

Dinamika cirkulirajućih DNAM-1 NK stanica i monocita u bolesnika s akutnim infarktom miokarda s elevacijom ST-spojnice

Čović, Ivan

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:319250>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-21**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Ivan Čović

**DINAMIKA CIRKULIRAJUĆIH DNAM-1 NK STANICA I MONOCITA U
BOLESNIKA S AKUTNIM INFARKTOM MIOKARDA S ELEVACIJOM ST-
SPOJNICE**

Diplomski rad

Akadska godina:

2021./2022.

Izv. prof. dr. sc. Joško Božić, dr. med.

Split, srpanj 2022.

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Ivan Čović

**DINAMIKA CIRKULIRAJUĆIH DNAM-1 NK STANICA I MONOCITA U
BOLESNIKA S AKUTNIM INFARKTOM MIOKARDA S ELEVACIJOM ST-
SPOJNICE**

Diplomski rad

Akademska godina:

2021./2022.

Izv. prof. dr. sc. Joško Božić, dr. med.

Split, srpanj 2022.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Anatomija i krvna opskrba srca.....	2
1.2. Definicija i klasifikacija infarkta miokarda.....	3
1.2.1. Definicija.....	3
1.2.2. Klasifikacija.....	3
1.2.2.1. IM tip 1.....	4
1.2.2.2. IM tip 2.....	5
1.2.2.3. IM tip 3.....	6
1.2.2.4. IM tip 4.....	6
1.2.2.5. IM tip 5.....	6
1.2.2.6. Rekurentni infarkt i reinfarkt.....	7
1.2.2.7. Ozljeda miokarda i infarkt povezani s nerevaskularizacijskim kardijalnim zahvatima.....	7
1.3. Histopatologija IM.....	7
1.4. Epidemiologija IM.....	8
1.5. Čimbenici rizika.....	9
1.5.1. Fizička aktivnost.....	9
1.5.2. Pušenje.....	9
1.5.3. Alkohol.....	9
1.5.4. Dislipidemija.....	10
1.5.5. Šećerna bolest.....	10
1.5.6. Hipertenzija.....	10
1.5.7. Prekomjerna tjelesna masa.....	11
1.5.8. Stres.....	11
1.5.9. Giht.....	11
1.5.10. Parodontalne bolesti.....	11
1.5.11. Nepromjenjivi čimbenici.....	11
1.6. Dijagnostika.....	12
1.6.1. Anamneza i fizikalni pregled.....	12
1.6.2. EKG.....	14
1.6.3. Srčani biomarkeri.....	15
1.7. Liječenje.....	16
1.8. Upala i upalne stanice kod IM.....	18
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	20

3. ISPITANICI I METODE	22
3.1. Dizajn studije i etička načela	23
3.2. Kriteriji uključenja i isključenja	23
3.3. Klinička i laboratorijska evaluacija	23
3.4. Protočna citometrija	24
3.5. Statistička analiza	25
4. REZULTATI	26
4.1. Početne vrijednosti parametara u ispitanika	27
4.2. Rezultati mjerenja broja CD56 ^{dim} CD16 ⁺⁺ DNAM-1 ⁺ NK stanica	29
4.3. Rezultati mjerenja broja CD16 ⁺⁺ DNAM-1 ⁺ monocita	30
4.4. Korelacija broja CD56 ^{dim} CD16 ⁺⁺ DNAM-1 ⁺ NK stanica te CD16 ⁺⁺ DNAM-1 ⁺ monocita i istisne frakcije lijeve klijetke	31
5. RASPRAVA	32
6. ZAKLJUČCI	36
7. POPIS CITIRANE LITERATURE	38
8. SAŽETAK	48
9. SUMMARY	50
10. ŽIVOTOPIS	52

Zahvala

Želio bih zahvaliti svome mentoru, izv. prof. dr. sc. Jošku Božiću, prije svega na prijateljskim savjetima, nesebičnoj pomoći i velikoj dozi strpljenja prilikom izrade ovoga rada. Više od toga, zahvalio bih mu se na svemu što je tijekom prethodnih godina napravio za mene gdje bez njegove pomoći ne bih ostvario ni pola zamišljenih ideja.

Puno hvala i kolegi Marku Kumriću, asistentu na Katedri za patofiziologiju, koji je uložio puno vremena i truda pomažući u izradi ovoga rada.

Upućujem i zahvale upravi Fakulteta i Dekanskom kolegiju koji su mi mnogo pomogli u mojem radu kao Predsjedniku Studentskog zbora.

Ipak, najviše od svega hvala mojoj obitelji, prijateljima i Magdaleni što su skupa sa mnom prebrodili sve prepreke te mi zauzvrat pružili razumijevanje i podršku. S njima je ovih 6 godina prošlo „k'o od šale“ i oni su razlog što veselo kročim u novo životno razdoblje.

POPIS OZNAKA I KRATICA

LCA – lijeva koronarna arterija (engl. *left coronary artery*)

LAD – lijeva prednja silazna arterija (engl. *left anterior descending artery*)

LCX – lijeva cirkumfleksna arterija (engl. *left circumflex artery*)

RCA – desna koronarna arterija (engl. *right coronary artery*)

PDA – stražnja silazna arterija (engl. *posterior descending artery*)

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organization*)

EKG – elektrokardiogram

IM – infarkt miokarda

STEMI – infarkt miokarda sa ST elevacijom (engl. *ST-elevation myocardial infarction*)

NSTEMI – infarkt miokarda bez ST elevacije (engl. *non ST-elevation myocardial infarction*)

DSM – nesrazmjer opskrbe i potrebe za hranjivim tvarima (engl. *Demand-supply mismatch*)

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

CABG – presadba koronarne arterije (engl. *coronary artery bypass grafting*)

cTn – srčani troponin (engl. *cardiac troponin*)

CT – kompjuterizirana tomografija (engl. *computed tomography*)

KVB – kardiovaskularne bolesti

AKS – akutni koronarni sindrom

TIMI – ocjena trombolize u infarktu miokarda (engl. *Thrombolysis in Infarction Myocardial Infarction*)

GRACE – globalni registar akutnih koronarnih incidenata (engl. *The Global Registry of Acute Coronary Events*)

NCDR-ACTION – nacionalni kardiovaskularni registar – akutni koronarni tretman i mreža intervencijskih ishoda (engl. *National Cardiovascular Data Registry-Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network*)

LBBB – blok lijeve grane (engl. *left bundle branch block*)

CK-MB – kreatin kinaza srčana vrpca (engl. *creatine kinase myocardial band*)

ACC – Američki koledž kardiologije (engl. *American College of Cardiology*)

ADCC – protutijelom posredovana stanična citotoksičnost (engl. *antibody-dependent cellular cytotoxicity*)

LDL – lipoproteini male gustoće (engl. *low density lipoproteins*)

HDL – lipoproteini velike gustoće (engl. *high density lipoproteins*)

ITM – indeks tjelesne mase

MACE – veliki štetni kardiovaskularni događaji (engl. *major adverse cardiovascular events*)

LVEF – istisna frakcija lijeve klijetke (engl. *left ventricular ejection fraction*)

ESC – Europsko kardiološko društvo (engl. *European Society of Cardiology*)

CMIA – kemiluminiscentno imunoispitivanje mikročesticama (engl. *chemiluminescent microparticle immuno assay*)

GMI – geometrijski srednji intenzitet fluorescencije (engl. *geometric mean fluorescence intensity*)

1. UVOD

1.1. Anatomija i krvna opskrba srca

Srce je smješteno u toraksu, iza sternuma i rebrenih hrskavica, ležeći na dijafragmi. Jedna trećina smještena je desno, a dvije lijevo od središnje linije tijela. Zauzima prostor između pleuralnih šupljina naziva srednji medijastinum, kojeg definiramo kao prostor unutar perikarda, opne koja obavija srce (1). Ova serozna membrana ima dva lista, unutarnji i vanjski, između kojih se nalazi sloj tekućine koji omogućava glatko klizanje lista o list.

Unutarnja anatomija srca otkriva četiri komore koje su sastavljene od srčanog mišića zvanog miokard. Dvije gornje komore, zvane još pretkljetke ili atriji, prvenstveno služe kao prihvatne komore. Donje dvije komore, zvane još kljetke ili ventrikuli, mnogo su snažnije i glavna im je svrha pumpati krv kroz tijelo. Desna strana srca (desna pretkljetka i desna kljetka) prikupljaju krv iz tijela i pumpaju ga prema plućima za oksigenaciju. Lijeva strana srca prima krv iz pluća i pumpa ju dalje kroz cijelo tijelo. Krv unutar srca struji isključivo u jednom smjeru te se taj smjer održava uz pomoć srčanih zalistaka. Iako je srce puno krvi, ta krv ne pruža hranjive tvari i kisik samome miokardu, već su za to zaslužne koronarne arterije. Arterijska opskrba dolazi od lijeve i desne koronarne arterije, a venska odvodnja putem srčanih vena ide direktno u desni atrij (1).

