (TnT), N – terminalnog natriuretskog peptida tipa B (NTproBNP), kreatin kinaze (CK) i laktat dehidrogenaze (LD).

Koncentracija TnT (A), NTproBNP (B), CK (C) i LD (D) u perifernoj venskoj krvi kod bolesnika raspoređenih u skupine s dispnejom (■) i bez dispneje (□) u vremenskim točkama T0 (prije PVI), T1 (odmah nakon PVI), T2 (24 sata nakon PVI), T3 (7 dana nakon PVI) i T4 (mjesec dana nakon PVI). *NTproBNP* – *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*, hr. *N-terminalni natriuretski peptid tipa B*. Podaci su prikazani kao medijani (□) i 25. – 75. percentil. Razina statističke značajnosti: * $p < 0,05$.

4.4.1.2. Uzorci krvi iz koronarnog sinusa

Koncentracije TNF- α prije i nakon (Slika 21A) PVI bile su značajno više u skupini s dispnejom u usporedbi sa skupinom bez dispneje. Ni u jednoj skupini nije bilo značajne promjene u koncentraciji TNF- α od vremenske točke T0 do T1 (Slika 21A). Ni u jednoj skupini nije bilo značajne razlike u koncentraciji TGF- β 1 izmjerenoj prije i nakon PVI (Slika 21B). Uspoređujući koncentracije TGF- β 1 u skupini s dispnejom i bez dispneje, nije bilo statistički značajne razlike (Slika 21B).



Slika 21. Dinamičke promjene koncentracija faktora tumorske nekroze alfa (TNF- α) i transformirajućeg faktora rasta beta 1 (TGF- β 1) u uzorcima krvi iz koronarnog sinusa (CS).

Koncentracija TNF- α (A) i TGF- β 1 (B) u uzorcima krvi CS u bolesnika raspoređenih u skupine s dispnejom (■) i bez dispneje (□) u vremenskim točkama T0 (prije PVI) i T1 (odmah nakon PVI). *TNF- α* – tumor necrosis factor alpha, hr. faktor tumorske nekroze alfa, *TGF- β 1* – transforming growth factor beta 1, hr. transformirajući faktor rasta beta 1. Podaci su prikazani kao medijani i 25. – 75. percentil. Razina statističke značajnosti: * $p < 0,05$.

4.4.2. Korelacija vrijednosti laboratorijskih parametara s ehokardiografskim parametrima

U bolesnika uključenih u istraživanje korelirali smo laboratorijske parametre s ehokardiografskim parametrima u pojedinim vremenskim točkama: T0, T2, T3 i T4. Bolesnike

smo podijelili u skupinu s recidivom i bez recidiva kako bismo analizirali značaj pojedinih korelacija i predviđanja recidiva aritmije prije i nakon PVI. Analizirani su laboratorijski parametri bili: CRP, SE, Lkc, Neu, Tr, TnT, CK, LD, NTproBNP, TNF- α i TGF- β 1. Analizirani su ehokardiografski parametri bili: LAD, LAVI, LAEF, E val, A val, E/A omjer, E/E' omjer, E' septalno, E' lateralno, sPAP, mPAP, PV AT i LAFI. Rezultati korelacija svih navedenih parametara prikazani su u tablicama 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24.

Tablica 12. Prikaz korelacija dijametra lijevog atrija (LAD, engl. *left atrial diameter*) i laboratorijskih parametara u četiri vremenske točke u skupinama bolesnika s recidivom i bez recidiva aritmije

Korelacije	LAD – Skupina bez recidiva							
	T0		T2		T3		T4	
	r	P	r	P	r	P	r	P
CRP	0,108	0,530	-0,068	0,691	0,135	0,430	0,278	0,101
SE	0,044	0,795	-0,040	0,815	0,090	0,601	0,056	0,744
Lkc	0,051	0,766	-0,113	0,509	-0,727	0,672	0,005	0,977
Neu	0,128	0,457	-0,089	0,602	-0,092	0,592	-0,019	0,909
Tr	-0,172	0,313	-0,153	0,371	-0,077	0,654	-0,211	0,216
TnT	0,249	0,142	-0,124	0,471	-0,025	0,886	0,116	0,497
CK	0,077	0,654	0,252	0,137	-0,212	0,214	-0,054	0,760
LD	0,106	0,535	0,229	0,177	0,142	0,408	0,048	0,781
NTproBNP	0,366	0,028	-0,105	0,541	0,289	0,087	0,324	0,054
TNF- α	0,201	0,238	0,248	0,144	0,201	0,238	0,087	0,612
TGF- β 1	-0,168	0,327	-0,032	0,851	-0,029	0,863	0,072	0,674
TNF- α CS	0,250	0,141	-	-	-	-	-	-
TGF- β 1 CS	0,301	0,074	-	-	-	-	-	-
Korelacije	LAD – Skupina s recidivom							
	T0		T2		T3		T4	
	r	P	r	P	r	P	r	P
CRP	-0,226	0,478	0,236	0,459	-0,061	0,850	0,117	0,777
SE	0,378	0,225	0,086	0,788	0,123	0,703	0,174	0,587
Lkc	-0,760	0,004	-0,691	0,013	-0,648	0,022	-0,473	0,120
Neu	-0,637	0,026	-0,572	0,052	-0,563	0,057	-0,471	0,122
Tr	0,444	0,147	0,060	0,881	0,123	0,702	0,176	0,582
TnT	0,454	0,138	0,155	0,629	0,311	0,324	0,377	0,227
CK	-0,284	0,370	-0,177	0,580	-0,070	0,829	-0,412	0,183
LD	-0,265	0,405	-0,153	0,633	-0,472	0,121	-0,446	0,146

NTproBNP	-0,195	0,543	-0,071	0,825	-0,144	0,654	-0,128	0,690
TNF- α	-0,406	0,190	0,020	0,950	-0,049	0,878	-0,139	0,665
TGF- β 1	0,208	0,516	0,578	0,049	0,562	0,057	0,554	0,061
TNF- α CS	0,106	0,742	-	-	-	-	-	-
TGF- β 1 CS	0,340	0,279	-	-	-	-	-	-

LAD – left atrial diameter, hr. dijametar lijevog atrija, CRP – C-reaktivni protein, SE – sedimentacija eritrocita, Lkc – leukociti, Neu – neutrofili, Tr – trombociti, TnT – troponin T, CK – kreatin kinaza, LD – laktat dehidrogenaza, NTproBNP – N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, hr. N-terminalni natriuretski peptid tipa B, TNF- α – tumor necrosis factor alpha, hr. faktor tumorske nekroze alfa, TGF- β 1 – transforming growth factor beta, hr. transformirajući faktor rasta beta, CS – coronary sinus, hr. koronarni sinus. $P < 0,05$ predstavlja statistički značajnu razliku, a r = Pearsonov korelacijski koeficijent.

U skupini bolesnika bez recidiva zabilježena je statistički značajna pozitivna korelacija LAD i NTproBNP u vremenskoj točki T0 (Tablica 12), ali ne u skupini bolesnika s recidivom aritmije. U skupini bolesnika s recidivom aritmije zabilježena je značajna negativna korelacija LAD i Lkc u vremenskim točkama T0, T2 i T3 te negativna korelacija LAD i Neu u vremenskoj točki T0 (Tablica 12). U skupini bolesnika s recidivom također je zabilježena statistički značajna pozitivna korelacija LAD i TGF- β 1 u vremenskoj točki T0 (Tablica 12), koja nije zabilježena u skupini bolesnika bez recidiva aritmije.

Tablica 13. Prikaz korelacija volumena lijevog atrija prilagođenog površini tijela (LAVI, engl. *left atrial volume index*) i laboratorijskih parametara u četiri vremenske točke u skupinama bolesnika s recidivom i bez recidiva aritmije

	LAVI – Skupina bez recidiva							
	T0		T2		T3		T4	
	r	P	r	P	r	P	r	P
CRP	0,124	0,470	0,333	0,047	0,356	0,033	0,862	0,617
SE	0,250	0,141	0,189	0,268	0,358	0,032	0,062	0,717
Lkc	-0,225	0,185	-0,225	0,187	-0,236	0,165	-0,042	0,815
Neu	-0,144	0,399	-0,144	0,401	-0,166	0,332	-0,082	0,631
Tr	-0,280	0,098	-0,207	0,224	-0,082	0,632	-0,182	0,236
TnT	0,318	0,058	-0,045	0,790	-0,085	0,626	0,202	0,237
CK	0,109	0,525	-0,120	0,485	-0,003	0,982	0,147	0,406
LD	0,114	0,506	0,100	0,560	0,221	0,195	0,043	0,801
NTproBNP	0,360	0,031	0,325	0,053	0,548	0,001	0,336	0,045

TNF- α	0,164	0,338	0,157	0,359	0,232	0,173	-0,184	0,280
TGF- β 1	0,337	0,044	0,079	0,645	0,086	0,617	0,069	0,668
TNF- α CS	0,280	0,097	-	-	-	-	-	-
TGF- β 1 CS	0,203	0,235	-	-	-	-	-	-
LAVI – Skupina s recidivom								
	T0		T2		T3		T4	
	r	P	r	P	r	P	r	P
CRP	0,503	0,095	0,260	0,414	0,360	0,249	0,155	0,629
SE	0,504	0,094	0,534	0,074	0,538	0,071	0,684	0,014
Lkc	0,185	0,563	-0,129	0,688	0,185	0,564	0,168	0,601
Neu	-0,027	0,932	-0,147	0,648	0,214	0,503	-0,162	0,615
Tr	0,127	0,693	0,080	0,803	0,366	0,241	0,149	0,642
TnT	0,097	0,762	-0,217	0,417	-0,214	0,503	0,071	0,825
CK	-0,085	0,791	-0,262	0,409	0,146	0,649	-0,303	0,338
LD	-0,456	0,136	-0,384	0,217	-0,165	0,606	-0,179	0,576
NTproBNP	0,044	0,892	0,289	0,362	0,424	0,169	0,086	0,788
TNF- α	0,297	0,348	0,156	0,628	0,003	0,991	-0,094	0,770
TGF- β 1	0,028	0,930	0,511	0,099	0,476	0,117	0,164	0,609
TNF- α CS	0,461	0,131	-	-	-	-	-	-
TGF- β 1 CS	0,251	0,430	-	-	-	-	-	-

LAVI – left atrial volume index, hr. indeksirani volumen lijevog atrija, CRP – C-reaktivni protein, SE – sedimentacija eritrocita, Lkc – leukociti, Neu – neutrofili, Tr – trombociti, TnT – troponin T, CK – kreatin kinaza, LD – laktat dehidrogenaza, NTproBNP – N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, hr. N-terminalni natriuretski peptid tipa B, TNF- α – tumor necrosis factor alpha, hr. faktor tumorske nekroze alfa, TGF- β 1 – transforming growth factor beta, hr. transformirajući faktor rasta beta, CS – coronary sinus, hr. koronarni sinus. $P < 0,05$ predstavlja statistički značajnu razliku, a r = Pearsonov korelacijski koeficijent.

U skupini bolesnika s recidivom, izuzev statistički značajne pozitivne korelacije LAVI i SE u vremenskoj točki T4 (Tablica 13), nije bilo statistički značajnih korelacija. U skupini bolesnika bez recidiva zabilježena je snažna pozitivna korelacija LAVI s brzinom SE, koncentracijom CRP i NTproBNP u vremenskoj točki T3 (Tablica 13). U istoj je skupini bolesnika zabilježena značajna negativna korelacija LAVI i koncentracije CRP u T2 vremenskoj točki te pozitivna korelacija LAVI s koncentracijom TGF- β 1 i NTproBNP u vremenskoj točki T0 (Tablica 13). Korelacija NTproBNP s LAVI također je bila značajna i u vremenskoj točki T4 u skupini bolesnika bez recidiva aritmije (Tablica 13).

Tablica 14. Prikaz korelacija ejekcijske frakcije lijevog atrijsa (LAEF, engl. *left atrial ejection fraction*) i laboratorijskih parametara u četiri vremenske točke u skupini bolesnika s recidivom i bez recidiva aritmije

	LAEF – Skupina bez recidiva							
	T0		T2		T3		T4	
	r	P	r	P	r	P	r	P
CRP	0,035	0,839	0,084	0,624	-0,127	0,458	0,262	0,122
SE	-0,121	0,497	-0,068	0,693	-0,091	0,562	-0,001	0,991
Lkc	0,134	0,436	0,057	0,738	-0,019	0,910	0,316	0,060
Neu	0,032	0,849	0,080	0,642	-0,006	0,972	0,328	0,050
Tr	0,157	0,359	0,081	0,637	-0,121	0,481	0,219	0,198
TnT	-0,220	0,197	0,128	0,454	-0,0112	0,522	-0,166	0,337
CK	0,120	0,484	0,161	0,346	0,135	0,431	-0,044	0,801
LD	-0,027	0,872	-0,023	0,891	-0,054	0,753	-0,087	0,610
NTproBNP	-0,411	0,013	0,006	0,965	-0,465	0,004	-0,096	0,575
TNF- α	-0,127	0,458	-0,140	0,413	-0,082	0,634	0,092	0,590
TGF- β 1	-0,015	0,929	0,116	0,580	-0,104	0,543	0,001	1,00
TNF- α CS	-0,033	0,847	-	-	-	-	-	-
TGF- β 1 CS	-0,166	0,331	-	-	-	-	-	-
	LAEF – Skupina s recidivom							
	T0		T2		T3		T4	
	r	P	r	P	r	P	r	P
CRP	-0,570	0,053	0,107	0,740	0,036	0,911	0,045	0,889
SE	-0,445	0,147	0,420	0,174	-0,151	0,639	-0,115	0,722
Lkc	-0,017	0,957	-0,079	0,806	-0,186	0,536	-0,067	0,836
Neu	0,034	0,916	-0,133	0,680	-0,135	0,676	0,001	0,998
Tr	-0,075	0,815	0,423	0,170	0,048	0,881	0,171	0,594
TnT	-0,149	0,643	-0,016	0,956	0,054	0,867	-0,783	0,003
CK	-0,110	0,733	0,636	0,026	-0,113	0,725	0,326	0,301
LD	0,646	0,023	0,196	0,541	0,165	0,607	0,344	0,273
NTproBNP	0,147	0,647	0,469	0,124	-0,219	0,357	-0,206	0,520
TNF- α	-0,140	0,663	0,090	0,780	0,279	0,379	0,245	0,441
TGF- β 1	-0,267	0,401	0,004	0,990	-0,289	0,362	-0,131	0,683
TNF- α CS	0,027	0,932	-	-	-	-	-	-
TGF- β 1 CS	-0,144	0,655	-	-	-	-	-	-

LAEF – left atrial emptying fraction, hr. izbačajna frakcija lijevog atrijsa, CRP – C-reaktivni protein, SE – sedimentacija eritrocita, Lkc – leukociti, Neu – neutrofili, Tr – trombociti, TnT –

troponin T, CK – kreatin kinaza, LD – laktat dehidrogenaza, NTproBNP – N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, hr. N-terminalni natriuretski peptid tipa B, TNF- α – tumor necrosis factor alpha, hr. faktor tumorske nekroze alfa, TGF- β 1 – transforming growth factor beta, hr. transformirajući faktor rasta beta, CS – coronary sinus, hr. koronarni sinus. $P < 0,05$ predstavlja statistički značajnu razliku, a r = Pearsonov korelacijski koeficijent.

U skupini bolesnika bez recidiva zabilježena je snažna negativna korelacija LAEF i koncentracije NTproBNP u vremenskim točkama T0 i T3, dok u skupini s recidivom nije bilo značajne korelacije LAEF i NTproBNP (Tablica 14). U skupini bolesnika s recidivom zabilježena je značajna negativna korelacija LAEF s koncentracijom TnT u T4 vremenskoj točki te pozitivna korelacija s CK u T2 i LD u T0 vremenskoj točki (Tablica 14).

Tablica 15. Prikaz korelacije brzine E vala i laboratorijskih parametara u četiri vremenske točke u skupini bolesnika s recidivom i bez recidiva aritmije

	E val – Skupina bez recidiva							
	T0		T2		T3		T4	
	r	P	r	P	r	P	r	P
CRP	0,130	0,447	0,336	0,045	0,199	0,245	0,271	0,109
SE	0,386	0,020	0,296	0,079	0,195	0,253	0,299	0,076
Lkc	-0,055	0,748	0,116	0,491	0,136	0,426	0,041	0,812
Neu	-0,057	0,740	0,122	0,476	0,122	0,478	0,010	0,952
Tr	0,100	0,560	0,056	0,742	0,173	0,313	0,178	0,299
TnT	0,215	0,208	0,235	0,167	-0,139	0,423	0,049	0,773
CK	-0,078	0,650	0,183	0,284	-0,075	0,667	0,015	0,932
LD	-0,355	0,033	-0,220	0,196	-0,202	0,237	-0,117	0,494
NTproBNP	0,349	0,037	0,224	0,188	0,257	0,130	0,295	0,080
TNF- α	0,137	0,423	0,196	0,250	0,105	0,540	0,114	0,506
TGF- β 1	0,083	0,627	0,242	0,153	0,066	0,700	0,270	0,110
TNF- α CS	0,212	0,214	-	-	-	-	-	-
TGF- β 1 CS	0,169	0,324	-	-	-	-	-	-
	E val – Skupina s recidivom							
	T0		T2		T3		T4	
	r	P	r	P	r	P	r	P
CRP	0,254	0,425	-0,060	0,853	-0,118	0,715	0,249	0,434
SE	0,334	0,289	-0,053	0,868	-0,064	0,843	-0,109	0,735
Lkc	-0,122	0,705	-0,095	0,768	-0,193	0,548	0,228	0,476

Neu	0,073	0,820	0,073	0,820	-0,260	0,413	0,425	0,168
Tr	-0,075	0,816	0,029	0,927	0,491	0,104	0,145	0,652
TnT	0,087	0,786	0,295	0,351	-0,220	0,490	0,075	0,816
CK	0,353	0,260	0,005	0,986	0,414	0,180	0,511	0,089
LD	0,124	0,701	-0,025	0,939	0,163	0,613	0,503	0,095
NTproBNP	0,384	0,217	0,444	0,147	0,609	0,035	0,192	0,549
TNF- α	0,439	0,153	0,472	0,121	0,140	0,663	-0,030	0,925
TGF- β 1	-0,009	0,976	0,250	0,433	0,321	0,308	0,300	0,344
TNF- α CS	0,216	0,499	-	-	-	-	-	-
TGF- β 1 CS	-0,040	0,900	-	-	-	-	-	-

CRP – C-reaktivni protein, SE – sedimentacija eritrocita, Lkc – leukociti, Neu – neutrofili, Tr – trombociti, TnT – troponin T, CK – kreatin kinaza, LD – laktat dehidrogenaza, NTproBNP – N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, hr. N-terminalni natriuretski peptid tipa B, TNF- α – tumor necrosis factor alpha, hr. faktor tumorske nekroze alfa, TGF- β 1 – transforming growth factor beta, hr. transformirajući faktor rasta beta, CS – coronary sinus, hr. koronarni sinus. $P < 0,05$ predstavlja statistički značajnu razliku, a r = Pearsonov korelacijski koeficijent.

U skupini bolesnika s recidivom zabilježena je značajna pozitivna korelacija brzine E vala s koncentracijom NTproBNP (Tablica 15), dok značajnih korelacija s drugim laboratorijskim nalazima nije bilo. S druge strane, u skupini bolesnika bez recidiva zabilježena je snažna pozitivna korelacija E vala s koncentracijom CRP u T2 vremenskoj točki, te s brzinom SE i koncentracijom NTproBNP u T0 vremenskoj točki (Tablica 15). Značajna negativna korelacija brzine E vala i koncentracije LD zabilježena je u bolesnika bez recidiva (Tablica 15).

Tablica 16. Prikaz korelacija brzine A vala i laboratorijskih parametara u četiri vremenske točke u skupini bolesnika s recidivom i bez recidiva aritmije

	A val – Skupina bez recidiva							
	T0		T2		T3		T4	
	r	P	r	P	r	P	r	P
CRP	0,104	0,544	-0,165	0,335	-0,096	0,575	-0,060	0,728
SE	0,134	0,434	0,239	0,159	0,358	0,032	0,366	0,028
Lkc	-0,203	0,235	0,120	0,482	0,216	0,205	0,209	0,219
Neu	-0,169	0,322	0,209	0,220	0,215	0,206	0,272	0,108
Tr	0,102	0,550	0,109	0,526	0,263	0,121	0,363	0,029

TnT	0,200	0,242	0,119	0,489	-0,344	0,043	0,259	0,126
CK	-0,155	0,365	0,078	0,649	0,124	0,478	-0,102	0,564
LD	-0,711	0,680	-0,180	0,291	-0,079	0,643	0,144	0,401
NTproBNP	-0,028	0,868	0,109	0,524	-0,224	0,189	-0,062	0,720
TNF- α	0,037	0,830	0,040	0,815	-0,021	0,899	0,142	0,407
TGF- β 1	-0,044	0,798	-0,026	0,879	-0,046	0,786	-0,044	0,797
TNF- α CS	-0,013	0,940	-	-	-	-	-	-
TGF- β 1 CS	-0,176	0,303	-	-	-	-	-	-
A val – Skupina s recidivom								
	T0		T2		T3		T4	
	r	P	r	P	r	P	r	P
CRP	-0,216	0,499	-0,215	0,502	-0,088	0,784	-0,020	0,949
SE	-0,057	0,858	-0,343	0,275	-0,233	0,466	-0,268	0,399
Lkc	-0,687	0,013	-0,049	0,880	-0,362	0,247	-0,523	0,088
Neu	-0,442	0,150	0,071	0,825	-0,313	0,322	-0,317	0,315
Tr	0,326	0,300	0,120	0,709	0,234	0,463	0,029	0,927
TnT	0,226	0,480	0,225	0,482	-0,438	0,154	-0,014	0,964
CK	-0,282	0,374	0,302	0,365	0,220	0,491	-0,082	0,798
LD	-0,018	0,955	0,266	0,402	0,182	0,571	-0,020	0,949
NTproBNP	-0,043	0,893	0,067	0,835	-0,034	0,915	-0,144	0,724
TNF- α	-0,236	0,495	0,430	0,163	-0,313	0,321	-0,126	0,695
TGF- β 1	0,143	0,657	-0,332	0,291	-0,222	0,488	0,230	0,471
TNF- α CS	0,164	0,609	-	-	-	-	-	-
TGF- β 1 CS	0,196	0,540	-	-	-	-	-	-

CRP – C-reaktivni protein, SE – sedimentacija eritrocita, Lkc – leukociti, Neu – neutrofili, Tr – trombociti, TnT – troponin T, CK – kreatin kinaza, LD – laktat dehidrogenaza, NTproBNP – N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, hr. N-terminalni natriuretski peptid tipa B, TNF- α – tumor necrosis factor alpha, hr. faktor tumorske nekroze alfa, TGF- β 1 – transforming growth factor beta 1, hr. transformirajući faktor rasta beta 1, CS – coronary sinus, hr. koronarni sinus. $P < 0,05$ predstavlja statistički značajnu razliku, a r = Pearsonov korelacijski koeficijent.

U skupini bolesnika s recidivom zabilježena je značajna negativna korelacija brzine A vala s brojem Lkc u T0 vremenskoj točki, dok drugih značajnih korelacija nije bilo (Tablica 16). U skupini bolesnika bez recidiva zabilježena je snažna pozitivna korelacija između brzine A vala i SE u T3 i T4 vremenskoj točki te brzine A vala i broja Tr u T4 vremenskoj točki

(Tablica 16). Značajna negativna korelacija između TnT i brzine A vala zabilježena je u T3 vremenskoj točki u bolesnika bez recidiva aritmije (Tablica 16).

Tablica 17. Prikaz korelacija E/A omjera i laboratorijskih parametara u četiri vremenske točke u skupini bolesnika s recidivom i bez recidiva aritmije

	E/A omjer – Skupina bez recidiva							
	T0		T2		T3		T4	
	r	P	r	P	r	P	r	P
CRP	-0,004	0,981	0,407	0,015	0,220	0,197	0,237	0,162
SE	0,161	0,346	-0,011	0,949	-0,175	0,305	-0,090	0,601
Lkc	-0,212	0,213	0,089	0,604	-0,072	0,673	-0,131	0,444
Neu	0,165	0,335	-0,024	0,889	-0,075	0,661	-0,216	0,205
Tr	0,009	0,956	0,055	0,751	-0,080	0,641	-0,143	0,404
TnT	-0,037	0,826	0,127	0,464	0,209	0,226	-0,231	0,174
CK	0,105	0,540	0,052	0,766	-0,114	0,520	0,081	0,648
LD	-0,202	0,236	0,020	0,909	0,001	0,998	-0,227	0,183
NTproBNP	0,337	0,044	0,018	0,916	0,436	0,008	0,315	0,061
TNF- α	0,093	0,587	0,081	0,643	0,123	0,472	-0,071	0,677
TGF- β 1	0,064	0,707	0,250	0,147	0,135	0,432	0,251	0,139
TNF- α CS	0,235	0,166	-	-	-	-	-	-
TGF- β 1 CS	0,309	0,066	-	-	-	-	-	-
	E/A omjer – Skupina s recidivom							
	T0		T2		T3		T4	
	r	P	r	P	r	P	r	P
CRP	0,477	0,117	-0,001	0,997	0,041	0,899	0,326	0,300
SE	0,350	0,264	0,130	0,686	0,201	0,531	0,120	0,709
Lkc	0,441	0,151	-0,113	0,725	0,137	0,671	0,607	0,036
Neu	0,353	0,259	-0,043	0,895	0,032	0,921	0,627	0,029
Tr	-0,262	0,409	-0,023	0,943	0,416	0,178	0,199	0,534
TnT	-0,031	0,923	0,073	0,820	0,088	0,987	0,112	0,728
CK	0,400	0,197	-0,224	0,507	0,240	0,451	0,616	0,033
LD	-0,038	0,907	-0,148	0,645	-0,027	0,933	0,443	0,148
NTproBNP	0,251	0,431	0,229	0,473	0,615	0,033	0,211	0,508
TNF- α	0,505	0,094	0,126	0,695	0,314	0,316	0,056	0,862
TGF- β 1	-0,021	0,948	0,440	0,152	0,537	0,072	0,222	0,487
TNF- α CS	0,010	0,974	-	-	-	-	-	-
TGF- β 1 CS	-0,114	0,724	-	-	-	-	-	-

CRP – C-reaktivni protein, SE – sedimentacija eritrocita, LKc – leukociti, Neu – neutrofili, Tr – trombociti, TnT – troponin T, CK – kreatin kinaza, LD – laktat dehidrogenaza, NTproBNP – N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, hr. N-terminalni natriuretski peptid tipa B, TNF- α – tumor necrosis factor alpha, hr. faktor tumorske nekroze alfa, TGF- β 1 – transforming growth factor beta, hr. transformirajući faktor rasta beta, CS – coronary sinus, hr. koronarni sinus. $P < 0,05$ predstavlja statistički značajnu razliku, a r = Pearsonov korelacijski koeficijent.

U bolesnika s recidivom aritmije zabilježena je značajna pozitivna korelacija E/A omjera s brojem Lkc i Neu te koncentracijom CK u vremenskoj točki T4, kao i s NTproBNP u vremenskoj točki T3 (Tablica 17). U bolesnika bez recidiva zabilježena je značajna pozitivna korelacija E/A omjera i koncentracije NTproBNP u T0 i T3 vremenskoj točki te koncentracije CRP u vremenskoj točki T2 (Tablica 17).

Tablica 18. Prikaz korelacija E/E' omjera i laboratorijskih parametara u četiri vremenske točke u skupini bolesnika s recidivom i bez recidiva aritmije

	E/E' omjer – Skupina bez recidiva							
	T0		T2		T3		T4	
	r	P	r	P	r	P	r	P
CRP	0,076	0,659	0,037	0,827	0,107	0,534	0,114	0,508
SE	0,287	0,089	0,270	0,110	0,362	0,030	0,460	0,005
Lkc	-0,188	0,271	0,091	0,597	0,072	0,673	0,252	0,138
Neu	-0,129	0,450	0,216	0,205	0,051	0,767	0,258	0,129
Tr	-0,044	0,798	-0,043	0,799	0,182	0,286	0,267	0,114
TnT	0,028	0,867	0,281	0,097	-0,042	0,810	0,144	0,399
CK	0,046	0,787	-0,084	0,624	-0,116	0,506	-0,196	0,265
LD	-0,101	0,558	-0,344	0,040	0,026	0,880	-0,072	0,674
NTproBNP	0,652	<0,0001	0,253	0,136	0,251	0,139	0,339	0,043
TNF- α	0,115	0,501	-0,002	0,986	0,202	0,236	0,161	0,346
TGF- β 1	0,108	0,527	-0,081	0,636	0,101	0,555	0,207	0,226
TNF- α CS	0,266	0,117	-	-	-	-	-	-
TGF- β 1 CS	0,390	0,019	-	-	-	-	-	-
	E/E' omjer – Skupina s recidivom							
	T0		T2		T3		T4	
	r	P	r	P	r	P	r	P
CRP	-0,091	0,777	-0,193	0,546	-0,030	0,925	0,125	0,698

SE	0,158	0,623	-0,125	0,698	-0,012	0,968	-0,233	0,465
Lkc	-0,495	0,102	-0,053	0,869	-0,065	0,839	0,034	0,915
Neu	-0,155	0,630	0,113	0,725	-0,115	0,721	0,253	0,428
Tr	0,148	0,645	0,021	0,946	0,451	0,141	0,014	0,964
TnT	-0,092	0,776	0,260	0,413	-0,177	0,582	0,308	0,330
CK	0,446	0,146	-0,030	0,930	0,198	0,537	0,395	0,203
LD	0,149	0,643	-0,014	0,965	-0,048	0,882	0,406	0,190
NTproBNP	0,295	0,351	0,416	0,178	0,667	0,018	0,305	0,334
TNF- α	0,105	0,744	0,306	0,249	0,191	0,552	0,056	0,862
TGF- β 1	-0,096	0,765	0,034	0,915	0,147	0,647	0,340	0,278
TNF- α CS	0,155	0,629	-	-	-	-	-	-
TGF- β 1 CS	-0,048	0,882	-	-	-	-	-	-

CRP – C-reaktivni protein, SE – sedimentacija eritrocita, Lkc – leukociti, Neu – neutrofili, Tr – trombociti, TnT – troponin T, CK – kreatin kinaza, LD – laktat dehidrogenaza, NTproBNP – N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, hr. N-terminalni natriuretski peptid tipa B, TNF- α – tumor necrosis factor alpha, hr. faktor tumorske nekroze alfa, TGF- β 1 – transforming growth factor beta, hr. transformirajući faktor rasta beta, CS – coronary sinus, hr. koronarni sinus. $P < 0,05$ predstavlja statistički značajnu razliku, a r = Pearsonov korelacijski koeficijent.

U skupini bolesnika bez recidiva zabilježena je značajna pozitivna korelacija između omjera E/E' i koncentracije NTproBNP, dok drugih značajnih korelacija s analiziranim laboratorijskim parametrima nije bilo (Tablica 18). S druge strane, u bolesnika bez recidiva zabilježena je snažna korelacija između omjera E/E' i brzine SE u T3 i T4 vremenskoj točki (Tablica 18). U istoj je skupini bolesnika u vremenskoj točki T4 i T0 zabilježena značajna pozitivna korelacija omjera E/E' i koncentracije NTproBNP, a u vremenskoj točki T2 s koncentracijom LD te u T0 vremenskoj točki s koncentracijom TGF- β 1 iz CS (Tablica 18).

Tablica 19. Prikaz korelacija brzine E' septalnog vala i laboratorijskih parametara u četiri vremenske točke u skupini bolesnika s recidivom i bez recidiva aritmije

	E' septalno – Skupina bez recidiva							
	T0		T2		T3		T4	
	r	P	r	P	r	P	r	P
CRP	0,029	0,865	0,022	0,899	0,023	0,893	0,333	0,047
SE	0,087	0,611	-0,012	0,941	-0,218	0,097	-0,141	0,411
Lkc	0,231	0,174	0,003	0,982	0,137	0,424	-0,141	0,411

Neu	0,134	0,433	-0,108	0,530	0,128	0,454	-0,100	0,560
Tr	0,153	0,373	0,106	0,538	0,032	0,849	-0,100	0,560
TnT	-0,112	0,515	-0,005	0,973	-0,160	0,356	-0,206	0,228
CK	0,053	0,758	0,218	0,200	0,036	0,834	0,159	0,369
LD	0,098	0,569	0,189	0,268	-0,088	0,606	0,139	0,417
NTproBNP	-0,259	0,127	-0,103	0,546	0,061	0,723	0,098	0,568
TNF- α	0,215	0,206	0,270	0,111	0,002	0,989	0,149	0,386
TGF- β 1	0,067	0,696	0,108	0,530	0,497	0,724	0,073	0,669
TNF- α CS	0,097	0,570	-	-	-	-	-	-
TGF- β 1 CS	-0,200	0,241	-	-	-	-	-	-
E' septalno – Skupina s recidivom								
	T0		T2		T3		T4	
	r	P	r	P	r	P	r	P
CRP	0,219	0,494	-0,048	0,880	-0,045	0,888	0,083	0,796
SE	0,222	0,487	0,159	0,620	0,040	0,880	0,082	0,799
Lkc	0,005	0,987	-0,427	0,166	-0,048	0,881	-0,047	0,880
Neu	0,298	0,346	-0,292	0,356	-0,109	0,736	-0,082	0,799
Tr	-0,227	0,478	-0,214	0,503	-0,258	0,418	0,126	0,695
TnT	0,190	0,552	0,129	0,690	0,219	0,494	-0,337	0,283
CK	-0,129	0,688	0,394	0,229	0,082	0,799	0,064	0,843
LD	0,354	0,259	0,308	0,330	0,412	0,183	0,094	0,771
NTproBNP	0,516	0,086	0,028	0,929	0,076	0,814	-0,215	0,405
TNF- α	0,282	0,374	0,713	0,009	0,302	0,340	0,300	0,342
TGF- β 1	-0,339	0,280	0,478	0,116	-0,039	0,903	-0,101	0,753
TNF- α CS	0,608	0,036	-	-	-	-	-	-
TGF- β 1 CS	0,287	0,364	-	-	-	-	-	-

CRP – C-reaktivni protein, SE – sedimentacija eritrocita, LKc – leukociti, Neu – neutrofili, Tr – trombociti, TnT – troponin T, CK – kreatin kinaza, LD – laktat dehidrogenaza, NTproBNP – N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, hr. N-terminalni natriuretski peptid tipa B, TNF- α – tumor necrosis factor alpha, hr. faktor tumorske nekroze alfa, TGF- β 1 – transforming growth factor beta, hr. transformirajući faktor rasta beta, CS – coronary sinus, hr. koronarni sinus. $P < 0,05$ predstavlja statistički značajnu razliku, a r = Pearsonov korelacijski koeficijent.

U skupini bolesnika s recidivom zabilježena je snažna pozitivna korelacija brzine E' septalnog vala s koncentracijom TNF- α iz periferne krvi u T2 vremenskoj točki i s koncentracijom TNF- α iz CS u vremenskoj točki T0 (Tablica 19). U skupini bolesnika bez

recidiva zabilježena je značajna pozitivna korelacija brzine E' septalno vala i koncentracije CRP u T4 vremenskoj točki (Tablica 19).

Tablica 20. Prikaz korelacija brzine E' lateralnog vala i laboratorijskih parametara u četiri vremenske točke u skupini bolesnika s recidivom i bez recidiva aritmije

	E' lateralno – Skupina bez recidiva							
	T0		T2		T3		T4	
	r	P	r	P	r	P	r	P
CRP	0,050	0,750	0,310	0,006	0,051	0,765	-0,080	0,643
SE	-0,107	0,534	0,060	0,726	-0,247	0,146	-0,211	0,215
Lkc	0,250	0,141	0,062	0,720	-0,018	0,917	-0,105	0,541
Neu	0,141	0,411	-0,060	0,725	-0,019	0,909	-0,188	0,271
Tr	0,123	0,474	0,232	0,173	-0,077	0,651	-0,047	0,784
TnT	0,082	0,631	-0,164	0,339	-0,010	0,952	-0,091	0,595
CK	0,052	0,762	0,182	0,288	0,077	0,659	0,187	0,288
LD	-0,157	0,359	0,010	0,953	-0,133	0,437	-0,102	0,551
NTproBNP	-0,353	0,035	-0,097	0,574	-0,043	0,803	-0,187	0,273
TNF- α	0,005	0,974	0,112	0,515	-0,100	0,560	-0,253	0,136
TGF- β 1	-0,169	0,322	0,502	0,002	-0,012	0,944	0,086	0,615
TNF- α CS	0,048	0,778	-	-	-	-	-	-
TGF- β 1 CS	-0,051	0,767	-	-	-	-	-	-
	E' lateralno – Skupina s recidivom							
	T0		T2		T3		T4	
	r	P	r	P	r	P	r	P
CRP	0,376	0,228	0,543	0,068	-0,092	0,776	-0,140	0,664
SE	0,114	0,723	0,093	0,773	-0,070	0,827	0,240	0,452
Lkc	0,435	0,157	-0,055	0,863	0,146	0,680	0,237	0,458
Neu	0,102	0,752	-0,050	0,875	0,192	0,548	0,173	0,589
Tr	-0,165	0,606	0,049	0,877	-0,182	0,570	-0,082	0,800
TnT	0,370	0,236	0,209	0,513	-0,051	0,874	-0,509	0,090
CK	-0,194	0,544	-0,229	0,497	0,137	0,670	-0,109	0,735
LD	-0,183	0,569	-0,123	0,703	0,322	0,307	0,044	0,891
NTproBNP	-0,312	0,322	0,085	0,797	-0,351	0,263	-0,194	0,544
TNF- α	0,060	0,851	-0,072	0,823	0,011	0,997	0,316	0,316
TGF- β 1	0,548	0,065	0,583	0,046	0,139	0,665	-0,185	0,564
TNF- α CS	-0,270	0,394	-	-	-	-	-	-
TGF- β 1 CS	0,106	0,741	-	-	-	-	-	-

CRP – C-reaktivni protein, SE – sedimentacija eritrocita, Lkc – leukociti, Neu – neutrofili, Tr – trombociti, TnT – troponin T, CK – kreatin kinaza, LD – laktat dehidrogenaza, NTproBNP – N-terminal pro-B type natriuretic peptide, hr. N-terminalni natriuretski peptid tipa B, TNF- α – tumor necrosis factor alpha, hr. faktor tumorske nekroze alfa, TGF- β 1 – transforming growth factor beta, hr. transformirajući faktor rasta beta, CS – coronary sinus, hr. koronarni sinus. $P < 0,05$ predstavlja statistički značajnu razliku, a r = Pearsonov korelacijski koeficijent.

U obje skupine bolesnika zabilježena je snažna pozitivna korelacija brzine E' lateralno vala i koncentracije TGF- β 1 u T2 vremenskoj točki (Tablica 20). U skupini bolesnika bez recidiva zabilježena je značajna pozitivna korelacija između brzine E' lateralno vala i koncentracije NTproBNP (Tablica 20).

Tablica 21. Prikaz korelacija sistoličkog tlaka u plućnoj arteriji (sPAP, engl. *systolic pulmonary artery pressure*) i laboratorijskih parametara u četiri vremenske točke u skupini bolesnika s recidivom i bez recidiva aritmije

	sPAP – Skupina bez recidiva							
	T0		T2		T3		T4	
	r	P	r	P	r	P	r	P
CRP	-0,169	0,324	0,227	0,183	-0,107	0,532	-0,139	0,418
SE	0,245	0,148	-0,073	0,671	0,106	0,535	0,027	0,874
Lkc	-0,036	0,833	-0,125	0,467	-0,108	0,519	-0,464	0,004
Neu	0,007	0,967	-0,111	0,516	-0,054	0,753	-0,485	0,003
Tr	0,068	0,691	-0,045	0,794	-0,059	0,731	-0,020	0,907
TnT	0,376	0,024	0,003	0,985	0,041	0,815	0,123	0,473
CK	-0,045	0,792	-0,026	0,878	-0,075	0,666	-0,177	0,315
LD	-0,013	0,939	-0,050	0,771	0,191	0,262	-0,103	0,210
NTproBNP	0,403	0,015	0,096	0,575	0,485	0,003	0,284	0,092
TNF- α	-0,032	0,849	0,012	0,942	0,017	0,921	0,034	0,843
TGF- β 1	0,109	0,526	0,069	0,688	-0,176	0,303	-0,146	0,395
TNF- α CS	0,047	0,782	-	-	-	-	-	-
TGF- β 1 CS	0,165	0,336	-	-	-	-	-	-
	sPAP – Skupina s recidivom							
	T0		T2		T3		T4	
	r	P	r	P	r	P	r	P
CRP	-0,184	0,566	0,056	0,860	-0,174	0,588	-0,005	0,987

SE	-0,071	0,825	-0,066	0,838	-0,029	0,928	0,275	0,387
Lkc	-0,147	0,648	-0,089	0,782	0,008	0,971	0,142	0,659
Neu	0,095	0,768	0,126	0,695	-0,097	0,764	0,159	0,620
Tr	-0,455	0,137	-0,174	0,588	-0,022	0,946	-0,109	0,735
TnT	0,504	0,094	0,457	0,135	-0,122	0,704	0,732	0,007
CK	-0,209	0,513	-0,205	0,545	0,066	0,837	-0,465	0,128
LD	0,271	0,393	0,187	0,559	0,314	0,320	0,238	0,456
NTproBNP	0,389	0,210	0,672	0,017	0,779	0,003	0,734	0,006
TNF- α	0,246	0,440	0,572	0,052	0,474	0,119	0,413	0,182
TGF- β 1	-0,127	0,692	0,453	0,137	-0,196	0,541	-0,020	0,950
TNF- α CS	0,245	0,443	-	-	-	-	-	-
TGF- β 1 CS	-0,242	0,448	-	-	-	-	-	-

sPAP – systolic pulmonary artery pressure, hr. sistolički tlak u plućnoj arteriji, CRP – C-reaktivni protein, SE – sedimentacija eritrocita, Lkc – leukociti, Neu – neutrofili, Tr – trombociti, TnT – troponin T, CK – kreatin kinaza, LD – laktat dehidrogenaza, NTproBNP – N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, hr. N-terminalni natriuretski peptid tipa B, TNF- α – tumor necrosis factor alpha, hr. faktor tumorske nekroze alfa, TGF- β 1 – transforming growth factor beta, hr. transformirajući faktor rasta beta, CS – coronary sinus, hr. koronarni sinus. $P < 0,05$ predstavlja statistički značajnu razliku, a r = Pearsonov korelacijski koeficijent.

U skupini bolesnika bez recidiva zabilježena je značajna negativna korelacija sPAP s brojem Lkc i Neu u vremenskoj točki T4 te pozitivna korelacija s koncentracijom TnT i NTproBNP u vremenskoj točki T0 (Tablica 21). Osim u vremenskoj točki T0, također je zabilježena pozitivna korelacija sPAP s koncentracijom NTproBNP u vremenskoj točki T3 (Tablica 21). U skupini bolesnika s recidivom zabilježena je snažna pozitivna korelacija sPAP s koncentracijom NTproBNP u vremenskim točkama T2, T3 i T4 te koncentracije TnT u vremenskoj točki T4 (Tablica 21).

Tablica 22. Prikaz korelacija srednjeg tlaka u plućnoj arteriji (mPAP, engl. *mean pulmonary artery pressure*) i laboratorijskih parametara u četiri vremenske točke u skupini bolesnika s recidivom i bez recidiva aritmije

	mPAP – Skupina bez recidiva							
	T0		T2		T3		T4	
	r	P	r	P	r	P	r	P
CRP	-0,070	0,684	0,006	0,997	-0,125	0,466	-0,257	0,129
SE	0,048	0,778	0,134	0,435	0,001	0,995	-0,050	0,772
Lkc	0,115	0,503	-0,024	0,888	-0,078	0,651	0,169	0,323
Neu	0,006	0,971	-0,041	0,812	-0,055	0,747	0,182	0,288
Tr	0,109	0,526	0,157	0,360	-0,017	0,919	-0,116	0,497
TnT	-0,150	0,380	-0,231	0,175	-0,006	0,970	-0,026	0,878
CK	-0,118	0,491	-0,208	0,229	-0,021	0,902	-0,192	0,277
LD	0,104	0,545	-0,134	0,436	0,100	0,561	0,025	0,884
NTproBNP	0,163	0,340	-0,022	0,807	0,130	0,449	0,062	0,718
TNF- α	0,123	0,943	-0,030	0,862	-0,144	0,402	-0,150	0,381
TGF- β 1	-0,535	0,757	-0,065	0,704	-0,259	0,127	-0,200	0,241
TNF- α CS	0,036	0,834	-	-	-	-	-	-
TGF- β 1 CS	0,315	0,061	-	-	-	-	-	-
	mPAP – Skupina s recidivom							
	T0		T2		T3		T4	
	r	P	r	P	r	P	r	P
CRP	-0,281	0,376	0,501	0,097	-0,376	0,228	-0,229	0,473
SE	0,150	0,640	0,256	0,422	-0,156	0,626	0,441	0,184
Lkc	-0,275	0,386	0,348	0,268	0,287	0,365	-0,122	0,704
Neu	-0,293	0,355	0,296	0,349	0,172	0,593	-0,186	0,561
Tr	-0,584	0,046	-0,059	0,855	-0,194	0,546	-0,270	0,395
TnT	0,507	0,092	0,063	0,844	0,072	0,823	0,598	0,040
CK	-0,059	0,854	-0,426	0,199	-0,039	0,903	-0,626	0,029
LD	-0,246	0,441	-0,311	0,325	-0,199	0,534	0,135	0,675
NTproBNP	-0,173	0,590	0,440	0,151	0,275	0,387	0,341	0,278
TNF- α	-0,143	0,657	-0,262	0,410	0,246	0,440	0,476	0,117
TGF- β 1	-0,095	0,768	0,209	0,513	-0,145	0,653	-0,324	0,303
TNF- α CS	-0,222	0,486	-	-	-	-	-	-
TGF- β 1 CS	-0,381	0,221	-	-	-	-	-	-

mPAP – mean pulmonary artery pressure, hr. srednji tlak u plućnoj arteriji, CRP – C-reaktivni protein, SE – sedimentacija eritrocita, LKc – leukociti, Neu – neutrofili, Tr – trombociti, TnT – troponin T, CK – kreatin kinaza, LD – laktat dehidrogenaza, NTproBNP –

N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, hr. N-terminalni natriuretski peptid tipa B, TNF- α – tumor necrosis factor alpha, hr. faktor tumorske nekroze alfa, TGF- β 1 – transforming growth factor beta, hr. transformirajući faktor rasta beta, CS – coronary sinus, hr. koronarni sinus. $P < 0,05$ predstavlja statistički značajnu razliku, a r = Pearsonov korelacijski koeficijent.

U skupini bolesnika bez recidiva nije bilo značajne korelacije između mPAP i analiziranih laboratorijskih parametara, dok je u skupini s recidivom zabilježena snažna pozitivna korelacija mPAP i broja Tr u vremenskoj točki T0 (Tablica 22). U točki T4 zabilježena je značajna pozitivna korelacija mPAP s koncentracijom TnT te negativna s koncentracijom CK (Tablica 22).

Tablica 23. Prikaz korelacija vremena ubrzanja protoka kroz plućna arterija (PV AT, engl. *pulmonary velocity acceleration time*) i laboratorijskih parametara u četiri vremenske točke u skupini bolesnika s recidivom i bez recidiva aritmije

	PV AT – Skupina bez recidiva							
	T0		T2		T3		T4	
	r	P	r	P	r	P	r	P
CRP	-0,079	0,647	-0,152	0,374	-0,120	0,484	0,173	0,326
SE	-0,163	0,341	-0,174	0,310	-0,171	0,318	-0,042	0,819
Lkc	-0,016	0,926	-0,109	0,527	0,097	0,572	-0,248	0,153
Neu	0,122	0,477	-0,108	0,534	0,102	0,551	-0,245	0,162
Tr	-0,059	0,730	-0,191	0,278	0,033	0,846	0,104	0,546
TnT	0,134	0,435	0,136	0,428	-0,050	0,774	0,006	0,972
CK	0,188	0,271	0,282	0,111	0,018	0,918	0,246	0,189
LD	-0,160	0,351	0,079	0,646	-0,128	0,455	0,004	0,981
NTproBNP	-0,182	0,288	-0,084	0,626	-0,247	0,145	-0,095	0,592
TNF- α	-0,142	0,409	-0,047	0,788	0,130	0,449	0,074	0,675
TGF- β 1	0,060	0,726	-0,013	0,939	0,140	0,414	-0,027	0,876
TNF- α CS	-0,152	0,376	-	-	-	-	-	-
TGF- β 1 CS	-0,306	0,669	-	-	-	-	-	-
	PV AT – Skupina s recidivom							
	T0		T2		T3		T4	
	r	P	r	P	r	P	r	P
CRP	0,164	0,650	-0,270	0,396	0,363	0,301	0,150	0,642
SE	-0,314	0,319	-0,104	0,746	0,060	0,869	-0,255	0,448

Lkc	0,520	0,083	-0,188	0,557	-0,212	0,555	0,146	0,650
Neu	0,303	0,338	-0,176	0,582	-0,220	0,541	0,108	0,738
Tr	0,465	0,128	0,150	0,678	0,294	0,408	0,234	0,464
TnT	0,581	0,047	-0,171	0,635	-0,181	0,616	-0,663	0,019
CK	0,015	0,957	0,341	0,334	0,085	0,814	0,644	0,032
LD	0,286	0,368	0,068	0,851	0,358	0,309	-0,311	0,325
NTproBNP	0,212	0,942	-0,424	0,169	-0,420	0,226	-0,431	0,162
TNF- α	0,840	0,795	0,131	0,718	-0,347	0,326	-0,353	0,260
TGF- β 1	0,046	0,886	-0,381	0,277	0,038	0,916	0,164	0,610
TNF- α CS	-0,038	0,905	-	-	-	-	-	-
TGF- β 1 CS	0,167	0,604	-	-	-	-	-	-

PV AT – pulmonary velocity acceleration time, hr. vrijeme ubrzanja protoka kroz plućnu arteriju, CRP – C-reaktivni protein, SE – sedimentacija eritrocita, Lkc – leukociti, Neu – neutrofili, Tr – trombociti, TnT – troponin T, CK – kreatin kinaza, LD – laktat dehidrogenaza, NTproBNP – N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, hr. N-terminalni natriuretski peptid tipa B, TNF- α – tumor necrosis factor alpha, hr. faktor tumorske nekroze alfa, TGF- β 1 – transforming growth factor beta, hr. transformirajući faktor rasta beta, CS – coronary sinus, hr. koronarni sinus. $P < 0,05$ predstavlja statistički značajnu razliku, a r = Pearsonov korelacijski koeficijent.

U skupini bolesnika bez recidiva nije bilo značajne korelacije PV AT i analiziranih laboratorijskih parametara, dok je u skupini s recidivom zabilježena značajna pozitivna korelacija PV AT i koncentracije TnT u T0 vremenskoj točki te negativna u točki T4 (Tablica 23). U istoj je skupini bolesnika zabilježena značajna pozitivna korelacija PV AT i koncentracije CK u vremenskoj točki T4 (Tablica 23).

Tablica 24. Prikaz korelacija indeksa funkcionalnosti lijevog atrija (LAFI, engl. *left atrial function index*) i laboratorijskih parametara u četiri vremenske točke u skupini bolesnika s recidivom i bez recidiva aritmije

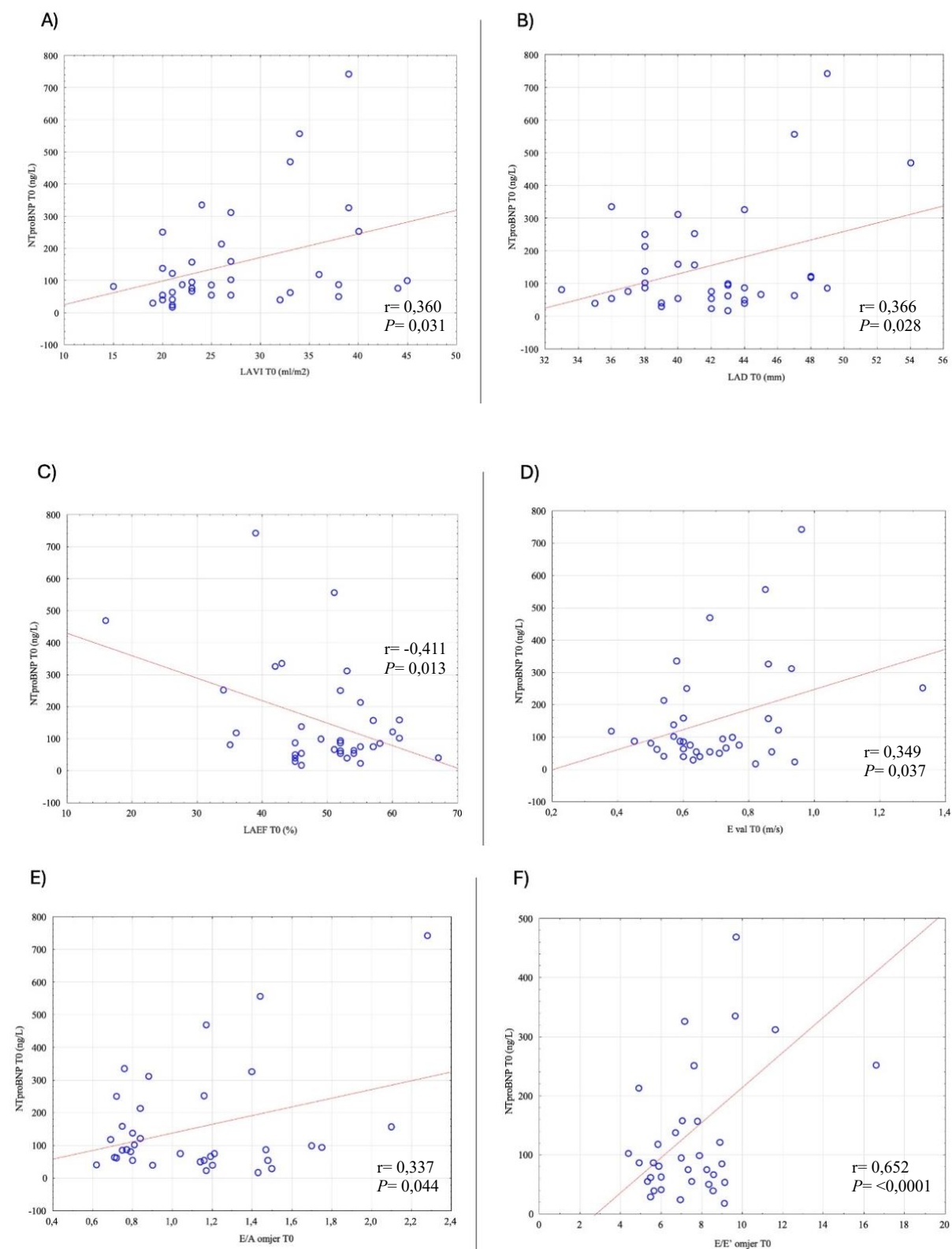
	LAFI – Skupina bez recidiva							
	T0		T2		T3		T4	
	r	P	r	P	r	P	r	P
CRP	-0,098	0,569	-0,215	0,207	-0,242	0,154	-0,057	0,741
SE	-0,159	0,353	0,093	0,588	-0,029	0,864	0,037	0,828
Lkc	0,132	0,443	0,190	0,267	0,037	0,827	0,084	0,626
Neu	0,033	0,848	0,218	0,200	0,034	0,842	0,076	0,656

Tr	0,285	0,391	0,354	0,054	0,114	0,505	0,234	0,170
TnT	-0,150	0,381	0,128	0,457	0,024	0,888	-0,098	0,568
CK	0,045	0,797	0,279	0,099	0,038	0,829	0,054	0,760
LD	-0,109	0,524	-0,045	0,791	-0,172	0,315	0,059	0,728
NTproBNP	-0,415	0,012	0,096	0,576	-0,335	0,046	-0,226	0,184
TNF- α	-0,250	0,141	-0,050	0,769	-0,161	0,347	-0,008	0,963
TGF- β 1	-0,384	0,021	-0,070	0,684	-0,241	0,155	-0,283	0,094
TNF- α CS	-0,161	0,346	-	-	-	-	-	-
TGF- β 1 CS	-0,130	0,449	-	-	-	-	-	-
LAFI – Skupina s recidivom								
	T0		T2		T3		T4	
	r	P	r	P	r	P	r	P
CRP	-0,366	0,242	-0,067	0,834	-0,007	0,982	-0,143	0,656
SE	-0,192	0,549	-0,507	0,092	-0,272	0,477	-0,464	0,128
Lkc	-0,089	0,783	0,042	0,895	-0,130	0,687	-0,088	0,785
Neu	-0,096	0,766	0,172	0,592	-0,154	0,631	0,056	0,862
Tr	-0,016	0,959	-0,087	0,786	0,329	0,295	-0,046	0,885
TnT	-0,162	0,613	0,151	0,639	-0,071	0,826	-0,343	0,275
CK	0,041	0,898	0,668	0,025	0,001	0,995	0,297	0,348
LD	0,625	0,030	0,661	0,019	0,629	0,028	0,658	0,020
NTproBNP	0,056	0,861	-0,015	0,963	0,034	0,916	0,158	0,623
TNF- α	0,018	0,955	0,205	0,521	0,236	0,459	0,249	0,435
TGF- β 1	-0,193	0,549	-0,060	0,851	-0,298	0,347	-0,228	0,474
TNF- α CS	0,027	0,933	-	-	-	-	-	-
TGF- β 1 CS	-0,056	0,861	-	-	-	-	-	-

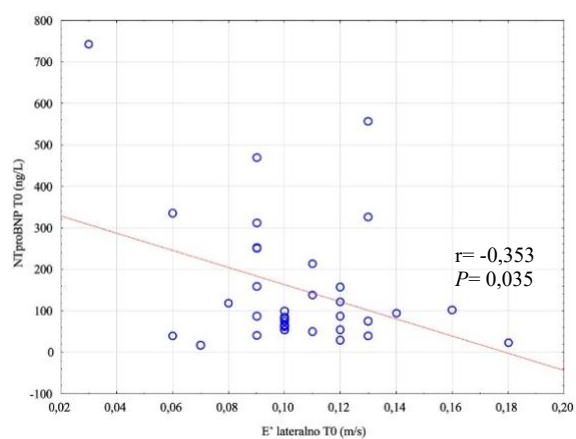
LAFI – left atrial function index, hr. indeks funkcionalnosti lijevog atrija, CRP – C-reaktivni protein, SE – sedimentacija eritrocita, LKc – leukociti, Neu – neutrofili, Tr – trombociti, TnT – troponin T, CK – kreatin kinaza, LD – laktat dehidrogenaza, NTproBNP – N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, hr. N-terminalni natriuretski peptid tipa B, TNF- α – tumor necrosis factor alpha, hr. faktor tumorske nekroze alfa, TGF- β 1 – transforming growth factor beta, hr. transformirajući faktor rasta beta, CS – coronary sinus, hr. koronarni sinus. $P < 0,05$ predstavlja statistički značajnu razliku, a r = Pearsonov korelacijski koeficijent.

U skupini bolesnika bez recidiva zabilježena je značajna negativna korelacija LAFI s koncentracijom NTproBNP u vremenskoj točki T0 i T3 te s koncentracijom TGF- β 1 u vremenskoj točki T0 (Tablica 24). U skupini bolesnika s recidivom zabilježena je snažna

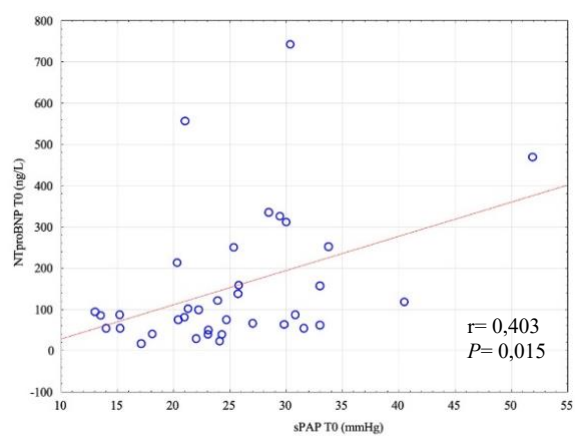
pozitivna korelacija LAFI i koncentracije LD u svim vremenskim točkama te koncentracije CK u T2 vremenskoj točki (Tablica 24).



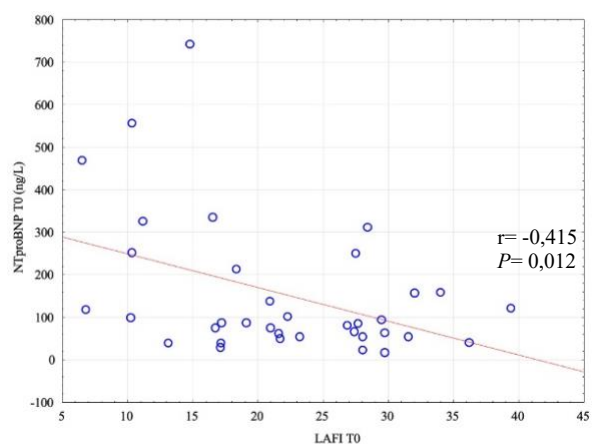
G)



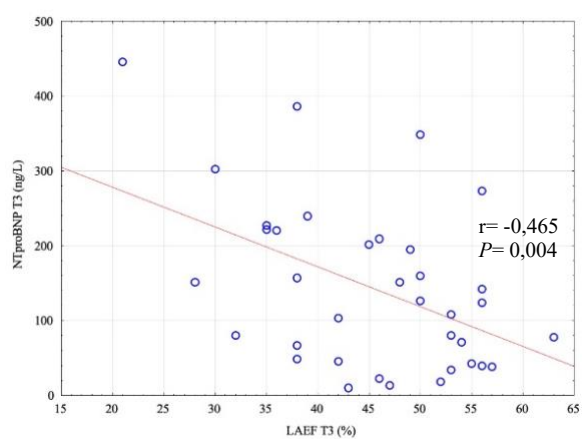
H)



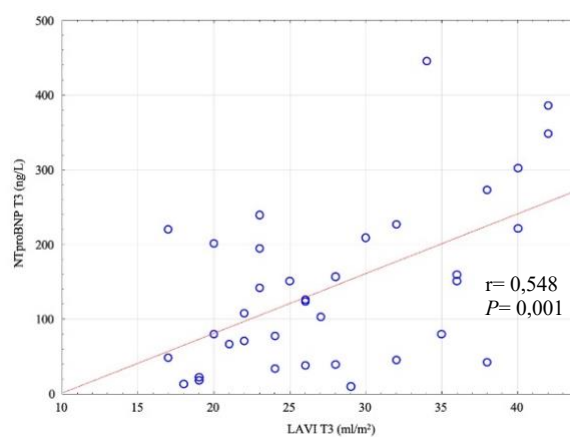
I)

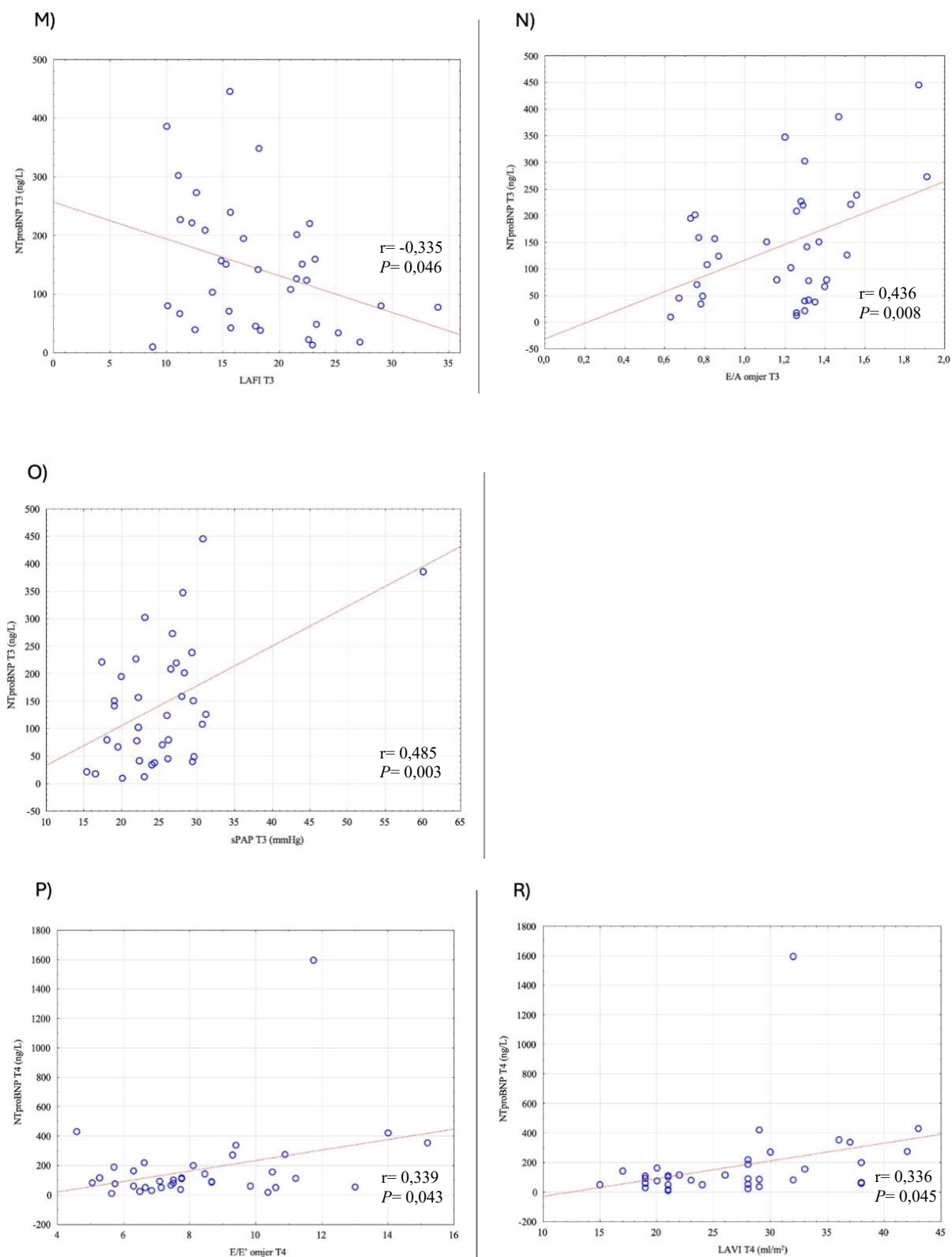


K)



L)

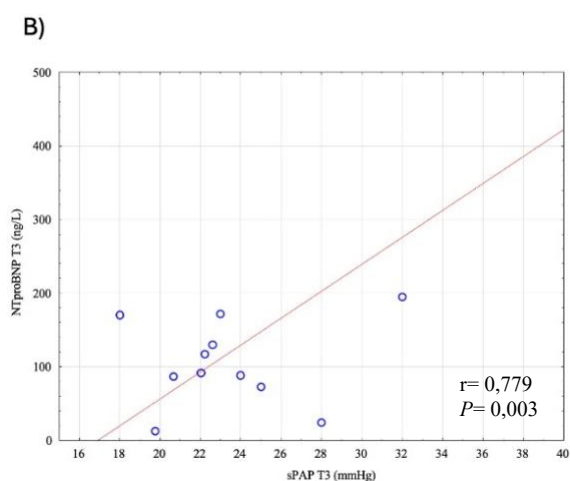
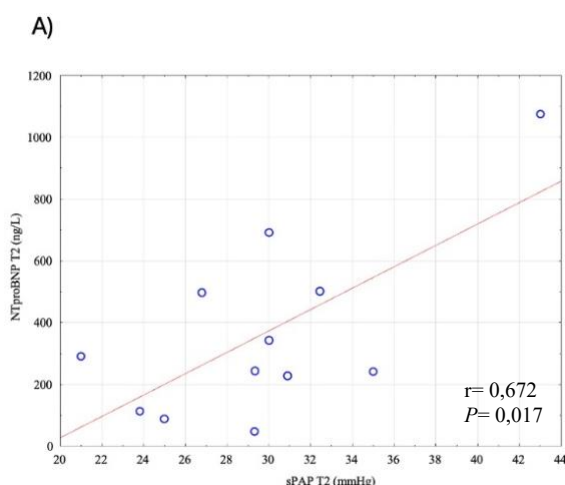


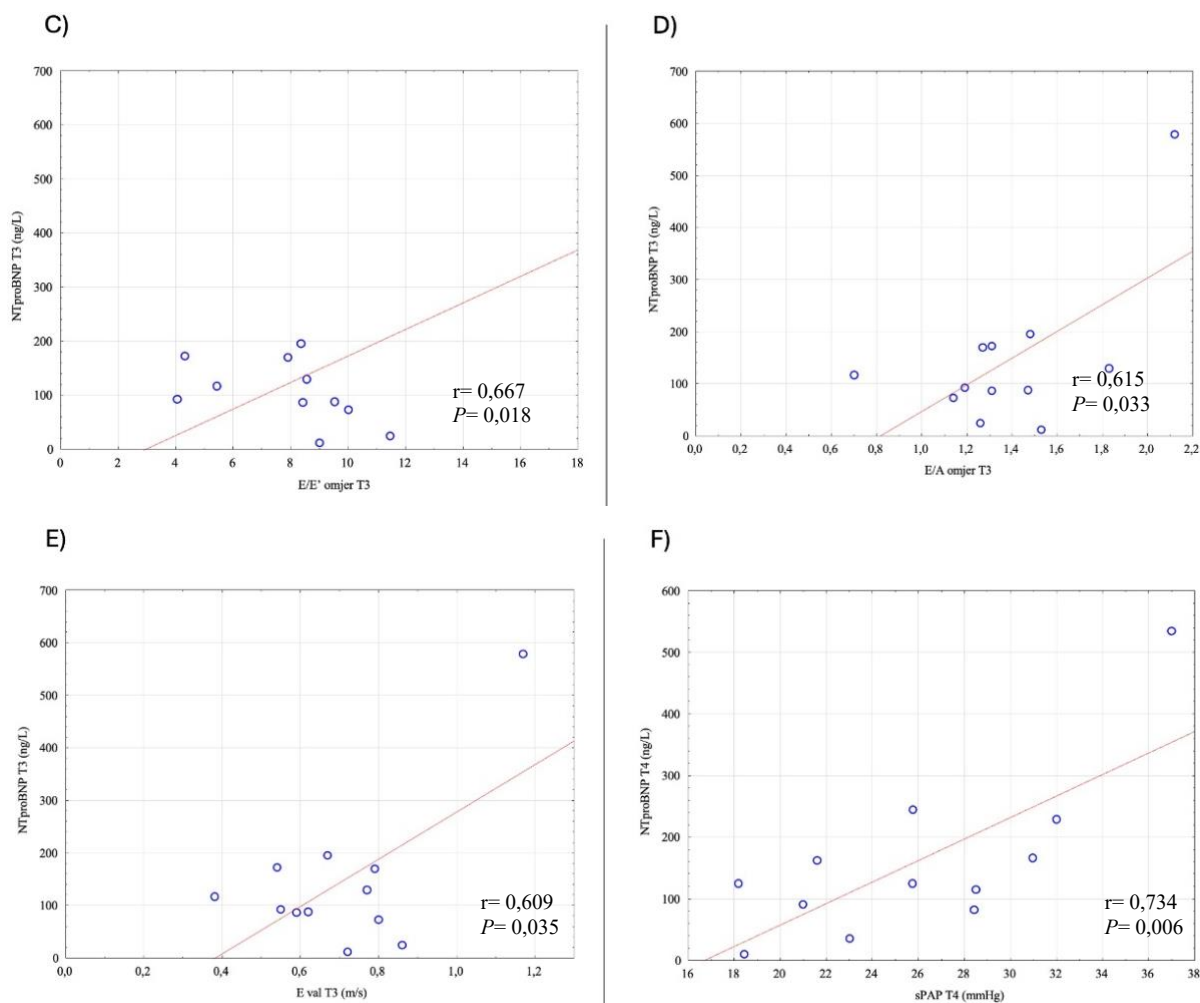


Sika 22. Statistički značajne korelacije NTproBNP i LAVI (A, L, R), LAD (B), LAEF (C, K), E vala (D), E/A omjera (E, N), E/E' omjera (F, P), E' lateralno vala (G), sPAP (H, O) te LAFI (I, M) u grupi bolesnika bez recidiva. Pozitivna korelacija NTproBNP i LAVI (A), LAD (B), brzine E vala (D), omjera E/A (E), omjera E/E' (F) i sPAP u vremenskoj točki T0. Negativna

korelacija LAEF (C), brzine E' lateralno vala (G) te LAFI (I) u vremenskoj točki T0 u bolesnika bez recidiva aritmije. Pozitivna korelacija NTproBNP i LAVI (L), E/A omjera (N) te sPAP (O) u vremenskoj točki T3. Negativna korelacija NTproBNP s LAEF (K) i LAFI (M) u vremenskoj točki T3. Pozitivna korelacija NTproBNP s omjerom E/E' (P) i LAVI (R) u vremenskoj točki T4. *NTproBNP* – N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, hr. N-terminalni natriuretski peptid tipa B, *LAVI* – left atrial volume index, hr. volumen lijevog atrija prilagođen površini tijela, *LAD* – left atrial diameter, hr. diametar lijevog atrija, *LAEF* – left atrial emptying function, hr. izbačajna funkcija lijevog atrija, *sPAP* – systolic pulmonary artery pressure, hr. sistolički tlak u plućnoj arteriji, *LAFI* – left atrial function index, hr. indeks funkcionalnosti lijevog atrija. $P < 0,05$ predstavlja statistički značajnu razliku, a r = Pearsonov korelacijski koeficijent.

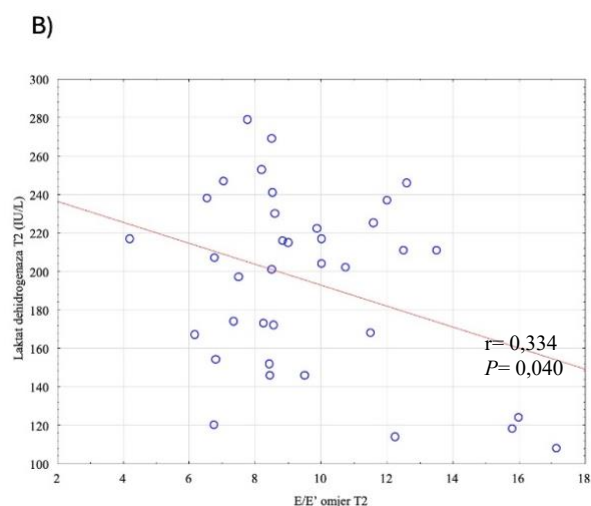
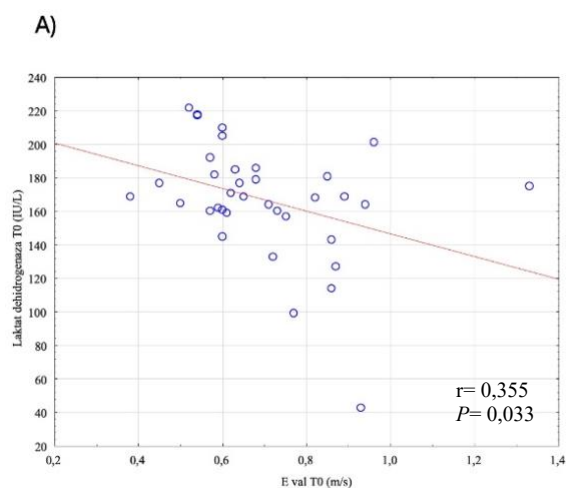
U skupini bolesnika bez recidiva zabilježena je snažna pozitivna korelacija koncentracije NTproBNP s LAVI, LAD, brzinom E vala, omjerom E/A, omjerom E/E' te sPAP i negativna korelacija s LAEF, brzinom E' lateralno i LAFI u vremenskoj točki T0 (Slika 22). U istoj je skupini bolesnika zabilježena snažna pozitivna korelacija koncentracije NTproBNP i LAVI, omjera E/A i sPAP u vremenskoj točki T3 te omjera E/E' i LAVI u vremenskoj točki T4. Značajna negativna korelacija koncentracije NTproBNP i LAEF te LAFI zabilježena je u vremenskoj točki T3 u istoj skupini bolesnika (Slika 22).



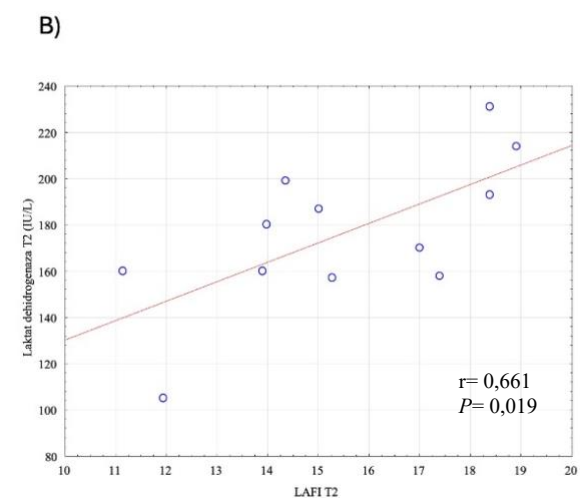
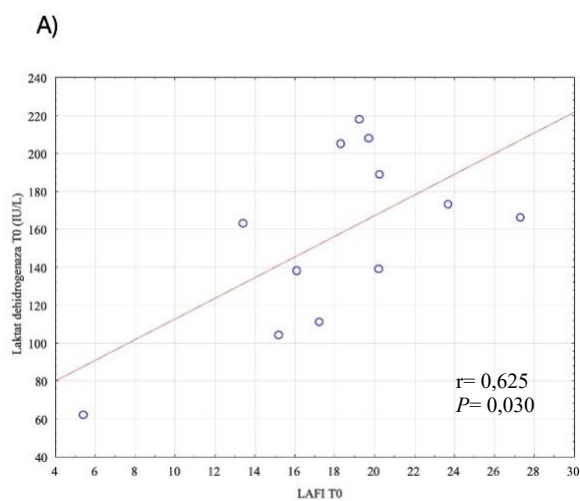


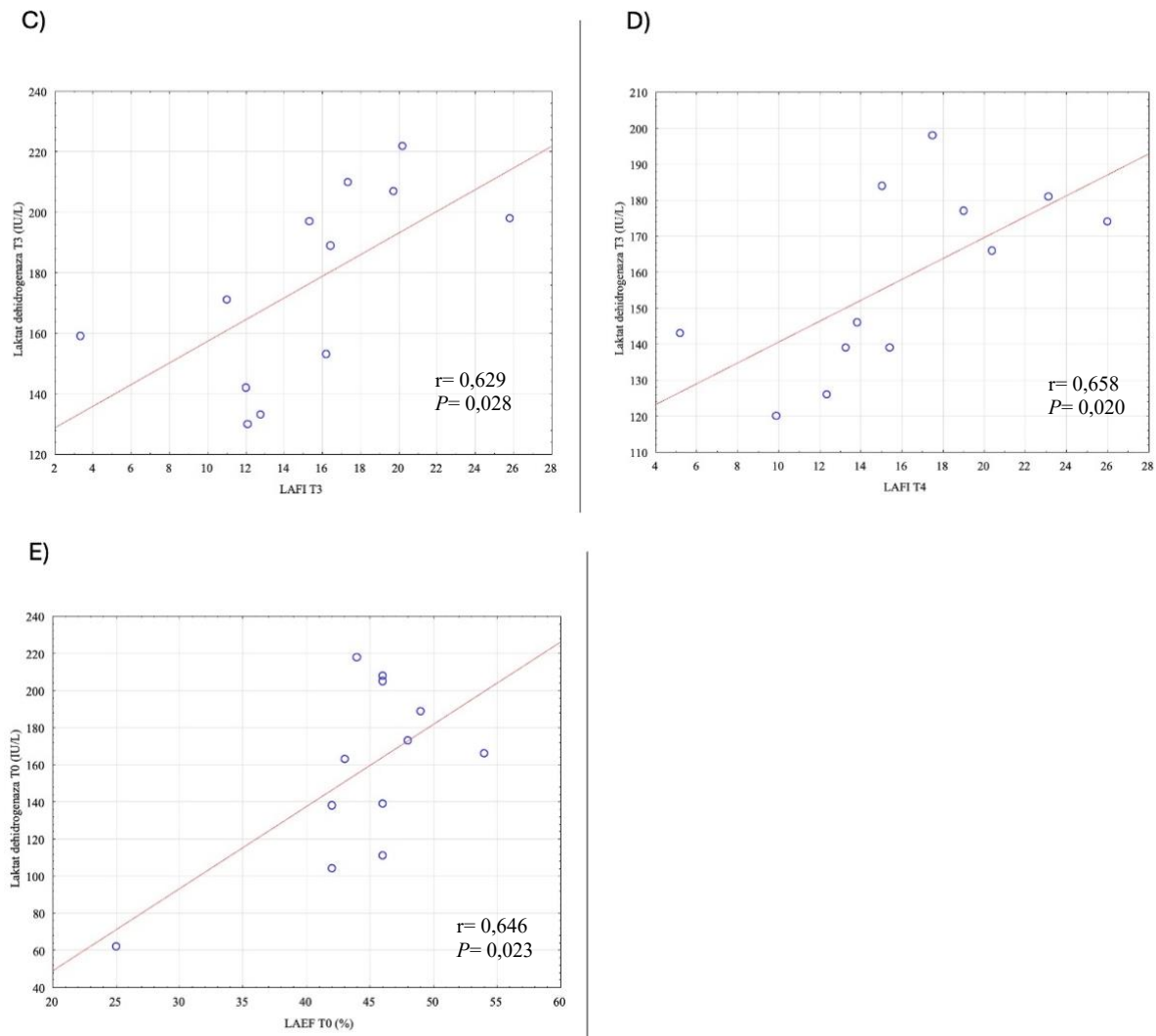
Slika 23. Statistički značajne korelacije koncentracije NTproBNP i sPAP (A, B, F), E/E' (C), E/A (D) te E vala (E) u grupi bolesnika s recidivom. Pozitivna korelacija NTproBNP i sPAP u vremenskoj točki T2 (A), T3 (B) i T4 (F) kod bolesnika s recidivom. Pozitivna korelacija NTproBNP i omjera E/E' (C) i E/A (D) u vremenskoj točki T3 u bolesnika s recidivom. Pozitivna korelacija brzine E vala i NTproBNP u vremenskoj točki T3 (E). *NTproBNP* – *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*, *hr.* *N-terminalni natriuretski peptid tipa B*, *sPAP* – *sistolyc pulmonary artery pressure*, *hr.* *sistolički tlak u plućnoj arteriji*. $P < 0,05$ predstavlja statistički značajnu razliku, a r = Pearsonov korelacijski koeficijent.