Atriji su smješteni iznad (posteriorno) i desno od svojih kljetki. Od gore prema dolje, niz prednju (gornju) površinu srca vodi *sulcus interventricularis anterior* (žlijeb). Ovaj sulkus razdvaja lijevu i desnu kljetku. Žlijeb se nastavlja oko vrha kao *sulcus interventricularis posterior* na stražnjoj (donjoj) površini. Između ovih brazda nalazi se interventrikularni septum (zid između kljetki). Baza srca definirana je ravninom koja odvaja atrije od kljetki, koja se naziva *sulcus atrioventricularis*. Ovaj žlijeb izgleda kao remen stegnut oko srca. Budući da se ovaj žlijeb čini kao da bi također mogao biti formiran postavljanjem krunice na vrh srca, također se naziva koronarna (corona = "kruna") brazda. Ravnina ovog sulkusa također sadrži atrioventrikularne zaliske (i polumjesečaste zaliske) i strukturu koja okružuje zaliske koja se naziva srčani skelet. Interatrijski septum predstavljen je na stražnjoj površini srca kao atrijski sulkus. Također na stražnjoj (donjoj) strani srca, *crux cordis* ("križ srca") formiran je od interatrijskog sulkusa, stražnjeg interventrikularnog sulkusa i relativno okomitog koronarnog sulkusa (1).

Iz baze srca proizlaze velike arterije, aorta i plućni trunkus. *Auricula dextra et sinistra* pojavljuju se kao produžeci koji vise sa svake pretkljetke.

Prednju (gornju) površinu srca prvenstveno čini desna klijetka. Desnu bočnu granicu čini desni atrij, a lijevu bočnu granicu lijeva klijetka. Stražnju površinu tvore lijeva klijetka i lijevi atrij, koji je centriran na srednjoj liniji (1).

Srce svu svoju krvnu opskrbu dobiva iz dvije koronarne arterije i njenih ogranaka, koje obe imaju ishodište pri početku aorte, odmah iznad aortalnog zalistka. S kirurške strane (zbog lokalizacije ishemije i reperfuzijskih metoda) valja definirati 4 arterije: lijevu glavnu (engl. *left coronary artery*, LCA), lijevu prednju silaznu (engl. *left anterior descending artery*, LAD) i lijevu cirkumfleksnu (engl. *left circumflex artery*, LCX) arteriju (koje su sve grane lijeve koronarne arterije) i desnu koronarnu arteriju (engl. *right coronary artery*, RCA). RCA i LCX formiraju krug oko atrioventrikulske brazde. LAD i stražnja silazna arterija (engl. *posterior descending artery*, PDA) tvore petlju pod pravim kutom u odnosu na ovaj krug, te arterije hrane ventrikularni septum, čineći ga najbolje opskrbljenim dijelom srca (1).

Izraz dominacija koristi se za označavanje ishodišta stražnje silazne arterije. Kada se PDA formira iz terminalne grane RCA (> 85% bolesnika), to se naziva desno-dominantno srce. Lijevo dominantno srce dobiva krv za PDA iz lijeve koronarne grane, obično LCX. Ovo se često naziva lijevom posterolateralnom granom (engl. *left posterolateral branch*, LPL).

Najčešće okludirana koronarna arterija, prilikom čega dolazi do razvoja srčane ishemije i posljedičnog infarkta miokarda (IM), jest LAD (2).

1.2. Definicija i klasifikacija infarkta miokarda

1.2.1. Definicija

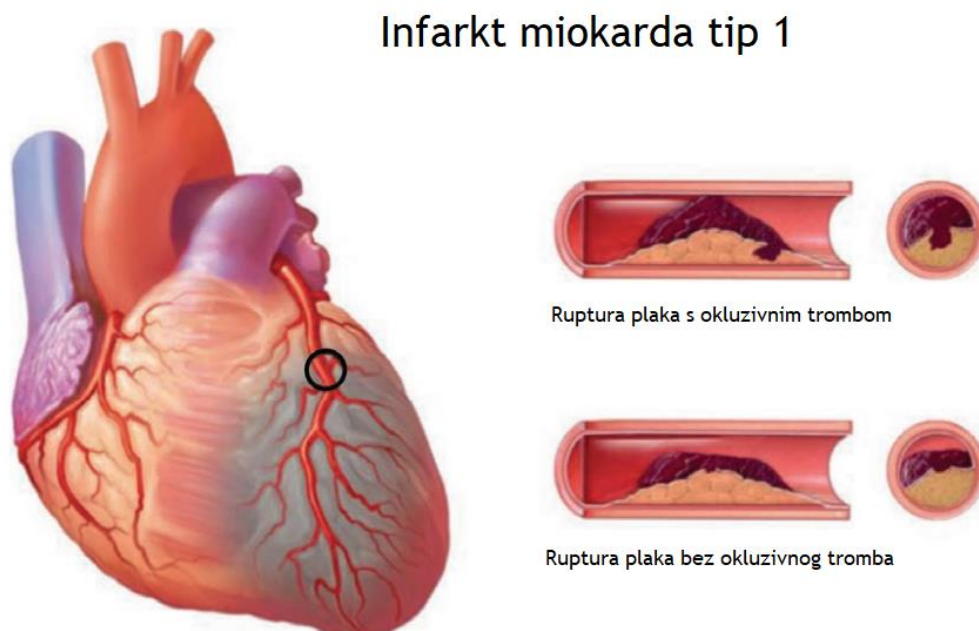
Standardna klinička definicija IM zahtijeva prisutnost akutne ozljede miokarda detektirane pomoću abnormalnih srčanih markera, prvenstveno srčanog troponina (engl. *cardiac troponin*, cTn), u sklopu akutne srčane ishemije (3). Iako naizgled precizna i jednostavna, bila je podložna mnogim izmjenama i nadopunama unutar kojih se stvorila potreba za dodatnim klasifikacijama i podtipovima (4).

1.2.2. Klasifikacija

Napretkom dijagnostike i terapijskih postupaka proizašla je potreba za preciznijom klasifikacijom akutnih IM. Prvu podjelu uvela je Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) sredinom prošlog stoljeća na osnovu EKG nalaza (elektrokardiogram) (3). Danas je to prošireno na klasifikaciju koja obuhvaća 5 tipova IM koji se razlikuju u etiopatogenezi srčane ishemije (4).

1.2.2.1. IM tip 1

IM karakteriziran aterotrombotskom bolešću koronarnih krvnih žila u sklopu koje dolazi do ruptуре, ulceracije, fisure, erozije ili drugačije disrupcije plaka opisuje se kao tip 1 (Slika 1). Opterećenje odgovorne lezije za nastanak IM aterosklerozom i trombozom može uvelike varirati (5). Promatrajući angiografskim metodama, većina koronarnih događaja potječe iz krvnih žila koje prethodno nisu bile signifikantno sužene (6). Ruptura ili erozija plaka mogu upotpunosti okludirati krvnu žilu na mjestu događaja čime se zaustavlja protok krvi koji rezultira nekrozom miocita i transmuralnoj ozljedi miokarda definiranoj kao IM sa ST elevacijom (engl. *ST-elevation myocardial infarction*, STEMI). S druge strane, takav događaj može rezultirati i nepotpunom okluzijom krvne žile u sklopu koje će doći do subendokardijalne ozljede miokarda koju karakteriziramo kao IM bez ST elevacije (engl. *non ST-elevation myocardial infarction*, NSTEMI). Nadalje, ruptura plaka može se zakomplicirati ne samo intraluminalnom trombozom, već i krvarenjem u plak kroz oštećenu površinu stijenke (7). Ranjivi plakovi, ruptуре plaka i trombozirani plakovi imaju tendenciju grupirati se u „vrućim točkama“ unutar proksimalnih segmenata glavnih koronarnih arterija, a ponekad postoji više od jedne ili nekoliko takvih lezija istovremeno (8-10).

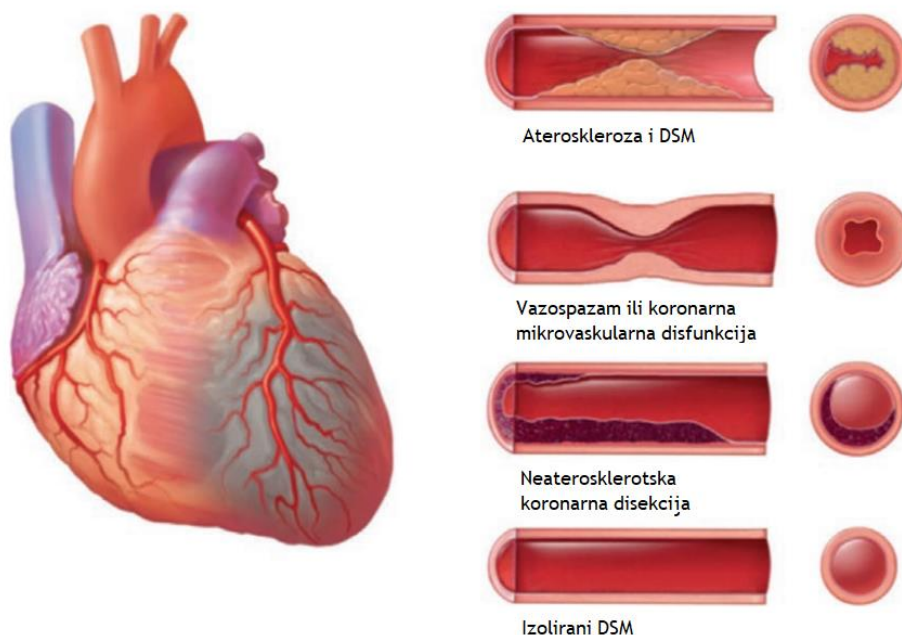


Slika 1. Infarkt miokarda tip 1 (Preuzeto i prilagođeno prema: Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA i sur. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:2231-64.)

1.2.2.2. IM tip 2

Događaje koji dovode do ishemijske ozljede miokarda čiji patofiziološki mehanizam proizlazi iz nesrazmjera krvne opskrbe i potrebe za kisikom, u literaturi pojam poznat pod kraticom DSM (engl. *Demand-supply mismatch*), objedinjuje naziv IM tip 2. Prema definiciji, akutna disrupcija aterotrombotskog plaka nije karakteristika IM tip 2 (11). DSM unutar miokarda koji uzrokuje srčanu ishemiju može biti, te u većini slučajeva i jest, multifaktorijalne prirode. Etiologija DSM varira te obuhvaća mnoge entitete kojima je zajednička karakteristika ta što u miokardu nema dovoljno kisika za zadovoljiti njegove potrebe. Do IM tip 2 može doći uslijed: smanjene perfuzije miokarda zbog fiksne koronarne ateroskleroze bez rupture plaka, spazma koronarne arterije, koronarne mikrovaskularne disfunkcije (koja uključuje endotelnu disfunkciju, disfunkciju glatkih mišićnih stanica i simpatičku disregulaciju), koronarne embolije, disekcije koronarne arterije s ili bez intramuralnog hematoma te kod svih drugih mehanizama koji smanjuju opskrbu kisikom kao što je: teška bradiaritmija, zatajenje disanja s teškom hipoksemijom, teška anemija te hipotenzija ili stanje šoka (11). Nadalje, IM tip 2 također mogu uzrokovati stanja u kojima imamo patološko povećanje potreba za kisikom poput: dugotrajne tahiaritmije ili teške hipertenzije u sklopu koje možemo, a i ne moramo, imati hipertrofiju lijeve klijetke koja predstavlja dodatnu otegotnu okolnost (Slika 2).

Infarkt miokarda tip 2



Slika 2. Infarkt miokarda tip 2 (Preuzeto i prilagođeno prema: Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA i sur. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:2231-64.); Kratice: DSM – nesrazmjer krvne opskrbe i potrebe za kisikom (engl. *Demand-supply mismatch*)

U kliničkoj praksi, može se pokazati teškim razlikovati IM tip 2 od ostalih neishemijskih stanja povezanih s ozljedom miokarda zbog čega prevalencija tipa 2 u literaturi znatno varira, od 1,6% do 29,6% (12). Ipak, možemo zaključiti kako je tip 2 češći u ženske populacije i kod starijih te je također povezan sa statistički značajno lošijom prognozom od tipa 1 (13).

1.2.2.3. IM tip 3

IM tip 3 se patofiziološki ne razlikuje od tipa 1 ili tipa 2, već se opisuje kao zasebni entitet na osnovu toga što se nije mogla provesti pravovremena dijagnostička obrada. Izuzev nemogućnosti uzorkovanja krvi prije smrti, postoje situacije gdje je krv uzorkovana za vrijeme života, ali nije došlo do elevacije srčanih biomarkera prije nastupa smrti (14). IM tip 3 se rijetko zapaža u kliničkoj praksi te je zabilježena incidencija oko 7,3/100 000 s udjelom 3% do 4% među svim tipovima IM (15).

1.2.2.4. IM tip 4

IM tip 4 definiramo kao ishemijsku ozljedu miokarda nastalu kao komplikacija perkutane koronarne intervencije (engl. *percutaneous coronary intervention*, PCI). Njega dalje dijelimo na podtipove ovisno o etiologiji, patofiziologiji i vremenu nastanka na:

1. Tip 4A – IM unutar 48 sati od PCI;
2. Tip 4B – IM uzrokovan trombozom unutar stenta
3. Tip 4C – fokalna ili difuzna restenoza unutar stenta ili restenoza nakon balon angioplastike

Praćenjem slikovnim metodama nakon PCI-a i CABG-a (presadba koronarne arterije od engl. *coronary artery bypass grafting*) uočeno je kako 32% bolesnika podvrgnuto tim zahvatima ima postproceduralnu ozljedu miokarda (16).

1.2.2.5. IM tip 5

IM tip 5 predstavlja IM kao posljedicu ishemije koja nastaje isključivo za vrijeme CABG-a. Zbog same prirode zahvata, često imamo traumu srca koja može dovesti do povišenja

vrijednosti srčanih biomarkera čime dijagnostičko određivanje IM tip 5 postaje zahtjevno (17, 18).

1.2.2.6. Rekurentni infarkt i reinfarkt

Ukoliko nakon inicijalnog infarkta dođe do novog događaja nakon 28 dana ili više, definiramo ga kao rekurentni infarkt miokarda. S druge strane, ako se događaj javi unutar 28 dana od prvoga klasificiramo ga kao reinfarkt. Evolucijske EKG promjene inicijalnog događaja mogu otežati dijagnostički postupak kod reinfarkta zbog čega valja pratiti promjene srčanih biomarkera (19).

1.2.2.7. Ozljeda miokarda i infarkt povezani s nerevaskularizacijskim kardijalnim zahvatima

Takve vrste zahvata mogu dovesti do ozljede bilo mehaničkom ozljedom miokarda, bilo regionalnom ishemijom sekundarno koronarnoj opstrukciji ili embolizaciji. Porast cTn-a u sklopu ovakvih zahvata morao bi se definirati kao proceduralna miokardijalna ozljeda, a ne kao IM, osim u slučaju gdje je ispunjen kriterij srčanih biomarkera te jedan od pomoćnih kriterija kod IM tip 5 (20, 21).

1.3. Histopatologija IM

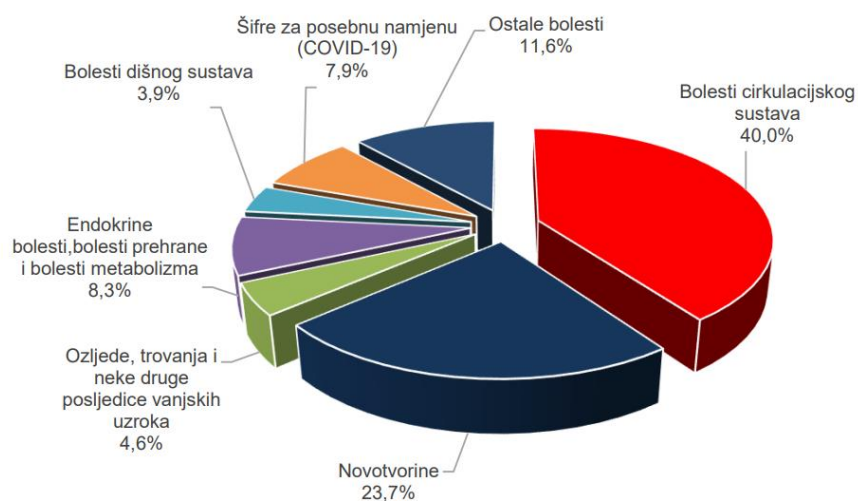
IM se histološki mijenja kako bolest progredira. U trenutku događaja ne postoje mikroskopska histološka oštećenja. Svjetlosnom mikroskopijom, u razdoblju od pola sata do 4 sata nakon infarkta, vidljiva je valovitost vlakana na periferiji tkiva, dolazi i do deplecije glikogena. U razdoblju od 4 sata do 12 sati nakon nastanka infarkta kreće koagulacijska nekroza i razvoj edema. Nakon 12 do 24 sata, makroskopski primjerak tkiva postaje taman i prošaran. Dan do tri kasnije dolazi do gubitka jezgri, a do kraja tjedna makrofagi uklone apoptotičke stanice. Poslije sedmoga dana kreće stvaranje granulacijskog tkiva koje traje otprilike do desetog dana. Nakon 10. dana kreće odlaganje kolagena i konačan ožiljak se ne formira prije drugog mjeseca od trenutka infarkta (22).