U bolesnika s recidivom zabilježena je statistički značajna pozitivna korelacija koncentracije NTproBNP i sPAP u vremenskim točkama T2, T3 i T4 te omjera E/E', E/A i brzine E vala u vremenskoj točki T3 (Slika 23).



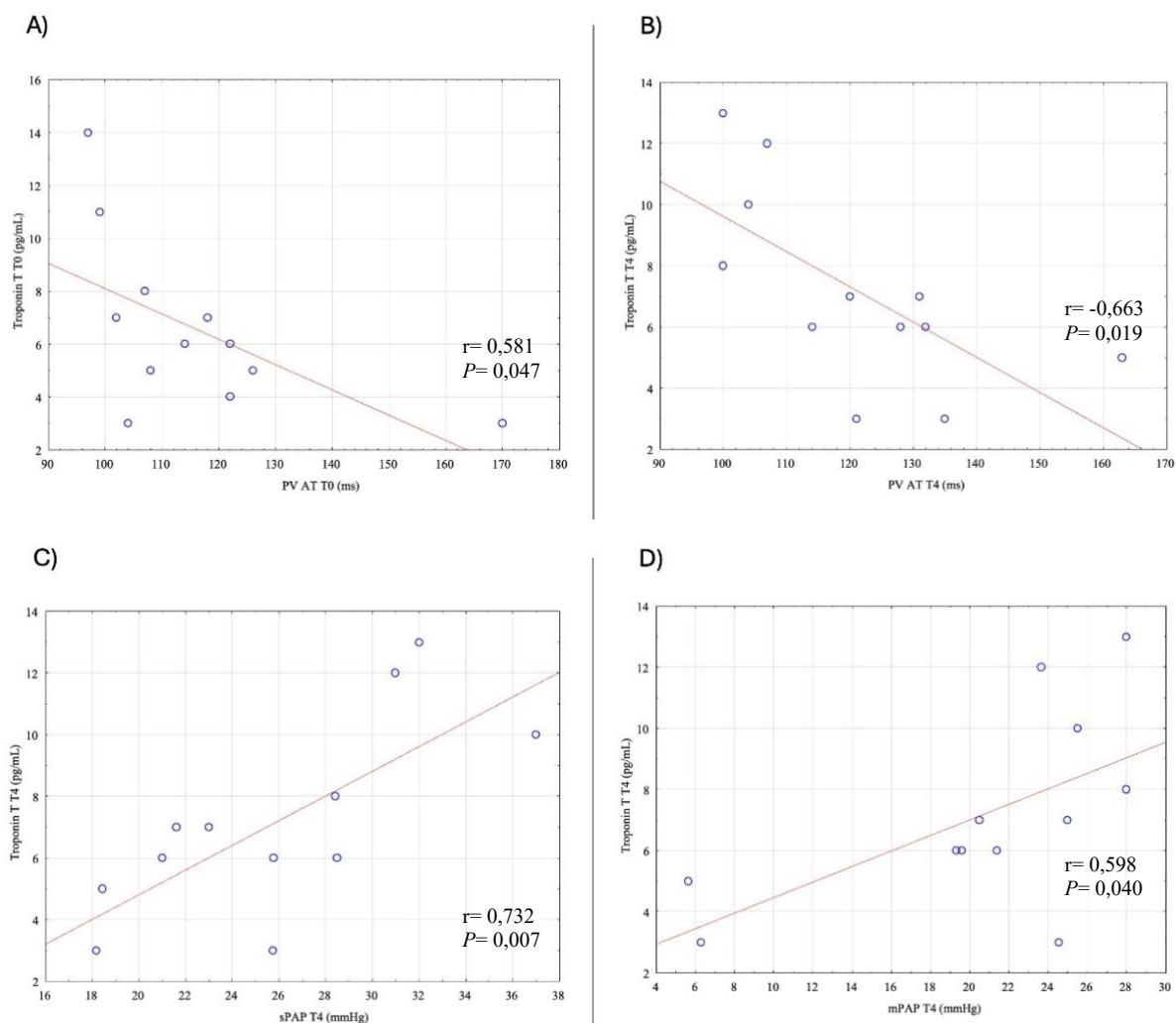
Slika 24. Statistički značajne korelacije koncentracije LD i brzine E vala (A) te omjera E/E' (B) u skupini bolesnika bez recidiva aritmije. Negativna korelacija CK i brzine E vala (A) u vremenskoj točki T0 te CK i omjera E/E' (B) u vremenskoj točki T2 u bolesnika bez recidiva aritmije. LD – laktat dehidrogenaza. $P < 0,05$ predstavlja statistički značajnu razliku, a r = Pearsonov korelacijski koeficijent.



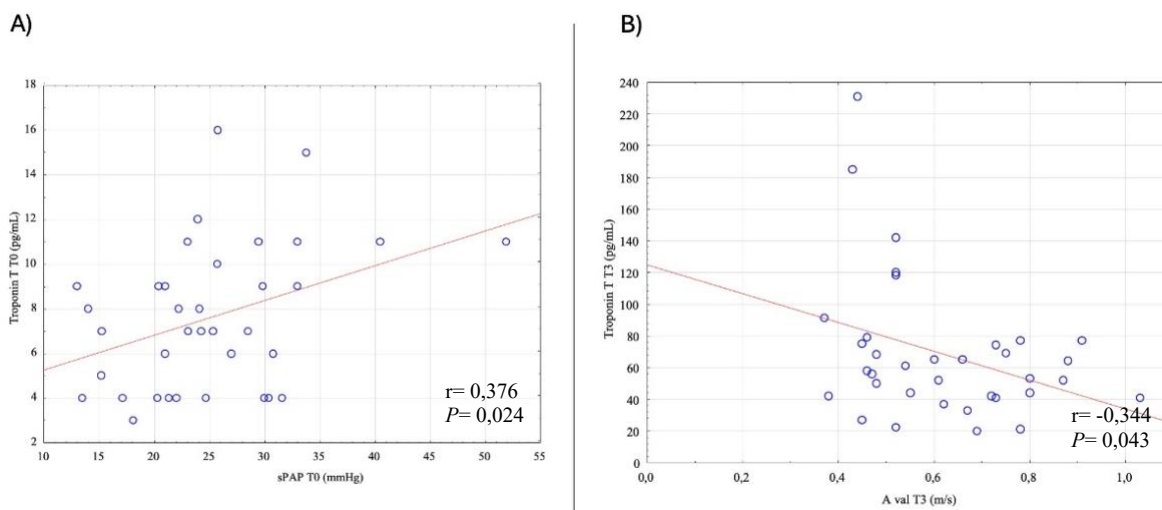


Slika 25. Statistički značajne korelacije koncentracije LD i LAFI (A, B, C, D) te LAEF (E) u bolesnika s recidivom aritmije. Pozitivna korelacija LD i LAFI u vremenskoj točki T0 (A), T2 (B), T3 (C) i T4 (D). Pozitivna korelacija LD i LAEF u vremenskoj točki T0 (E). LD – laktat dehidrogenaza, LAFI – left atril functional index, hr. indeks funkcionalnosti lijevog atrija, LAEF – left atrial emptying fraction, hr. izbačajna frakcija lijevog atrija. $P < 0,05$ predstavlja statistički značajnu razliku, a r = Pearsonov korelacijski koeficijent.

U bolesnika bez recidiva aritmije nije bilo značajnih korelacija između koncentracije LD te analiziranih ehokardiografskih parametara, izuzev one s brzinom E vala u T0 vremenskoj točki te E/E' omjera u T2 (Slika 24). U bolesnika s recidivom zabilježena je snažna pozitivna korelacija koncentracije LD i LAFI u svim vremenskim točkama te LAEF u T0 (Slika 25).

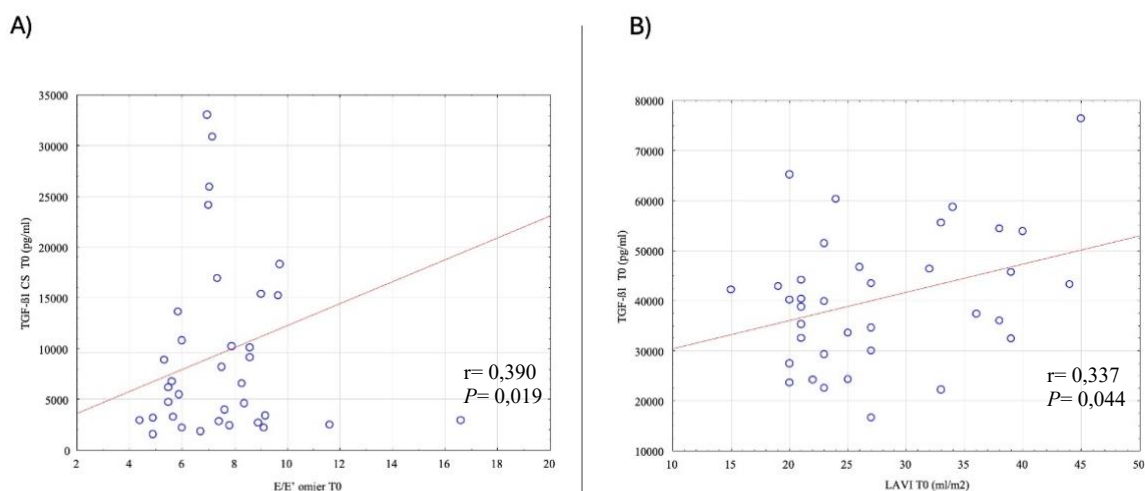


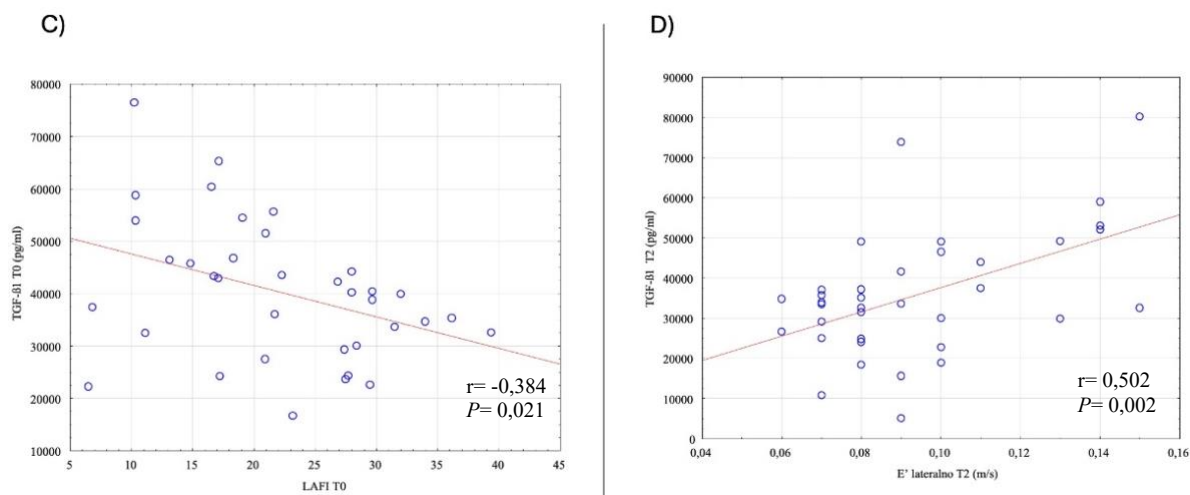
Slika 26. Statistički značajne korelacije koncentracije TnT i PV AT (A, B), sPAP (C) te mPAP (D) u bolesnika s recidivom aritmije. Negativna korelacija TnT s PV AT u vremenskoj točki T0 (A) i T4 (B). Pozitivna korelacija TnT i sPAP (C) te mPAP (D) u vremenskoj točki T4 u bolesnika s recidivom aritmije. *TnT* – troponin T, *PV AT* – pulmonary velocity acceleration time, hr. vrijeme ubrzanja protoka kroz plućnu arteriju, *sPAP* – systolic pulmonary artery pressure, hr. sistolički tlak u plućnoj arteriji, *mPAP* – mean pulmonary artery pressure, hr. srednji tlak u plućnoj arteriji. $P < 0,05$ predstavlja statistički značajnu razliku, a r = Pearsonov korelacijski koeficijent.



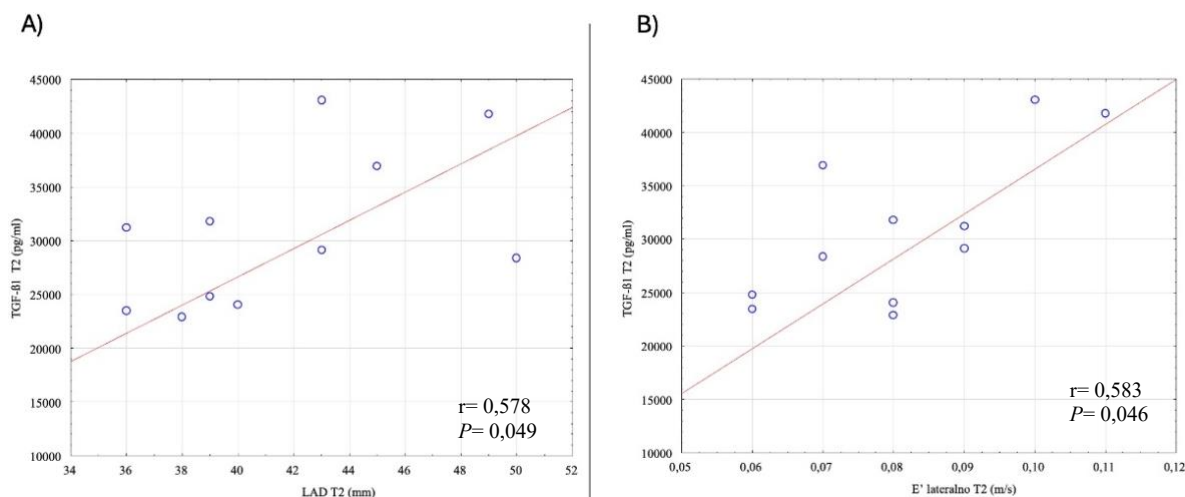
Slika 27. Statistički značajne korelacije koncentracije TnT i sPAP (A) te brzine A vala (B) u bolesnika bez recidiva aritmije. Pozitivna korelacija TnT i sPAP u vremenskoj točki T0 (A) u skupini bolesnika bez recidiva aritmije. Negativna korelacija TnT i brzine A vala u vremenskoj točki T3 u bolesnika bez recidiva aritmije (B). *TnT* – troponin T, *sPAP* – systolic pulmonary artery pressure, hr. sistolički tlak u plućnoj arteriji. $P < 0,05$ predstavlja statistički značajnu razliku, a r = Pearsonov korelacijski koeficijent.

U bolesnika bez recidiva zabilježena je značajna pozitivna korelacija koncentracije TnT i sPAP u vremenskoj točki T0 te brzine A vala u T3 (Slika 27). U skupini bolesnika s recidivom zabilježena je značajna pozitivna korelacija koncentracije TnT s mPAP i sPAP te negativna s PV AT u vremenskoj točki T4. U istoj je skupini bolesnika zabilježena značajna negativna korelacija koncentracije TnT i PV AT u vremenskoj točki T0 (Slika 26).





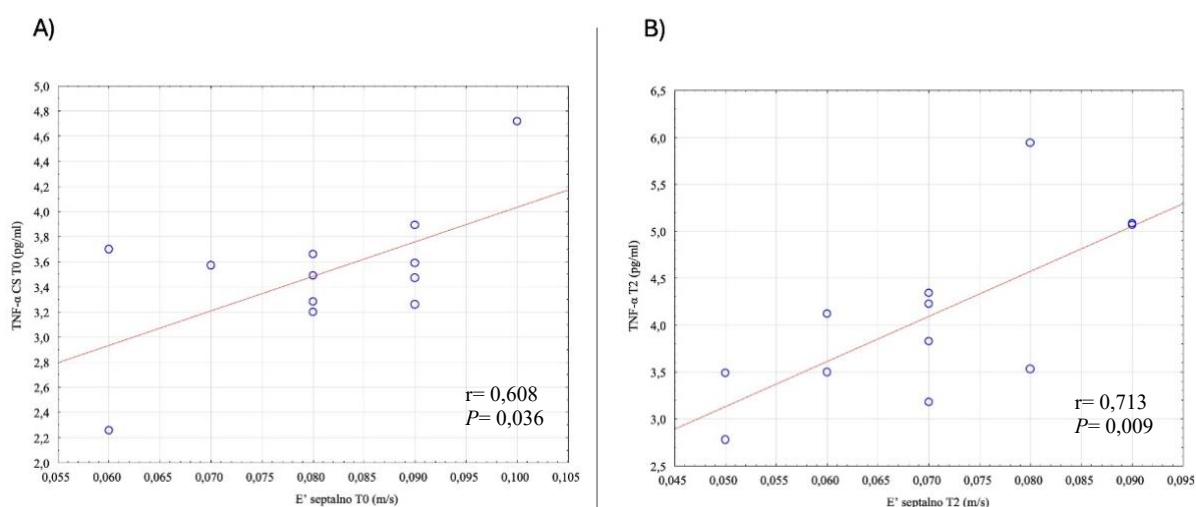
Slika 28. Statistički značajne korelacije TGF-β1 i omjera E/E' (A), LAVI (B), LAFI (C) i brzine E' lateralno (D) u skupini bolesnika bez recidiva aritmije. Pozitivna korelacija TGF-β1 i omjera E/E' (A) te LAVI (B) u vremenskoj točki T0. Negativna korelacija TGF-β1 i LAFI u vremenskoj točki T0 (C). Pozitivna korelacija TGF-β1 i brzine E' lateralno u vremenskoj točki T2 (D). *TnT* – troponin T, *LAVI* – left atrial volume index, hr. volumen lijevog atrija prilagođen površini tijela, *LAFI* – left atril functional index, hr. indeks funkcionalnosti lijevog atrija. $P < 0,05$ predstavlja statistički značajnu razliku, a r = Pearsonov korelacijski koeficijent.



Slika 29. Statistički značajne korelacije TGF-β1 i LAD (A) te brzine E' lateralno (B) u bolesnika s recidivom aritmije. Pozitivna korelacija TGF-β1 i LAD (A) te brzine E' lateralno (B) u vremenskoj točki T2 u bolesnika s recidivom aritmije. *TGF-β1* – transforming growth factor β1, hr. transformirajući faktor rasta beta 1, *LAD* – left atrial diameter, hr. dijametar

lijevog atrija. $P < 0,05$ predstavlja statistički značajnu razliku, a r = Pearsonov korelacijski koeficijent.

U bolesnika bez recidiva zabilježena je značajna pozitivna korelacija koncentracije TGF- β 1 s omjerom E/E' i LAVI te negativna s LAFI u vremenskoj točki T0 (Slika 28). Pozitivna korelacija koncentracije TGF- β 1 s brzinom E' lateralno zabilježena je u T2 vremenskoj točki u obje skupine bolesnika, dok je u skupini bolesnika s recidivom još zabilježena pozitivna korelacija s LAD u istoj vremenskoj točki (Slika 28, 29).



Slika 30. Statistički značajne korelacije koncentracije TNF- α i brzine E' septalno (A, B) u bolesnika s recidivom aritmije. Pozitivna korelacija koncentracije TNF- α i brzine E' septalno u vremenskoj točki T0 i T2 u bolesnika s recidivom aritmije. TNF- α – tumor necrosis factor; hr. faktor tumorske nekroze. $P < 0,05$ predstavlja statistički značajnu razliku, a r = Pearsonov korelacijski koeficijent.

U skupini bolesnika s recidivom zabilježena je značajna pozitivna korelacija koncentracije TNF- α i brzine E' septalno u T0 i T2 vremenskoj točki, dok u skupini bolesnika bez recidiva nije bilo značajne korelacije koncentracije TNF- α i analiziranih ehokardiografskih parametara (Slika 30).

4.4.3. Usporedba promjena laboratorijskih parametara i koncentracija citokina u skupini bez recidiva i s recidivima

Bolesnici su podijeljeni u dvije skupine: skupinu s recidivom i skupinu bez recidiva FA. Osnovne karakteristike bolesnika nisu se razlikovale između skupina, osim trajanja FA, koja se pokazala statistički značajnom u predikciji kasnih recidiva aritmije ($p = 0,05$) (Tablica 18).

Tablica 25. Osnovne karakteristike bolesnika u dvije skupine.

Parametar	Skupina bez recidiva (n = 36)	Skupina s recidivom (n = 12)	<i>p</i> vrijednost
Dob (god)	59,9 (53,5 – 68)	60 (58 – 66,5)	0,971
Spol (M/Ž)	22/14	5/7	0,40
Arterijska hipertenzija	23/13	7/5	0,73
Šećerna bolest tip 2	2/34	2/10	0,22
Hiperlipoproteinemija	20/16	4/8	0,18
Pušenje	5/31	2/10	0,81
Trajanje FA (mj)	40,5 (5 – 53,5)	58 (14,5 – 96)	0,05
Ablacija (krioablacija/RF ablacija)	19/17	5/7	0,504
Rani recidiv	31/5	8/4	0,13
Antiaritmijska terapija tijekom „blanking“ perioda	23/13 (63 %)	8/4 (33 %)	0,86
ACEi/ARB terapija	20/16	6/6	0,49
Statin	17/19	4/8	0,41
Beta blokator	29/7	11/1	0,37

ITM (kg/m²)	27,8 (24,94 – 31,2)	26,3 (24 – 30,13)	0,127
BSA (m²)	2,09 (1,94 – 2,25)	1,97 (1,75 – 2,14)	0,16
CHA₂DS₂VASc vrijednost	2 (0 – 5)	2 (0 – 4)	0,27
HAS BLED vrijednost	1 (0 – 1)	1 (0 – 2)	0,80
H₂FpEFF vrijednost (%)	66,4 (60,25 – 78,6)	63,3 (52,35 – 78,7)	0,45
H₂FpEFF vrijednost bez FA (%)	27,25 (21, 7 – 39,8)	24,1 (16,75 – 40,45)	0,42
HATCH vrijednost	1 (0 – 3)	1 (0 – 1)	0,32
B – R₂CHADS₂ vrijednost	1 (0 – 6)	2,5 (0 – 6)	0,16
NYHA klasifikacija	12/24	3/9	0,85
Perikardni izljev nakon PVI	9/24	5/10	0,67

*Podaci su prikazani kao medijan (25. – 75. percentil).). Učestalost pojedinog parametra naznačena je kao broj (n), a statistika rađena s Hi^2 testom. Razina statističke značajnosti: * $p < 0,05$. FA – fibrilacija atrijske, ACEi – angiotensin-convertirajući enzimski inhibitor, hr. inhibitor angiotenzina konvertirajućeg enzima, ARB – angiotensin receptor blocker hr. blokator angiotenzinskih receptora, ITM – indeks tjelesne mase, BSA – body surface area, hr. površina tijela, NYHA – New York Heart Association, PVI – pulmonary vein isolation, hr. izolacija plućnih vena.*

Nije bilo značajne razlike u početnim ehokardiografskim parametrima između dvije skupine (Tablica 26). Veličina i funkcija klijetke, kao i desnog atrija bila je uredna kod svih bolesnika. Stupanj insuficijencije mitralne i trikuspidalne valvule kod svih je bolesnika bio vrlo blag do blag, a morfolologija i funkcija aortalne valvule bila je uredna.

Tablica 26. Ehokardiografski osnovni nalazi u dvije skupine.

Parametar	Bolesnici bez recidiva (n = 36)	Bolesnici s recidivom (n = 12)	p vrijednost
LVEF (%)	60 (56 – 62)	58,5 (55,5 – 60)	0,066
LAD (mm)	42 (38 – 44)	39,5 (38 – 43,5)	0,060

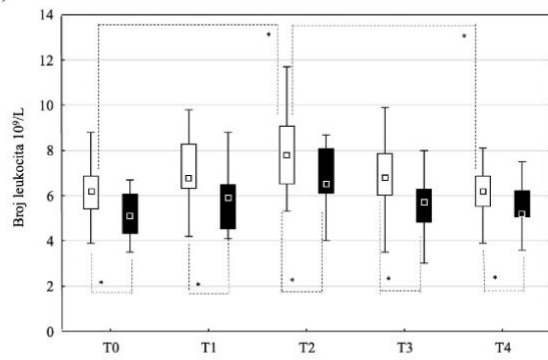
LAVI (ml/m²)	25 (21 – 33,5)	30 (24 – 35)	0,35
LVEDD (mm)	49,5 (46 – 53)	49 (46 – 53)	0,39
TAPSE (mm)	21,5 (20 – 25)	21,5 (20 – 25)	0,38

*Podaci su prikazani kao medijan (25. – 75. percentil). Razina statističke značajnosti: * $p < 0,05$. LVEF – left ventricle ejection fraction, hr. ejeckijska frakcija lijeve klijetke, LAD – left atrial diameter, hr. dijametar lijevog atrija, LAVI – left atrial volume index, hr. volumen lijevog atrija prilagođen površini tijela, LVEDD – left ventricle diastolic diameter, hr. diastolički dijametar lijeve klijetke, TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion.*

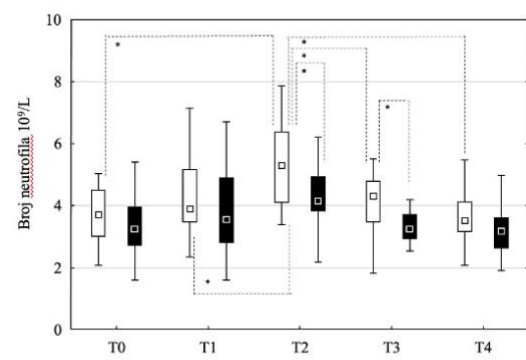
4.4.3.1. Uzorci periferne krvi

Bolesnici u skupini bez recidiva imali su statistički značajno više vrijednosti LKc (Slika 31A) u svim vremenskim točkama i više vrijednosti Neu (Slika 31B) u vremenskim točkama T2 i T3. Vrijednosti Tr (Slika 31C) bile su statistički značajno više u skupini bez recidiva u vremenskim točkama T0 i T2 te je zabilježen značajan porast od T2 do T3 u recidivnoj skupini bolesnika (Slika 31C). Koncentracije CRP bile su statistički više u skupini bez recidiva u T2 vremenskoj točki u usporedbi sa skupinom s recidivom (Slika 31D). Apsolutni broj LKc (Slika 31A) i Neu (Slika 31B) značajno se povećao od T0 do T2, a zatim smanjio do T4 u skupini bez recidiva u usporedbi sa skupinom s recidivom. Koncentracije CRP (Slika 31D) značajno su porasle od T0 do T2 i smanjile se do vremenske točke T4 u obje skupine, sa značajno višim vrijednostima u T2 u skupini bez recidiva (Slika 31D). Vrijednosti SE (Slika 31E) u obje su skupine značajno niže u T1 vremenskoj točki u odnosu na T0 i T3, kada se bilježi značajan porast njezinih vrijednosti. Koncentracija TNF- α bila je značajno viša u skupini s recidivima nego u skupini bez recidiva u T2 vremenskoj točki (Slika 31G). Došlo je do značajnog smanjenja koncentracije TNF- α (Slika 31G) u vremenskoj točki T1 u usporedbi s vremenskom točkom T0 i povećanja koncentracija u vremenskoj točki T3 u usporedbi s T1 i T4 u usporedbi s vremenskom točkom T3 u skupini bez recidiva. Koncentracija TGF- β 1 (Slika 31F) bila je značajno viša u skupini bez recidiva u vremenskim točkama T0 i T2 u usporedbi s istim vremenskim točkama u skupini s recidivom. Došlo je do značajnog smanjenja koncentracije TGF- β 1 (Slika 31F) u obje skupine u vremenskoj točki T1 u usporedbi s vremenskom točkom T0 i značajnog povećanja u vremenskoj točki T2 u usporedbi s T1.

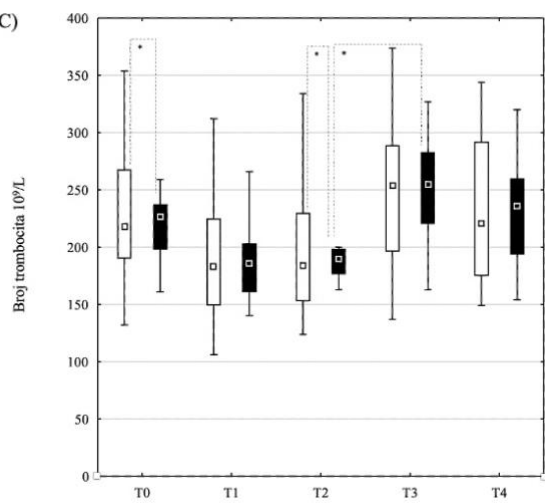
A)



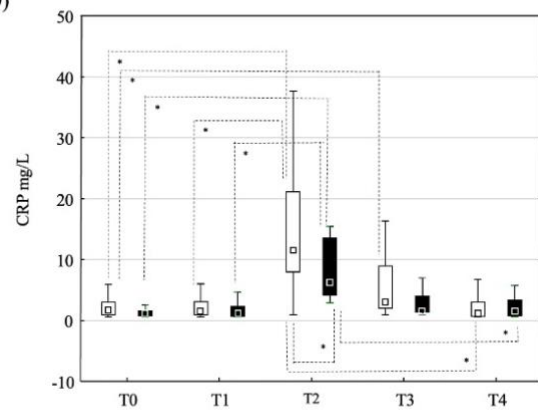
B)



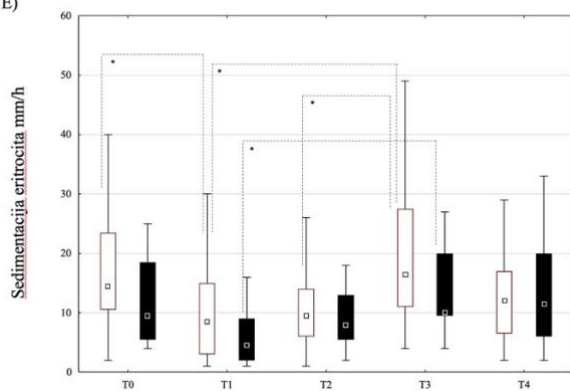
C)

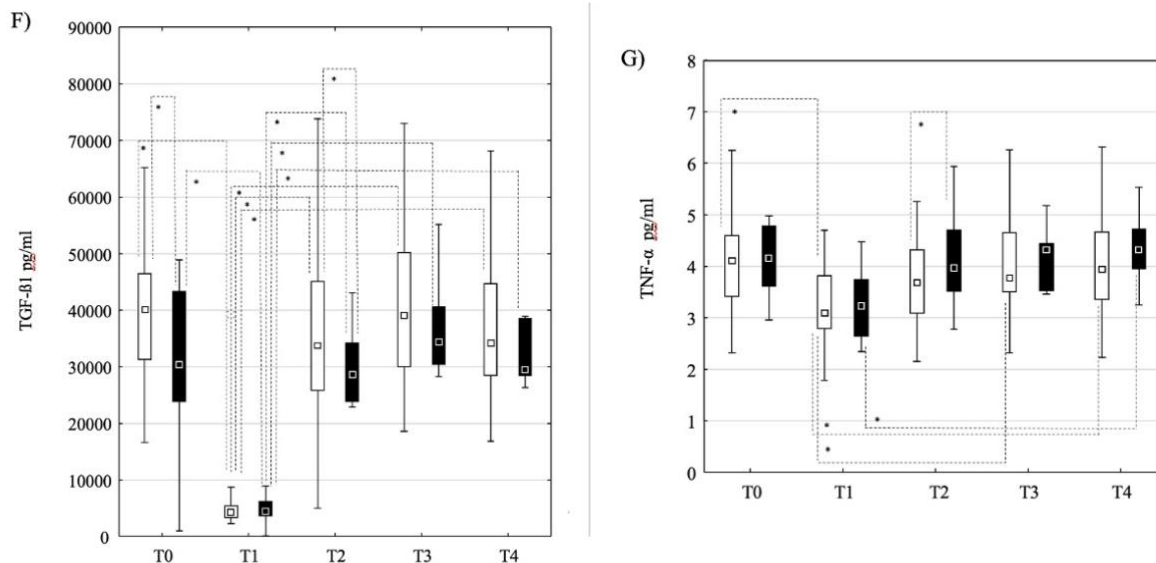


D)



E)



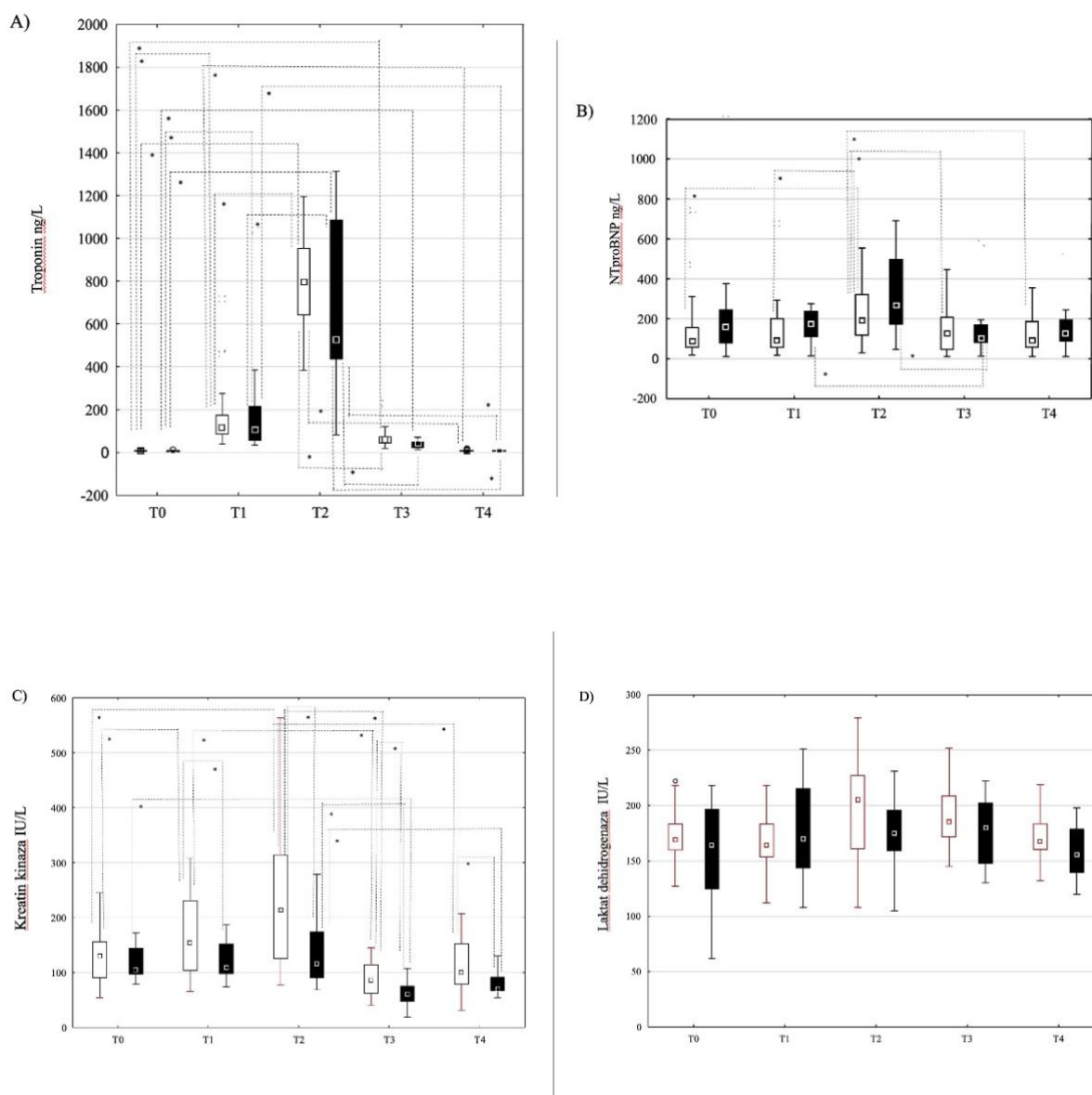


Slika 31. Dinamičke promjene apsolutnog broja leukocita (Lkc), neutrofila (Neu), trombocita (Tr), koncentracija C-reaktivnog proteina (CRP), faktora tumorske nekroze alfa (TNF- α) i transformirajućeg faktora rasta beta 1 (TGF- β 1) te brzine sedimentacije eritrocita (SE). Apsolutni broj Lkc (A), Neu (B) i Tr (C), koncentracije CRP (D), brzine sedimentacije eritrocita (E), TGF- β 1 (F) i TNF- α (G) u perifernoj venskoj krvi kod bolesnika raspoređenih u skupine s recidivom (■) i bez recidiva (□) u vremenskim točkama T0 (prije PVI), T1 (odmah nakon PVI), T2 (24 sata nakon PVI), T3 (7 dana nakon PVI) i T4 (mjesec dana nakon PVI). Podaci su prikazani kao medijani i 25.–75. percentili. Razina statističke značajnosti: * $p < 0,05$.

Dinamičke promjene koncentracije TnT (Slika 32A), NTproBNP (Slika 32B) i LD (Slika 32D) nisu se značajno razlikovale ni u jednoj skupini. U obje je skupine uočen značajan porast koncentracije TnT (Slika 32A) u vremenskim točkama T1 i T2 u usporedbi s vremenskom točkom T0, nakon čega je uslijedilo smanjenje u vremenskoj točki T3 u usporedbi s vremenskom točkom T2. Koncentracija NTproBNP također je bila povećana u vremenskoj točki T2 u usporedbi s vremenskom točkom T0 (Slika 32B), a zatim smanjena u vremenskoj točki T4 u usporedbi s vremenskom točkom T2 (Slika 32B).

Dinamičke statistički značajne promjene vrijednosti LD (Slika 32D) nisu zabilježene u vremenskim točkama niti između grupa. S druge strane, koncentracije CK (Slika 32C) značajno su statistički porasle u skupini bez recidiva od T0 do T1 i T2, a potom pale u točki T3 i T4 u odnosu na vremensku točku T2. U skupini s recidivom nije zabilježen značajan porast

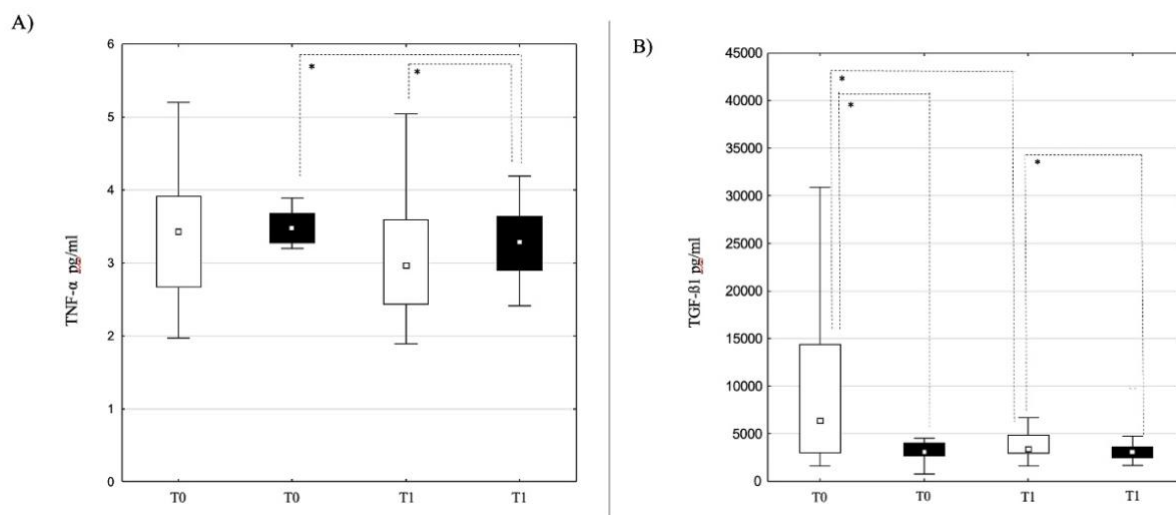
vrijednosti, već njihov pad od T0 do T3 i T2 do T4. Bolesnici bez recidiva imali su statistički značajno više vrijednosti CK u svim vremenskim točkama osim T0 (Slika 32C).



Slika 32. Dinamičke promjene koncentracija troponina T (TnT), NTproBNP, kreatin kinaze (CK) i laktat dehidrogenaze (LD). Koncentracija TnT (A), NTproBNP (B), CK (C) i LD (D) u perifernoj venskoj krvi kod bolesnika raspoređenih u skupine s recidivom (■) i bez recidiva (□) u vremenskim točkama T0 (prije PVI), T1 (odmah nakon PVI), T2 (24 sata nakon PVI), T3 (7 dana nakon PVI) i T4 (mjesec dana nakon PVI). Podaci su prikazani kao medijani (▯) i 25.–75. percentil. Razina statističke značajnosti: * $p < 0,05$.

4.4.3.2. Uzorci krvi iz koronarnog sinusa

Ni u jednoj skupini nije bilo značajne razlike u koncentraciji TNF- α izmjerenoj prije PVI (Slika 33A). Statistički značajan porast koncentracija TNF- α između vremenskih točaka T0 i T1 dokumentiran je u skupini s recidivom (Slika 33A), ali ne i u skupini bez recidiva. Uspoređujući koncentracije TNF- α u skupini sa i bez recidiva, bile su značajno više u skupini bez recidiva u vremenskoj točki T1 (Slika 33A). Koncentracije TGF- β 1 prije i nakon (Slika 33B) PVI bile su značajno više u skupini bez recidiva u usporedbi sa skupinom s recidivom, a smanjenje od vremenske točke T0 do T1 bilo je izraženo u skupini bez recidiva (Slika 33B), dok u skupini s recidivom nije bilo razlike.

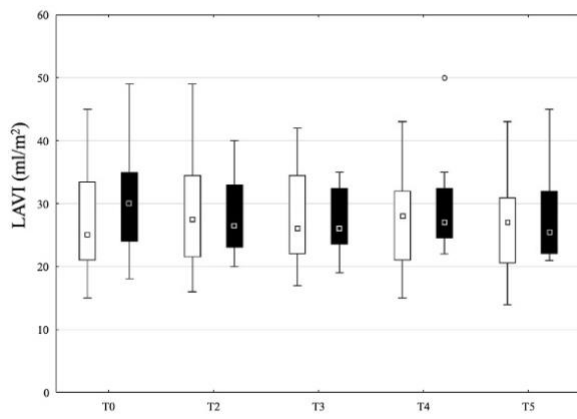


Slika 33. Dinamičke promjene koncentracija TNF- α i TGF- β 1 u uzorcima koronarnog sinusa (CS). Koncentracija TNF- α (A) i TGF- β 1 (B) u uzorcima krvi koronarnog sinusa kod bolesnika raspoređenih u skupine s recidivom (■) i bez recidiva (□) u vremenskim točkama T0 (prije PVI) i T1 (odmah nakon PVI). Podaci su prikazani kao medijani i 25. – 75. percentil. Razina statističke značajnosti: * $p < 0,05$.

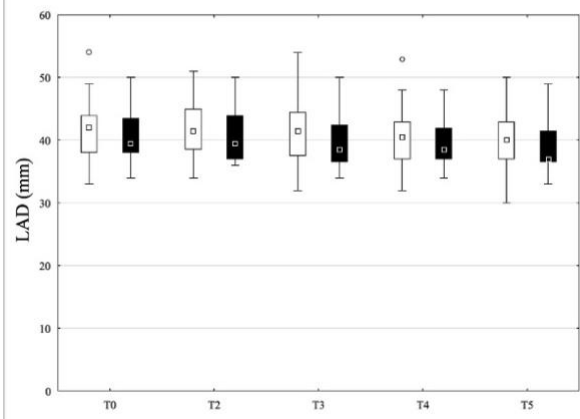
4.4.4. Usporedba promjena ehokardiografskih parametara u skupini bez recidiva i s recidivom

Ni u jednoj skupini nije bilo statistički značajnih promjena vrijednosti LAD i LAVI u vremenskim točkama (Slika 34A i 34B). Vrijednosti LAD i LAVI nisu se statistički značajno razlikovale među grupama (Slika 34A i 34B). Brzine E i A vala transmitalnog protoka nisu se statistički značajno mijenjale u vremenskim točkama, niti je bilo značajne razlike u vrijednostima među grupama (Slika 34C i 34D). U skupini bolesnika bez recidiva zabilježena je statistički značajno viša vrijednost brzine lateralnog E' vala u T2 vremenskoj točki, dok u preostalim vremenskim točkama nije bilo statistički značajne razlike vrijednosti između skupina (Slika 34F). Nije bilo statistički značajnog kretanja vrijednosti brzine septalnog E' vala (Slika 34E). E/E' omjer u bolesnika s recidivom bio je statistički značajno viši u T0 vremenskoj točki, dok u preostalim nije bilo statistički značajne razlike (Slika 34H). Statistički značajno skraćanje PV AT vrijednosti zabilježeno je u bolesnika bez recidiva od T0 do T2 vremenske točke, dok se u tom razdoblju u skupini s recidivom prate niže vrijednosti nego u skupini bez recidiva, ali bez statističke značajnosti u dinamici (Slika 34I). U obje je skupine bolesnika došlo do porasta vrijednosti PV AT od T2 do T5 (Slika 34I). U bolesnika bez recidiva zabilježen je statistički značajan porast vrijednosti mPAP od T0 do T2 te potom pad u T4 i T5 vremenskoj točki u odnosu na T2 (Slika 34J). U skupini bolesnika s recidivom nije bilo statistički značajne razlike vrijednosti mPAP izuzev pada vrijednosti u T5 vremenskoj točki u odnosu na T2 (Slika 34J). Vrijednost sPAP nije se značajnije mijenjala u vremenskim točkama u bolesnika s recidivom, dok je u skupini bez recidiva zabilježen statistički značajan pad od T3 do T3 vremenske točke. Između skupina nije bilo statistički značajne razlike vrijednosti LAVI (Slika 34A), LAD (Slika 34B), E vala (Slika 34C), A vala (Slika 34D), E/A omjera (Slika 34G), E' septalnog (Slika 34E), PV AT (Slika 34I), mPAP (Slika 34J) i sPAP (Slika 34K). LAFI vrijednost nije se značajnije mijenjala u vremenskim točkama (Slika 34L), ali je bila statistički značajno viša u skupini bez recidiva u odnosu na skupinu s recidivom u T5 vremenskoj točki (Slika 34L). U skupini bolesnika bez recidiva zabilježene su statistički značajno više vrijednosti LAEF u vremenskoj točki T0, T3, T4 i T5 u odnosu na skupinu s recidivom (Slika 34M).

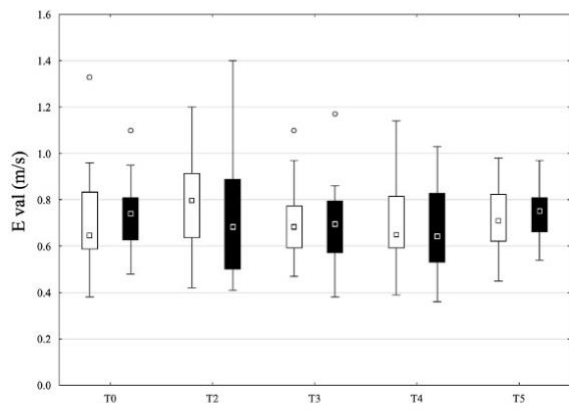
A)



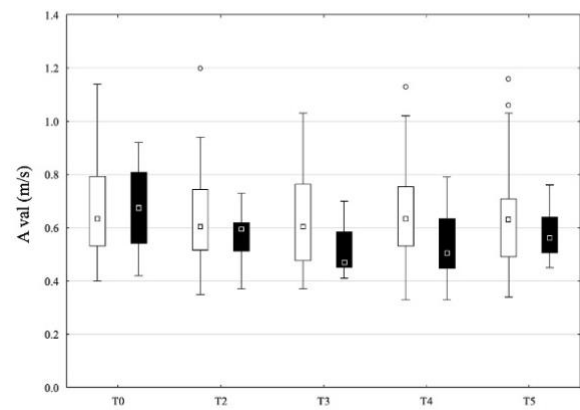
B)



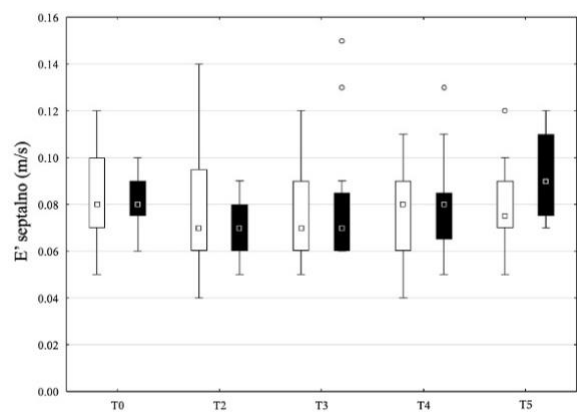
C)



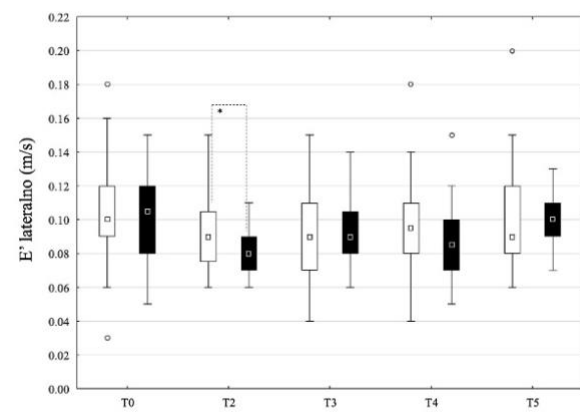
D)



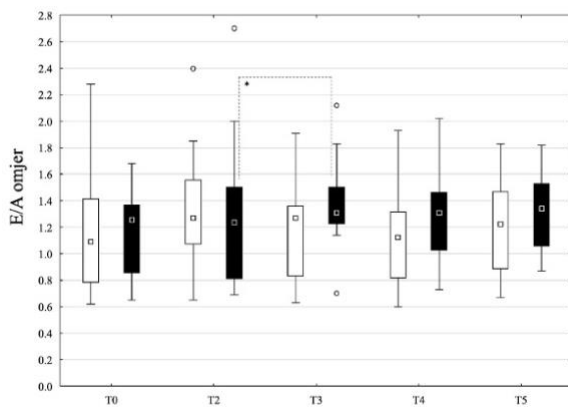
E)



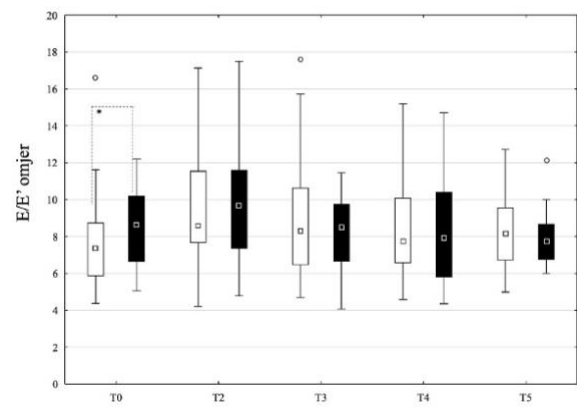
F)



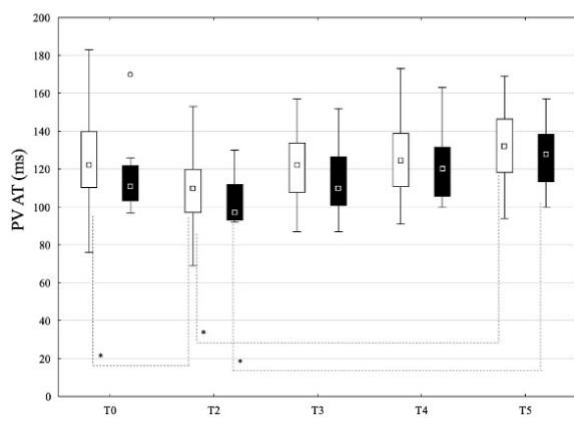
G)



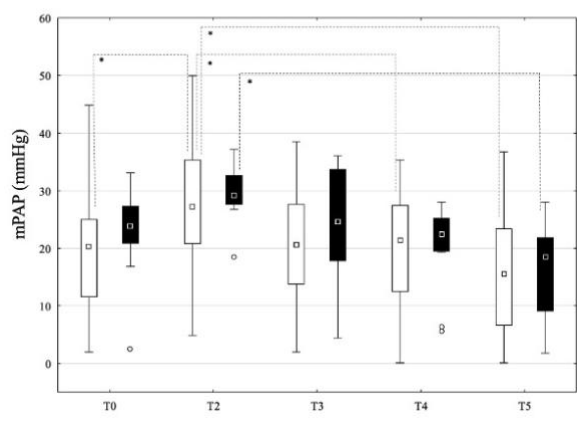
H)



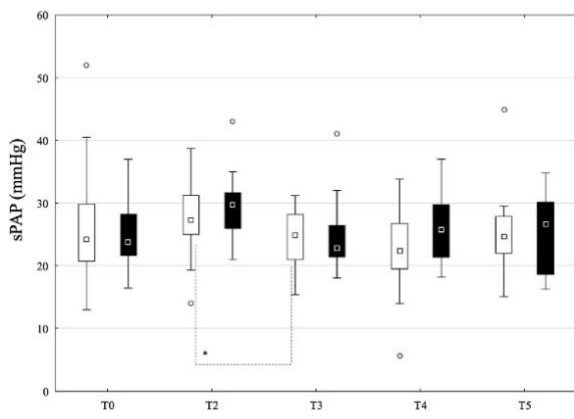
I)



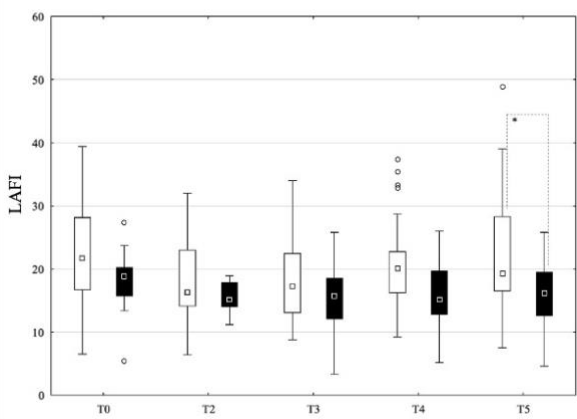
J)

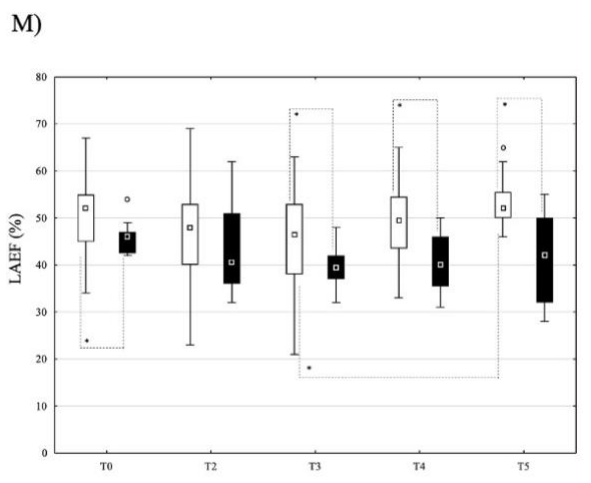


K)



L)





Slika 34. Dinamičke promjene vrijednosti volumena lijevog atrija prilagođenog površini tijela (LAVI), dijametra lijevog atrija (LAD), brzina E i A vala, brzina E' septalnog i lateralnog vala, omjera E/A i E/E', vremena ubrzanja protoka nad pulmonalnom valvulom (PV AT), srednjeg (mPAP) i sistoličkog tlaka u pulmonalnoj arteriji (sPAP) te funkcionalnog indeksa (LAFI) i ejekcijske funkcije lijevog atrija (LAEF). LAVI (A), LAD (B), E val (C), A val (D), E' septalno (E), E' lateralno (F), E/A omjer (G), E/E' omjer (H), PV AT (I), mPAP (J), sPAP (K), LAFI (L), LAEF (M) u bolesnika s recidivom (■) i bez recidiva (□) u vremenskim točkama T0 (prije PVI), T2 (24 sata nakon PVI), T3 (7 dana nakon PVI) i T4 (mjesec dana nakon PVI), T5 (tri mjeseca nakon PVI). Podaci su prikazani kao medijani i 25. – 75. percentili. Razina statističke značajnosti: * $p < 0,05$.

4.5. Procjena opterećenosti faktorima rizika u skupinama te njihova korelacija s ehokardiografskim i laboratorijskim parametrima

Nije bilo statistički značajne razlike u opterećenosti komorbiditetima u skupini bolesnika s dispnejom i bez dispneje (Tablica 10 i 28), kao ni u skupini bolesnika s recidivom i bez recidiva (Tablica 25 i 27).

Tablica 27. Prikaz opterećenosti komorbiditetima i faktorima rizika u skupinama bolesnika s recidivom i bez recidiva

Parametar	Skupina bez recidiva (n = 36)	Skupina s recidivom (n = 12)	<i>p</i> vrijednost
ITM (kg/m²)	27,8 (24,94 – 31,2)	26,3 (24 – 30,13)	0,127
BSA (m²)	2,09 (1,94 – 2,25)	1,97 (1,75 – 2,14)	0,16
CHA₂DS₂VASc vrijednost	2 (0 – 5)	2 (0 – 4)	0,27
HAS BLED vrijednost	1 (0 – 1)	1 (0 – 2)	0,80
H₂FpEFF vrijednost (%)	66,4 (60,25 – 78,6)	63,3 (52,35 – 78,7)	0,45
HATCH vrijednost	1 (0-3)	1 (0-1)	0,32
B – R₂CHADS₂ vrijednost	1 (0-6)	2,5 (0-6)	0,16

*Podaci su prikazani kao medijan (25. – 75. percentil). Razina statističke značajnosti: **p* < 0,05. ITM - indeks tjelesne mase, BSA – body surface area, hr. površina tijela.*

Tablica 28. Prikaz opterećenosti komorbiditetima i čimbenicima rizika u skupinama bolesnika s dispnejom i bez dispneje.

Parametar	Bolesnici s dispnejom (n = 15)	Bolesnici bez dispneje (n = 33)	<i>p</i> vrijednost
ITM (kg/m²)	28,61 (23,51 – 31,32)	27 (25,29 – 31,41)	0,09
BSA (m²)	2,11 (2,00 – 2,21)	2,03 (1,86 – 2,26)	0,86
CHA₂DS₂VASc vrijednost	2 (1 – 3)	2 (1 – 3)	0,91
HAS BLED vrijednost	1 (0 – 1)	1 (0 – 1)	0,52
H₂FpEFF vrijednost (%)	66,35 (59,30 – 78,60)	65,50 (59,20 – 77,70)	0,66

HATCH vrijednost	1 (0 – 1)	1 (0 – 1)	0,26
B – R₂CHADS₂ vrijednost	1 (0 – 4)	1 (0 – 3)	0,93

*Podaci su prikazani kao medijan (25. – 75. percentil). Razina statističke značajnosti: * $p < 0,05$. ITM – indeks tjelesne mase, BSA – body surface area, hr. površina tijela.*

Kod svih su bolesnika analizirane korelacije između pojedinih čimbenika rizika za razvoj fibrilacije atrijske, uključujući procjenjivače rizika i ehokardiografskih te laboratorijskih parametara u vremenskoj točki T0. Analizirani čimbenici rizika i procjenjivači rizika bili su: ITM, BSA, LAP, HAS BLED, CHA₂DS₂VASc, H₂FpEFF, HATCH, B – R₂CHADS₂. Laboratorijski parametri uključeni u analizu bili su: CRP, SE, Lkc, Neu, Tr, CK, LD, TnT, NTproBNP, TNF- α i TGF- β 1 iz periferne krvi te TNF- α i TGF- β 1 iz CS. Ehokardiografski parametri uključeni u analizu bili su: LAD; LAVI, LAEF, LAFI, E val, A val, E/A omjer, E/E' omjer, E' septalno, E' lateralno, sPAP, mPAP i PV AT. Rezultati korelacija prikazani su u tablicama 29, 30, 31, 32, 33 i 34.

Tablica 29. Korelacija vrijednosti ehokardiografskih parametara s indeksom tjelesne mase (ITM), površinom tijela (BSA), invazivno mjerenim tlakom lijevog atrijske (LAP) i HAS BLED procjenjivačem rizik

Ehokardio- grafski parametri	Indeks tjelesne mase, površina tijela, tlak u lijevom atriju te HAS BLED procjenjivač rizika							
	ITM		BSA		LAP		HAS BLED	
	r	P	r	P	r	P	r	P
LAD	0,353	0,014	0,253	0,082	-0,088	0,551	0,107	0,467
LAVI	-0,079	0,590	-0,199	0,174	0,065	0,660	0,118	0,421
LAEF	0,188	0,200	0,180	0,220	-0,032	0,829	-0,152	0,300
LAFI	0,149	0,311	0,010	0,944	0,057	0,700	0,062	0,674
E val	0,081	0,582	-0,142	0,333	0,117	0,428	0,256	0,079
A val	0,120	0,414	-0,266	0,067	0,015	0,196	0,293	0,043
E/A	-0,006	0,997	0,169	0,250	0,087	0,554	-0,056	0,701
E/E'	0,011	0,936	-0,150	0,306	0,023	0,873	0,236	0,106
E' sept.	0,010	0,943	0,047	0,747	0,177	0,229	-0,236	0,106
E' lat.	0,166	0,258	0,230	0,115	0,149	0,310	0,057	0,700
sPAP	-0,096	0,514	-0,015	0,283	-0,007	0,961	0,313	0,030
mPAP	0,080	0,586	0,105	0,475	-0,025	0,863	0,232	0,112
PV AT	0,002	0,987	0,138	0,349	0,093	0,527	-0,197	0,179

LAD – left atrial diameter, hr. dijametar lijevog atrija, LAVI – left atrial volume index, hr. volumen lijevog atrija prilagođen površini tijela, LAEF – left atrial emptying fraction, hr. izbačajna frakcija lijevog atrija, LAFI – left atrial function index, hr. indeks funkcionalnosti lijevog atrija, sPAP – systolic pulmonary artery pressure, hr. sistolički tlak u plućnoj arteriji, mPAP – mean pulmonary artery pressure, hr. srednji tlak u plućnoj arteriji, PV AT – pulmonary velocity acceleration time, hr. vrijeme ubrzanja protoka kroz plućnu arteriju, ITM – indeks tjelesne mase, BSA – body surface area, hr. površina tijela, LAP – left atrial pressure, hr. tlak lijevog atrija. $P < 0,05$ predstavlja statistički značajnu razliku, a $r =$ Pearsonov korelacijski koeficijent.

Kod svih je bolesnika zabilježena pozitivna korelacija između ITM i LAD (Tablica 29, Slika 35). Pozitivne korelacije zabilježene su između rezultata HAS BLED procjenjivača rizika te brzine A vala i sPAP (Tablica 29). Analizom su zabilježene pozitivne korelacije CHA₂DS₂VASc i LAVI, brzine E vala, brzine A vala, omjera E/E' te sPAP (Tablica 30). Rezultat procjenjivača rizika H₂FpEFF pozitivno je korelirao s LAD, brzinom E vala, E/E' omjerom te sPAP, a negativna korelacija je zabilježena s brzinom E' lateralno (Tablica 30). Pozitivna je korelacija zabilježena između HATCH procjenjivača rizika i brzine E vala, A vala, omjera E/E' i sPAP, dok je negativna zabilježena s brzinom E' septalno (Tablica 30). U analiziranoj skupini bolesnika zabilježena je pozitivna korelacija između B – R₂CHADS₂ i brzine E vala, omjera E/E' te sPAP (Tablica 30).

Od korelacija s laboratorijskim parametrima istaknula se snažna pozitivna korelacija između svih analiziranih procjenjivača rizika i TnT. (Tablica 31). Također je zabilježena pozitivna korelacija broja Lkc s BSA (Tablica 31, Slika 35) te brzine SE s rezultatom CHA₂DS₂VASc, H₂FpEFF i HATCH procjenjivača rizika. (Tablica 32) Koncentracija NTproBNP pozitivno je korelirala s rezultatom CHA₂DS₂VASc, H₂FpEFF i B – R₂CHADS₂ procjenjivača rizika (Tablica 32).

U skupini nisu zabilježene značajne korelacije između analiziranih citokina te čimbenika rizika i rezultata procjenjivača rizika izuzev koncentracije TGF-β1 iz CS i rezultata HAS BLED te B – R₂CHADS₂ procjenjivača rizika (Tablica 33, 34).

Tablica 30. Korelacija vrijednosti ehokardiografskih parametara s čimbenicima rizika objedinjenima u procjenjivačima rizika.

Ehokardio- grafski parametri	Čimbenici rizika objedinjeni u procjenjivačima rizika							
	CHA ₂ DS ₂ VASc		H ₂ FpEFF		HATCH		B – R ₂ CHADS ₂	
	r	P	r	P	r	P	r	P
LAD	0,089	0,545	0,406	0,005	0,264	0,069	0,216	0,140
LAVI	0,371	0,009	0,024	0,087	0,242	0,097	0,223	0,127
LAEF	0,279	0,054	-0,186	0,205	0,245	0,093	0,230	0,116
LAFI	-0,096	0,514	0,060	0,684	0,046	0,754	0,119	0,417
E val	0,317	0,028	0,356	0,013	0,293	0,043	0,404	0,004
A val	0,323	0,025	0,273	0,060	0,285	0,049	0,224	0,125
E/A	-0,057	0,697	0,050	0,734	-0,050	0,736	0,148	0,315
E/E'	0,314	0,029	0,471	0,001	0,289	0,046	0,053	0,001
E' sept.	-0,216	0,139	-0,283	0,051	-0,329	0,022	-0,251	0,084
E' lat.	-0,096	0,515	-0,301	0,037	0,018	0,903	-0,237	0,105
sPAP	0,371	0,009	0,558	<0,0001	0,327	0,023	0,488	<0,0001
mPAP	0,162	0,269	0,182	0,213	0,060	0,684	0,123	0,401
PV AT	-0,155	0,298	-0,155	0,291	0,012	0,931	-0,101	0,493

LAD – left atrial diameter, hr. dijametar lijevog atrija, LAVI – left atrial volume index, hr. volumen lijevog atrija prilagođen površini tijela, LAEF – left atrial emptying fraction, hr. izbačajna frakcija lijevog atrija, LAFI – left atrial function index, hr. indeks funkcionalnosti lijevog atrija, sPAP – systolic pulmonary artery pressure, hr. sistolički tlak u plućnoj arteriji, mPAP – mean pulmonary artery pressure, hr. srednji tlak u plućnoj arteriji, PV AT – pulmonary velocity acceleration time, hr. vrijeme ubrzanja protoka kroz plućnu arteriju. $P < 0,05$ predstavlja statistički značajnu razliku, a r = Pearsonov korelacijski koeficijent.

Tablica 31. Korelacija vrijednosti laboratorijskih parametara s indeksom tjelesne mase (ITM), površinom tijela (BSA), invazivno mjerenim tlakom lijevog atrija (LAP) i HAS BLED procjenjivačem rizika.

Laboratorijski nalazi	Indeks tjelesne mase, površina tijela, tlak u lijevom atriju te HAS BLED procjenjivač rizika							
	ITM		BSA		LAP		HAS BLED	
	R	P	r	P	r	P	r	P
CRP	0,279	0,054	0,027	0,851	0,054	0,715	0,134	0,361
SE	0,128	0,314	0,250	0,086	0,003	0,998	0,390	0,006
Lkc	0,222	0,128	0,285	0,049	0,084	0,570	-0,134	0,363
Neu	0,099	0,503	0,173	0,238	0,181	0,217	-0,107	0,466

Tr	0,144	0,328	-0,026	0,085	0,045	0,757	0,146	0,319
TnT	-0,001	0,990	0,082	0,578	0,087	0,553	0,418	0,003
CK	-0,142	0,333	0,134	0,363	0,141	0,336	-0,153	0,296
LD	-0,176	0,232	-0,081	0,582	0,058	0,694	-0,096	0,514
NTproBNP	-0,028	0,076	0,027	0,058	0,008	0,956	0,148	0,315

ITM – indeks tjelesne mase, BSA – body surface area, hr. površina tijela, LAP – left atrial pressure, hr. tlak lijevog atrija, CRP – C-reaktivni protein, SE – sedimentacija eritrocita, Lkc – leukociti, Neu – neutrofili, Tr – trombociti, TnT – troponin T, CK – kreatin kinaza, LD – laktat dehidrogenaza, NTproBNP – N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, hr. N-terminalni natriuretski peptid tipa B. $P < 0,05$ predstavlja statistički značajnu razliku, a r = Pearsonov korelacijski koeficijent.

Tablica 32. Korelacija vrijednosti laboratorijskih parametara s čimbenicima rizika objedinjenima u procjenjivačima rizika.

Laboratorijski nalazi	Čimbenici rizika objedinjeni u procjenjivačima rizika							
	CHA ₂ DS ₂ VASc		H ₂ FpEFF		HATCH		B – R ₂ CHADS ₂	
	r	P	r	P	r	P	r	P
CRP	0,146	0,320	0,194	0,184	0,188	0,200	0,055	0,709
SE	0,055	<0,0001	0,419	0,003	0,447	0,001	0,208	0,155
Lkc	-0,247	0,091	-0,156	0,290	0,112	0,445	0,122	0,408
Neu	-0,187	0,201	-0,176	0,238	-0,029	0,841	0,007	0,961
Tr	0,155	0,220	-0,057	0,696	0,008	0,576	0,0335	0,809
TnT	0,037	0,009	0,296	0,040	0,467	0,001	0,361	0,012
CK	-0,960	0,513	0,257	0,078	0,230	0,836	-0,150	0,306
LD	-0,004	0,975	-0,089	0,547	0,066	0,658	-0,098	0,506
NTproBNP	0,288	0,047	0,297	0,040	0,189	0,198	0,580	<0,0001

CRP – C-reaktivni protein, SE – sedimentacija eritrocita, Lkc – leukociti, Neu – neutrofili, Tr – trombociti, TnT – troponin T, CK – kreatin kinaza, LD – laktat dehidrogenaza, NTproBNP – N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, hr. N-terminalni natriuretski peptid tipa B. $P < 0,05$ predstavlja statistički značajnu razliku, a r = Pearsonov korelacijski koeficijent.

Tablica 33. Korelacija koncentracije citokina s indeksom tjelesne mase (ITM), površinom tijela (BSA), invazivno mjerenim tlakom lijevog atrija (LAP) te čimbenicima rizika objedinjenima u procjenjivačima rizika.

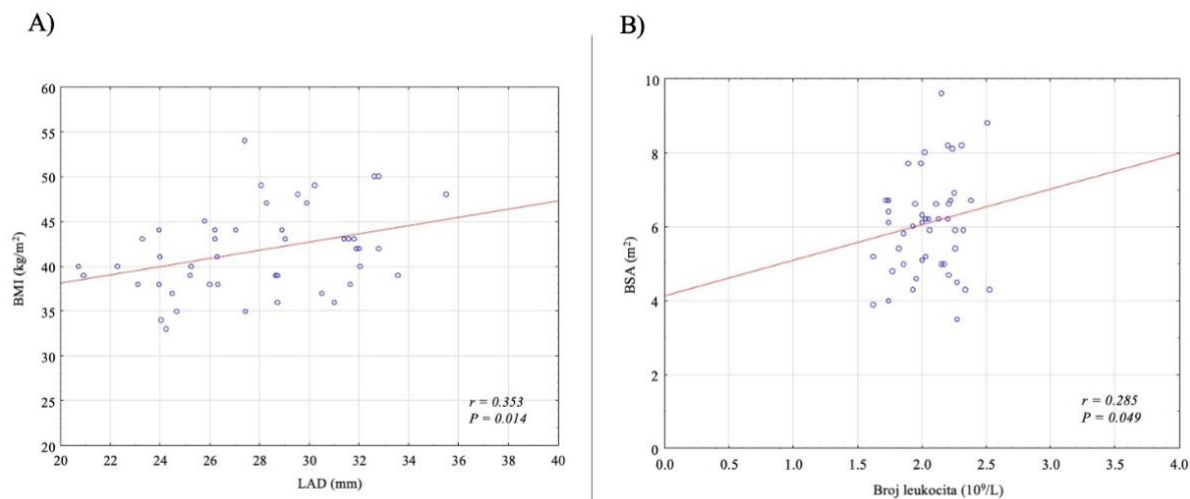
Citokini	Indeks tjelesne mase, površina tijela, tlak u lijevom atriju te HAS BLED procjenjivač rizika							
	ITM		BSA		LAP		HAS BLED	
	r	P	r	P	r	P	r	P
TGF beta1	0,158	0,283	0,229	0,116	0,181	0,216	-0,002	0,987
TNF alpha	-0,010	0,946	0,057	0,700	0,043	0,771	-0,039	0,739
TGF beta1 (CS)	0,087	0,553	-0,256	0,076	0,120	0,416	0,286	0,048
TNF alpha (CS)	-0,055	0,709	-0,041	0,781	0,083	0,574	0,166	0,258

ITM – indeks tjelesne mase, BSA – body surface area, hr. površina tijela, LAP – left atrial pressure, hr. tlak lijevog atrija, TNF- α – tumor necrosis factor alpha, hr. faktor tumorske nekroze alfa, TGF- β 1 – transforming growth factor beta, hr. transformirajući faktor rasta beta, CS – coronary sinus, hr. koronarni sinus. $P < 0,05$ predstavlja statistički značajnu razliku, a r = Pearsonov korelacijski koeficijent.

Tablica 34. Korelacija koncentracije citokina s čimbenicima rizika objedinjenima u procjenjivačima rizika.

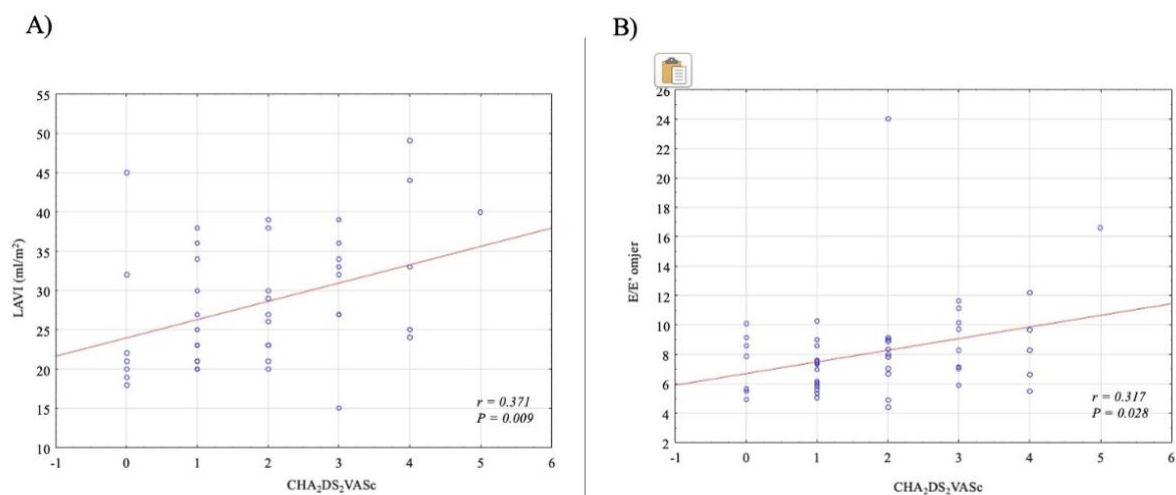
Citokini	Čimbenici rizika objedinjeni u procjenjivačima rizika							
	CHA ₂ DS ₂ VASc		H ₂ FpEFF		HATCH		B – R ₂ CHADS ₂	
	r	P	r	P	r	P	r	P
TGF beta1	0,158	0,283	0,229	0,116	0,181	0,216	-0,002	0,987
TNF alpha	-0,010	0,946	0,057	0,700	0,043	0,771	-0,039	0,739
TGF beta1 (CS)	0,087	0,553	-0,256	0,076	0,120	0,416	0,286	0,048
TNF alpha (CS)	-0,055	0,709	-0,041	0,781	0,083	0,574	0,166	0,258

TNF- α – tumor necrosis factor alpha, hr. faktor tumorske nekroze alfa, TGF- β 1 – transforming growth factor beta, hr. transformirajući faktor rasta beta, CS – coronary sinus, hr. koronarni sinus. $P < 0,05$ predstavlja statistički značajnu razliku, a r = Pearsonov korelacijski koeficijent.

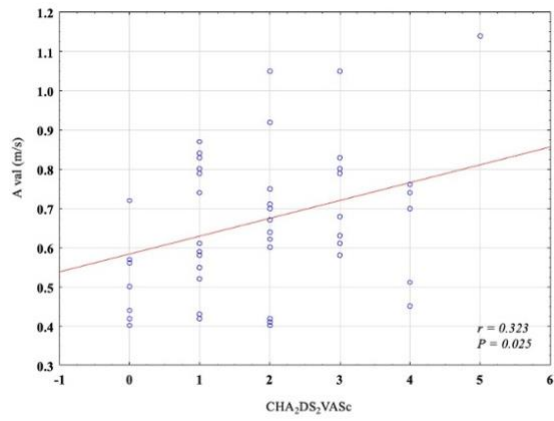


Slika 35. Statistički značajne korelacije ITM (A) i BSA (B). Pozitivna korelacija ITM i LAD te BSA i broja leukocita. *ITM* – indeks tjelesne mase, *BSA* – body surface area, *hr. površina tijela*, *LAD* – left atrial diameter, *hr. dijametar lijevog atrijsa*.

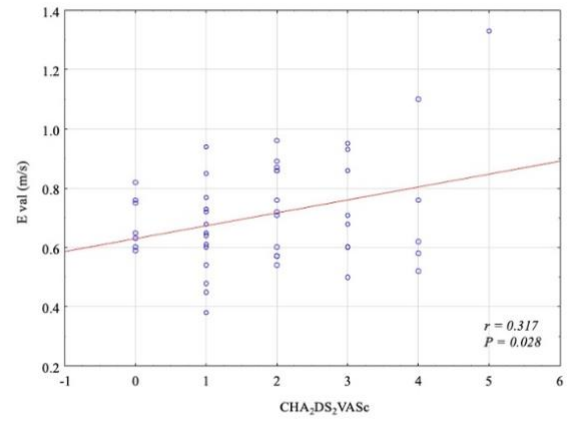
$P < 0,05$ predstavlja statistički značajnu razliku, a r = Pearsonov korelacijski koeficijent.