Posljednji klinički i histopatološki podaci sugeriraju kako upala igra ključnu ulogu u nestabilnosti plaka koronarnih arterija i posljedičnoj okluzivnoj trombozi (22). Postala je obvezna značajka u događajima koji dovode do ranjivosti i pucanja plaka (23). Iako je dokazana topografska korelacija između prisutnosti upalnog infiltrata i mjesta ruptуре plaka i tromboze, akutni IM može odražavati globalnu upalnu aktivnost koronarne arterije s multifokalnom zahvaćenošću, a ne lokalizirani patofiziološki proces (24). Danas se provode mnoga istraživanja koja pokušavaju pronaći biomarkere koji bi trebali pomoći u identifikaciji

ranjivih plakova. Trenutno najprikladnije karakteristike pokazuje sLOX-1, sam ili u kombinaciji s MMP-9, ali potrebno je još istraživanja i dokaza prije nego li dođe do implementacije u kliničku praksu (25). Puknuće plaka koegzistira s brojnim upalnim stanicama, uglavnom pjenastim stanicama makrofaga (23). Dodatno, regrutiranje T-stanica i makrofaga na disfunkcionalnim mjestima endotela uobičajeno je opažanje u ranim i uznapredovalim aterosklerotičnim lezijama (26). Makrofagi sintetiziraju i otpuštaju više čimbenika rasta, a također izlučuju metaloproteinaze koje slabe fibroznu kapicu i stvaraju predispoziciju za njezino pucanje (27). Imunohistokemijski nalazi u skupini s akutnim IM također su otkrili značajno više T-limfocita, uglavnom aktiviranih, što ukazuje na temeljnu ulogu ovog citotipa u destabilizaciji plaka (22). Aktivirani T-limfociti izlučuju citokine koji reguliraju destabilizaciju plaka aktivacijom makrofaga, rastom glatkih mišićnih stanica i sintezom izvanstaničnog matriksa (22, 26).

1.4. Epidemiologija IM

Kardiovaskularne bolesti danas su vodeći uzrok smrti u svijetu, godišnje od njih umre 17,8 milijuna ljudi, a malo manje od 9 milijuna tih smrti otpada na ishemijske srčane bolesti (16% svih smrti u svijetu) (28). Promatrajući protekla dva desetljeća, možemo primijetiti kako je ishemijska srčana bolest bila glavni uzrok smrti 2000. godine, a ujedno i 2019. godine. Ona je također zaslužna i za najveće povećanje u broju smrti, čak za dva milijuna u prošla dva desetljeća (28). U Hrvatskoj, na smrti uzrokovane bolestima cirkulacijskog sustava otpada 40% svih smrti (Slika 3). Na vrhu svih uzroka smrti nalazi se ishemijska bolest srca s udjelom od 13,3% svih ukupnih smrti, što prevedeno u brojke znači da je malo manje od 7 600 ljudi umrlo od ishemijske bolesti srca u 2020. godini u Hrvatskoj (29).



Slika 3. Struktura uzroka smrti prema skupinama bolesti u Hrvatskoj u 2020. godini (Preuzeto i prilagođeno prema: Erceg M, Knežević AM. Izvješće o smrtnosti prema listi odabranih uzroka smrti u 2020. Zagreb: HZJZ; 2021, 1-12)

1.5. Čimbenici rizika

Postoje različiti čimbenici rizika za akutni IM. Među njima neki se mogu mijenjati (promjenjivi), a drugi se ne mogu mijenjati (nepromjenjivi) (30). Promjenjivi čimbenici rizika odgovorni su za 90% IM u muškaraca i za 94% IM u žena (31). Osnovna etiologija akutnog IM je smanjeni koronarni protok krvi koji dovodi do srčane ishemije. Smanjeni koronarni protok multifaktorske je prirode, ali glavni uzrok je ateroskleroza. Izuzev ateroskleroze, ostale etiologije koje vode u ishemiju miokarda uključuju embolije koronarnih arterija (koje čine 3% svih uzroka IM), ishemiju induciranu kokainom, disekciju koronarne krvne žile i koronarni vazospazam (32). Glavni čimbenici rizika za akutni IM opisani su u nastavku.

1.5.1. Fizička aktivnost

Neaktivni ljudi s više srčanih čimbenika rizika imaju veću mogućnost razvoja IM (33). Tjelesna aktivnost može pridonijeti od 20% do 30% smanjenju rizika od koronarne bolesti srca (34). Međutim, studije su pokazale da različite vrste tjelesnih aktivnosti mogu imati različite učinke na rizik od kardiovaskularnih bolesti (KVB) i mogu međusobno djelovati. Na primjer, neke aktivnosti u slobodno vrijeme kao što su hodanje, penjanje uz stepenice i vožnja bicikla pružaju zaštitu od KVB-a dok druge, kao što je intenzivna tjelesna aktivnost u kući, možda neće pružiti zaštitu od KVB-a (35-38).

1.5.2. Pušenje

Pušenje se smatra jakim faktorom rizika za IM, preuranjenu aterosklerozu i iznenadnu srčanu smrt. Pušenje dovodi do ranog STEMI-a, osobito kod inače zdravih ljudi (39). Uzimajući u obzir aterogenezu, pušenje povećava serumske koncentracije LDL-kolesterola i triglicerida i smanjuje HDL-kolesterol u serumu. Nadalje, dim cigarete potiče oštećenje LDL-a slobodnim radikalima, što dovodi do nakupljanja oksidiranog LDL-kolesterola unutar arterijske stijenke (39). Također, povećava potrebe miokarda za kisikom i u isto vrijeme smanjuje koronarni protok krvi.

1.5.3. Alkohol

Konsumacija alkohola povezana je s akutno višim rizikom od IM u sljedećih sat vremena, prvenstveno među ljudima koji inače ne konzumiraju alkohol svakodnevno. Postoje

dosljedni dokazi da je umjerena konzumacija alkohola povezana s nižim rizikom od kardiovaskularnih incidenata u nadolazećim mjesecima i godinama i da je pretjerano epizodno pijenje povezano s većim kardiovaskularnim rizikom (40, 41). Umjerena konzumacija alkohola nije povezana s nekim značajnim morbiditetom, međutim, tri ili više pića dnevno povezuje se s hipertrigliceridemijom, kardiomiopatijom, hipertenzijom i moždanim udarom (42).

1.5.4. Dislipidemija

Dislipidemija, jedan od glavnih čimbenika rizika za KVB, općenito se definira kao razina ukupnog kolesterola, LDL-a, triglicerida, apolipoproteina B ili lipoproteina A iznad 90. percentile ili razine HDL i apolipoproteina A ispod 10. percentile unutar opće populacije (43). Povećane razine triglicerida i gustih, malih LDL čestica djeluju kao predisponirajući čimbenici rizika za IM. Visoka razina ukupnog kolesterola, LDL i niska razina HDL glavni su čimbenici rizika za aterosklerozu koronarnih arterija. Korekcija dislipidemije može smanjiti rizik od IM (44).

1.5.5. Šećerna bolest

Šećerna bolest dobro je utvrđen čimbenik rizika za KVB. Osobe sa šećernom bolešću tipa 2 imaju veći kardiovaskularni morbiditet i smrtnost te su neproporcionalno pogođeni KVB-om u usporedbi s osobama koje nemaju šećernu bolest (45). Šećerna bolest povećava rizik od razvoja koronarne bolesti srca za dva do četiri puta (46). Šećerna bolest povećava rizik od IM jer povećava brzinu aterosklerotske progresije i nepovoljno utječe na profil lipida te posljedično tome olakšava stvaranje aterosklerotskog plaka (47). Šećerna bolest također je faktor rizika za fatalni ishod kod IM, to jest, IM češće je fatalan kod ljudi sa šećernom bolesti u usporedbi s IM kod ljudi bez šećerne bolesti (48, 49).

1.5.6. Hipertenzija

I sistolička i dijastolička hipertenzija povećavaju rizik od IM i što je viši tlak, veći je rizik (50). Jedan je od glavnih čimbenika rizika za razvoj ateroskleroze u koronarnim krvnim žilama čime direktno uzrokuje IM. Nekoliko mehanizama može objasniti povećani koronarni rizik kod hipertenzivnih bolesnika. Hipertenzija ubrzava razvoj ateroma, povećava smicajni stres na plakovima, ima negativne funkcionalne učinke na koronarnu cirkulaciju, te oštećuje funkciju endotela i kontrolu simpatičkog tonusa (51). Stroga kontrola hipertenzije lijekovima i usvajanje promjena u stilu života značajno smanjuju rizik od IM (47).

1.5.7. Prekomjerna tjelesna masa

Povećani indeks tjelesne mase (ITM) u direktnoj je sprezi s incidencijom IM. Valjalo bi istaknuti kako je ITM povezan s rizikom od IM, ali ovaj odnos je u slabijoj korelaciji od onoga pokazanog kod abdominalne pretilosti (koristeći omjer struka i bokova) (52).