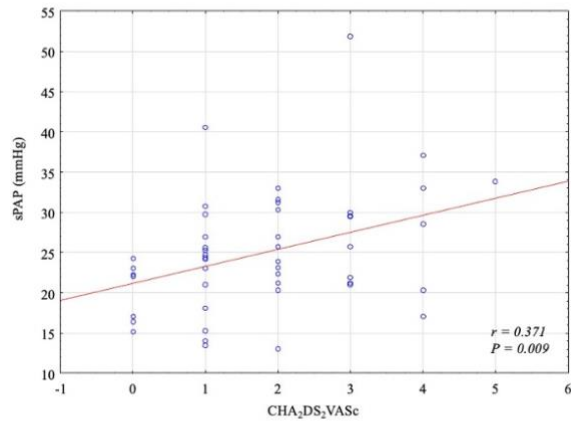
C)



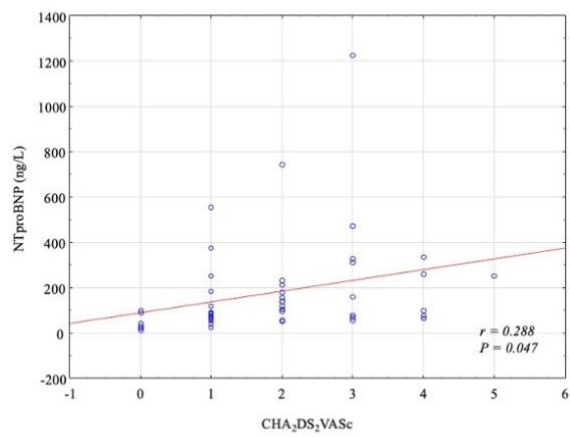
D)



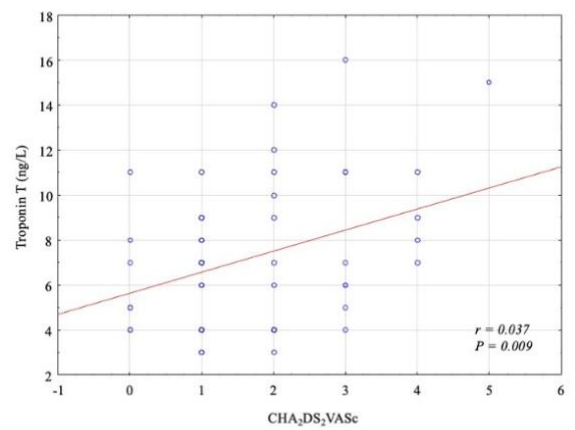
E)



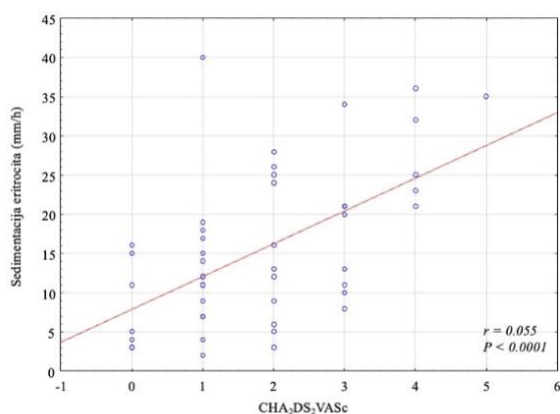
F)



G)



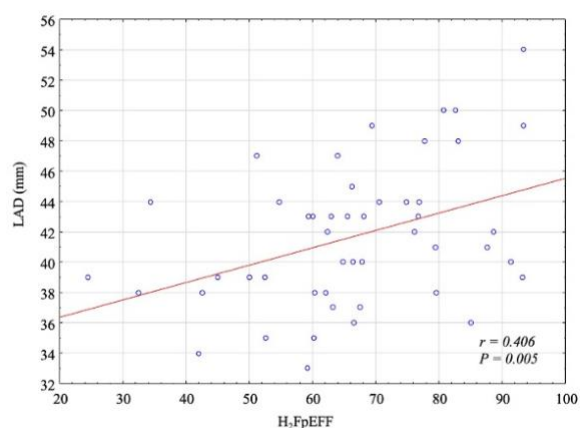
H)



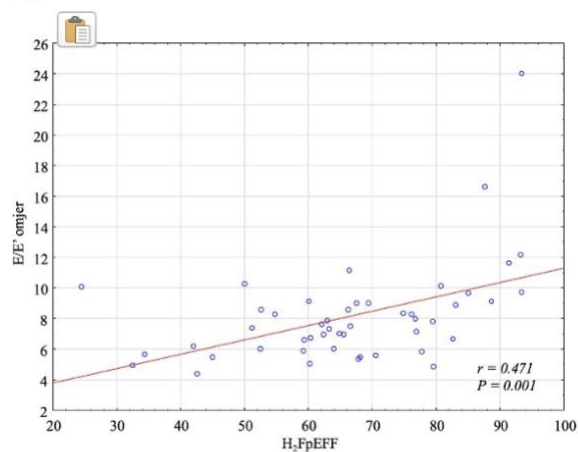
Slika 36. Statistički značajne korelacije CHA₂DS₂VASc procjenjivača rizika. Pozitivna korelacija CHA₂DS₂VASc s LAVI (A), E/E' (B), A vala (C), E vala (D), sPAP (E) te NTproBNP (F), TnT (G) i SE (H). LAVI – left atrial volume index, sPAP – systolic pulmonary artery pressure, TnT – troponin T, SE – sedimentacija eritrocita. $P < 0,05$ predstavlja statistički značajnu razliku, a r = Pearsonov korelacijski koeficijent.

Kod svih je bolesnika zabilježena pozitivna korelacija rezultata CHA₂DS₂VASc procjenjivača rizika s LAVI, omjerom E/E', brzinom E vala, brzinom A vala i sPAP te koncentracijom NTproBNP, TnT i brzinom SE (Slika 36).

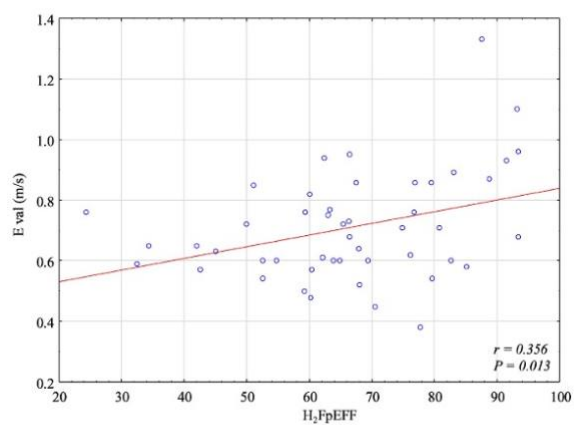
A)



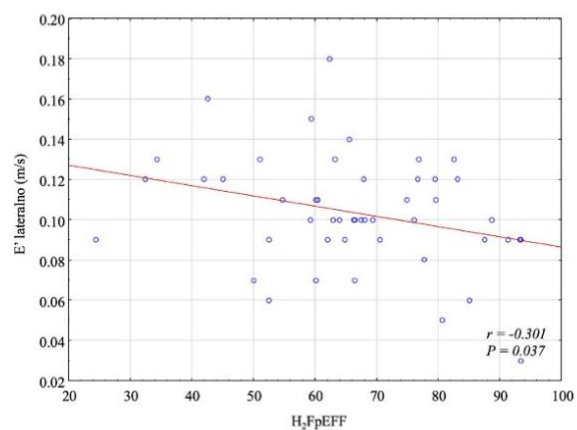
B)



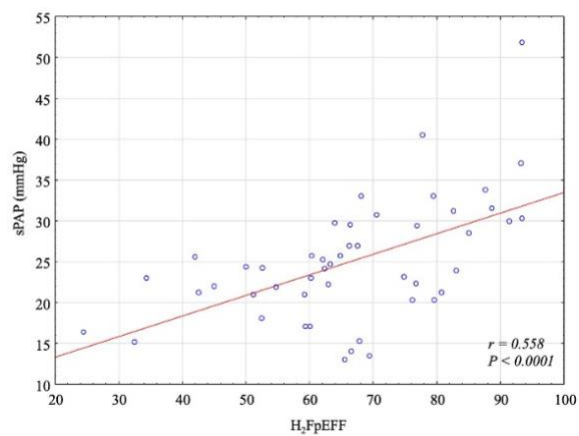
C)



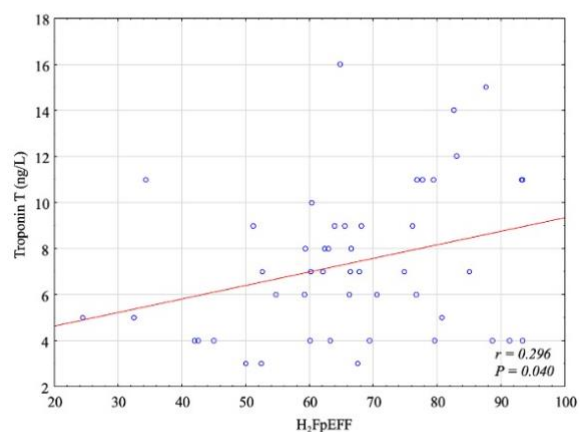
D)



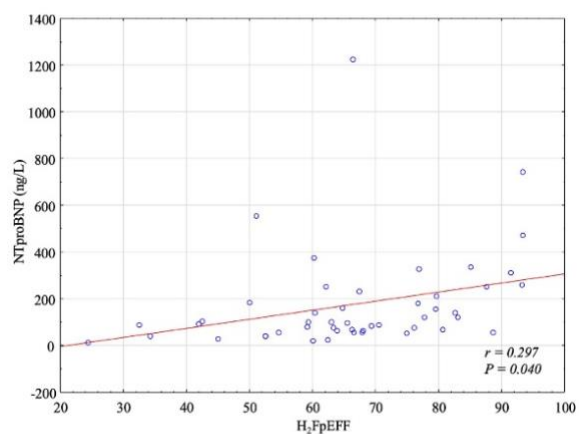
E)

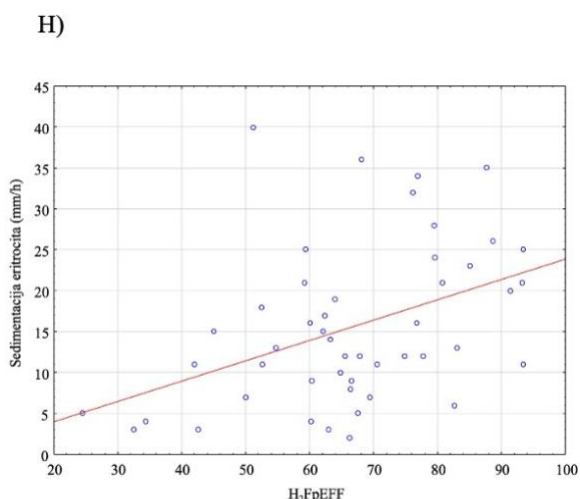


G)



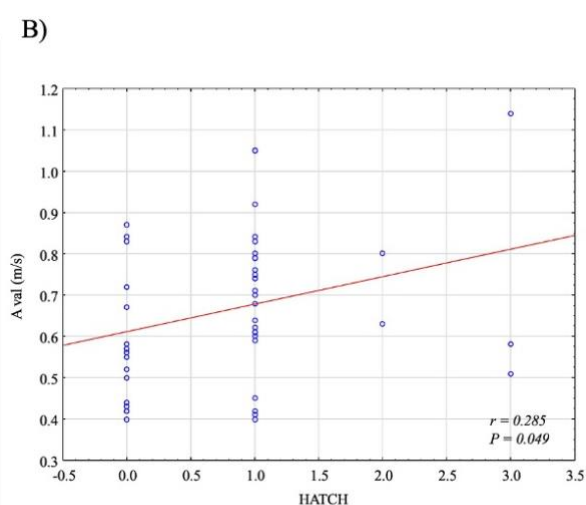
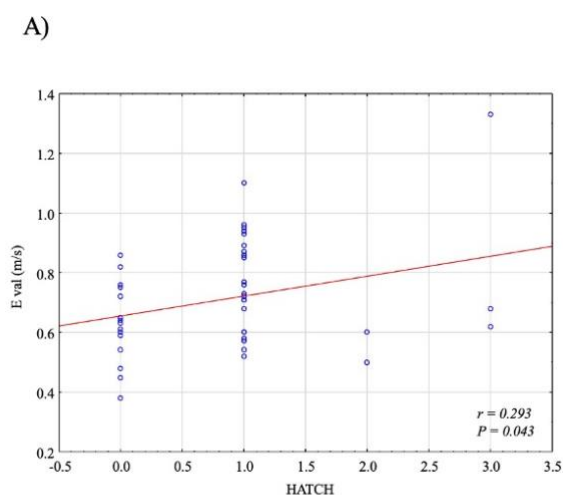
F)

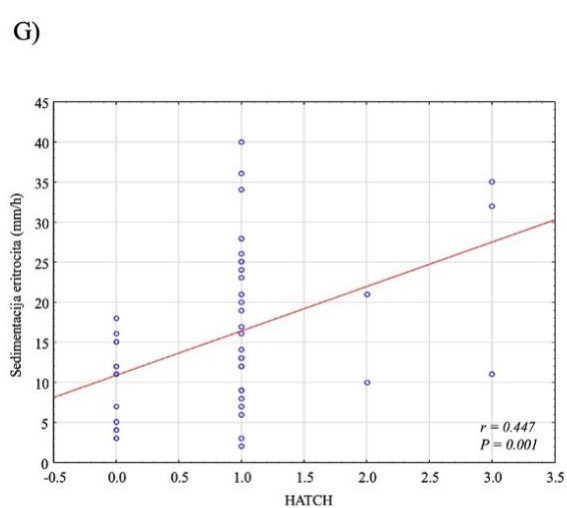
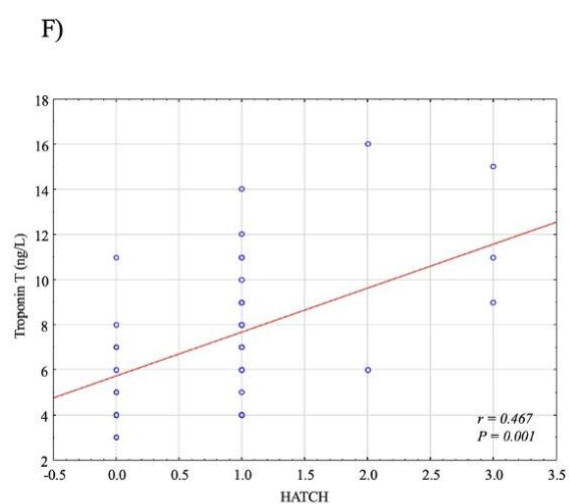
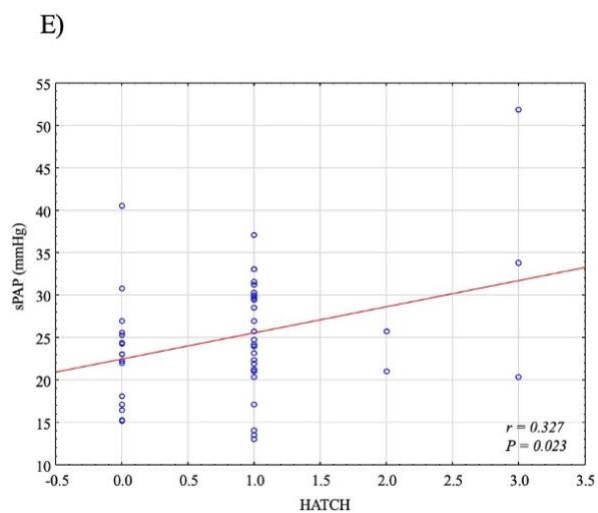
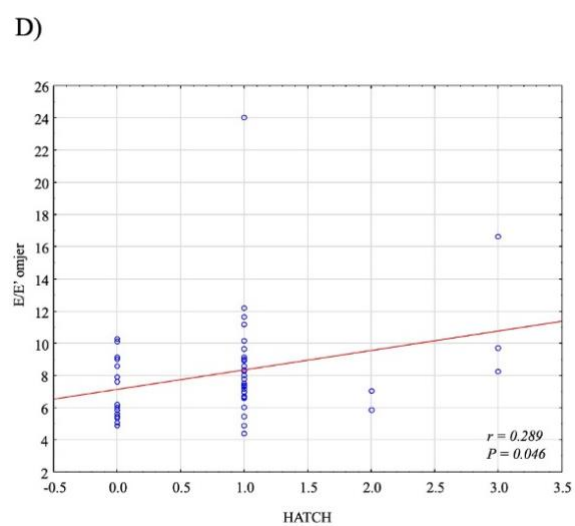
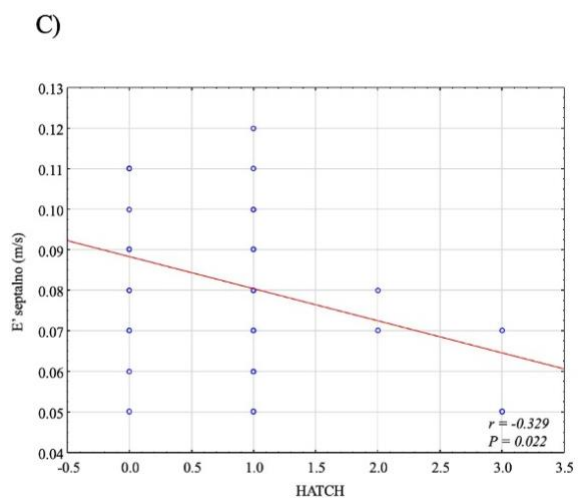




Slika 37. Statistički značajne korelacije H₂FpEFF procjenjivača rizika. Pozitivna korelacija H₂FpEFF s LAD (A), E/E' (B), E vala (C), sPAP (E) te NTproBNP (F), TnT (G) i SE (H). Negativna korelacija H₂FpEFF vrijednosti i E' lateralno vala (D). *LAD* – *left atrial diameter*, *sPAP* – *systolic pulmonary artery pressure*, *TnT* – *troponin T*, *SE* – *sedimentacija eritrocita*. $P < 0,05$ predstavlja statistički značajnu razliku, a r = Pearsonov korelacijski koeficijent.

Kod bolesnika je zabilježena pozitivna korelacija rezultata H₂FpEFF procjenjivača rizika s LAD, omjerom E/E', brzinom E vala i sPAP te koncentracijom NTproBNP, TnT i brzinom SE (Slika 37). Negativna korelacija zabilježena je između vrijednosti H₂FpEFF i brzine E' lateralno (Slika 37).

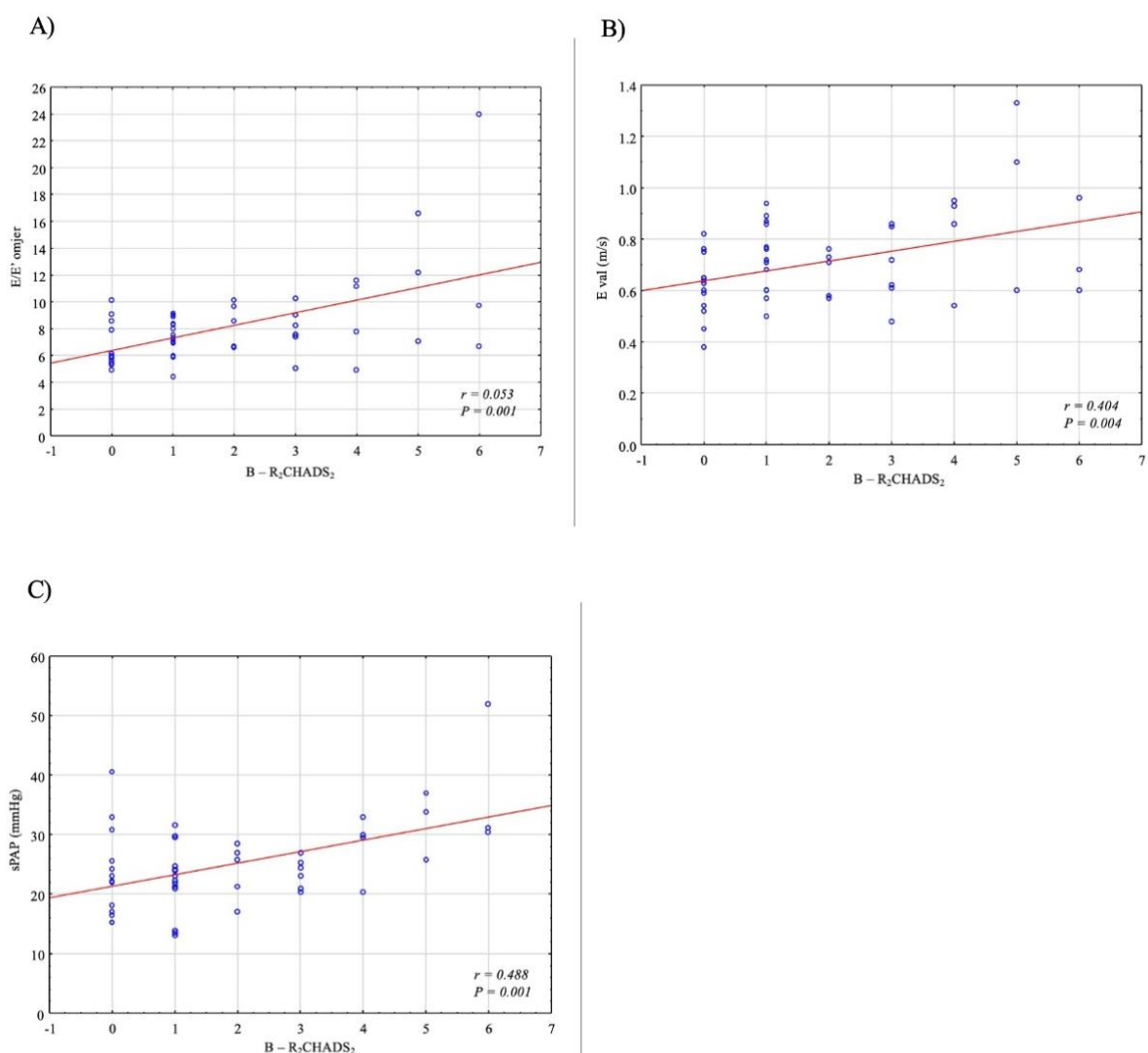


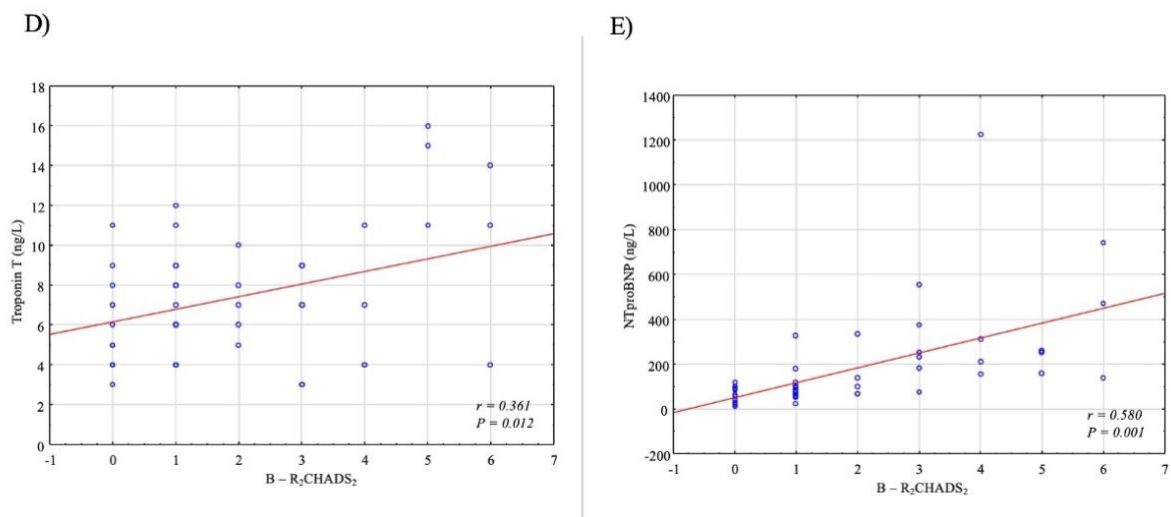


Slika 38. Statistički značajne korelacije HATCH procjenjivača rizika. Pozitivna korelacija HATCH s brzinom E vala (A), A vala (B), E/E' omjera (D), sPAP (E) te TnT (F) i SE (G).

Negativna korelacija HATCH vrijednosti E' septalno (C). *sPAP* – *systolic pulmonary artery pressure*, *TnT* – *troponin T*, *SE* – *sedimentacija eritrocita*. $P < 0,05$ predstavlja statistički značajnu razliku, a r = Pearsonov korelacijski koeficijent.

U ispitivanoj skupini bolesnika zabilježena je pozitivna korelacija rezultata HATCH procjenjivača rizika s brzinom E vala, A vala, omjera E/E' te sPAP i koncentracije NTproBNP i TnT (Slika 38). Negativna korelacija zabilježena je između vrijednosti HATCH i brzine E' septalno (Slika 38).





Slika 39. Statistički značajne korelacije B – R₂CHADS₂ procjenjivača rizika. Pozitivna korelacija B – R₂CHADS₂ s omjerom E/E' (A), brzinom E vala (B), sPAP (C) te TnT (D) i NTproBNP (E). *sPAP* – systolic pulmonary artery pressure, *TnT* – troponin T, *SE* – sedimentacija eritrocita. $P < 0,05$ predstavlja statistički značajnu razliku, a r = Pearsonov korelacijski koeficijent.

Kod bolesnika je zabilježena pozitivna korelacija rezultata B – R₂CHADS₂ procjenjivača rizika s brzinom E vala, A vala, omjera E/E' te sPAP i koncentracije NTproBNP i TnT (Slika 39).

4.6. Usporedba bolesnika liječenih krioablacijom i RF ablacijom

Bolesnici su podijeljeni u dvije skupine: skupinu koja je liječena krioablacijom i skupinu liječenu RF ablacijom. U skupini liječenoj krioablacijom bilo je više muškaraca ($p = 0,019$) nego u skupini liječenoj RF ablacijom. Opterećenost čimbenicima rizika bila je podjednaka u obje skupine te nije bilo statistički značajne razlike u trajanju FA. Između skupina nije bilo statistički značajne razlike u pojavnosti ranih i kasnih recidiva aritmije, kao niti u pojavi simptoma dispneje i perikardnog izljeva nakon PVI (Tablica 35).

Tablica 35. Osnovne karakteristike bolesnika liječenih krioablacijom i RF ablacijom.

Parametar	Bolesnici liječeni krioablacijom (n = 24)	Bolesnici liječeni RF ablacijom (n = 24)	<i>p</i> vrijednost
Dob (god)	62 (52,2 – 67)	62,5 (55,5 – 67,5)	0,71
Spol (M/Ž)	18/6	9/15	0,019
Arterijska hipertenzija	16/8	14/10	0,76
Šećerna bolest tip 2	2/22	2/22	1,00
Hiperlipoproteinemija	11/13	13/11	0,77
Pušenje	4/20	3/21	0,68
Trajanje FA (mj.)	30,5 (7,5 – 81,5)	14,5 (6,5 – 55)	0,31
NYHA klasifikacija (II/I)	7/17	8/16	0,75
Rani recidiv	6/18	3/21	0,45
Antiaritmijska terapija tijekom „blanking“ razdoblja	12/12	15/9	0,56
ACEi/ARB terapija	11/13	16/8	0,25
Statin	11/14	11/13	0,77
Beta blokator	20/4	20/4	1,00
ITM (kg/m²)	27,22 (25,48 – 28,97)	29,30 (24,34 – 31,84)	0,38
BSA (m²)	2,14 (1,98 – 2,23)	2 (1,84 – 2,28)	0,59
CHA₂DS₂VASc vrijednost	1 (1 – 2)	2 (1 – 3)	0,17
HAS BLED vrijednost	1 (0 – 2)	1 (0 – 2)	0,38
H₂FpEFF vrijednost (%)	66,40 (55,85 – 78,60)	65,95 (59,80 – 78,15)	0,75

HATCH vrijednost	1 (0 – 1)	1 (0 – 1)	0,29
B – R₂CHADS₂ vrijednost	1 (0 – 2,5)	1,5 (1 – 3,5)	0,34
Kasni recidiv	5/19	6/18	0,73
Perikardni izljev nakon PVI	7/17	7/17	1,00

*Podaci su prikazani kao medijan (25. – 75. percentil).). Učestalost pojedinog parametra naznačena je kao broj (n), a statistika rađena s H_i^2 testom. Razina statističke značajnosti: * $p < 0,05$. RF – radiofrekventna, FA – fibrilacija atrijska, ACEi – angiotenzin-convertirajući enzimski inhibitor, hr. inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima, ARB – angiotenzin receptor blocker hr. blokator angiotenzinskih receptora, ITM – indeks tjelesne mase, BSA – body surface area, hr. površina tijela, NYHA – New York Heart Association, PVI – pulmonary vein isolation, hr. izolacija plućnih vena.*

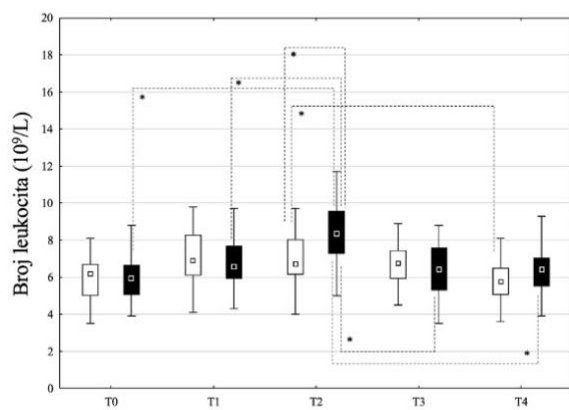
4.6.1. Usporedba promjena laboratorijskih parametara i koncentracija citokina u skupini bolesnika liječenih radiofrekventnom ablacijom i krioablacijom

4.6.1.1. Uzroci periferne krvi

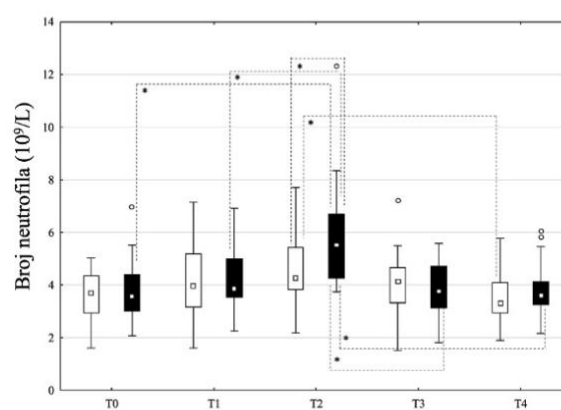
Bolesnici u skupini liječenoj RF ablacijom imali su statistički značajno više vrijednosti Lkc (Slika 40A) i Neu (Slika 40B) u vremenskoj točki T2. Vrijednosti Tr (Slika 40C) nisu se značajno razlikovale između skupina, ali je zabilježen statistički značajan porast od T1 do T3 te od T2 do T3 u obje skupine bolesnika (Slika 40C). Nije bilo statistički značajne razlike u koncentraciji CRP (Slika 40D) niti SE (Slika 40E) između skupina. Apsolutni broj LKc (Slika 40A) i Neu (Slika 40B) značajno se povećao od T0 do T2 i od T1 do T2, a zatim smanjio od T2 do T3 i T4 u skupini liječenoj RF ablacijom u usporedbi s bolesnicima liječenim krioablacijom. Koncentracije CRP (Slika 40D) značajno su porasle od T0 i T1 do T2 i smanjile se do vremenske točke T3 i T4 u obje skupine (Slika 40D). U skupini bolesnika liječenih RF ablacijom bilježi se značajan pad vrijednosti SE (Slika 40E) od vremenske točke T0 do T1 te porast od T1 do T3, koji je zabilježen u obje skupine bolesnika. U obje je skupine bolesnika zabilježen značajan pad koncentracije TNF- α od T0 do T1 te potom porast do T3 i T4 (Slika 40G), dok razlike u koncentracijama između skupina nije bilo. Isto tako, u obje su skupine

koncentracije TGF- β 1 (Slika 40F) značajno pale u vremenskoj točki T1 u odnosu na T0, a potom porasle u vremenskoj točki T2, T3 i T4 u odnosu na T1.

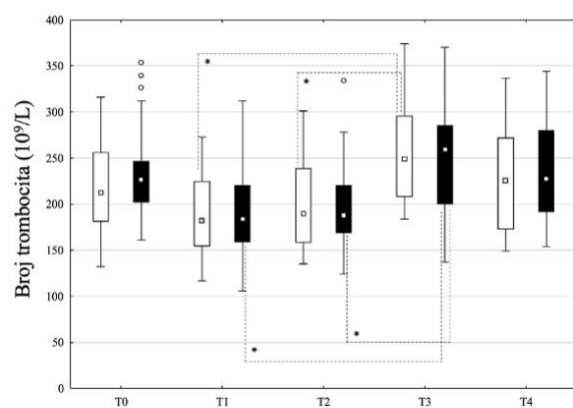
A)



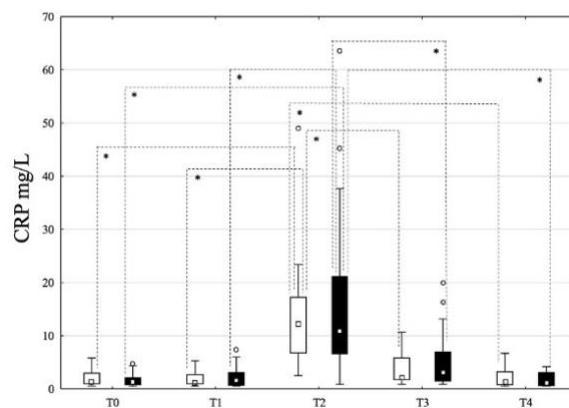
B)



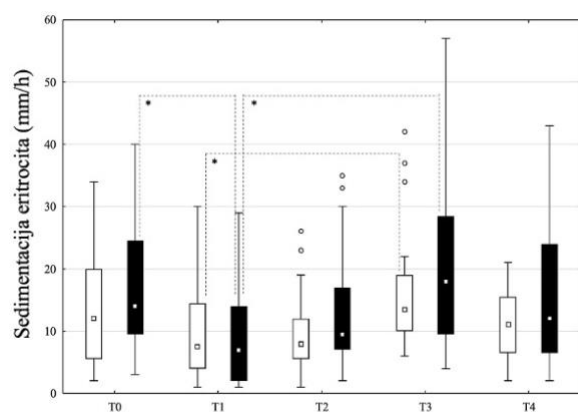
C)



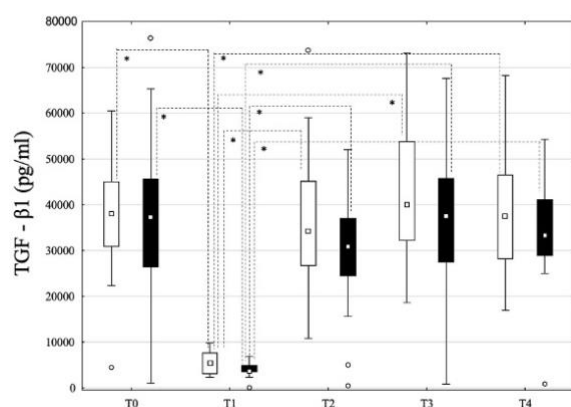
D)



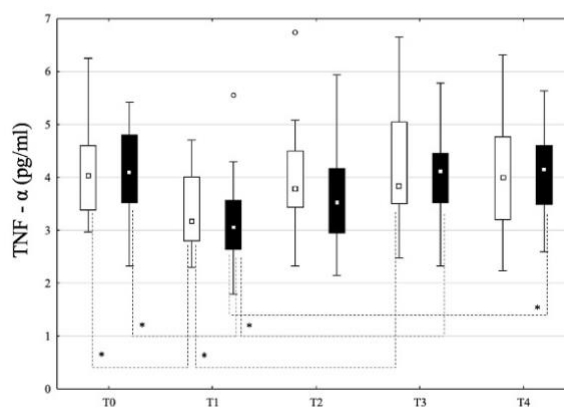
E)



F)



G)



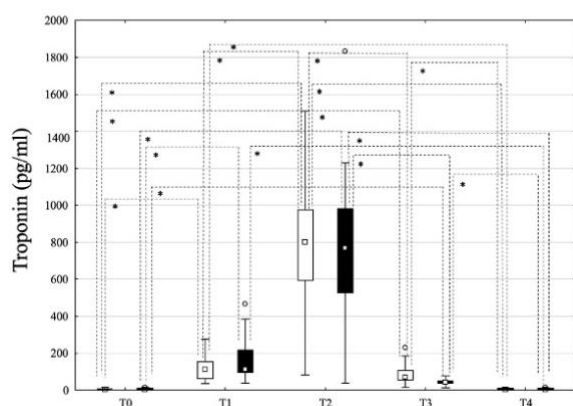
Slika 40. Dinamičke promjene apsolutnog broja leukocita (Lkc), neutrofila (Neu), trombocita (Tr), koncentracija C-reaktivnog proteina (CRP), faktora tumorske nekroze alfa (TNF- α) i transformirajućeg faktora rasta beta 1 (TGF- β 1) te brzine sedimentacije eritrocita (SE).

Apsolutni broj Lkc (A), Neu (B) i Tr (C), koncentracije CRP (D), brzine sedimentacije eritrocita (E), TGF- β 1 (F) i TNF- α (G) u perifernoj venskoj krvi kod bolesnika raspoređenih u skupine bolesnika liječenih radiofrekventnom ablacijom (■) i krioablacijom (□) u vremenskim točkama T0 (prije PVI), T1 (odmah nakon PVI), T2 (24 sata nakon PVI), T3 (7 dana nakon PVI) i T4 (mjesec dana nakon PVI). Podaci su prikazani kao medijani i 25. – 75. percentili. Razina statističke značajnosti: * $p < 0,05$.

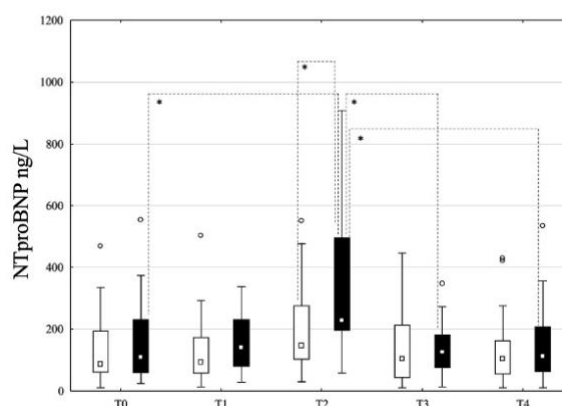
Koncentracije TnT (Slika 41A) nisu se značajno razlikovale između skupina. U obje je skupine uočen značajan porast koncentracije TnT (Slika 41A) u vremenskim točkama T1 i T2

u usporedbi s vremenskom točkom T0, nakon čega je uslijedilo smanjenje u vremenskoj točki T3 i T4 u usporedbi s vremenskom točkom T1 i T2 (Slika 41A). Kod bolesnika liječenih RF ablacijom zabilježene su značajno više koncentracije NTproBNP u vremenskoj točki T2, kao i značajan porast u vremenskoj točki T1 u odnosu na T0 te pad u T3 i T4 u odnosu na T2 (Slika 41B). U skupini bolesnika liječenih krioablacijom zabilježene su značajno više vrijednosti CK (Slika 41C) u vremenskoj točki T1 i T2 te LD (Slika 41D) u T2. Kod bolesnika liječenih krioablacijom zabilježen je značajan porast vrijednosti CK od T0 i T1 do T2 te pad od T2 do T3 i T4 vremenske točke, dok se u skupini liječenoj RF ablacijom uočio pad vrijednosti od T0, T1 i T2 do T3 (Slika 41C). Vrijednosti LD značajno su porasle u vremenskoj točki T2 u odnosu na T0 te pale u vremenskoj točki T4 u odnosu na T2 u skupini bolesnika koji su liječeni krioablacijom (Slika 41D). Značajnih promjena koncentracije LD u skupini bolesnika liječenih RF ablacijom nije bilo (Slika 41D).