1.5.8. Stres

Kronični stres, društvena izolacija i tjeskoba povećavaju rizik od srčanog udara. Akutni psihološki stres također je povezan s povećanim rizikom od koronarne bolesti srca, a zabilježeno je da je intenzivna tuga koja se proživljava neposredno nakon smrti voljene osobe sposobna izazvati IM (53). Patofiziološki mehanizam akutnog emocionalnog stresa ostaje nejasan, ali pretpostavlja se da je povezan s hemodinamskim stresom u koronarnim krvnim žilama i rupturom aterosklerotskog plaka s posljedičnom trombozom (54).

1.5.9. Giht

Bolesnici s gihtom imaju povećani rizik od IM. U bolesnika s gihtom, upalni odgovor povezan s gihtom igra ključnu ulogu u započinjanju i napredovanju ateroskleroze. Također taj upalni odgovor promiče protrombotično okruženje koje dovodi do akutnog koronarnog događaja kao što je angina ili infarkt (55).

1.5.10. Parodontalne bolesti

Parodontalne bolesti su skupina upalnih bolesti kod kojih su bakterije i njihovi nusproizvodi glavni etiološki uzroci (56). Prve naznake povezanosti bolesti zuba i desni te ateroskleroze dana je 1963. godine (57). Od tada, postoji sve više dokaza da loše zdravlje zubi i usne šupljine, posebice uz prisutnost parodontalnih bolesti, povećava rizik od pojave kardiovaskularnih bolesti (58).

1.5.11. Nepromjenjivi čimbenici

Od nepromjenjivih čimbenika rizika najvažnije je istaknuti pozitivnu obiteljsku anamnezu, muški spol, androgeni tip ćelavosti i dob. Ukoliko otac dobije srčani udar prije 55. godine, a majka prije 65. godine, rizik od IM povećava se za 7 puta kod potomaka (59). Visoka životna dob također je čimbenik rizika te 80% svih smrti od srčanih bolesti nastupi nakon 65 godine. Nadalje, muškarci dobivaju IM ranije u životu nego li žene, iako ženama incidencija infarkta raste s ulaskom u menopauzu, nikada ne dostiže incidenciju u muškaraca (52).

1.6. Dijagnostika

Dijagnostički pristup prilikom utvrđivanja IM se posljednjih godina znatno unaprijedio uvođenjem novih i osjetljivijih dijagnostičkih pretraga, prvenstveno misleći na visoko osjetljivi cTnI i cTnT te nove slikovne metode (CT (kompjuterizirana tomografija od engl. *computed tomography*) angiografija, magnetska rezonancija srca i radionuklidne pretrage srca). Te su se nove tehnike nadogradile na već postojeće smjernice koje su dijagnozu temeljile na karakterističnoj anamnezi, kliničkom pregledu, EKG-u te ultrazvuku srca (3).

1.6.1. Anamneza i fizikalni pregled

Pažljivo i fokusirano uzimanje anamneze te temeljit fizikalni pregled ključni su za procjenu je li u pitanju IM, te također za određivanje rizika od nepovoljnog ishoda ukoliko jest. Bolesnici s tipičnim akutnim IM obično imaju bol u prsima i mogu imati prodromalne simptome umora, nelagode u prsima ili malaksalosti u danima koji su prethodili događaju. Tipična bol u prsima kod akutnog IM obično je intenzivna i ne prestaje 30-60 minuta. Retrosternalna je i često se širi prema vratu, ramenu, čeljusti te niz lijevu ruku. Bol u prsima obično se opisuje kao substernalni osjećaj pritiska koji se također percipira kao stiskanje, peckanje ili čak oštro probadanje. U nekih bolesnika, simptom su lokalizirani u epigastriju, s osjećajem probavnih smetnji ili punoće i plinova, posebice u inferiornih IM, budući da je ta stijenka naslonjena na dijafragmu. Nedavne studije su otkrile da su dijaforeza i bilateralna bol u ruci koja se širi najčešće povezani s IM u muškaraca (60).

IM se najčešće javlja u jutarnjim satima. Mehanizmi koji mogu objasniti ovu cirkadijalnu varijaciju uključuju jutarnje povećanje simpatičkog tonusa koje dovodi do povećanja krvnog tlaka, otkucaja srca, koronarnog vaskularnog tonusa i kontraktilnosti miokarda (61).

Početna brza procjena trebala bi uključivati uzimanje anamneze i fokusirani fizički pregled. Važni elementi anamneze, kao što su karakteristike boli i pridruženi simptomi te prošla povijest bolesti, koriste se kako bi se odredila vjerojatnost da sadašnji simptomi predstavljaju akutni koronarni sindrom. Na osnovu istih elemenata, možemo predviđati vjerojatni klinički ishod (62). Nekoliko algoritama kliničkog predviđanja ishoda bolesti koristi se za pomoć u identificiranju bolesnika s AKS-om (akutni koronarni sindrom) kod kojih postoji povećani rizik od negativnih ishoda. Najčešće upotrebljavani su TIMI (engl. *Thrombolysis in Infarction Myocardial Infarction*) rezultat rizika, GRACE (engl. *The Global Registry of Acute Coronary*

Events) rezultat rizika i NCDR-ACTION (engl. *National Cardiovascular Data Registry-Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network*) registar (63).

Ostali simptomi IM uključuju sljedeće:

- Anksioznost, koja se obično opisuje kao osjećaj nadolazeće propasti
- Bol ili nelagoda u dijelovima tijela, uključujući ruke, lijevo rame, leđa, vrat, čeljust ili trbuh
- Omaglica, s ili bez sinkope
- Kašalj
- Mučnina, s ili bez povraćanja
- Dijforeza
- Teško disanje
- Ubrzan ili nepravilan rad srca
- Punoća, probavne smetnje ili osjećaj gušenja

Atipične prezentacije simptoma, gdje nije naglašena bol u prsima, mnogo su češće u žena i starijih osoba. U žena prvenstveno može biti naglašena mučnina, abdominalna bol ili vrtoglavica dok će kod starijih često vodeći simptom biti kratkoća daha. Valjalo bi istaknuti 5 najvažnijih čimbenika povezanih s anamnezom koji pomažu identificirati ishemijsku uzrokovanu koronarnom srčanom bolesti. Poredani po važnosti idu redom: priroda anginalnih simptoma, pozitivna anamneza koronarne srčane bolesti, muški spol, starija životna dob i broj prisutnih tradicionalnih faktora rizika (64).

Fizikalni pregled, što je najvažnije, treba zabilježiti vitalne znakove i izgled bolesnika, uključujući dijforezu, kao i nalaze pluća i auskultaciju srca (60):

- Otkucaji srca mogu otkriti tahikardiju, fibrilaciju atrijsku, bradikardiju ili ventrikularnu aritmiju
- Nejednaki pulsovi ukoliko bolesnik ima disekciju aorte
- Krvni tlak je obično visok, ali može biti i nizak ako je zahvaćena desna klijetka ili je bolesnik u šoku
- Tahipneja i groznica nisu neuobičajene.
- Vratne vene mogu biti proširene, što ukazuje na zatajenje desne klijetke

- Srce: lateralni pomak apikalnog impulsa, mekan S1, palpabilan S4, novi šum mitralne regurgitacije. Glasan holosistolčki šum koji se širi prema prsnoj kosti može ukazivati na rupturu ventrikularnog septuma.
- Plućni zvižduk i krepitacije mogući su ako je bolesnik razvio plućni edem
- Ekstremiteti mogu ukazati na edem ili cijanozu i bit će hladni

1.6.2. EKG

Najnovije smjernice i istraživanja savjetuju kako kod nijednog bolesnika sa sumnjom na AKS ne smije proći više od 10 minuta od prijema u bolnicu prije nego li se učini EKG (65). EKG je visoko specifična pretraga za IM (specifičnost se kreće od 95% do 97%), ali nije izrazito osjetljiv (otprilike 30%) (66). Ukoliko želimo povećati osjetljivost pretrage, možemo se poslužiti posteriornim postavljanjem elektroda te ponavljanim testiranjima. Elevacija ST spojnice mjeri se u J točki i elevacija mora biti signifikantna u barem 2 kontinuirana odvoda. Odvode prema njihovoj lokalizaciji dijelimo na inferiorne (II, III, aVF), septalne (V1, V2), anteriorne (V3, V4) i lateralne (I, aVL, V5, V6). Elevacija J točke se smatra signifikantnom ukoliko je veća od 1 mm, izuzev u odvodima V2 i V3. To objašnjavamo činjenicom da većina žena i muškaraca pokazuju blagu ST elevaciju u točki J kada su u pitanju odvodi V2 i V3.

EKG kriteriji za dijagnozu akutnog STEMI-a (66):

- Muškarci stariji od 40 godina: ≥ 2 mm u V2-V3 ili ≥ 1 mm u drugim odvodima
- Muškarci mlađi od 40 godina: $\geq 2,5$ mm u V2-V3 ili ≥ 1 mm u drugim odvodima
- Žene bilo koje dobi: $\geq 1,5$ mm u V2-V3 ili ≥ 1 mm u drugim odvodima
- Muškarci i žene V7-V9: $\geq 0,5$ mm

U većini slučajeva, ST elevacije su praćene recipročnim ST depresijama. Te depresije su zrcalne slike ST elevacije što znači da su vidljive u nasuprotnim odvodima. ST elevacije nakon nekog vremena bivaju normalizirane (uglavnom unutar 15 sati) nakon čega do izražaja dolaze inverzije T valova koje mogu perzistirati i do mjesec dana. Ukoliko je zahvaćeno područje veliko, može doći do razvoja patoloških Q valova, karakteriziranih abnormalnom širinom i dubinom (63).

Dijagnostičko postavljanje STEMI-a postaje izrazito zahtjevno ukoliko se bolesnik prezentira s blokom lijeve grane (*engl. left bundle branch block, LBBB*). LBBB mijenja obrazac električne aktivnosti srca što rezultira sekundarnim ST-T promjenama koje ometaju tumačenje i identifikaciju ishemije (STEMI i NSTEMI) (67). U prošlosti se taj problem

rješavao time što se svaki novonastali LBBB s pratećom simptomatologijom proglašavao STEMI-jem. S vremenom je došlo do promjene paradigme, primijetilo se da za većinu LBBB koji su proglašeni novonastali to nije moguće potvrditi (jer referentni EKG jednostavno ne postoji) čime je mnogo bolesnika bilo krivo dijagnosticirano s IM. Nadalje, pokazalo se da kada i sa sigurnošću možemo ustvrditi da je LBBB novonastao, to nema prediktivnu vrijednost za IM (68). Koristan alat kod procjene EKG-a u bolesnika s LBBB-om jesu po Smithu modificirani Sgarbossa kriteriji, gdje prilagođavamo apsolutnu veličinu ST elevacije (3. pravilo) veličini QRS kompleksa (modificirani oblik jest ≥ 1 mm ST elevacije s omjerom ST elevacije i amplitude S vala ≥ 0.25) (69).

1.6.3. Srčani biomarkeri

Srčani markeri koriste se za dijagnozu i stratifikaciju rizika bolesnika s bolovima u prsima i sumnjom na AKS te za prognozu ishoda srčane bolesti. Srčani markeri mogu se klasificirati na one koji označavaju nekrozu miokarda (CK-MB (engl. *creatin kinase myocardial band*), mioglobin i srčani troponini), one koji ukazuju na ishemiju miokarda (ishemijom modificirani albumin), one koji upućuju na stres miokarda (natriuretski peptidi), te markere upale i prognoze (C-reaktivni protein, topljivi ligand CD40 i homocistein) (70).

Prema najnovijim smjernicama, srčani troponini I i T postali su markeri izbora za bolesnike s AKS-om, zasjenjujući CK-MB i mioglobin u smislu kliničke vrijednosti. Trenutno je srčani troponin jedini biomarker koji se preporuča koristiti za dijagnozu akutnog IM zbog svoje osjetljivosti i točnosti (71). Bolesnici s povišenim razinama troponina, ali negativnim vrijednostima CK-MB, kojima je ranije dijagnosticirana nestabilna angina ili manja ozljeda miokarda, sada se reklasificiraju kao IM bez elevacije ST-segmenta (NSTEMI), čak i u nedostatku dijagnostičke elektrokardiografske promjene. Slično tome, samo jedna povišena razina troponina iznad utvrđene granične vrijednosti potrebna je za postavljanje dijagnoze akutnog IM, prema ACC (engl. *American College of Cardiology*) smjernicama za NSTEMI (72). Ove promjene uvedene su nakon uvođenja sve osjetljivijih i preciznijih troponinskih testova. Do 80% bolesnika s akutnim IM imat će povišenu razinu troponina unutar 2-3 sata od dolaska na hitni prijem, u odnosu na 6-9 sati ili više s CK-MB i drugim srčanim markerima (71). Bitno je istaknuti da srčani markeri nisu potrebni za dijagnozu bolesnika koji imaju ishemijsku bol u prsima i dijagnostički EKG s elevacijom ST-segmenta. Liječenje se ne smije odgađati čekajući rezultate srčanih markera, osobito zato što je osjetljivost niska u prvih 6 sati nakon pojave simptoma i jer svako odgađanje PCI-a skraćuje život bolesnika (66).

Samo povećanje razine troponina nam ne govori o mehanizmu nastanka ozljede miokarda, već samo o tome da je do ozljede došlo. Ozljedu potvrđujemo ako su vrijednosti troponina iznad 99. percentile gornje referentne vrijednosti. Kako bismo ustvrdili da je u podlozi ozljede IM potrebno nam je uz te biokemijske parametre još ustvrditi jedno od sljedećega: (3)

- Simptome ishemije miokarda
- Nove ishemijske EKG promjene
- Razvoj patoloških Q zubaca, slikovni dokaz novog gubitka održivog miokarda ili nove regionalne abnormalnosti pomicanja stijenke u obrascu koji je u skladu s ishemijom
- Identifikacija koronarnog tromba angiografijom ili autopsijom

Ostali mogući uzroci povišenih vrijednosti troponina su: zatajenje srca, aritmija, miokarditis, zatajenje bubrega, plućna embolija i perkutani ili kirurški koronarni zahvati (3).

Uz upotrebu u dijagnostici IM, povišena razina troponina može identificirati bolesnike s visokim rizikom od velikih štetnih kardiovaskularnih događaja (engl. *major adverse cardiovascular events*, MACE) (73). Konkretno, podaci iz meta-analize pokazuju da je povišena razina troponina u bolesnika bez elevacije ST-spojnice povezana s gotovo četverostrukim povećanjem stope srčane smrtnosti (74). U bolesnika bez elevacije ST-spojnice koji su razmatrani za trombolitičku terapiju, početne razine cTnI pri prijemu bile su u korelaciji sa smrtnošću nakon 6 tjedana, dok razine CK-MB nisu bile prediktivne za neželjene srčane događaje i nisu imale prognostičku vrijednost (73).

1.7. Liječenje

Kao opće pravilo, početna terapija za akutni IM usmjerena je prema što skorijem uspostavljanju perfuzije kako bi se spasio što veći dio ugroženog miokarda. To se može postići medicinskim ili mehaničkim sredstvima, kao što PCI i CABG (66).

Iako se početno liječenje različitih tipova AKS-a može činiti sličnim, vrlo je važno razlikovati ima li bolesnik STEMI ili NSTEMI, jer se terapije razlikuju između ova dva tipa IM.

Početno upravljanje planom liječenja bolesnika s akutnim IM ima sljedeće ciljeve (66):

- Uspostavljanje ravnoteže između dopreme i potražnje kisika kako bi se spriječila daljnja ishemija

- Ublažavanje bolova
- Prevencija i liječenje komplikacija

Početni koraci u liječenju IM mogu se pamtiti pomoću kratkog akronima MONA, protokola gdje primjenjujemo morfij, kisik, nitroglicerina te aspirin. Morfij dajemo intravenski za simptomatsko liječenje boli. Važno je istaknuti kako se uporaba morfija povezuje sa sporijim unosom, odgođenim početkom djelovanja i smanjenim učinkom oralnih antitrombotičkih lijekova što može rezultirati neuspjehom liječenja kod podložnih pojedinaca (75). Daje se inicijalna doza morfija od 2 do 4 mg kao intravenski bolus, s povećanjem od 2 do 4 mg ponavljanim svakih 5 do 10 minuta dok bol ne nestane ili se intolerancija ne očituje hipotenzijom, povraćanjem ili usporenim disanjem. Dodatni kisik pomoću maske ili nosne kanile indiciran je samo za bolesnike koji su dispnoični, koji su u značajnoj hipoksiji (zasićenost kisikom < 90% ili PaO₂ < 60 mm Hg) ili koji imaju zatajenje srca (76). Nitrati se obično daju u dozi od 0,4 mg u sublingvalnoj tableti, nakon čega se pažljivo promatra učinak na bol u prsima i hemodinamski odgovor. Ako se početna doza dobro podnosi, mogu se primijeniti daljnji nitrati. Važno je naglasiti da su nitrati kontraindicirani u bolesnika s hipotenzijom i bolesnika sa sumnjom na zahvaćenost desne klijetke, budući da nitrati mogu dodatno pogoršati stanje tih bolesnika. Svi bolesnici s AKS-om trebali bi dobiti neenterički obloženi aspirin za žvakanje u dozi od 300 mg (77).