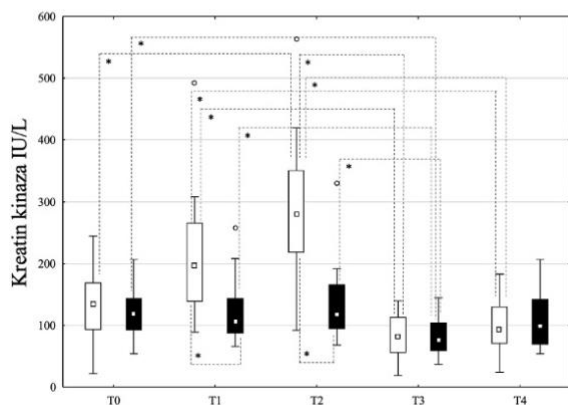
A)



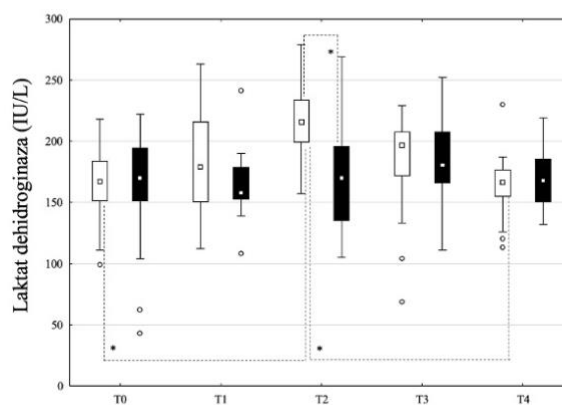
B)



C)



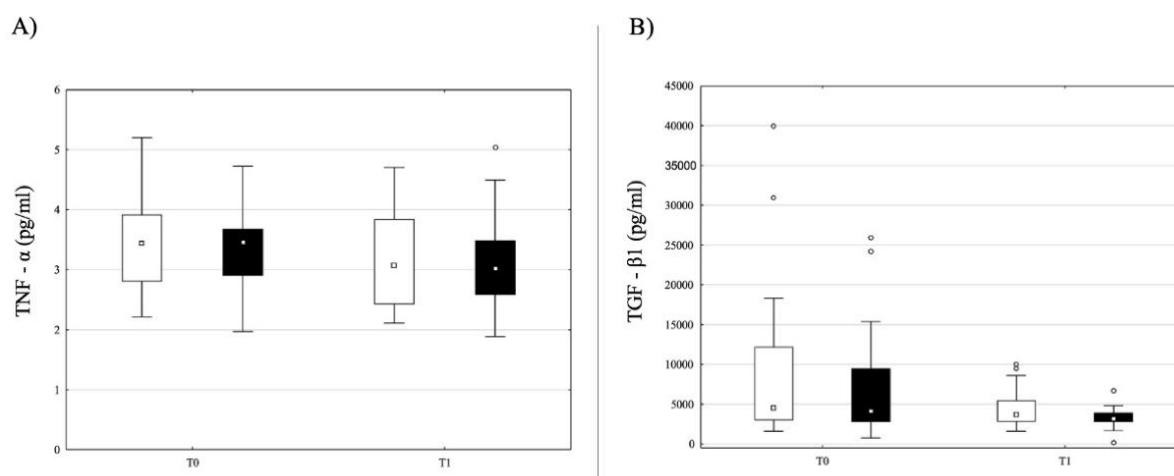
D)



Slika 41. Dinamičke promjene koncentracija troponina T (TnT), NTproBNP, kreatin kinaze (CK) i laktat dehidrogenaze (LD). Koncentracija TnT (A), NTproBNP (B), CK (C) i LD (D) u perifernoj venskoj krvi kod bolesnika raspoređenih u skupine bolesnika liječenih radiofrekventnom ablacijom (■) i krioablacijom (□) u vremenskim točkama T0 (prije PVI), T1 (odmah nakon PVI), T2 (24 sata nakon PVI), T3 (7 dana nakon PVI) i T4 (mjesec dana nakon PVI). Podaci su prikazani kao medijani (◐) i 25. – 75. percentil. Razina statističke značajnosti: * $p < 0,05$.

4.6.1.2. Uzroci krvi iz koronarnog sinusa

Ni u jednoj skupini nije bilo značajne razlike u koncentracijama TNF- α (Slika 42A) i TGF- β 1 (Slika 42B) prije i nakon PVI, niti je bilo razlike u koncentracijama između skupina.



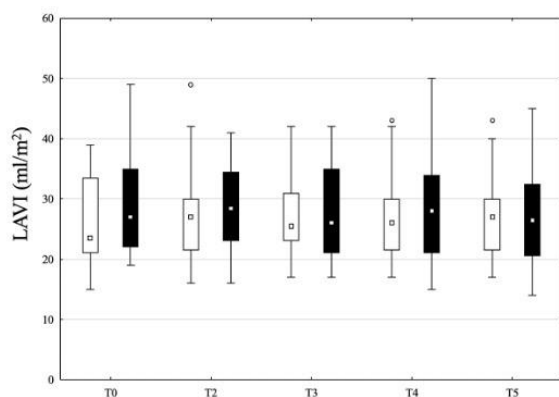
Slika 42. Dinamičke promjene koncentracija TNF- α i TGF- β 1 u uzorcima koronarnog sinusa (CS). Koncentracija TNF- α (A) i TGF- β 1 (B) u uzorcima krvi koronarnog sinusa kod bolesnika raspoređenih u skupine bolesnika liječenih radiofrekventnom ablacijom (■) i krioablacijom (□) u vremenskim točkama T0 (prije PVI) i T1 (odmah nakon PVI). Podaci su prikazani kao medijani i 25. – 75. percentil. Razina statističke značajnosti: * $p < 0,05$.

4.6.2. Usporedba promjena ehokardiografskih parametara u skupini bolesnika liječenih radiofrekventnom ablacijom i krioablacijom

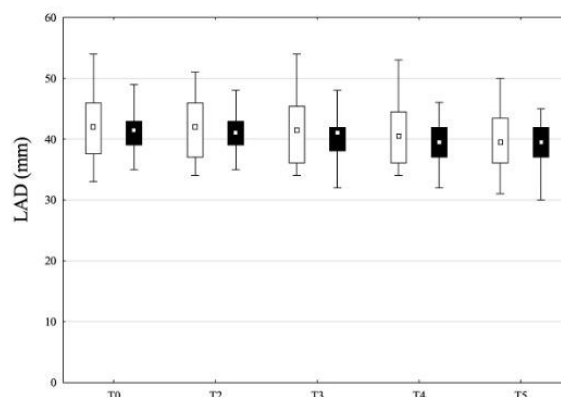
Ni u jednoj skupini nije bilo značajne dinamike vrijednosti LAD (Slika 43B), LAVI (Slika 43A), E vala (Slika 43C), A vala (Slika 43D), E' septalno vala (Slika 43E), E' lateralno vala

(Slika 43F), E/A omjera (Slika 43G), E/E' omjera (Slika 43H), sPAP (Slika 43K) LAFI (Slika 43L) te LAEF (Slika 43M) u vremenskim točkama, niti je bilo statistički značajne razlike u vrijednostima između skupina. Značajan porast vrijednosti PV AT u vremenskoj točki T5 u odnosu na T2 zabilježen je u grupi liječenoj krioablacijom (Slika 43I), dok je u istom razdoblju zabilježen pad vrijednosti mPAP. U grupi liječenoj RF ablacijom zabilježen je porast vrijednosti PV AT (Slika 43I) te pad mPAP (Slika 43J) u vremenskoj točki T4 i T5 u odnosu na T2. Vrijednost mPAP porasla je značajno u točki T2 u odnosu na T0 u grupe liječene RF ablacijom (Slika 43J). Nije bilo značajne razlike između vrijednosti mPAP te PV AT između skupina bolesnika.

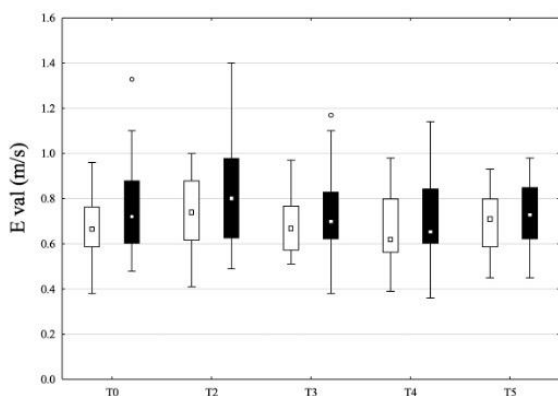
A)



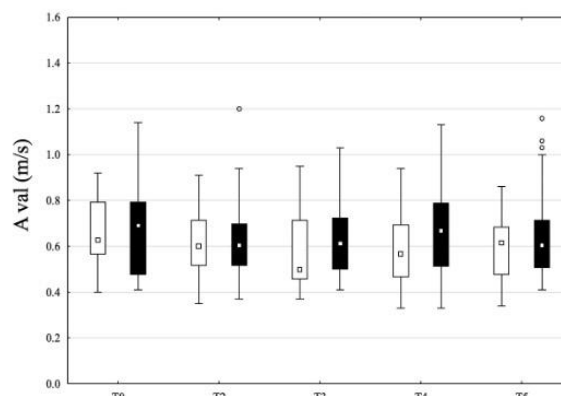
B)



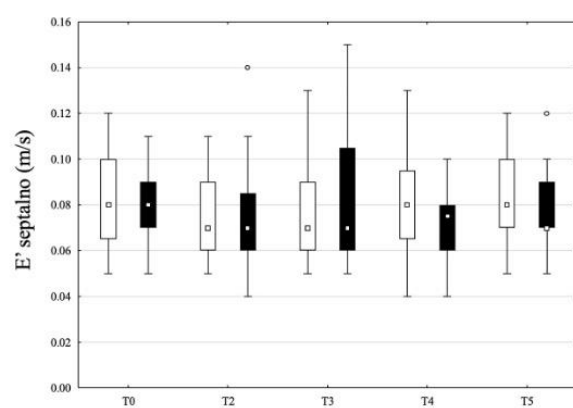
C)



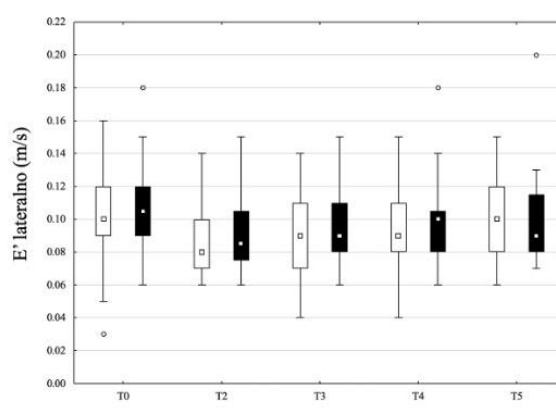
D)



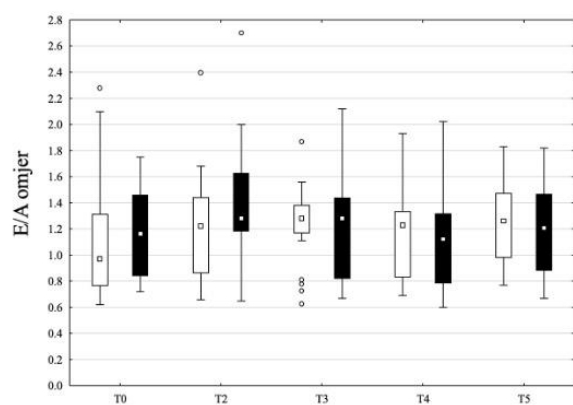
E)



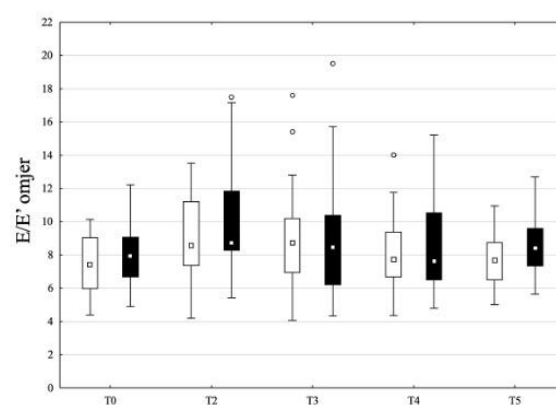
F)



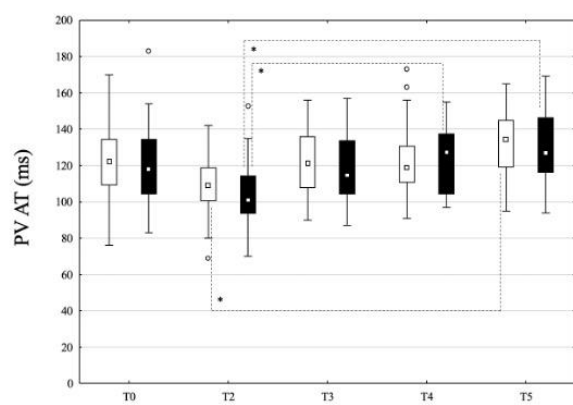
G)



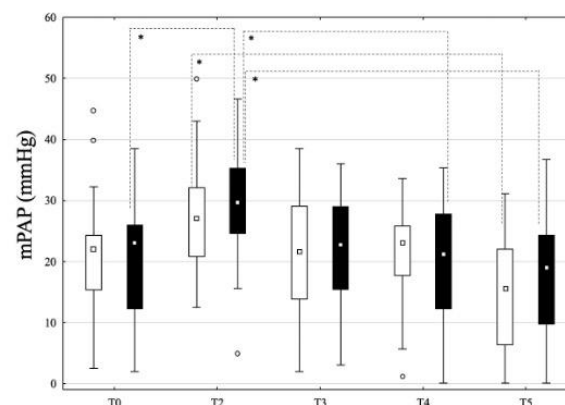
H)

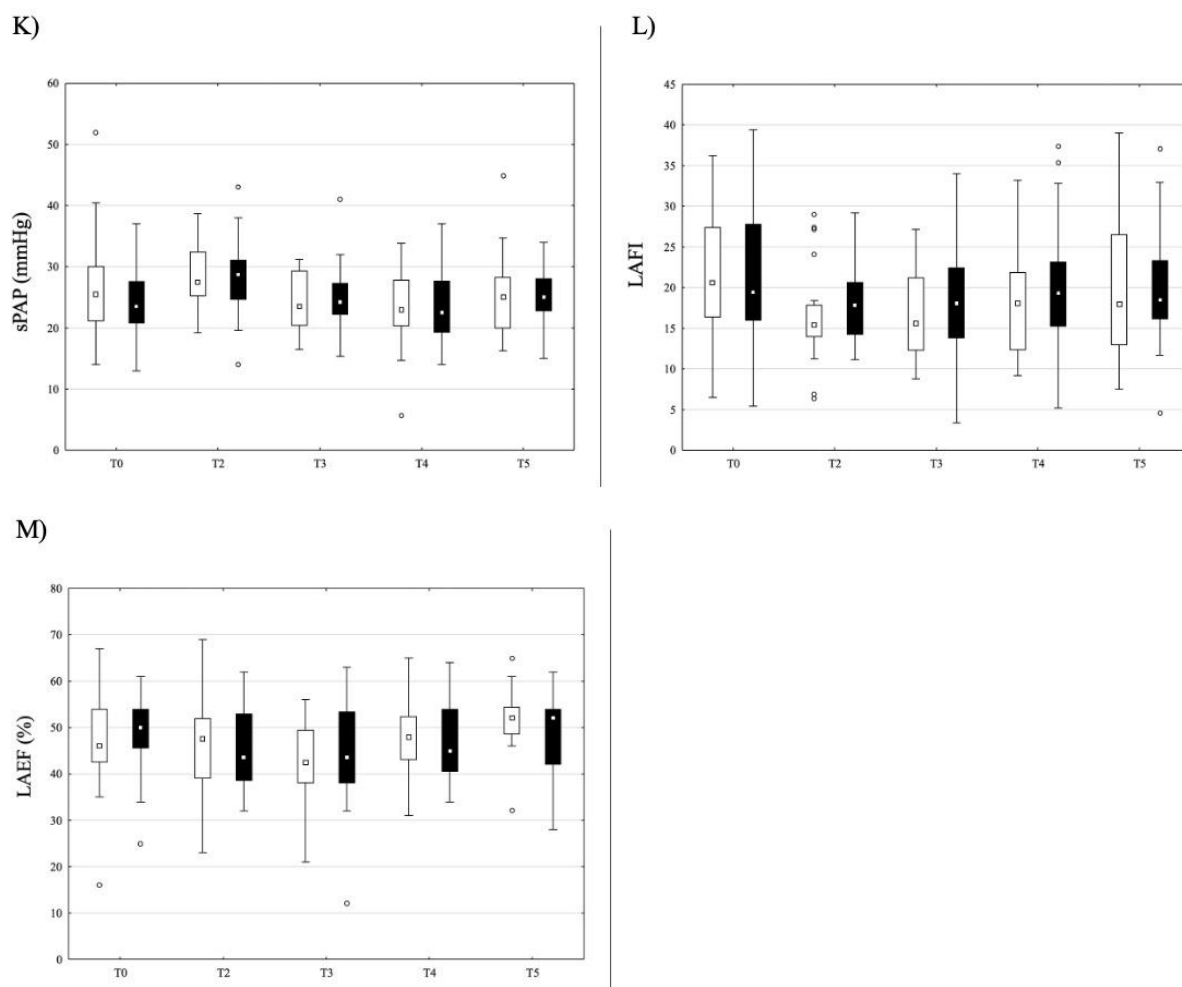


I)



J)





Slika 43. Dinamičke promjene vrijednosti volumena lijevog atrija prilagođenog površini tijela (LAVI), dijametra lijevog atrija (LAD), brzina E i A vala, brzina E' septalnog i lateralnog vala, omjera E/A i E/E', vremena ubrzanja protoka nad pulmonalnom valvulom (PV AT), srednjeg (mPAP) i sistoličkog tlaka u pulmonalnoj arteriji (sPAP) te funkcionalnog indeksa (LAFI) i ejekcijske funkcije lijevog atrija (LAEF). LAVI (A), LAD (B), E val (C), A val (D), E' septalno (E), E' lateralno (F), E/A omjer (G), E/E' omjer (H), PV AT (I), mPAP (J), sPAP (K), LAFI (L), LAEF (M) kod bolesnika raspoređenih u skupine bolesnika liječenih radiofrekventnom ablacijom (■) i krioablacijom (□) u vremenskim točkama T0 (prije PVI), T2 (24 sata nakon PVI), T3 (7 dana nakon PVI) i T4 (mjesec dana nakon PVI), T5 (tri mjeseca nakon PVI). Podaci su prikazani kao medijani i 25. – 75. percentili. Razina statističke značajnosti: * $p < 0,05$.

5.0. RASPRAVA

5.1. Pojavnost dispneje nakon PVI te njezin značaj u predikciji recidiva FA

Dispneja se nije pokazala značajnim prediktorom recidiva FA nakon PVI. Zabilježili smo je u svega trećine bolesnika, 24 sata nakon zahvata te je iščeznula do sljedeće kontrole. U ovoj je skupini bolesnika sedmog dana nakon PVI ehokardiografski zabilježen značajan porast vrijednosti omjera E/E' koji upućuje na povećanje tlakova punjenja LV [115]. U istoj je vremenskoj točki zabilježen i pad brzine ranog dijastoličkog kretanja mitralnog anulusa, E' lateralno, u odnosu na početnu vrijednost prije zahvata. Brzina E' septalno nije značajnije odstupala među skupinama i vremenskim točkama, što možemo povezati s činjenicom da je njezinu točnu vrijednost teško zabilježiti zbog utjecaja desne klijetke, stoga se preporučuje mjerenje E' lateralno u procjeni tlaka punjenja LV [115].

Prijašnje su studije pokazale da omjer brzine ranog dijastoličkog transmitalnog protoka i rane dijastoličke brzine mitralnog anulusa E/E' dobivene tkivnim doplerom dobro koreliraju s PCWP (engl. *pulmonary capillary wedge pressure*, hr. zaporni tlak malih plućnih arterija), koji neizravno upućuje na vrijednost tlaka u LA [115, 116]. Vrijednost omjera E/E' veća od 15 pokazala se visoko osjetljivom u procjeni povišenog PCWP, a time i tlaka punjenja LV, što ima značajnu ulogu u ehokardiografskoj evaluaciji bolesnika sa ZS, dok u osoba bez ZS ima ograničenu kliničku interpretabilnost [116].

Vrijednosti E/E' u analiziranoj skupini bolesnika nije prelazila 15, iako je značajno porasla u odnosu na početnu vrijednost prije ablacije. Neizravno procijenjen sPAP i mPAP, u naših su bolesnika bili uredni, tj. nije bilo značajnije dinamike između vremenskih točki kao niti među skupinama. S obzirom na to da nismo zabilježili povišene tlakove punjenja LV, neizravne znakove plućne hipertenzije niti kliničke znakove ZS, možemo reći da u naših bolesnika dispneja nije bila posljedica „prolaznog sindroma krutog lijevog atrija“ [117]. Dispneju analizirane skupine bolesnika možemo povezati s pogoršanjem stupnja dijastoličke funkcije LV, bez značajno viših tlakova punjenja LV te klinički manifestnih znakova plućne hipertenzije. To potvrđuje i podatak da između skupina nije bilo značajne dinamike koncentracije NTproBNP, biomarkera koji predstavlja zlatni standard u dijagnozi i prognozi ZS [118], te LAP, čije su povišene vrijednosti blisko povezane s razvojem ZS očuvane sistoličke funkcije LV [119].

S obzirom na prisutnost simptoma, dinamičke, klinički neznčajne, promjene u ehokardiografskom nalazu čija je interpretabilnost ograničena u bolesnika bez ZS, te

nesignifikantnu dinamiku koncentracije NTproBNP i LAP, postavlja se pitanje postoji li subkliničko remodeliranje miokarda.

Ova je studija pokazala statistički značajno visoke koncentracije TNF- α iz periferne krvi i CS-a u bolesnika s dispnejom prije i nakon PVI. Također su u bolesnika s dispnejom nakon zahvata porasle vrijednosti Neu, dok su vrijednosti CRP i Lkc bile bez značajnije dinamike. Vrijednosti parametara ozljede miokarda uključujući TnT i CK nisu se značajnije razlikovale među skupinama, dok je vrijednost LD prije zahvata bila značajno viša u bolesnika s dispnejom.

Bryant i sur. su pokazali da prekomjerna ekspresija TNF- α dovodi do remodeliranja i disfunkcije LV kod miševa [120], a Kapadia i sur. da hemodinamsko preopterećenje i istezanje miokarda dovodi do *de novo* ekspresije gena i proteina TNF- α u srcu odrasle mačke [121]. Istraživanje na ljudima potvrdilo je značaj TNF- α u hemodinamskom preopterećenju miokarda. Zabilježene su visoke koncentracije TNF- α u bolesnika s tlačnim opterećenjem LV u odnosu na volumno preopterećenje, što pokazuje da je preopterećenje tlakom stimulus za proizvodnju citokina. Također je zabilježeno da se periferne koncentracije TNF- α povećavaju s pogoršanjem NYHA funkcionalnog statusa te je predstavljena mogućnost serijskih mjerenja TNF- α kod bolesnika s asimptomatskom valvularnom bolešću srca radi što ranije detekcije dekompenzacije koju nije moguće dijagnosticirati konvencionalnim neinvazivnim testovima [122]. Na temelju navedenog, možemo zaključiti da dosadašnja istraživanja potkrepljuju našu hipotezu o prisutnosti subkliničkog remodeliranja miokarda u bolesnika s paroksizmalnom FA i dispnejom nakon PVI.

Povećane vrijednosti Neu povezujemo s činjenicom da TNF- α regulira višestruke kompleksne upalne stanične odgovore Neu i makrofaga [123]. Također, spoznaja da ROS (engl. *reactive oxygen species*, hr. reaktivne vrste kisika ili slobodni radikali kisika) izveden iz Neu igra vrlo važnu ulogu u TNF- α ovisnoj promjeni plućne vazoreaktivnosti, dodatno potkrepljuje povezanost simptoma dispneje i visoke koncentracije TNF- α u analiziranoj simptomatskoj skupini bolesnika [124].

Lv i suradnici istaknuli su više vrijednosti LD i dispneju kao pozitivne prediktore nepovoljnog ishoda kod kritičnog COVID-19 bolesnika [125], a Hu i suradnici su pokazali da koncentracija LD negativno korelira s parametrima plućne funkcije, što bi moglo biti bitno u subkliničkim slučajevima [126]. Brigic i suradnici su uputili na to da bi visoke koncentracije LD mogle biti novi prediktor ranog remodeliranja miokarda nakon IM [127]. Ova je studija istaknula značajnu pozitivnu korelaciju koncentracije LD i LAFI u svim vremenskim točkama kod bolesnika s recidivom aritmije, što potkrepljuje prijašnje spoznaje o prediktivnoj vrijednosti LD i ističe značaj povišenih vrijednosti LAFI koje upućuju na povišen

enddiastolički tlak LV i njegovu diastoličku disfunkciju [128]. U skladu s time, visoke bi koncentracije LD, kao i TNF- α , u bolesnika s dispnejom mogle upućivati na subkliničko remodeliranje miokarda, karakterizirano sniženim LAFI, te bi mogle biti prediktivni biomarker ZS kod bolesnika s recidivnom FA te razvoja „sindroma krutog LA“ nakon opetovanih ablacija, što bi moglo biti važno u daljnjem terapijskom pristupu i kliničkom praćenju ove populacije bolesnika.

Znamo da se koncentracije TNF- α vežu i uz pretilost te metabolički sindrom [129]. Bolesnici uključeni u našu studiju bili su preuhranjeni te se vrijednost ITM nije razlikovala među skupinama. AH, ŠB i hiperlipoproteinemija (HLP) jednako su bile zastupljene među skupinama, a vrijednosti analiziranih procjenjivača rizika kojima su objedinjeni i drugi faktori rizika za razvoj aritmije nisu se značajnije razlikovale. Na temelju je toga vidljivo da naši bolesnici nisu bili pretili te nisu imali metabolički sindrom, stoga koncentracije TNF- α kod naših bolesnika ne možemo s time povezivati.

Vrijednost HF₂-PEFF procjenjivača rizika nije se razlikovala između grupa, prema čemu je rizik ZS jednak kod svih bolesnika uključenih u studiju. Dobiveni rezultati ipak naglašavaju mogućnost subkliničkog remodeliranja u simptomatskoj skupini bolesnika, koja bi mogla imati veći rizik ZS. S obzirom na parametre objedinjene HF₂-PEFF procjenjivačem, koji moduliraju stupanj rizika, a karakteriziraju ih alterirane vrijednosti ehokardiografskih parametara punjenja LV te plućne hipertenzije, ovaj nas rezultat ne iznenađuje jer su kod naših bolesnika navedene vrijednosti bile uredne. Na temelju rezultata iz ove studije te rezultata studije Bonelli i suradnika, HF₂-PEFF procjenjivač rizika nije se pokazao značajan u procjeni rizika ZS u bolesnika s paroksizmalnom FA, te ga je potrebno upotpuniti dodatnim parametrima [130].

S druge strane, uzimajući u obzir blisku povezanost perzistentne FA i ZS očuvane sistoličke funkcije LV [119], možemo zaključiti da HF₂-PEFF procjenjivač rizika ima veću kliničku važnost u ovoj skupini bolesnika. Jednako tako, razvoj „prolaznog sindroma krutog LA“ mogli bismo zabilježiti u bolesnika s perzistentnom FA, za koju znamo da je faktor rizika za njegov razvoj nakon PVI [117]. Mitter i suradnici uputili su na značaj E/E' kod bolesnika s preboljenim IM. Vrijednost omjera E/E' > 15, dva tjedna nakon početka bolesti, pokazala se najjačim prediktorom srčane smrti i ponovnog prijama zbog ZS nakon perkutanom koronarnom intervencijom liječenog IM sa ST elevacijom [131]. Uzimajući to u obzir, vrijednost omjera E/E' nakon PVI u bolesnika s perzistentnom FA mogla bi se pokazati značajnom u predikciji ZS i razvoja „sindroma krutog LA“ u slučaju ponavljanih ablacija.

5.2. Predikcija recidiva aritmije nakon PVI

5.2.1. Laboratorijski parametri u predikciji recidiva

Upalni odgovor nakon PVI može biti značajan prediktor kasnih recidiva FA. Rezultati studije su pokazali da su niže koncentracije CRP, zajedno s nižim brojem Neu i LKc 24 sata nakon ablacije, povezani sa značajno većom incidencijom kasnih recidiva aritmije, što je također bilo izraženo i u bolesnika s nižim koncentracijama TGF- β 1 prije i nakon PVI. U bolesnika bez recidiva zabilježena je značajno visoka koncentracija CS TGF- β 1 prije PVI uz nagli pad nakon zahvata, što upućuje na povećanu aktivaciju TGF- β 1 nakon zahvata, dok u skupini s kasnim recidivom nije bilo značajne razlike u koncentraciji CS TGF- β 1 prije i nakon zahvata, što pokazuje da bi izražena regulacija TGF- β 1 mogla biti prediktor uspješnosti zahvata.

Guo i sur. naglasili su središnju ulogu upale u razvoju i progresiji FA [132]. Nekoliko je studija pokazalo da je viša početna koncentracija CRP povezana s povećanim rizikom recidiva aritmije nakon elektrokardioverzije [22, 23, 24]. Osim toga, neki su istraživači pretpostavili da bi upalno stanje prije ablacije, kao i prije elektrokardioverzije, moglo poslužiti kao nova terapijska meta s ciljem sprječavanja recidiva aritmije [25, 133].

Međutim, odnos između koncentracije CRP i ponovne pojave FA nakon ablacije nije u potpunosti jasan. Kurotobi [26] i Lellouche [27] i sur. su dokazali da su povišene početne koncentracije CRP povezane s povećanim rizikom od ranih, ali ne i kasnih recidiva aritmije nakon ablacije. Koyama i sur. prikazali su da nije bilo značajne razlike u početnim koncentracijama CRP između bolesnika s ponovnom pojavom i bez ponovne pojave FA mjesec dana nakon ablacije, dok dugoročno praćenje nije provedeno [28]. Jun i sur. pokazali su moguću ulogu viših početnih koncentracija CRP u predviđanju ponovne pojave FA tijekom dugoročnog praćenja [29], dok su Verma i sur. zabilježili korelaciju fibroznih promjena LA s višim vrijednostima CRP, čije se vrijednosti nisu razlikovale između skupina s recidivom i bez recidiva [34].

Raznolikost rezultata prijašnjih studija može se objasniti različitim dizajnom studije, odnosno neujednačenim karakteristikama bolesnika, čiji komorbiditeti, kao i tehnika uzorkovanja krvi mogu utjecati na koncentraciju CRP [134].

Brojne studije pokazuju da upala koja dovodi do histopatološke promjene miokardijalnog tkiva igra središnju ulogu u ponovnoj pojavi aritmije i razvoju AtKMP [56, 73]. Fan i sur. nisu pronašli značajnu povezanost između koncentracija CRP (prije i tri mjeseca

nakon PVI) i ponovne pojave FA. Međutim, primijetili su brz porast koncentracija CRP 24 sata nakon PVI, što odražava akutni upalni odgovor izazvan ablacijom [30].

Ova je studija potvrdila ovaj akutni upalni odgovor. Koncentracija CRP, apsolutni brojevi LKc i Neu značajno su se povećali 24 sata nakon postupka u skupini bez recidiva. Ti rezultati upućuju na to da potisnuti upalni odgovor može poslužiti kao pokazatelj kasnog recidiva aritmije.

CRP je važan biomarker u stvaranju fibroze [55, 56, 57]. Stimulira proizvodnju IL-1 i TNF- α iz makrofage, čime regulira aktivaciju fibroblasta, angiogenezu i taloženje izvanstaničnog matriksa te potiče stvaranje ožiljnog tkiva [56]. CRP također pojačava aktivaciju profibrotičkog citokina IL-6, koji je prikazan kao atraktivna terapijska meta za prevenciju fibroze [55]. Li Zi i sur. pokazali su da CRP potiče upalu i stvaranje fibroze pojačavanjem aktivacije signalnih putova NF- κ B i TGF- β /Smad [57]. Na temelju tih mehanizama niske koncentracije CRP mogu dovesti do smanjenog upalnog odgovora i kao posljedica toga, do neadekvatnog stvaranja fibroze nakon ablacije.

TNF- α , pro-inflamatorni medijator, poznat po tome što potiče stvaranje fibroze putem izravnih učinaka na strukturne i imunološke stanice [63], bio je značajno niži 24 sata nakon PVI u skupini bez recidiva. Prethodne su studije povezale visoke izvanstanične koncentracije TNF- α s povećanim mortalitetom u bolesnika sa septičkim šokom, kaheksijom i HIV bolesnika, dok unutarstanični TNF- α inducira kaskadu aktivacije gena NF- κ B koja potiče stvaranje fibroze [63, 135, 136]. U skladu s time, pretpostavljamo da su niže razine u skupini bez recidiva povezane s izraženom profibrotičnom aktivacijom unutarstaničnog TNF- α i stvaranjem ožiljka. Nedavne su studije pokazale da kulture fibroblasta s TNF- α ili IL-13 induciraju fibrogenezu karakteriziranu progresivno povećanim stvaranjem kolagena tipa III i tipa IV te da kostimulacija TGF- β -1 pojačava te učinke [68].

TGF- β 1 igra središnju ulogu u fibroproliferativnom signalnom putu fibroze atrijske i smatra se najperspektivnijim profibrotičkim biomarkerom koji bi mogao predvidjeti ponovnu pojavu FA nakon PVI [58, 137]. Ova studija naglašava važnost koncentracija TGF- β 1 u predviđanju kasne ponovne pojave aritmije. Bolesnici u skupini bez recidiva imali su značajno više koncentracije TGF- β 1 prije i nakon PVI te pozitivnu korelaciju koncentracije TGF- β 1 prije PVI s E/E', E' lat, LAVI i negativnu s LAFI, što nije bilježeno u skupini s recidivom aritmije.

Mnoge su studije istraživale ulogu TGF- β 1 u nastanku FA i ponovnoj pojavi nakon PVI s prilično kontradiktornim rezultatima [20, 58, 137, 138, 139, 140]. TGF- β 1 djeluje putem više putova, uključujući SMAD, EndMT i CD 44, te dovodi do taloženja kolagena I i III, što rezultira atrijskim remodeliranjem [58]. U miofibroblastima i srčanim fibroblastima pojačano ga regulira

AT II te se pokazalo da primjena blokatora receptora AT II potiskuje indukciju TGF- β 1 i sprječava fibrozu [141, 142]. Ova je studija pokazala značajno povećane koncentracije TGF- β 1 prije PVI u skupini bolesnika bez recidiva FA, dok prethodne studije nisu pokazale razliku između ove dvije skupine u bolesnika s paroksizmalnom FA, već je razlika pronađena samo kod bolesnika s perzistentnom FA [139].

Koncentracije TGF- β 1 prije PVI-a odraz su prisutnosti FA i pridruženih komorbiditeta koji uzrokuju oksidativni stres i aktivaciju upalnih procesa s nastankom fibroze, što je bilo izraženije u bolesnika s perzistentnom AF [138]. Koncentracije kolagena u plazmi, TGF- β 1 mRNA i TGF- β 1 postupno se povećavaju u bolesnika sa SR, paroksizmalnom FA i perzistentnom FA, što pokazuje da koncentracija TGF- β 1 u plazmi pozitivno korelira sa stupnjem atrijske fibroze [28]. Uzimajući u obzir podatke navedenih studija, kao i činjenicu da TGF- β 1 može biti glavni uzrok aritmogenosti PV [141], smatram da bi koncentracije TGF- β 1 trebalo drugačije promatrati u bolesnika s novodijagnosticiranom, paroksizmalnom FA i dugotrajnom, perzistentnom FA. U ovoj bi se studiji niže razine TGF- β 1 prije PVI u skupini bolesnika s recidivom mogle objasniti činjenicom da je aktiviran u upalnom profibrotičnom procesu. Prema tome, u ovoj skupini bolesnika nije vidljiva niti korelacija njegovih koncentracija s ehokardiografskim parametrima.

Aktivirani oblik TGF- β 1 rijetko se detektira jer ima vrlo kratko vrijeme poluraspada [143], što je također uočeno odmah nakon PVI kada su obje skupine pokazale značajno smanjenje koncentracija TGF- β 1. Ozljeda nakon PVI dovodi do pretvorbe srčanih fibroblasta u miofibroblaste stimulacijom TGF- β 1 [58, 142]. Taj proces kostimuliraju upalni citokini i kemokini koje proizvode endotelne stanice, a koji doprinose regrutiranju limfocita i makrofaga s fibrotičnim učincima u procesu EndMT [58]. Aktiviraju se dvije glavne funkcije TGF- β 1, zacjeljivanje rana i stvaranje ožiljaka [58, 144]. Rezultati iz ove studije su pokazali značajno veće oslobađanje TGF- β 1 u skupini bez recidiva 24 sata nakon PVI, dok se ozljeda miokarda procijenjena proizvodnjom TnT nije razlikovala između skupina.

U skladu s time, pretpostavljamo da je u skupini bolesnika s recidivom, gdje nije postignut dovoljan upalni odgovor i aktivacija TGF- β 1, bilo više ne endotelnih stanica u ablacijskom području, što je rezultiralo slabim stvaranjem fibroze i mogućim ponovnim povezivanjem vena (*eng. reconnection*), za koje su Wu i sur. pokazali da je uzrok recidiva aritmije kod bolesnika nakon ablacije perzistentne FA [139].

Uzimajući u obzir rezultate ove studije i kontradiktorne rezultate navedenih studija, dinamika koncentracije TGF- β 1 može se različito promatrati, uzimajući u obzir trajanje FA i postupak ablacije, budući da je okidač aktivacije TGF- β 1 procesa različit, iako je priroda

stvaranja fibroze slična, ali s različitom dinamikom. Različiti rezultati studija mogu biti posljedica heterogenosti ispitivane populacije, strategije liječenja FA i provedene ELISA analize TGF- β 1, koja se mogla provesti sa zakiseljavanjem ili bez zakiseljavanja [143].

U ovoj studiji smo mjerili i koncentracije TGF- β 1 u CS, koje su bile značajno niže od perifernih razina, kao u maloj studiji Zhao i sur. koja je uključila 16 bolesnika s kroničnom FA s prosječnim trajanjem od 36 mjeseci. Razliku u koncentracijama objasnili su činjenicom da uzorak periferne krvi predstavlja fibrozu više organskih sustava, dok uzorak CS predstavlja fibrozu srca [142]. Ova je studija pokazala da su koncentracije TGF- β 1 u CS prije PVI bile značajno više u skupini bez recidiva nego u skupini s recidivom, što upućuje na veću aktivaciju TGF- β 1 i preoblikovanje atriya u skupini s recidivom. U skupini bez recidiva zabilježen je značajan pad koncentracije TGF- β 1 u CS nakon PVI, što smo povezali s aktivacijom procesa zacjeljivanja, tj. stimulacijom upalnog odgovora i stvaranja vezivnog tkiva [143]. Nije bilo značajne razlike između koncentracija TGF- β 1 u CS prije i neposredno nakon PVI u recidivnoj skupini, što podupire našu hipotezu da upalni odgovor izazvan ozljedom nije bio dovoljan za aktiviranje profibrotične TGF- β 1 kaskade.

U skladu s time, rezultati nekih prethodnih studija koji pokazuju supresiju profibrotičke TGF- β 1 aktivnosti antagonistima AT II receptora ili metforminom, doksiciklinom i pirfenidonom u bolesnika s FA koji se podvrgavaju PVI su upitni, dok je njihova upotreba s ciljem sprječavanja ranog remodeliranja atriya opravdana [58, 142, 145, 146]. Iako su prethodne studije naglašavale važnost protuupalnih lijekova u sprječavanju ponovne pojave FA, njezina primjena nije pokazala korist [20]. Unatoč svojim snažnim protuupalnim učincima, kolhicin nije značajno smanjio ponovnu pojavu aritmija, iako je bio povezan sa smanjenjem boli u prsima i povećanjem gastrointestinalnih nuspojava [147].

Naši rezultati pokazuju da pojačani upalni odgovor može biti protektivan, stoga upala ne bi trebala biti pretjerano suprimirana u bolesnika podvrgnutih PVI. To je u skladu sa spoznajom da je ponovno povezivanje PV primarni mehanizam za recidiv FA u bolesnika s paroksizmalnom FA [148]. Brojne su studije istraživale uzroke ponovnog povezivanja PV, uspoređujući proceduralne tehnike (npr. krioablacija u odnosu na RF ablaciju) i početne karakteristike bolesnika, bez utvrđenih jasnih povezanosti [149].