Nakon provedbe prve linije liječenja, u bolesnika sa STEMI-jem i bolesnika s NSTEMI-jem visokog rizika preporučava se, kao metoda izbora, PCI. To dolazi pod uvjetom kako se PCI može provesti unutar 120 minuta od trenutka postavljanja dijagnoze. Ako se ne može izvesti pravovremena primarna PCI nakon dijagnoze STEMI-a, preporučuje se fibrinolitička terapija unutar 12 sati od početka pojave simptoma u bolesnika bez kontraindikacija za postupak (77).

Bolesnicima koji su upućeni na primarnu PCI treba dati udarnu dozu od 600 mg klopidozela, 180 mg tikagrelora ili 60 mg prasugrela što je ranije moguće. Preferirana je upotreba tikagrelora ili prasugrela zbog njihovog bržeg nastupa djelovanja, jače potentnosti i boljih kliničkih ishoda naspram klopidozela (78). S druge strane, nema dokaza da primjena ovih GP IIb/IIIa inhibitora poboljšava perfuziju miokarda ili ishode u bolesnika liječenih fibrinolizom, dok se krvarenje kao nuspojava može pojačati (79). Iz tih razloga, nisu indicirani prilikom postupka fibrinolize. Uz već poznate benefite primjene statina u svrhu stabilizacije aterosklerotskih plakova, najnovije meta-analize pokazuju kako bi u sklopu prijeoperacijske pripreme bolesnika zakazanih za PCI trebalo napraviti rano punjenje visokim dozama

atorvastatina ili rosuvastatina, ali ove najnovije informacije valja uzeti s dozom opreza jer su potrebna dodatna istraživanja (80).

1.8. Upala i upalne stanice kod IM

Među patološkim mehanizmima koji leže u podlozi ozljede miokarda prilikom ishemije, upala i infiltracija upalnih stanica, zajedno s aktivacijom urođenih i adaptivnih imunoloških odgovora, ključne su značajke (81). Regrutiranje upalnih stanica dinamičan je i izrazito složeni proces koji se sastoji od uzastopne infiltracije ozlijeđenog miokarda neutrofilima, mononuklearnim stanicama, dendritičkim stanicama i limfocitima (82). Neutrofili migriraju u ishemijom zahvaćeni miokard tijekom prvih nekoliko sati nakon početka ishemije i dosežu brojčani vrhunac nakon jednog dana (83).

Nakon toga, monociti i makrofagi dominiraju staničnom infiltracijom i otpuštaju upalne medijatore, proteolitičke enzime i reaktivne kisikove radikale, pridonoseći inicijaciji i rezoluciji upale, fagocitozi, proteolizi, cijeljenju infarkta, angiogenezi i ventrikularnom remodeliranju (84). S jedne strane, prekomjerna i dugotrajna infiltracija upalnih makrofaga u infarciranom miokardu je štetna, pridonoseći prekomjernom upalnom odgovoru, razaranju tkiva, srčanoj disfunkciji i intersticijskoj fibrozi (85). S druge strane, makrofagi su ključni u cijeljenju rane i popravku tkiva putem fagocitiranja nekrotičnih stanica te olakšavaju proces angiogeneze i rekonstrukciju izvanstaničnog matriksa (86). Ove različite i naizgled proturječne funkcije mogu se pripisati heterogenosti makrofaga koju karakteriziraju različiti fenotipovi s različitim funkcijama, kako patogenim tako i zaštitnim (87). Heterogenost i raznolikost funkcija također vrijede i za monocite.

Infarktirano srce mijenja ekspresiju kemokina kako vrijeme prolazi. U početnim fazama dominiraju Ly-6C^{high} monociti koji pokazuju fagolitičke, proteolitičke i proupalne funkcije. Nakon toga, dolazi do dominantne regrutacije Ly-6c^{low} monocita koji promoviraju ciljenje akumulacijom miofibroblasta, angiogenezom i odlaganjem kolagena. Posebno ćemo istaknuti subpopulaciju CD16⁺⁺DNAM-1⁺ monocita koje ćemo pobliže promatrati u ovome radu. CD16 predstavlja receptor koji ima sposobnost vezivanja Fc regije IgG protutijela tako da je nužan za proces ADCC-a (engl. *Antibody-dependent cellular cytotoxicity*). DNAM-1 je jedna od vrsta aktivirajućih receptora koji se ekspimiraju na površini nekih T-limfocita, monocita i NK stanica. Vezuje ligande CD112 i CD155, a služi edukaciji NK stanica čime u konačnici regulira ciljne mete i djelovanje NK stanica, dok je njegova funkcija kod monocita slabije ispitana (88).

Makrofagi i monociti nisu jedine upalne stanice koje pokazuju značajnu ulogu prilikom IM. U sklopu upalnog procesa, uz njih, važnu ulogu imaju i NK stanice. NK stanice su skupina stanica nespecifičnog imunološkog sustava koje pokazuju spontanu citolitičku aktivnost protiv stanica pod stresom, kao što su tumorske stanice i stanice zaražene virusom (89). Prema najnovijim istraživanjima izgleda da imaju bitnu ulogu u remodeliranju inficiranoga miokarda. Kada fokus prebacimo na njihovu ulogu u patogenezi aterosklerotskih plakova, možemo samo zaključiti kako su „nevini promatrači“, izuzev kod slučajeva kroničnih infekcija izazvanih proaterogeničnim patogenima (90). U ovome radu nećemo promatrati njihovu ulogu u zbivanjima unutar plakova, već ćemo analizirati njihovu sistemsku ulogu u upali kroz proučavanje subpopulacije CD56^{dim}CD16⁺⁺DNAM-1 NK stanica. Sve NK stanice karakterizirane su manjkom CD3 komponente i prisutnošću CD56. Na temelju intenziteta CD56 antigena, NK stanice se dalje dijele na CD56^{bright} i CD56^{dim} populacije. Otprilike 90% perifernih NK stanica je CD56^{dim}CD16⁺, a preostalih 10% je CD56^{bright}CD16⁻ (87).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Glavni cilj istraživanja je procijeniti dinamiku cirkulirajućih DNAM-1+ subpopulacija monocita i NK stanica u ranom razdoblju nakon STEMI-ja liječenog primarnom PCI. Uz to, dodatni cilj bio je utvrditi povezanost između ovih subpopulacija leukocita i istisne frakcije lijeve klijetke (engl. *left ventricular ejection fraction*, LVEF).

Hipoteze:

1. Tri sata nakon intervencije, broj CD56^{dim}CD16⁺⁺DNAM-1+ NK stanica u perifernoj krvi u bolesnika sa STEMI-jem liječenih primarnom PCI bit će manji nego pri prijemu.
2. Dvadeset četiri sata nakon intervencije, broj CD56^{dim}CD16⁺⁺DNAM-1+ NK stanica u perifernoj krvi u bolesnika sa STEMI-jem liječenih primarnom PCI bit će veći nego tri sata nakon intervencije.
3. Tri sata nakon intervencije, broj CD16⁺⁺DNAM-1+ monocita u perifernoj krvi u bolesnika sa STEMI-jem liječenih primarnom PCI bit će manji nego pri prijemu
4. Dvadeset četiri sata nakon intervencije, broj CD16⁺⁺DNAM-1+ monocita u perifernoj krvi u bolesnika sa STEMI-jem liječenih primarnom PCI bit će veći nego tri sata nakon intervencije.
5. Broj CD56^{dim}CD16⁺⁺DNAM-1+ NK stanica pri prijemu, 3 sata nakon PCI i 24 sata nakon PCI, negativno će korelirati s LVEF.
6. Broj CD16⁺⁺DNAM-1+ monocita pri prijemu, 3 sata nakon PCI i 24 sata nakon PCI, negativno će korelirati s LVEF.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Dizajn studije i etička načela

Ovo istraživanje provedeno je na Klinici za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Split, u razdoblju od lipnja 2018. do travnja 2021.

Studiju je odobrilo Etičko povjerenstvo KBC-a Split (Klasa: 003-08/18-03/0001; Broj: 2181-198-03-04-18-0040) i provedeno je u skladu sa svim etičkim načelima Helsinške deklaracije iz 2013. Prije uključivanja u studiju svaki je sudionik bio upoznat s procedurom, tijekom i ciljem ovog istraživanja te je potpisao pisani informirani pristanak.

3.2. Kriteriji uključivanja i isključenja

U ovu smo studiju uzastopno uključili 44 bolesnika starija od 18 godina s dijagnozom STEMI-a upućenih na primarnu PCI. Svi bolesnici uključeni u studiju dijagnosticirani su i liječeni u skladu sa smjernicama Europskog kardiološkog društva (engl. *European Society of Cardiology*, ESC) za liječenje STEMI-a. Kriteriji isključenja bili su: cirkulacijski šok pri prijemu (definiran važećim ESC smjernicama), aktivna maligna bolest, leukopenija, imunosupresivna terapija u zadnjih 6 mjeseci, AIDS i drugi oblici imunodeficijencije, autoimuna bolest i prethodni IM.