U ovoj studiji nastavak antiaritmijske terapije tijekom „blanking“ razdoblja nije bio povezan s pojavom kasnog recidiva aritmije. To je u skladu s prethodnim studijama koje nisu pronašle povezanost između upotrebe antiaritmijskih lijekova nakon ablacije i sprječavanja kasnog recidiva [137].

Među početnim karakteristikama bolesnika, trajanje FA prije ablacije pokazalo se najvažnijim prediktorom recidiva. Bolesnici s duljim intervalom između dijagnoze i ablacije imali su veću stopu recidiva. Ti su rezultati u skladu s rezultatima registra Middelheim PVI, koji su pokazali da je ranija PVI povezana s boljim kliničkim ishodima [150].

Zaključno, ova studija pokazuje da je potisnut rani upalni odgovor nakon PVI, karakteriziran nižim razinama CRP, brojem Neu i LKc, povezan s većim stupnjem kasnih recidiva FA. To potvrđuje i smanjena aktivacija TGF- β 1 i TNF- α procesa rano nakon PVI, što upućuje na manje izraženu profibrotičku aktivaciju i stvaranje ožiljka. Visoka koncentracija TGF- β 1 iz CS prije PVI i značajno smanjenje nakon PVI u skupini bez recidiva pokazuje povećanu aktivaciju TGF- β 1 procesa nakon PVI, što upućuje na profibrotičku aktivaciju uzrokovanu postupkom ablacije. Nasuprot tome, činjenica da nije bilo razlike između razina TGF- β 1 u CS prije i neposredno nakon PVI u skupini s recidivom podržava našu hipotezu da upalni odgovor izazvan ozljedom tkiva ablacijom nije bio dovoljan za aktiviranje profibrotičke TGF- β 1 kaskade. Ti rezultati naglašavaju složenu ulogu upale i stvaranja fibroze nakon PVI i njihovu potencijalnu ulogu u predviđanju kasnih recidiva FA.

5.2.2. Ehokardiografski parametri u predikciji recidiva aritmije te značaj korelacije njihovih vrijednosti s laboratorijskim parametrima

Mnogi se analizirani ehokardiografski parametri nisu pokazali značajnim prediktorima recidiva FA nakon PVI. Toj skupini pripadaju: LAVI, LAD, E val, A val, E' septalno, mPAP, sPAP te PV AT. Iako su neke prijašnje studije naglasile značaj veličine LA, bilo u obliku LAD ili LAVI, u predikciji recidiva [38, 40, 41, 42, 43], ova studija to nije potvrdila kao niti studija Nso i suradnika [39]. Te su studije uključivale bolesnike s paroksizmalnom i perzistentnom FA za koju znamo da je karakterizirana značajnijim uvećanjem LA te češćim recidivima, što je, pretpostavljam, značajno utjecalo na dobivene rezultate. Ova je studija obuhvaćala bolesnike s paroksizmalnom FA te blažim uvećanjem LA.

Studija Yano i suradnika upravo je obuhvatila ovakvu skupinu bolesnika, u analizi potencijalnih prediktora FA i atrijske tahikardije nakon PVI. Njihovi su rezultati naglasili značaj viših vrijednosti NTproBNP, značajne trikuspidalne regurgitacije (TR) te pojave FA i atrijske tahikardije tijekom zahvata u predikciji recidiva aritmije u bolesnika s paroksizmalnom FA i urednom veličinom LA [151]. U ovoj studiji bolesnici nisu imali značajnu TR, niti je zabilježena značajna dinamika koncentracije NTproBNP u vremenskim točkama niti među

skupinama. Imajući na umu postupak neizravne procjene sPAP preko mlaza TR, zabilježena pozitivna korelacija između koncentracije NTproBNP i sPAP u bolesnika s recidivom u svim vremenskim točkama nakon PVI, naglašava značaj TR i NTproBNP-a u predikciji recidiva aritmije.

Ta korelacija nije zabilježena u skupini bolesnika bez recidiva. U toj skupini koncentracija NTproBNP kolerirala je sa svim parametrima veličine i funkcije LA te parametrima dijastoličke funkcije LV prije PVI. Također je zabilježena korelacija koncentracije NTproBNP s LAFI, LAVI, LAEF, E/A i sPAP 7 dana nakon PVI te s LAVI i E/E' mjesec dana nakon PVI. Zaključno, možemo reći da su u bolesnika bez recidiva vrijednosti NTproBNP-a povezane s veličinom i funkcijom LA, dok su u bolesnika s recidivom posljedica povećanja tlakova u plućnoj cirkulaciji, što neizravno govori o tlačnom opterećenju, tj. eventualnoj krutosti miokarda. Na temelju toga mogli bismo zaključiti da bi povišene vrijednosti NTproBNP-a i sPAP nakon PVI mogle biti prediktori recidiva aritmije, ali ne u ovoj skupini bolesnika, već kod bolesnika s perzistentnom FA koja se povezuje s većim stupnjem fibroze, tj. krutosti miokarda [152].

Rezultati ove studije upućuju na značaj parametara funkcije LA u predikciji recidiva FA. U skupini bolesnika s recidivom LAEF je bila značajno niža u svim vremenskim točkama osim 24 sata nakon zahvata, kada nije bilo razlike između skupina. Možemo reći da se LAEF, kao parametar kontraktilne funkcije LA, pokazala najznačajnijim parametrom predikcije recidiva kod naših bolesnika. Dosadašnje su studije pokazale i da procjena LAEF vrijednosti prije ablacije može biti korisna u predviđanju recidiva aritmije [153] te da je oštećena vrijednost LAEF povezana s većim rizikom FA u bolesnika s ZS reducirane sistoličke funkcije LV [37] i KVB [35].

Vrlo je zanimljiv rezultat značajne pozitivne korelacije LAFI i LD u svim vremenskim točkama, kod bolesnika s recidivom aritmije. Imajući na umu značaj LD u mogućem subkliničkom remodeliranju miokarda [127] te LAFI, kao parametra koji objedinjuje funkciju LA i LV [33], čije povišene vrijednosti upućuju na povišen enddijastolički tlak LV i njegovu dijastoličku disfunkciju [128], rezultat nas ne iznenađuje, već dodatno upotpunjuje značaj LD te LAFI kao mogućih parametara klinički ne manifestnog remodeliranja miokarda u bolesnika s paroksizmalnom FA. Na temelju toga, a uzimajući u obzir vrijednosti dobivenih parametara bolesnika koji su sudjelovali u ovoj studiji, pretpostavljamo da bi njihove vrijednosti mogle doći do većeg izražaja u bolesnika s perzistentnom FA, gdje su viši stupnjevi dijastoličke disfunkcije LV očekivani.

Ta je pretpostavka potkrepljena i rezultatima studije Sardana i suradnika koja naglašava LAFI kao dobar prediktor recidiva aritmije nakon PVI u bolesnika s perzistentnom FA [32].

Uzimajući u obzir rezultate ove studije, možemo zaključiti da se u bolesnika s paroksizmalnom FA, parametar funkcije LA, LAEF nametnuo kao najznačajniji prediktor recidiva FA nakon PVI. S druge je strane LAFI u korelaciji s koncentracijom LD uputio na moguće subkliničko remodeliranje LV u recidivnoj skupini bolesnika, upućujući na to da unatoč vrlo blagom stupnju dijasoličke disfunkcije LV, urednih tlakova punjenja LV, postoji veći stupanj, nama nevidljivog, remodeliranja koje utječe na ponovnu pojavnost aritmije nakon PVI.

5.2.3. Utjecaj faktora rizika na pojavnost fibrilacije atrijske te incidenciju recidiva nakon PVI

Znamo da je FA najčešća aritmija u svijetu, čija incidencija ovisi o prisutnosti promjenjivih i nepromjenjivih faktora rizika (154). Bolesnici uključeni u ovu studiju bili su preuhranjeni, prosječnog CHA₂DS₂ – VASc skora 2, HAS-BLED 1, HATCH 1, B-R₂CHADS 2. Iz tih je rezultata vidljivo da nisu bili značajno opterećeni komorbiditetima. To potvrđuje i HF₂-PEFF procjenjivač rizika koji ih je svrstao u skupinu umjerenog rizika od ZS (2 – 5 bodova, rizik zatajivanja srca 65 – 66 %), dominantno zbog prisutnosti FA, za koju znamo da u ovom procjenjivaču nosi najveći broj bodova [110]. Obje su skupine bolesnika bile podjednako opterećene faktorima rizika te nije bilo razlike u riziku ZS među skupinama.

Na temelju dobivenih rezultata možemo zaključiti da kod bolesnika koji nisu značajno opterećeni komorbiditetima i nemaju izražene faktore rizika te imaju gotovo urednu veličinu LA postoji neki drugi uzrok nastupa FA, koji također može biti zaslužan i za pojavu recidiva nakon napravljene ablacije. Ova studija je istaknula značaj TGF-β1 u pojavnosti FA, što su potvrdile i prijašnje studije, koje su istaknule njegov značaj u aritmogenosti PV [79, 80], za koje znamo da su glavni provokator aritmije [74]. U skupini bolesnika bez recidiva zabilježena je značajna pozitivna korelacija TGF-β1 s LAVI, E/E' i E' lateralno te negativna s LAFI.

Uzimajući u obzir pozitivnu korelaciju CHA₂DS₂ – VASc skora s LAVI i E/E' te HATCH, B-R₂CHADS 2 i HF₂-PEFF s E/E' i nekim drugim parametrima dijasoličke disfunkcije LV, možemo zaključiti da su koncentracije TGF-β1 iz periferne krvi, koje upućuju na sustavnu profibrotičku aktivaciju, posljedica djelovanja komorbiditeta uključenih u navedene procjenjivače, a dovode do remodeliranja miokarda. Uvidom u zastupljenost komorbiditeta zabilježena je dominantno AH te u svega 10 % bolesnika i ŠB tip 2, čime

navedene rezultate možemo uklopiti u prisutnost AH, za koju znamo da se veže hiperekspresija TGF- β 1 koncentracije, kao i razina TGF- β 1 mRNA [155] te razvoj dijastoličke disfunkcije LV.

Ovi rezultati povezuju komorbiditete s ehokardiografskim i laboratorijskim parametrima, ali ne daju odgovor na pitanje zašto iz ovako homogene skupine bolesnika s paroksizmalnom FA, bez značajne opterećenosti faktorima rizika, neki bolesnicu nakon PVI bilježe recidiv aritmije.

Na temelju dobivenih rezultata možemo pretpostaviti da se u recidivnoj skupini bolesnika radi o profibrotičkoj aktivaciji TGF- β 1 te izraženijoj dijastoličkoj disfunkciji LV, što dodatno potkrepljuje pozitivna korelacija TNF- α i E' septalno, korelacija koncentracije LD s LAFI i korelacija koncentracije TnT s PV AT i sPAP i mPAP, što objedinjuje susprektno subkliničko remodeliranje miokarda u ovoj skupini bolesnika.

Na temelju navedenih rezultata možemo se pitati koji je uzrok profibrotičke aktivacije u našoj skupini bolesnika? Utjecaj faktora rizika na pojavnost aritmije nismo utvrdili, iako smo njihovu pojavu mogli povezati s procesom remodeliranja LA i LV, no bez značajnih razlika u ehokardiografskim parametrima i vrijednostima invazivno mjerenog tlaka između skupina, što nam također govori u prilog mogućeg subkliničkog remodeliranja, koje dostupnim metodama oslikavanja nismo u mogućnosti zabilježiti.

Kao vrlo značajan prognostički pokazatelj i faktor rizika izdvojio se TnT koji u ovoj studiji pozitivno korelira sa svim procjenjivačima rizika, čime se ističe njegov poznati značaj kod bolesnika s AH, gdje se njegove povišene vrijednosti povezuju s većim kardiovaskularnim rizikom i rizikom od ZS [156]. Njegova korelacija sa sPAP, čiji je značaj u predikciji recidiva aritmije i razvoju ZS naglašen prijašnjim studijama [151, 156], dodatno naglašava njegov prognostički značaj u ZS i pojavi kasnih recidiva aritmije nakon PVI [151, 156].

5.3. Usporedba djelovanja krioablacije i RF ablacije na promjene laboratorijskih i ehokardiografskih parametara te simptomatičnost bolesnika i učestalost recidiva

Studijom nije zabilježen utjecaj zamrzavanja, odnosno grijanja kardiomiocita, na simptomatičnost bolesnika, učestalost recidiva i incidenciju postproceduralnog perikardnog izljeva. Obje su skupine bolesnika imale podjednaku incidenciju kasnih recidiva, što je u skladu s podacima FIRE and ICE studije koja je pokazala jednaku učinkovitost ovih metoda u liječenju aritmije [90]. Incidencija perikardnog izljeva je bila jednaka među skupinama, kao što je pokazala studija Chierchia i sur., dok su Xiao i sur. ipak zabilježili veću incidenciju kod

bolesnika liječenih RF ablacijom [157, 158]. Povezanost perikardnog izljeva sa simptomima nije zabilježena u ovoj studiji, kao niti u studiji Chierchia i sur. [158], stoga možemo zaključiti da simptom dispneje kod naših bolesnika nije bio posljedica procedure i postproceduralnog perikardnog izljeva, već prije opisanih mehanizama subkliničkog remodeliranja miokarda.

Dosadašnje su studije, kao i ova, pokazale da postoji dinamika koncentracija upalnih parametara i parametara ozljede miokarda kod bolesnika koji su podvrgnuti postupku ablacije FA [159, 160, 161]. Međutim, rezultati studija su neujednačeni [159, 162, 163, 164, 165]. Ova je studija pokazala znatno veći broj Lkc i Neu te niže koncentracije CK i LD u skupini bolesnika liječenih RF ablacijom nakon PVI, što je u skladu s rezultatima pojedinih studija u kojima je naglašena smanjena upala praćena povišenim markerima miokardijalnog oštećenja u bolesnika liječenih krioablacijom [159, 162] iako, s obzirom na jednaku dinamiku vrijednosti CRP, SE te TNF- α i TGF- β 1 u obje skupine bolesnika, možemo pretpostaviti da značajne razlike u upalnom procesu nije bilo. Također, uzimajući u obzir jednaku dinamiku TnT između skupina, kao najznačajnijeg markera ozljede miokarda [165], ne možemo sa sigurnošću reći da je miokardijalno oštećenje bilo veće u skupini bolesnika liječenih krioablacijom. Te su pretpostavke u skladu s rezultatima mnogih studija koje nisu zabilježile značajnu razliku u stupnju miokardijalne ozljede i postablacijske upale vezane uz tip zahvata [163, 166].

Zaključno, niti jedna studija, kao ni ova, nije pokazala značaj dinamike ovih markera u incidenciji kasnih recidiva aritmije, što je u skladu s rezultatima FIRE and ICE studije koja naglašava jednaku učinkovitost i sigurnost ovih metoda [90].

5.4. Ograničenja studije

Postoji nekoliko ograničenja ove studije koja treba uzeti u obzir. Uključili smo relativno mali broj ispitanika, koji su bili podvrgnuti dvjema različitim tehnikama ablacije. Također je važno naglasiti da je ovo bila prospektivna studija u jednom centru koja je uključivala samo bolesnike sa strukturno zdravim srcima i paroksizmalnom FA, stoga se rezultati iz ove studije ne mogu primijeniti na bolesnike sa značajnim komorbiditetima i perzistentnom FA. Detekcija aritmija tijekom praćenja temeljila se na višestrukim 24-satnim Holter elektrokardiogramima i simptomatskim epizodama aritmije koje je bolesnik prepoznao, dok su moguće asimptomatske epizode ostale nedijagnosticirane.

6. ZAKLJUČCI

1. Dispneja se nije pokazala značajnim prediktorom recidiva FA nakon PVI.
2. Vrijednost E/E' bila je značajno veća u skupini bolesnika s dispnejom 7 dana nakon PVI, dok je u istoj vremenskoj točki brzina E' lateralno bila značajno manja, što upućuje na porast tlakova punjenja lijeve klijetke, tj. pogoršanje dijastoličke disfunkcije LK.
3. Nisu zabilježeni ehokardiografski parametri koji karakteriziraju „sindrom krutog LA“, tako da se može zaključiti da bolesnici nisu imali „prolaznim sindromom krutog LA“ uzrokovanu dispneju, već je ona bila posljedica pogoršanja dijastoličke disfunkcije LK nakon PVI.
4. Koncentracije TNF- α iz periferne krvi te iz CS-a bile su značajno više u skupini bolesnika s dispnejom u svim vremenskim točkama.
5. Zabilježena je značajna pozitivna korelacija koncentracije LD s LAFI u bolesnika s recidivom.
6. Rani upalni odgovor nakon PVI, karakteriziran nižim razinama CRP, manjim brojem Neu i LKc te smanjenom aktivacijom TGF- β 1 i TNF- α , povezan je s većim stupnjem kasnih recidiva FA.
7. Visoka koncentracija TGF- β 1 iz CS prije PVI te nagli pad njezine vrijednosti nakon zahvata u skupini bolesnika bez recidiva upućuje na profibrotičku aktivaciju uzrokovanu postupkom ablacije. Nasuprot tome, neznatna razlika koncentracija TGF- β 1 u CS prije i neposredno nakon PVI u skupini s recidivom podržava hipotezu da upalni odgovor izazvan ozljedom nije bio dovoljan za aktiviranje profibrotičke TGF- β 1 kaskade. Ovi rezultati naglašavaju složenu ulogu upale i stvaranja fibroze nakon PVI i njihovu potencijalnu ulogu u predviđanju kasnih recidiva FA.
8. U predviđanju recidiva, LAEF se pokazao najznačajnijim ehokardiografskim parametrom.

9. Bolesnici s recidivom i bez recidiva FA bili su jednako opterećeni komorbiditetima i čimbenicima rizika te su imali jednak rizik razvoja zatajivanja srca procijenjen HF₂-PEFF procjenjivačem rizika.
10. U predviđanju recidiva FA najznačajnijom se pokazala pozitivna korelacija omjera E/E' s CHA₂DS₂ – VASc, HATCH, B-R₂CHADS₂ i HF₂-PEFF skorom, koja, s obzirom na pozitivnu korelaciju TGF-β1 s E/E', upućuje na sustavnu profibrotičku aktivaciju što dovodi do remodeliranja miokarda.
11. Koncentracije TnT pozitivno su korelirale sa svim procjenjivačima rizika, čime je TnT značajan čimbenik rizika, a njegova korelacija sa sPAP u skupini s recidivom FA dodatno je naglasila njegov značaj u pojavi kasnih recidiva FA nakon PVI.
12. Značajno veći broj Lkc i Neu te niže koncentracije CK i LD uočene su u skupini bolesnika liječenih RF ablacijom nakon PVI.
13. Nije bilo razlike u učestalosti recidiva bolesnika liječenih krioablacijom i RF ablacijom.

7. LITERATURA

1. Zipes DP, Jalife J, Stevenson WG. Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside. Philadelphia:Elsevier; 2018, str. 422-433.
2. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV i sur. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): Developed by the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC), with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). European Heart Journal. 2024;45(36):3314–3414.
3. Squara F, Scarlatti D, Bun SS i sur. Fibrillatory Wave Amplitude Evolution during Persistent Atrial Fibrillation Ablation: Implications for Atrial Substrate and Fibrillation Complexity Assessment. J. Clin. Med. 2022;11;4519.
4. Linz D, Gawalko M, Betz K i sur. Atrial fibrillation: epidemiology, screening and digital health. Lancet Reg Health Eur. 2024;1(37):100786.
5. Kornej J, Börschel CS, Benjamin EJ, Schnabel RB. Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century: Novel Methods and New Insights. Circ Res. 2020;127(1):4-20.
6. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP i sur. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. Circulation. 2004;110(9):1042-6.
7. Dewland TA, Olgin JE, Vittinghoff E, Marcus GM. Incident atrial fibrillation among Asians, Hispanics, blacks, and whites. Circulation. 2013;128(23):2470-7.
8. Magnussen C, Niiranen TJ, Ojeda FM i sur. Sex Differences and Similarities in Atrial Fibrillation Epidemiology, Risk Factors, and Mortality in Community Cohorts: Results From the BiomarCaRE Consortium (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe). Circulation. 2017;136(17):1588-1597.
9. Hindricks G, Potpara T, Dagres N i sur. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Eur Heart J. 2021;42(5):373-498.
10. Ding M, Qiu C. Atrial Fibrillation, Cognitive Decline, and Dementia: An Epidemiologic Review. Curr Epidemiol Rep. 2018;5(3):252-261.

11. Johnsen SP, Dalby LW, Täckström T, Olsen J, Fraschke A. Cost of illness of atrial fibrillation: a nationwide study of societal impact. *BMC Health Serv Res.* 2017;17(1):714.
12. Ciminata G, Geue C, Langhorne P, Wu O. A two-part model to estimate inpatient, outpatient, prescribing and care home costs associated with atrial fibrillation in Scotland. *BMJ Open.* 2020;10(3):e028575.
13. Elsheikh S, Hill A, Irving G, Lip GYH, Abdul-Rahim AH. Atrial fibrillation and stroke: State-of-the-art and future directions. *Curr Probl Cardiol.* 2024;49(1 Pt C):102181.
14. Yu MY, Caprio FZ, Bernstein RA. Cardioembolic Stroke. *Neurol Clin.* 2024;42(3):651-661.
15. Poomalai G, Prabhakar S, Sirala Jagadesh N. Functional Ability and Health Problems of Stroke Survivors: An Explorative Study. *Cureus.* 2023;15(1):e33375.
16. Bergau L, Bengel P, Sciacca V, Fink T, Sohns C, Sommer P. Atrial Fibrillation and Heart Failure. *J Clin Med.* 2022;11(9):2510.
17. Rillig A, Magnussen C, Ozga AK i sur. Early Rhythm Control Therapy in Patients With Atrial Fibrillation and Heart Failure. *Circulation.* 2021;144(11):845-858.
18. Shahid S, Iqbal M, Saeed H i sur. Diagnostic Accuracy of Apple Watch Electrocardiogram for Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Adv.* 2025;4(2):101538.
19. Harrison SL, Buckley BJR, Zheng Y i sur. Liverpool-Huawei Stroke Study Investigators. Evaluation of Huawei smart wearables for detection of atrial fibrillation in patients following ischemic stroke: The Liverpool-Huawei stroke study. *Am Heart J.* 2023;257:103-110.
20. Tian Y, Wang Y, Chen W, Yin Y, Qin M. Role of serum TGF- β 1 level in atrial fibrosis and outcome after catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(51):e9210.
21. Saba S, Janczewski AM, Baker LC i sur. Atrial contractile dysfunction, fibrosis, and arrhythmias in a mouse model of cardiomyopathy secondary to cardiac-specific overexpression of tumor necrosis factor- α . *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005;289(4):H1456-67.
22. Liu T, Li G, Li L, Korantzopoulos P. Association between C-reactive protein and recurrence of atrial fibrillation after successful electrical cardioversion: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(15):1642-1648.

23. Kallergis EM, Manios EG, Kanoupakis EM i sur. The role of the post-cardioversion time course of hs-CRP levels in clarifying the relationship between inflammation and persistence of atrial fibrillation. *Heart*. 2008;94(2):200-4.
24. Liu T, Li L, Korantzopoulos P, Goudevenos JA, Li G. Meta-analysis of association between C-reactive protein and immediate success of electrical cardioversion in persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2008;101(12):1749-52.
25. Letsas KP, Weber R, Bürkle G i sur. Pre-ablative predictors of atrial fibrillation recurrence following pulmonary vein isolation: the potential role of inflammation. *Europace*. 2009;11(2):158-63.
26. Kurotobi T, Iwakura K, Inoue K i sur. A pre-existent elevated C-reactive protein is associated with the recurrence of atrial tachyarrhythmias after catheter ablation in patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2010;12(9):1213-8.
27. Lellouche N, Sacher F, Wright M i sur. Usefulness of C-reactive protein in predicting early and late recurrences after atrial fibrillation ablation. *Europace*. 2009;11(5):662-4.
28. Koyama T, Sekiguchi Y, Tada H i sur. Comparison of characteristics and significance of immediate versus early versus no recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *Am J Cardiol*. 2009;103(9):1249-54.
29. Liu J, Fang PH, Dibs S, Hou Y, Li XF, Zhang S. High-sensitivity C-reactive protein as a predictor of atrial fibrillation recurrence after primary circumferential pulmonary vein isolation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2011;34(4):398-406.
30. Fan J, Cao H, Su L i sur. NT-proBNP, but not ANP and C-reactive protein, is predictive of paroxysmal atrial fibrillation in patients undergoing pulmonary vein isolation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2012;33(1):93-100.
31. Hoit BD. Left atrial size and function: role in prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(6):493-505.
32. Sardana M, Ogunsua AA, Spring M i sur. Association of Left Atrial Function Index With Late Atrial Fibrillation Recurrence after Catheter Ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016;27(12):1411-1419.
33. Shamekhi J, Nguyen TQA, Sigel H i sur. Left atrial function index (LAFI) and outcome in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Clin Res Cardiol*. 2022;111(8):944-954.
34. Verma A, Wazni OM, Marrouche NF i sur. Pre-existent left atrial scarring in patients undergoing pulmonary vein antrum isolation: an independent predictor of procedural failure. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(2):285-92.

35. Sardana M, Lessard D, Tsao CW i sur. Association of Left Atrial Function Index with Atrial Fibrillation and Cardiovascular Disease: The Framingham Offspring Study. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(7):e008435.
36. Almeida J, Paiva P, Ribeiro N i sur. Left atrial ejection fraction is an indicator of left ventricular diastolic function. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2022;38(1):33-39.
37. Stanchev A, Christensen J, Soeskov Davidovski F i sur. Measures of left atrial function and risk of incident atrial fibrillation in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2025;26(9):1549-1556.
38. Raniga D, Goda M, Hattingh L, Thorning S, Rowe M, Howes L. Left atrial volume index: A predictor of atrial fibrillation recurrence following direct current cardioversion - A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2024;23;51:101364.
39. Nso N, Lee K, Macrinici V i sur. Does Left Atrial Size Predict Clinical Outcomes Following Atrial Fibrillation Ablation? *JACC.* 2024;83(13_Supplement)258.
40. Linhart M, Lewalter T, Mittmann-Braun EL i sur. Left atrial pressure as predictor for recurrence of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. *J Interv Card Electrophysiol.* 2013;38:107–14.
41. Tang R-B, Yan X-L, Dong J-Z i sur. Predictors of recurrence after a repeat ablation procedure for paroxysmal atrial fibrillation: role of left atrial enlargement. *Europace.* 2014;16:1569–74.
42. Celik AI, Kanadasi M, Demir M i sur. Predictors of the paroxysmal atrial fibrillation recurrence following cryoballoon-based pulmonary vein isolation: Assessment of left atrial volume, left atrial volume index, galectin-3 level and neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2019;19(1):9-14.
43. Njoku A, Kannabhiran M, Arora R i sur. Left atrial volume predicts atrial fibrillation recurrence after radiofrequency ablation: a meta-analysis. *EP Europace.* 2018;20(1):33–42.
44. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. *Stroke.* 2010;41(12):2731-8.
45. Barrett TW, Self WH, Wasserman BS, McNaughton CD, Darbar D. Evaluating the HATCH score for predicting progression to sustained atrial fibrillation in ED patients with new atrial fibrillation. *Am J Emerg Med.* 2013;31(5):792-7.

46. Wu Y, Xie Z, Liang W i sur. Usefulness of CHADS2, R2CHADS2, and CHA2DS2-VASc scores for predicting incident atrial fibrillation in heart failure with preserved ejection fraction patients. *ESC Heart Fail.* 2021;8(2):1369-1377.
47. Chen YC, Voskoboinik A, Gerche A, Marwick TH, McMullen JR. Prevention of Pathological Atrial Remodeling and Atrial Fibrillation: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(22):2846-2864.
48. Băghină RM, Crișan S, Luca S i sur. Association between Inflammation and New-Onset Atrial Fibrillation in Acute Coronary Syndromes. *J Clin Med.* 2024;13(17):5088.
49. Zhou X, Dudley SC Jr. Evidence for Inflammation as a Driver of Atrial Fibrillation. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:62.
50. Williams DO, Jones EL, Nagle RE, Smith BS. Familial atrial cardiomyopathy with heart block. *Q J Med.* 1972;41(164):491-508.
51. Goette A, Corradi D, Dobrev D i sur. Atrial cardiomyopathy revisited-evolution of a concept: a clinical consensus statement of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC, the Heart Rhythm Society (HRS), the Asian Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). *Europace.* 2024;26(9):euae204.
52. Yamaguchi T. Atrial structural remodeling and atrial fibrillation substrate: A histopathological perspective. *J Cardiol.* 2025;85(2):47-55.
53. Lin YK, Chen YA, Lee TI, Chen YC, Chen SA, Chen YJ. Aging Modulates the Substrate and Triggers Remodeling in Atrial Fibrillation. *Circ J.* 2018;82(5):1237-1244.
54. Li Y, Zhao J, Yin Y, Li K, Zhang C, Zheng Y. The Role of IL-6 in Fibrotic Diseases: Molecular and Cellular Mechanisms. *Int J Biol Sci* 2022;18(14):5405-5414.
55. Barnes TC, Anderson ME, Moots RJ. The many faces of interleukin-6: the role of IL-6 in inflammation, vasculopathy, and fibrosis in systemic sclerosis. *Int J Rheumatol.* 2011;2011:721608.
56. Wick G, Grundtman C, Mayerl C, Wimpissinger TF, Feichtinger J, Zelger B I sur. The immunology of fibrosis. *Annu Rev Immunol.* 2013;31:107-35.
57. Li ZI, Chung AC, Zhou L i sur. C-reactive protein promotes acute renal inflammation and fibrosis in unilateral ureteral obstructive nephropathy in mice. *Lab Invest.* 2011;91(6):837-51.
58. Babapoor-Farrokhran S, Tarighati Rasekhi R, Gill D, Alzubi J, Mainigi SK. How transforming growth factor contributes to atrial fibrillation? *Life Sci.* 2021;266:118823.

59. Burstein B, Nattel S. Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(8):802-9.
60. Vardas EP, Theofilis P, Oikonomou E, Vardas PE, Tousoulis D. MicroRNAs in Atrial Fibrillation: Mechanisms, Vascular Implications, and Therapeutic Potential. *Biomedicines*. 2024;12(4):811.
61. Yang D, Yuan J, Liu G i sur. Angiotensin receptor blockers and statins could alleviate atrial fibrosis via regulating platelet-derived growth factor/Rac1/nuclear factor-kappa B Axis. *Int J Med Sci*. 2013;10(7):812-24.
62. Van Dorst DCH, de Wagenaar NP, van der Pluijm I, Roos-Hesselink JW, Essers J, Danser AHJ. Transforming Growth Factor- β and the Renin-Angiotensin System in Syndromic Thoracic Aortic Aneurysms: Implications for Treatment. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021;35(6):1233-1252.
63. Steele H, Cheng J, Willicut A i sur. TNF superfamily control of tissue remodeling and fibrosis. *Front Immunol*. 2023;14;1219907.
64. Deng H, Xue YM, Zhan XZ, Liao HT, Guo HM, Wu SL. Role of tumor necrosis factor-alpha in the pathogenesis of atrial fibrillation. *Chin Med J (Engl)*. 2011;124(13):1976-82.
65. Ren M, Li X, Hao L, Zhong J. Role of tumor necrosis factor alpha in the pathogenesis of atrial fibrillation: A novel potential therapeutic target? *Ann Med*. 2015;47(4):316-24.
66. Qu YC, Du YM, Wu SL, Chen QX, Wu HL, Zhou SF. Activated nuclear factor-kappaB and increased tumor necrosis factor-alpha in atrial tissue of atrial fibrillation. *Scand Cardiovasc J*. 2009;43(5):292-7.
67. Porter KE, Turner NA, O'Regan DJ, Ball SG. Tumor necrosis factor alpha induces human atrial myofibroblast proliferation, invasion and MMP-9 secretion: inhibition by simvastatin. *Cardiovasc Res*. 2004;64(3):507-15.
68. Gillesberg FS, Pehrsson M, Bay-Jensen AC i sur. Regulation of fibronectin and collagens type I, III and VI by TNF- α , TGF- β , IL-13, and tofacitinib. *Sci Rep*. 2025;15(1):1087.
69. Li C, Meng X, Wang L, Dai X. Mechanism of action of non-coding RNAs and traditional Chinese medicine in myocardial fibrosis: Focus on the TGF- β /Smad signaling pathway. *Front Pharmacol*. 2023;14:1092148.
70. Jang DI, Lee AH, Shin HY i sur. The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) in Autoimmune Disease and Current TNF- α Inhibitors in Therapeutics. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2719.

71. Ramos-Mondragón R, Galindo CA, Avila G. Role of TGF-beta on cardiac structural and electrical remodeling. *Vasc Health Risk Manag.* 2008;4(6):1289-300.
72. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation.* 1995;92(7):1954-68.
73. Wijesurendra RS, Casadei B. Mechanisms of atrial fibrillation. *Heart.* 2019;105:1860-1867.
74. Haïssaguerre M. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med.* 1998;339(10):659-66.
75. Cheung DW. Electrical activity of the pulmonary vein and its interaction with the right atrium in the guinea-pig. *J Physiol.* 1981;314:445-56.
76. Hassink RJ, Aretz HT, Ruskin J, Keane D. Morphology of atrial myocardium in human pulmonary veins: a postmortem analysis in patients with and without atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(6):1108-14.
77. Satoh K, Ichihara K, Landon EJ, Inagami T, Tang H. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors block calcium-dependent tyrosine kinase Pyk2 activation by angiotensin II in vascular endothelial cells. involvement of geranylgeranylation of small G protein Rap1. *J Biol Chem.* 2001;276(19):15761-7.
78. Verheule S, Sato T, Everett T 4th i sur. Increased vulnerability to atrial fibrillation in transgenic mice with selective atrial fibrosis caused by overexpression of TGF-beta1. *Circ Res.* 2004;94(11):1458-65.
79. Khan R. Identifying and understanding the role of pulmonary vein activity in atrial fibrillation. *Cardiovasc Res.* 2004;64(3):387-94.
80. Zhang H, Huang W, Liu H, Zheng Y, Liao L. Mechanical stretching of pulmonary vein stimulates matrix metalloproteinase-9 and transforming growth factor-β1 through stretch-activated channel/MAPK pathways in pulmonary hypertension due to left heart disease model rats. *PLoS One.* 2020;15(9):e0235824.
81. Inoue K, Kawakami H, Akazawa Y, Higashi H, Higaki T, Yamaguchi O. Echocardiographic Assessment of Atrial Function: From Basic Mechanics to Specific Cardiac Diseases. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2022;9(3):68.
82. Moral S, Abulí M, Vilardell P, Trucco E, Ballesteros E, Brugada R. Multimodality Imaging in the Study of the Left Atrium. *J Clin Med.* 2022;11(10):2854.

83. Packer M. Effect of catheter ablation on pre-existing abnormalities of left atrial systolic, diastolic, and neurohormonal functions in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2019;40(23):1873-1879.
84. Yamaguchi T, Marrouche NF. Recurrence Post-Atrial Fibrillation Ablation: Think Outside the Pulmonary Veins. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018;11(4):e006379.
85. Parasuraman S, Walker S, Loudon BL i sur. Assessment of pulmonary artery pressure by echocardiography-A comprehensive review. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2016; 4;12:45-51.
86. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A i sur. EAST-AFNET 4 Trial Investigators. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1305-1316.
87. Kim D, Yang PS, You SC i sur. Treatment timing and the effects of rhythm control strategy in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ*. 2021;373:n991.
88. Park J, Shim J, Lee JM i sur. Risks and Benefits of Early Rhythm Control in Patients With Acute Strokes and Atrial Fibrillation: A Multicenter, Prospective, Randomized Study (the RAFAS Trial). *J Am Heart Assoc*. 2022;11(3):e023391.
89. Han S, Jia R, Cen Z i sur. Early rhythm control vs. rate control in atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:978637.
90. Chen YH, Lu ZY, Xiang Y i sur. Cryoablation vs. radiofrequency ablation for treatment of paroxysmal atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2017;19(5):784-794.
91. Packer DL, Piccini JP, Monahan KH i sur. CABANA Investigators. Ablation Versus Drug Therapy for Atrial Fibrillation in Heart Failure: Results From the CABANA Trial. *Circulation*. 2021; 143(14):1377-1390.
92. Colunga Biancatelli RM, Congedo V, Calvosa L, Ciacciarelli M, Polidoro A, Iuliano L. Adverse reactions of Amiodarone. *J Geriatr Cardiol*. 2019;16(7):552-566.
93. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138(5):1093-100.
94. Steffel J, Collins R, Antz M i sur. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021;23(10):1612-1676.

95. Bekwelem W, Connolly SJ, Halperin JL i sur. Extracranial Systemic Embolic Events in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: Incidence, Risk Factors, and Outcomes. *Circulation*. 2015;132(9):796-803.
96. Violi F, Pastori D, Pignatelli P. Mechanisms And Management Of Thrombo-Embolism In Atrial Fibrillation. *J Atr Fibrillation*. 2014;7(3):1112.
97. Goette A, Staack T, Röcken C i sur. Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(6):1669-77.
98. Kumagai K, Nakashima H, Urata H, Gondo N, Arakawa K, Saku K. Effects of angiotensin II type 1 receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(12):2197-204.
99. Schneider MP, Hua TA, Böhm M, Wachtell K, Kjeldsen SE, Schmieder RE. Prevention of atrial fibrillation by Renin-Angiotensin system inhibition a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(21):2299-307.
100. Wong CX, Sullivan T, Sun MT i sur. Obesity and the Risk of Incident, Post-Operative, and Post-Ablation Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of 626,603 Individuals in 51 Studies. *JACC Clin Electrophysiol*. 2015;1(3):139-152.
101. De Ponti R. Reduction of radiation exposure in catheter ablation of atrial fibrillation: Lesson learned. *World J Cardiol*. 2015;7(8):442-8.
102. Gunawardene MA, Hoffmann BA, Schaeffer B i sur. Influence of energy source on early atrial fibrillation recurrences: a comparison of cryoballoon vs. radiofrequency current energy ablation with the endpoint of unexcitability in pulmonary vein isolation. *Europace*. 2018;20(1):43-49.
103. Corrado D, Zorzi A. Risk of Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2017;3(12):1434-1436.
104. Wood KA, Barnes AH, Paul S, Hines KA, Jackson KP. Symptom challenges after atrial fibrillation ablation. *Heart Lung*. 2017;46(6):425-431.
105. Piccini JP, Braegelmann KM, Simma S, Koneru JN, Ellenbogen KA. Risk of atrioesophageal fistula with cryoballoon ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* O2. 2020;1(3):173-179.
106. Fleeman B, Beldner S, Katz D i sur. Incidence and predictors of pleuritic chest discomfort followin ablation of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61; (10_Supplement) E310.

107. Gottlieb LA, Dekker LRC, Coronel R. The Blinding Period Following Ablation Therapy for Atrial Fibrillation: Proarrhythmic and Antiarrhythmic Pathophysiological Mechanisms. *JACC Clin Electrophysiol.* 2021;7(3):416-430.
108. Lee SH, Chen YC, Chen YJ i sur. Tumor necrosis factor- α alters calcium handling and increases arrhythmogenesis of pulmonary vein cardiomyocytes. *Life Sci.* 2007;80(19):1806-15.
109. Blacher M, Zimmerman A, Engster PHB i sur. Revisiting heart failure assessment based on objective measures in NYHA functional classes I and II. *Heart.* 2021;107(18):1487-1492.
110. Egashira K, Sueta D, Komorita T i sur. HFA-PEFF scores: prognostic value in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *Korean J Intern Med.* 2022;37(1):96-108.
111. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med.* 1987;317(17):1098.
112. Falk RH. Is rate control or rhythm control preferable in patients with atrial fibrillation? Rate control is preferable to rhythm control in the majority of patients with atrial fibrillation. *Circulation.* 2005;111(23):3141-50.
113. Tsadok MA, Jackevicius CA, Essebag V i sur. Rhythm versus rate control therapy and subsequent stroke or transient ischemic attack in patients with atrial fibrillation. *Circulation.* 2012;126(23):2680-7.
114. You H, Li S, Guo X i sur. Antiarrhythmic Drug Use in the Blanking Period After Re-Ablation and Recurrence in Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2025;48:529–537.
115. Mitter SS, Shah SJ, Thomas JD. A Test in Context: E/A and E/e' to Assess Diastolic Dysfunction and LV Filling Pressure. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(11):1451-1464.
116. Previtali M, Chieffo E, Ferrario M, Klersy C. Is mitral E/E' ratio a reliable predictor of left ventricular diastolic pressures in patients without heart failure? *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2012;13(7):588-95.
117. Banthiya S, Chowdhury M, Govil D, Thacker H, Saba S. Exploring the causes of stiff left atrial syndrome: a case series. *Eur Heart J Case Rep.* 2025;9(2):ytae702.
118. Panagopoulou V, Deftereos S, Kossyvakis C i sur. NTproBNP: an important biomarker in cardiac diseases. *Curr Top Med Chem.* 2013;13(2):82-94.

119. Miyagi C, Kuroda T, Karimov JH, Fukamachi K. Novel approaches for left atrial pressure relief: Device-based monitoring and management in heart failure. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:910957.
120. Bryant D, Becker L, Richardson J i sur. Cardiac failure in transgenic mice with myocardial expression of tumor necrosis factor-alpha. *Circulation.* 1998;97(14):1375-81.
121. Kapadia SR, Oral H, Lee J, Nakano M, Taffet GE, Mann DL. Hemodynamic regulation of tumor necrosis factor-alpha gene and protein expression in adult feline myocardium. *Circ Res.* 1997;81(2):187-95.
122. Kapadia SR, Yakoob K, Nader S, Thomas JD, Mann DL, Griffin BP. Elevated circulating levels of serum tumor necrosis factor-alpha in patients with hemodynamically significant pressure and volume overload. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(1):208-12.
123. Peterson JM, Feedback KD, Baas JH, Pizza FX. Tumor necrosis factor-alpha promotes the accumulation of neutrophils and macrophages in skeletal muscle. *J Appl Physiol (1985).* 2006;101(5):1394-9.
124. Mukhopadhyay S, Hoidal JR, Mukherjee TK. Role of TNFalpha in pulmonary pathophysiology. *Respir Res.* 2006;7(1):125.
125. Lv XT, Zhu YP, Cheng AG i sur. High serum lactate dehydrogenase and dyspnea: Positive predictors of adverse outcome in critical COVID-19 patients in Yichang. *World J Clin Cases.* 2020;8(22):5535-5546.
126. Hu S, Ye J, Guo Q i sur. Serum lactate dehydrogenase is associated with impaired lung function: NHANES 2011-2012. *PLoS One.* 2023;18(2):e0281203.
127. Brigic L, Mušija E, Kadić F i sur. Role of Lactate Dehydrogenase as a Biomarker of Early Cardiac Remodeling: A Cross-Sectional Study. *Cureus.* 2024;16(9):e68906.
128. Jarecka M, Pietrzak R, Werner B. Left atrial filling index and left atrial strain - novel predictors of left ventricular diastolic dysfunction in adolescents with acute myocarditis. *Kardiologia Pol.* 2025: Epub ahead of print.
129. Eswar S, Rajagopalan B, Ete K, Nageswara Rao Gatter S. Serum Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) Levels in Obese and Overweight Adults: Correlations With Metabolic Syndrome and Inflammatory Markers. *Cureus.* 2024;16(7):e64619.
130. Bonelli A, Degiovanni A, Beretta D i sur. H₂FPEF and HFA-PEFF scores performance and the additional value of cardiac structure and function in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2024;413:132385.

131. Iwahashi N, Kimura K, Kosuge M i sur. E/e' two weeks after onset is a powerful predictor of cardiac death and heart failure in patients with a first-time ST elevation acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012;25(12):1290-8.
132. Guo Y, Lip GY, Apostolakis S. Inflammatory Biomarkers and Atrial Fibrillation: Potential Role of Inflammatory Pathways in the Pathogenesis of Atrial Fibrillation-induced Thromboembolism. *Curr Vasc Pharmacol.* 2015;13(2):192-201.
133. Richter B, Derntl M, Marx M, Lercher P, Gössinger HD. Therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, and statins: no effect on ablation outcome after ablation of atrial fibrillation. *Am Heart J.* 2007;153(1):113-9.
134. Conway DS, Buggins P, Hughes E, Lip GY. Relationship of interleukin-6 and C-reactive protein to the prothrombotic state in chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(11):2075-82.
135. Martin C, Boisson C, Haccoun M, Thomachot L, Mege JL. Patterns of cytokine evolution (tumor necrosis factor- α and interleukin-6) after septic shock, hemorrhagic shock, and severe trauma. *Crit. Care Med.* 1997; 25(11):1813–1819.
136. Liu T, Zhang L, Joo D, Sun SC. NF- κ B signaling in inflammation. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2017; 2:17023.
137. Rosenberg JH, Werner JH, Plitt GD i sur. Immunopathogenesis and biomarkers of recurrent atrial fibrillation following ablation therapy in patients with preexisting atrial fibrillation. *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* 2019;17(3):193–207.
138. Li J, Yang Y, Ng CY, Zhang Z, Liu T, Li G. Association of Plasma Transforming Growth Factor- β 1 Levels and the Risk of Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11(5):e0155275.
139. Wu CH, Hu YF, Chou CY i sur. Transforming growth factor- β 1 level and outcome after catheter ablation for nonparoxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2013;10(1):10-15.
140. Kishima H, Mine T, Takahashi S, Ashida K, Ishihara M, Masuyama T. The Impact of Transforming Growth Factor- β 1 Level on Outcome After Catheter Ablation in Patients With Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2017;28(4):402-409.
141. Li X, Ma C, Dong J i sur. The fibrosis and atrial fibrillation: is the transforming growth factor-beta 1 a candidate etiology of atrial fibrillation. *Med Hypotheses.* 2008;70(2):317-9.

142. Zhao S, Li M, Ju W i sur. Serum level of transforming growth factor beta 1 is associated with left atrial voltage in patients with chronic atrial fibrillation. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2018;18(3):95-99.
143. Blakytyn R, Erkell LJ, Brunner G. Inactivation of active and latent transforming growth factor beta by free thiols: potential redox regulation of biological action. *Int J Biochem Cell Biol.* 2006;38(8):1363-73.
144. Shah M, Revis D, Herrick S i sur. Role of elevated plasma transforming growth factor-beta1 levels in wound healing. *Am J Pathol.* 1999;154(4):1115-24.
145. Xie J, Tu T, Zhou S, Liu Q. Transforming growth factor (TGF)- β 1 signal pathway: A promising therapeutic target for attenuating cardiac fibrosis. *Int J Cardiol.* 2017;15;239:9.
146. Ma Z, Zhang K, Wang Y i sur. Doxycycline Improves Fibrosis-Induced Abnormalities in Atrial Conduction and Vulnerability to Atrial Fibrillation in Chronic Intermittent Hypoxia Rats. *Med Sci Monit.* 2020;26:e918883.
147. Benz AP, Amit G, Connolly SJ i sur. IMPROVE-PVI Investigators. Colchicine to Prevent Atrial Fibrillation Recurrence After Catheter Ablation: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2024;17(1):e01238.
148. Buist TJ, Zipes DP, Elvan A. Atrial fibrillation ablation strategies and technologies: past, present, and future. *Clin Res Cardiol.* 2021;110(6):775-788.
149. Obergassel J, Nies M, Taraba S i sur. Pulmonary vein reconnection and repeat ablation characteristics following cryoballoon-compared to radiofrequency-based pulmonary vein isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2024;35(9):1766-1778.
150. De Greef Y, Schwagten B, Chierchia GB, de Asmundis C, Stockman D, Buysschaert I. Diagnosis-to-ablation time as a predictor of success: early choice for pulmonary vein isolation and long-term outcome in atrial fibrillation: results from the Middelheim-PVI Registry. *Europace.* 2018;20(4):589-595.
151. Yano M, Egami Y, Yanagawa K i sur. Predictors of recurrence after pulmonary vein isolation in patients with normal left atrial diameter. *J Arrhythm.* 2019;36(1):75-81.
152. Khurram IM, Maqbool F, Berger RD i sur. Association Between Left Atrial Stiffness Index and Atrial Fibrillation Recurrence in Patients Undergoing Left Atrial Ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016;9(3):e003163.
153. Kaufmann R, Rezar R, Strohmer B i sur. Left Atrial Ejection Fraction Assessed by Prior Cardiac CT Predicts Recurrence of Atrial Fibrillation after Pulmonary Vein Isolation. *J Clin Med.* 2021;10(4):752.

154. Rahman F, Kwan GF, Benjamin EJ. Global epidemiology of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol* 2014;11:639–54.
155. Lijnen PJ, Petrov VV, Fagard RH. Association between transforming growth factor-beta and hypertension. *Am J Hypertens*. 2003;16(7):604-11.
156. Bellicini MG. Systolic pulmonary artery pressure threshold to define pulmonary and peripheral congestion in acute heart failure in absence of severe tricuspid regurgitation. *Front Cardiovasc Med*. 2025;12:1678712.
157. Xiao FY, Ju WZ, Chen HW, Huang WJ, Chen M. A comparative study of pericardial effusion and pleural effusion after cryoballoon ablation or radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020;31(5):1062-1067.
158. Chierchia GB, Capulzini L, Droogmans S i sur. Pericardial effusion in atrial fibrillation ablation: a comparison between cryoballoon and radiofrequency pulmonary vein isolation. *Europace*. 2010;12(3):337-41.
159. Oswald H, Gardiwal A, Lissel C, Yu H, Klein G. Difference in humoral biomarkers for myocardial injury and inflammation in radiofrequency ablation versus cryoablation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2007;30(7):885-90.
160. Madrid AH, del Rey JM, Rubí J i sur. Biochemical markers and cardiac troponin I release after radiofrequency catheter ablation: approach to size of necrosis. *American Heart Journal*. 1998; 136: 948–955.
161. Yano M, Egami Y, Yanagawa K i sur. Comparison of myocardial injury and inflammation after pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation between radiofrequency catheter ablation and cryoballoon ablation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2020;31:1315–1322.
162. Wei Y, Bao Y, Lin C i sur. Early recurrence after cryoballoon versus radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation: mechanism and implication in long-term outcome. *BMC Cardiovasc Disord*. 2022;22(1):400.
163. Malmberg H, Christersson C, Lönnerholm S, Blomström-Lundqvist C. Comparison of effects on coagulation and inflammatory markers using a duty-cycled bipolar and unipolar radiofrequency pulmonary vein ablation catheter vs. a cryoballoon catheter for pulmonary vein isolation. *Europace*. 2013;15(6):798-804.
164. Casella M, Dello Russo A, Russo E i sur. Biomarkers of myocardial injury with different energy sources for atrial fibrillation catheter ablation. *Cardiology Journal*. 2014;21: 516–523.

165. Babuin L, Jaffe AS. Troponin: the biomarker of choice for the detection of cardiac injury. CMAJ. 2005;173(10):1191-202.
166. Herrera Siklódy C, Arentz T, Minners J i sur. Cellular damage, platelet activation, and inflammatory response after pulmonary vein isolation: a randomized study comparing radiofrequency ablation with cryoablation. Heart Rhythm. 2012;9(2):189-96.

8. ILUSTRACIJE

SLIKE:

Slika 1. Razlika u EKG-u sinusnog ritma i FA. (EKG preuzet iz arhive KBC Rijeka)

Slika 2. Promjenjivi i nepromjenjivi čimbenici rizika za razvoj FA [Slika prilagođena prema referenciji 3].

Slika 3. Proces strukturalnog i električnog remodeliranja LA. Patogeneza FA [Slika prilagođena prema referenciji 71].

Slika 4. Međuovisnost atrijske kardiomiopatije i fibrilacije atrijske te njezinih komplikacija [Slika prilagođena prema referenciji 69].

Slika 5. TGF- β 1 signalni put u razvoju fibrilacije atrijske [Slika prilagođena prema referenciji 60]

Slika 6. TNF- α signalni putevi u fibrilaciji atrijske [Slika prilagođena prema referenciji 68].

Slika 7. Mehanizmi nastanka FA [Slika prilagođena prema referenciji 97].

Slika 8. Prikaz lijevog atrijske navigacijskim sustavom CARTO.

Slika 9. Tri funkcije LA [Slika prilagođena prema referenciji 96].

Slika 10. Prikaz radiofrekventne ablacije i krioablacije plućnih vena.

Slika 11. Princip reakcije za TGF- β 1 (preuzeto i prilagođeno prema uputi proizvođača: BioVendor R&D Systems, *Human TGF- β 1 ELISA Kit*).

Slika 12. Princip reakcije za TNF- α (preuzeto i prilagođeno prema uputi proizvođača: Invitro, *Human TNF- α Ultrasensitive ELISA Kit*).

Slika 13. Ehokardiografski prikazi pojedinih ehokardiografskih parametara. Prikaz transmitalnog protoka pulsni doplerom. E i A val te E/A omjer (Slika A). Prikaz tkivnog doplera nad septalnim segmentom mitralnog anulusa (E' septalno) (Slika B). Prikaz protoka kroz pulmonalnu valvulu te oznaka vremena do vršne brzine protoka koje se naziva akceleracijskim vremenom (*AT, engl. acceleration time*) (Slika C). Prikaz mjere dijametara lijevog atrijske (LAD, *engl. left atrial diameter*) iz duge parasternalne osi (Slika D).

Slika 14. Ehokardiografski prikaz regurgitacijskog mlaza nad trikuspidalnom valvulom preko koje indirektno računamo sistolički tlak u plućnoj arteriji (sPAP, *engl. systolic pulmonary artery pressure*) uzimajući u obzir respiratornu varijabilnost donje šuplje vene koja nam pokazuje tlak u desnom atrijske (RAP, *engl. right atrial pressure*).

Slika 15. Prikaz transeptalne punkcije intrakardijalnim ultrazvukom srca (Slika A) i

elektrofiziološkog laboratorija KBC Rijeka te femoralnog vaskularnog pristupa kojim se pristupa izolaciji plućnih vena (Slika B).

Slika 16. Prikaz uzimanja anatomske i voltažne mape lijevog atrija CARTO sustavom za mapiranje korištenjem multipolarnog katetera za mapiranje.

Slika 17. Dijagram tijeka studije.

Slika 18. Dinamičke promjene vrijednosti volumena lijevog atrija prilagođenog površini tijela (LAVI), dijametra lijevog atrija (LAD), brzina E i A vala, brzina E' septalnog i lateralnog vala, omjera E/A i E/E', vremena ubrzanja protoka kroz pulmonalnu valvulu (PV AT), srednjeg (mPAP) i sistoličkog tlaka u pulmonalnoj arteriji (sPAP) te indeksa funkcionalnosti lijevog atrija (LAFI) i ejekcijske frakcije lijevog atrija (LAEF). LAVI (A), LAD (B), E val (C), A val (D), E' septalno (E), E' lateralno (F), E/A omjer (G), E/E' omjer (H), PV AT (I), mPAP (J), sPAP (K), LAFI (L), LAEF (M) u bolesnika raspoređenih u skupine s dispnejom (■) i bez dispneje (□) u vremenskim točkama T0 (prije PVI), T2 (24 sata nakon PVI), T3 (7 dana nakon PVI) i T4 (mjesec dana nakon PVI), T5 (tri mjeseca nakon PVI).

Slika 19. Dinamičke promjene apsolutnog broja leukocita (Lkc), neutrofila (Neu), trombocita (Tr), koncentracije C-reaktivnog proteina (CRP), faktora tumorske nekroze alfa (TNF- α) i transformirajućeg faktora rasta beta 1 (TGF- β 1) te brzine sedimentacije eritrocita (SE). Apsolutni broj Lkc (A), Neu (B) i Tr (C), koncentracije CRP (D), brzine sedimentacije eritrocita (E), TGF- β 1 (F) i TNF- α (G) u perifernoj venskoj krvi u bolesnika raspoređenih u skupine s dispnejom (■) i bez dispneje (□) u vremenskim točkama T0 (prije PVI), T1 (odmah nakon PVI), T2 (24 sata nakon PVI), T3 (7 dana nakon PVI) i T4 (mjesec dana nakon PVI).

Slika 20. Dinamičke promjene koncentracija troponina T (TnT), N – terminalnog natriuretskog peptida tipa B (NTproBNP), kreatin kinaze (CK) i laktat dehidrogenaze (LD). Koncentracija TnT (A), NTproBNP (B), CK (C) i LD (D) u perifernoj venskoj krvi u bolesnika raspoređenih u skupine s dispnejom (■) i bez dispneje (□) u vremenskim točkama T0 (prije PVI), T1 (odmah nakon PVI), T2 (24 sata nakon PVI), T3 (7 dana nakon PVI) i T4 (mjesec dana nakon PVI).

Slika 21. Dinamičke promjene koncentracija faktora tumorske nekroze alfa (TNF- α) i transformirajućeg faktora rasta beta 1 (TGF- β 1) u uzorcima krvi iz koronarnog sinusa (CS). Koncentracija TNF- α (A) i TGF- β 1 (B) u uzorcima krvi CS u bolesnika raspoređenih u skupine s dispnejom (■) i bez dispneje (□) u vremenskim točkama T0 (prije PVI) i T1 (odmah nakon PVI).

Slika 22. Statistički značajne korelacije NTproBNP i LAVI (A, L, R), LAD (B), LAEF (C, K), E vala (D), E/A omjera (E, N), E/E' omjera (F, P), E' lateralno vala (G), sPAP (H, O) te LAFI (I, M) u grupi bolesnika bez recidiva.

Slika 23. Statistički značajne korelacije koncentracije NTproBNP i sPAP (A, B, F), E/E' (C), E/A (D) te E vala (E) u grupi bolesnika s recidivom.

Slika 24. Statistički značajne korelacije koncentracije LD i brzine E vala (A) te omjera E/E' (B) u skupine bolesnika bez recidiva aritmije.

Slika 25. Statistički značajne korelacije koncentracije LD i LAFI (A, B, C, D) te LAEF (E) u bolesnika s recidivom aritmije.

Slika 26. Statistički značajne korelacije koncentracije TnT i PV AT (A, B), sPAP (C) te mPAP (D) u bolesnika s recidivom aritmije.

Slika 27. Statistički značajne korelacije koncentracije TnT i sPAP (A) te brzine A vala (B) u bolesnika bez recidiva aritmije.

Slika 28. Statistički značajne korelacije TGF- β 1 i omjera E/E' (A), LAVI (B), LAFI (C) i brzine E' lateralno (D) u skupine bolesnika bez recidiva aritmije.

Slika 29. Statistički značajne korelacije TGF- β 1 i LAD (A) te brzine E' lateralno (B) u bolesnika s recidivom aritmije.

Slika 30. Statistički značajne korelacije koncentracije TNF- α i brzine E' septalno (A, B) u bolesnika s recidivom aritmije.

Slika 31. Dinamičke promjene apsolutnog broja leukocita (Lkc), neutrofila (Neu), trombocita (Tr), koncentracija C-reaktivnog proteina (CRP), faktora tumorske nekroze alfa (TNF- α) i transformirajućeg faktora rasta beta 1 (TGF- β 1) te brzine sedimentacije eritrocita (SE).

Slika 32. Dinamičke promjene koncentracija troponina T (TnT), NTproBNP, kreatin kinaze (CK) i laktat dehidrogenaze (LD).

Slika 33. Dinamičke promjene koncentracija TNF- α i TGF- β 1 u uzorcima koronarnog sinusa (CS).

Slika 34. Dinamičke promjene vrijednosti volumena lijevog atrija prilagođenog površini tijela (LAVI), dijametra lijevog atrija (LAD), brzina E i A vala, brzina E' septalnog i lateralnog vala, omjera E/A i E/E', vremena ubrzanja protoka nad pulmonalnom valvulom (PV AT), srednjeg (mPAP) i sistoličkog tlaka u pulmonalnoj arteriji (sPAP) te funkcionalnog indeksa (LAFI) i ejekcijske funkcije lijevog atrija (LAEF) u bolesnika s recidivom i bez recidiva.

Slika 35. Statistički značajne korelacije BMI (A) i BSA (B). Pozitivna korelacija BMI i LAD te BSA i broja leukocita.

Slika 36. Statistički značajne korelacije CHA₂DS₂VASc procjenjivača rizika. Pozitivna korelacija CHA₂DS₂VASc s LAVI (A), E/E' (B), A vala (C), E vala (D), sPAP (E) te NTproBNP (F), TnT (G) i SE (H).

Slika 37. Statistički značajne korelacije H₂FpEFF procjenjivača rizika. Pozitivna korelacija H₂FpEFF s LAD (A), E/E' (B), E vala (C), sPAP (E) te NTproBNP (F), TnT (G) i SE (H).

Slika 38. Statistički značajne korelacije HATCH procjenjivača rizika. Pozitivna korelacija HATCH s brzinom E vala (A), A vala (B), E/E' omjera (D), sPAP (E) te TnT (F) i SE (G).

Slika 39. Statistički značajne korelacije B – R₂CHADS₂ procjenjivača rizika. Pozitivna korelacija B – R₂CHADS₂ s omjerom E/E' (A), brzinom E vala (B), sPAP (C) te TnT (D) i NTproBNP (E).

Slika 40. Dinamičke promjene apsolutnog broja leukocita (Lkc), neutrofila (Neu), trombocita (Tr), koncentracija C-reaktivnog proteina (CRP), faktora tumorske nekroze alfa (TNF- α) i transformirajućeg faktora rasta beta 1 (TGF- β 1) te brzine sedimentacije eritrocita (SE).

Slika 41. Dinamičke promjene koncentracija troponina T (TnT), NTproBNP, kreatin kinaze (CK) i laktat dehidrogenaze (LD).

Slika 42. Dinamičke promjene koncentracija TNF- α i TGF- β 1 u uzorcima koronarnog sinusa (CS), u bolesnika liječenih krioablacijom i RF ablacijom.

Slika 43. Dinamičke promjene vrijednosti volumena lijevog atrija prilagođenog površini tijela (LAVI), dijametra lijevog atrija (LAD), brzina E i A vala, brzina E' septalnog i lateralnog vala, omjera E/A i E/E', vremena ubrzanja protoka nad pulmonalnom valvulom (PV AT), srednjeg (mPAP) i sistoličkog tlaka u pulmonalnoj arteriji (sPAP) te funkcionalnog indeksa (LAFI) i ejeckijske funkcije lijevog atrija (LAEF), u bolesnika liječenih krioablacijom i RF ablacijom.

TABLICE:

Tablica 1. EHRA klasifikacija simptoma povezanih s fibrilacijom atrija.

Tablica 2. Osjetljivost i specifičnost različitih alata za prepoznavanje FA [Tablica prilagođena prema referenciji 7].

Tablica 3. Klasifikacija FA prema trajanju [Tablica prilagođena prema referenciji 7].

Tablica 4. NYHA (*engl. New York Heart Association*) funkcionalna klasifikacija zatajivanja srca. Temelji se na odnosu stupnja fizičke aktivnosti i simptoma do kojih ona dovodi.

Tablica 5. HF₂-PEFF procjenjivač rizika zatajivanja srca s očuvanom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke (HFpEF, *engl. heart failure with preserved ejection fraction*).

Tablica 6. CHA₂DS₂ – VASc procjenjivač rizika infarkta mozga u bolesnika s fibrilacijom atrijske.

Tablica 7. HAS-BLED procjenjivač rizika krvarenja u bolesnika na antikoagulantnoj terapiji.

Tablica 8. HATCH procjenjivač rizika perzistirajuće fibrilacije atrijske nakon prve zabilježene epizode aritmije.

Tablica 9. B-R₂CHADS₂ procjenjivač rizika pojave fibrilacije atrijske u bolesnika sa zatajivanjem srca očuvane sistoličke funkcije lijeve klijetke.

Tablica 10. Osnovne karakteristike bolesnika u dvije skupine: grupa s dispnejom i grupa bez dispneje.

Tablica 11. Ehokardiografski osnovni nalazi u dvije skupine: grupa s dispnejom i grupa bez dispneje.

Tablica 12. Prikaz korelacija dijametara lijevog atrijske (LAD, engl. left atrial diameter) i laboratorijskih parametara kroz četiri vremenske točke u grupe bolesnika s i bez recidiva aritmije

Tablica 13. Prikaz korelacija volumena lijevog atrijske prilagođenog površini tijela (LAVI, engl. left atrial volume index) i laboratorijskih parametara kroz četiri vremenske točke u grupe bolesnika s i bez recidiva aritmije

Tablica 14. Prikaz korelacija ejectiveske frakcije lijevog atrijske (LAEF, engl. left atrial ejection fraction) i laboratorijskih parametara kroz četiri vremenske točke u grupe bolesnika s i bez recidiva aritmije

Tablica 15. Prikaz korelacija brzine E vala i laboratorijskih parametara kroz četiri vremenske točke u grupe bolesnika s i bez recidiva aritmije

Tablica 16. Prikaz korelacija brzine A vala i laboratorijskih parametara kroz četiri vremenske točke u grupe bolesnika s i bez recidiva aritmije

Tablica 17. Prikaz korelacija E/A omjera i laboratorijskih parametara kroz četiri vremenske točke u grupe bolesnika s i bez recidiva aritmije

Tablica 18. Prikaz korelacija E/E' omjera i laboratorijskih parametara kroz četiri vremenske točke u grupe bolesnika s i bez recidiva aritmije

Tablica 19. Prikaz korelacija brzine E' septalnog vala i laboratorijskih parametara kroz četiri vremenske točke u grupe bolesnika s i bez recidiva aritmije

Tablica 20. Prikaz korelacija brzine E' lateralnog vala i laboratorijskih parametara kroz četiri vremenske točke u grupe bolesnika s i bez recidiva aritmije

Tablica 21. Prikaz korelacija sistoličkog tlaka u plućnoj arteriji (sPAP, engl. systolic pulmonary artery pressure) i laboratorijskih parametara kroz četiri vremenske točke u grupe bolesnika s i bez recidiva aritmije

Tablica 22. Prikaz korelacija srednjeg tlaka u plućnoj arteriji (mPAP, engl. mean pulmonary artery pressure) i laboratorijskih parametara kroz četiri vremenske točke u grupe bolesnika s i bez recidiva aritmije

Tablica 23. Prikaz korelacija akceleracijskog vremena plućne arterije (PV AT, engl. pulmonary velocity acceleration time) i laboratorijskih parametara kroz četiri vremenske točke u grupe bolesnika s i bez recidiva aritmije

Tablica 24. Prikaz korelacija indeksa funkcionalnosti lijevog atrija (LAFI, engl. left atrial function index) i laboratorijskih parametara kroz četiri vremenske točke u grupe bolesnika s i bez recidiva aritmije

Tablica 25. Osnovne karakteristike bolesnika u dvije skupine: grupa bez recidiva i grupa s recidivom.

Tablica 26. Ehokardiografski osnovni nalazi u dvije skupine: grupa s dispnejom i grupa bez dispneje.

Tablica 27. Prikaz opterećenosti komorbiditetima i faktorima rizika u skupinama bolesnika sa i bez recidiva.

Tablica 28. Prikaz opterećenosti komorbiditetima i faktorima rizika u skupinama bolesnika s i bez dispneje.

Tablica 29. Korelacija vrijednosti ehokardiografskih parametara s indeksom tjelesne mase (BMI), površinom tijela (BSA), invazivno mjerenim tlakom lijevog atrija (LAP) i HAS BLED procjenjivačem rizik

Tablica 30. Korelacija vrijednosti ehokardiografskih parametara s čimbenicima rizika objedinjenim u procjenjivačima rizika.

Tablica 31. Korelacija vrijednosti laboratorijskih parametara s indeksom tjelesne mase (BMI), površinom tijela (BSA), invazivno mjerenim tlakom lijevog atrija (LAP) i HAS BLED procjenjivačem rizika.

Tablica 32. Korelacija vrijednosti laboratorijskih parametara s čimbenicima rizika objedinjenim u procjenjivačima rizika.

Tablica 33. Korelacija koncentracije citokina s indeksom tjelesne mase (BMI), površinom tijela (BSA), invazivno mjerenim tlakom lijevog atrija (LAP) te čimbenicima rizika objedinjenim u procjenjivačima rizika.

Tablica 34. Korelacija koncentracije citokina s čimbenicima rizika objedinjenim u procjenjivačima rizika.

Tablica 35. Osnovne karakteristike bolesnika u dvije skupine: bolesnici liječeni krioablacijom i bolesnici liječeni RF ablacijom.

**EUROPEAN
CURRICULUM VITAE
FORMAT**



OSOBNİ PODACI

Ime i prezime	Ana Lanča Bastiančić
Adresa	Vlade Grozdanića 5, 51000 Rijeka
Telefon	+385 958621080
E-pošta,	analanca22@gmail.com ; analb@medri.uniri.hr
Nacionalnost	Hrvatska
Državljanstvo	Hrvatsko
Datum rođenja	22.07.1983.

RADNO ISKUSTVO

• Datumi (od – do)	1. 2009. - 2010. 2. 2010. - 2021. 3. 7/2021 – do danas 4. 2021 – do danas
• Naziv i sjedište tvrtke zaposlenja	1. Istarski domovi zdravlja 2. Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju bolesti srca, pluća i reumatizma Thalassotherapia Opatija 3. Klinički bolnički centar Rijeka 4. Medicinski fakultet u Rijeci
• Vrsta posla ili područje	1. stažistica 2. odjelna liječnica, specijalizantica kardiologije 3. specijalistica kardiologije 4. naslovna asistentica

ŠKOLOVANJE

Datum	1. 1999. - 2003. 2. 2003. - 2009. 3. 2018. – do danas 4. 2015. - 2021.
• Naziv i vrsta obrazovne ustanove	1. Gimnazija Andrije Mohorovičića Rijeka 2. Medicinski fakultet Rijeka 3. Medicinski fakultet Rijeka – poslijediplomski studij Biomedicina 4. Medicinski fakultet Rijeka – poslijediplomski studij kardiologija
Naslov postignut obrazovanjem	1. - 2. Doktorica medicine

	3. Doktorantica na poslijediplomskom studiju Biomedicina 4. Sveučilišna magistra kardiologije
OSOBNOSTNE VJEŠTINE I SPOSOBNOSTI	
Materinji jezik	Hrvatski
Strani jezici	
Jezik	Engleski (Razina C)
Govori	Izvršno
Piše	Izvršno
Čita	Izvršno
Jezik	Talijanski (Razina A2)
Govori	Dobro
Piše	Dobro
Čita	Dobro
DRUGE VJEŠTINE I SPOSOBNOSTI	• Literalno stvaralaštvo • Poznavanje rada na računaru: Word, Excel, Power Point, Explorer, Outlook • Ronilac s jednom zvjezdicom
VOZAČKA DOZVOLA	B kategorija
DODATNE OBAVIJESTI	<i>RAD TIJEKOM FAKULTETA:</i> • 2004./2005. demonstratorica na Zavodu za biologiju i medicinsku genetiku Medicinskog fakulteta u Rijeci. • 2005./2006. demonstratorica na Katedri za medicinsku informatiku Medicinskog fakulteta u Rijeci • 2006./2007. demonstratrica na Zavodu za patologiju i patološku anatomiju Medicinskog fakulteta u Rijeci <i>USAVRŠAVANJE</i> 1. Što (ne) znamo o infarktu miokarda i angini pectoris, Rijeka, 2/2011. 2. EKG učilica - od početnika do profesionalca, Rijeka, 5/2011 3. Simpozij „Bolesti srčanih zalistaka“ Zagreb, 10/2011 4. CroEcho i Tečaj: „Temelji ehokardiografije“, Opatija, 10/2011 5. Tečaj "Temelji ehokardiografije: ishemijska bolest srca", Osijek, 3/2012 6. Tečaj naprednog održavanja života, Rijeka 6/2012 7. Tečaj: temelji oslikavanja srca - ishemijska bolest srca, Opatija, 10/2012

8. CroEcho i Tečaj ehokardiografije, Dubrovnik, 5/2013.
9. ICNC 11 Nuclear Cardiology & Cardiac CT Meeting, 5/2013.
10. Tečaj trajnog usavršavanja, Tahiaritmije, Rijeka 5/2013.
11. Tečaj ehokardiografije, CroEcho, Opatija, 2015.
12. Crorhythm, Opatija, 4/2016.
13. Radionica echo u gostima, Opatija, 2016.
14. CroRhythm 2018, Opatija, 4/2018.
15. 12. Kongres HKD-a, Zagreb, 12/2018
16. EuroGUCh, Zagreb 4/2019
17. Course: Clinical Cardiac Electrophysiology and Interventional Treatment of Tachyarrhythmias, Zagreb, 4/2019
18. Četvrta valvularna škola, Zagreb, 9/2019
19. Course: Pacemaker Principles in Clinical Practise, Zagreb, 11/2019
20. Course: ICD Principles in Clinical Practice, Zagreb, 12/2019
21. Course: Overcoming challenges in IPG follow up, zoom meetings 5-6/2020
22. Course: Overcoming challenges in ICD follow up, zoom meetings 5-6/2020
23. 13. Kongres HKD-a, virtualni kongres, 12/2020-1/2021
24. CroRhythm 2021, virtualni simpozij, 4/2021
25. CroEcho virtualni kongres, 5/2021
26. European physician education program - pacemaker therapy, Berlin, 6/2021
27. ESC virtualni kongres, 8/2021
28. Latest innovations in devices and EP, radionica Izola 9/2021
29. European physician education program – cardiac resynchronization therapy, Berlin, 9/2021
30. European physician education program - ICD therapy, Berlin, 10/2021
31. European physician education program – Troubleshooting course 3/2022
32. European physician education program – EHRA Exam Prep Course 5/2022
33. EHRA Cardiac pacing, ICD and resynchronisation Course, Vienna 02-04.06.2022.
34. ICE Guided Fluorless Ablation Workshop, UMC Ljubljana, 7/2024
35. Failures in EP symposium 2024, Vodice 9/2024
36. „Osnove medicinske edukacije za kliničare“, Rijeka, 5 – 6.02.2025.
37. „Moderna i praktična medicinska edukacija“, Rijeka, 3.10 – 11.02.2025.

ZNANSTVENA DJELATNOST

20.04.2023. - Obrana teme doktorskog rada: „Prognostički značaj dispneje nakon izolacije plućnih vena u bolesnika s paroksizmalnom fibrilacijom atrijsa”.

Objavljeni radovi:

1. **Lanca Bastiancic A**, Grgic Romic I, Hrabric Vlah S, Sotošek V, Klasan M, Baumgartner P, Mavric M, Brusich S. The Detection of Early Changes in Inflammatory Response After Pulmonary Vein Isolation in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation Can Predict Late Atrial Fibrillation Recurrence. *J Clin Med*. 2025;14(11):3874.
2. Ana Benvin, Ivanka Jurica, **Ana Lanča Bastiančić**, Mate Lerga, Nataša Mavrinac, Sandro Brusich, Marinka Otočan, Zlatko Čubranić, Martina Pavletić. Smjernice za zbrinjavanje bolesnika sa sinkopom u hitnoj medicinskoj službiGuidelines for Management of Patients with Syncope in the Emergency Medicine. *Medicina Fulminensis*. 2024;60(4):540-553.
3. Grgic Romic I, **Lanca Bastiancic A**, Zidan D, Mavric M, Brusich S. Case Report: Extraction of a stylet-driven lead for left bundle branch area pacing >2 years after implantation. *Front Cardiovasc Med*. 2024;11:1457025.
4. Tzeis S, Brusich S, Manola Š, Kojić D, Pernat A, Asvestas D, Xenos T, **Lanča Bastiančić A**, Tomović M, Rauber M, Vardas P, Pavlović N. Ablation of residual potentials along the circumferential line reduces acute pulmonary vein reconnection. *Hellenic J Cardiol*. 2023;72:1-8.
5. Persic V, **Lanca Bastiancic A**, Rosovic I, Raljevic D, Travica Samsa D, Bastiancic L, Miskulin R, Boban M, Laskarin G. Correlation between immunological-inflammatory markers and endothelial dysfunction in the early stage of coronary heart disease. *Med Hypotheses*. 2018;115:72-76.
6. Rakic M, Persic V, Kehler T, **Lanca Bastiancic A**, Rosovic I, Laskarin G, Sotosek Tokmadzic V. Possible role of circulating endothelial cells in patients after acute myocardial infarction. *Med Hypotheses*. 2018;117:42-46.
7. Sokolic J, Tokmadzic VS, Knezevic D, Medved I, Vukelic Damjani N, Balen S, Rakic M, **Lanca Bastiancic A**, Laskarin G. Endothelial dysfunction mediated by interleukin-18 in patients with ischemic heart disease undergoing coronary artery bypass grafting surgery. *Med Hypotheses*. 2017;104:20-24.

8. **A Lanca Bastiancic**, S Milic, Brain Natriuretic Peptide in Cirrhosis, Int J Community Fam Med 2016;107.

Sažeci kongresnih radova

1. **Ana Lanca Bastiancic**, Ivana Smoljan, Sandro Brusich, Marina Klasan, Teodora Zaninovic Jurjevic. Is there a superior method for fibrosis detection than magnetic resonance? *Cardiologia Croatica* 2023; 18(5-6):171, *CroEcho* 2023.
2. Teodora Zaninović Jurjević, Ervin Avdović, Danijel Premuš, **Ana Lanča Bastiančić**, Ana Antonić, Lea Skorup Ćutić, Ivana Grgić Romić, Davorka Lulić, Željka Rubeša Miculinić, Ivana Smoljan, Gordana Bačić, Anamarija Flego Bojić, Alen Ružić, Luka Zaputović. Left atrial mechanical standstill after electrical cardioversion for atrial flutter: a case report. : *Cardiol Croat.* 2021;16(5-6):199, *CroEcho* 2021.
3. Teodora Zaninovic Jurjevic, **Ana Lanca Bastiancic**, Sandro Brusich, Slavica Kovacic, Nikolina Jurjevic, Luka Zaputovic, Ante Matana, Idiopathic Right Atrial Dilatation and Recurrent Atrial Flutter, *EuroGUCh*, Zagreb 4/2019
4. **Ana Lanča Bastiančić**, Iva Uravić Bursać, Gordana Laškarin, Viktor Peršić, Tatjana Kehler, Flow mediated dilatation correlates with activity of Psoriatic spondyloarthritis, 21. Kongres hrvatskog reumatološkog društva, Šibenik, 10/2019
5. **A Lanča Bastiančić**, T.Zekić, S. Novak, V. Peršić, Dijagnostika vaskulitisa velikih krvnih žila - MSCT angiografija ili PET CT ?, 10. Internistički kongres, Opatija, 2016.
6. **A Lanca**, Z Madzar, D Javoran, V Bursic, V Pehar Pejcinovic, V Persic, M Boban, Comparison of Agatston coronary artery calcium score using contrast-enhanced CT coronary angiography, Framingham risk score and multiple blood biomarkers as predictors of coronary artery stenosis, ICNC 11, Nuclear Cardiology and Cardiac CT, Berlin, 5/2013 (poster presentation)
7. Damir Raljević, **Ana Lanča**, Irena Kužet-Mioković, Željko Madžar, Davorka Žagar, Vesna Pehar-Pejčinović, Marko Boban, Viktor Peršić, Image methods in chest deformation diagnosis — a case report, *Cardiol Croat.* 2014;9(5-6):190.,
8. Željko Madžar, **Ana Lanča**, Vedran Buršić, Dragan Javoran, Vladimir Peša, Vesna Pehar Pejčinović, Marko Boban, Viktor Peršić, Experience of a single-center in coronary computed tomography angiography, *Cardiol Croat.* 2014;9(5-6):193.
9. **Lanča, Ana**; Lanča, Deborah; Palle, Matko; Čabrijan, Leo; Kaštelan, Marija; Prpić Massari, Larisa, A 14-year epidemiological study of non-

melanoma skin cancer in Rijeka region, Croatia, 4. kongres hrvatskih dermatovenerologa s međunarodnim sudjelovanjem, Osijek, 2011.

10. Prpić-Massari, Larisa; Kaštelan, Marija; Palle, Matko; Čabrijan, Leo; Lanča, Deborah; **Lanča, Ana**, Epidemiology of non-melanoma skin cancer in 15-year period (from 1994 till 2008) in Rijeka region, Croatia, 12th World Congress on Cancers of the Skin, Tel Aviv, Israel, May 3-6, 2009.

ČLANSTVA:

Hrvatska liječnička komora

Hrvatsko kardiološko društvo

European Heart Rhythm Association

Udana, majka dvoje djece.

	VLASTORUČNI POTPIS