3.3. Klinička i laboratorijska evaluacija

Fizikalni pregled i relevantni podaci iz povijesti bolesti izravno su prikupljeni od svih bolesnika uključenih u studiju u prva 24 sata nakon prijema. Za mjerenje tjelesne težine (kg) i visine (cm) koristili smo kalibriranu vagu (Seca, Birmingham, UK). ITM je izračunat tako da se tjelesna težina (kg) podijeli s kvadratom visine (m^2). Opseg struka (cm) mjereno je dok stojite na sredini između donjeg vrha prsnog koša i gornjeg dijela grebena ilijake, dok je opseg kukova (cm) mjereno na točki koja daje najveći opseg preko glutealne regije, korištenjem mjerna traka. Omjer struka i bokova izračunat je dijeljenjem struka s opsegom kukova. Krvni tlak mjereno je na obje ruke sfigmomanometrom prema standardnom protokolu.

U prva 24 sata od prijema učinjena je transtorakalna ehokardiografija. Ehokardiografska mjerenja obavljena su dok su bolesnici bili u mirovanju i u lijevom bočnom dekubitalnom položaju. LVEF procijenjena je 2D biplane metodom, prema modificiranom Simpsonovom pravilu. Sve slike dobivene su ultrazvučnim sustavom Vivid 9 (GE Medical Systems, Milwaukee, WI, SAD) i analizirane radnom stanicom EchoPAC (EchoPac PC, verzija 112; GE Medical Systems, Milwaukee, WI, SAD) te je učinjena ehokardiografija od strane iskusnog kardiologa.

Sve PCI izvedene su u laboratoriju za kateterizaciju srca od strane iskusnog interventnog kardiologa s velikim volumenom postupka. Strategiju liječenja odredila su najmanje 2 interventna kardiologa od slučaja do slučaja u skladu s bolesnikovim preferencijama. U većini slučajeva korišten je radijalni pristup za invazivnu koronarografiju. U svih bolesnika korištena je peri i postproceduralna farmakološka terapija preporučena smjericama.

Rizik od bolničkog mortaliteta procijenjen je pomoću GRACE-a, bodovnog sustava namijenjenog stratificiranju bolesnika s AKS-om prema riziku od bolničkog mortaliteta i mortaliteta od 6 mjeseci do 3 godine (91).

Uzorci periferne krvi prikupljeni su u epruvete pri prijemu i odmah analizirani protočnim citometrom na Katedri za medicinsku kemiju i biokemiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu ili na Zavodu za medicinsko laboratorijsku dijagnostiku za sve ostale analize. Uzorke krvi analizirao je specijalist medicinske biokemije. Visoko osjetljivi cTnI određen je kemiluminiscentnim imunoispitivanjem mikročesticama (engl. *chemiluminescent microparticle immuno assay*, CMIA) korištenjem ARCHITECT STAT visoko osjetljivog cTnI testa (Abbott Laboratories, Illinois, Sjedinjene Države) prema uputama proizvođača. Ostali laboratorijski parametri mjereni su prema standardnim laboratorijskim postupcima.

3.4. Protočna citometrija

Uzorci krvi za protočnu citometriju uzeti su u tri različite vremenske točke (na prijemu, 3 sata nakon reperfuzije, 24 sata nakon reperfuzije) u svih bolesnika koji su preživjeli prvi dan nakon STEMI-a. Sve uzorke analizirao je iskusni biokemičar u jednom laboratoriju prema istom standardnom postupku. Sto mikrolitara pune krvi prethodno je tretirano reagensom za blokiranje Fc receptora (Miltenyi Biotec GmbH, Bergisch Gladbach, Njemačka) kako bi se spriječilo nespecifično vezanje i inkubirano je 20 minuta u mraku na 25°C s 20 µL anti-humana-CD14s antitijela konjugirana fikoeritriinom (BD Pharmingen, San Diego, CA), 5 µL Alexa Flour 647 antitijela reaktivnih na ljudski CD226 (BD Pharmingen, San Diego, CA) u prvoj epruveti i 20 µL konjugiranog fikoeritriinom antitijela reaktivna na ljudski CD16 (BD Pharmingen, San Diego, CA), 5 µL mišjih antitijela reaktivnih na ljudski CD56 konjugiranih s BB700 (BD Horizon, San Diego, CA) i 5 µL Alexa Flour 647 antitijela reaktivnih na ljudski CD226 (BD Pharmingen, San Diego, CA) u drugoj epruveti. Nakon lize crvenih krvnih stanica s otopinom BD Pharm Lyse™ (BD Biosciences, San Diego, CA) s dobrim odvajanjem raspršene svjetlosti limfocita i crvenih krvnih stanica. Stanice su analizirane protočnom

citometrijom (BD Accuri C6, BD Biosciences, Belgija). Uzorci neobojanih stanica izmjereni su i obrađeni kao negativne kontrole za postavljanje odgovarajućih regija. Prikupljanje stanica zaustavljeno je na 106 stanica. Podaci prikupljeni citometrom analizirani su pomoću softvera FlowLogic (Inivai Technologies, Mentone Victoria, Australija). Podaci protočne citometrije predstavljani su ili kao broj događaja, tj. broj stanica otkrivenih u uzorku, ili kao geometrijski srednji intenzitet fluorescencije (engl. *geometric mean fluorescence intensity*, GMI) CD226. GMI je izveden množenjem broja stanica s odgovarajućom fluorescencijom, zbrajanjem svih rezultata i dijeljenjem ukupnog zbroja s ukupnim brojem stanica.

3.5. Statistička analiza

Podaci za ovu studiju analizirani su korištenjem MedCalc za Windows (verzija 20.027, MedCalc Software, Ostend, Belgija) i Prism 6 za Windows (verzija 6.01, GraphPad, La Jolla, CA, SAD). Kategorični podaci predstavljani su kao apsolutni brojevi (N) i postoci (%), dok su kontinuirani podaci prikazani kao srednja vrijednost \pm standardna devijacija (SD) ili medijan (interkvartilni raspon), prema potrebi. Normalnost distribucije procijenjena je Kolmogorov–Smirnovljevim testom. Za usporedbu postoji li statistički značajna razlika u broju stanica na različitim mjernim točkama, korišten je Friedmanov test s post-hoc Conoverovim testom. Uz to, kako bismo ispitali korelaciju između broja specifičnih podskupina leukocita u perifernoj krvi i razina visoko osjetljivog cTnI, upotrijebili smo Spearmanovu korelacijsku analizu. U ovoj analizi generirani su r koeficijent korelacije (ρ), vrijednosti dvostrane značajnosti (P) i odgovarajući korelacijski grafikoni. $P < 0,05$ smatrala se statistički značajnom za sve analize.

4. REZULTATI

4.1. Početne vrijednosti parametara u ispitanika

U istraživanje je uključeno ukupno 44 bolesnika s dijagnozom STEMI-a koji su podvrgnuti postupku primarne PCI u Kliničkom bolničkom centru Split. Opće karakteristike bolesnika, uključujući rizične čimbenike za razvoj infarkta i provedene terapijske postupke, prikazane su u Tablici 1.

Tablica 1. Opće karakteristike bolesnika, rizični čimbenici i terapijski postupci

Parametar	STEMI (n=44)
Dob (godine)	66,4 ± 9,9
Muški spol (apsolutni broj)	30 (68,2%)
Indeks tjelesne mase (kg/m ²)	28,3 (25,6-29,6)
Omjer struk-bokovi	1,04 (0,99-1,07)
Sistolički krvni tlak pri prijemu (mmHg)	134 (122-145)
Dijastolički krvni tlak pri prijemu (mmHg)	81 (72-87)
Frekvencija srca pri prijemu (apsolutni broj)	75 (65-88)
Vrijeme od pojave simptoma do prijema (minute)	72 ± 13
Vrijeme od prijema do intervencije (minute)	35 ± 8
Šećerna bolest (%)	8 (18,2%)
Arterijska hipertenzija (%)	24 (54,5%)
Pušenje (%)	30 (68,2%)
Dislipidemija (%)	7 (15,9%)
Atrijska fibrilacija (%)	2 (4,5%)
Pozitivna obiteljska anamneza za kardiovaskularne bolesti (%)	5 (11,4%)
Pozitivna osobna anamneza za PCI ili CABG (%)	5 (11,4%)
Prethodne hospitalizacije zbog KVB-a (%)	5 (11,4%)
GRACE ocjena (bodovi)	115 (99-140)
LVEF (%)	52,5 (47,5-58,5)
Višežilna bolest (%)	2 (4,5%)
Upotreba Beta-blokera (%)	14 (31,8%)
Upotreba ACE inhibitora ili ARB-ova (%)	22 (50%)
Upotreba blokatora kalcijevih kanala (%)	4 (9,1%)

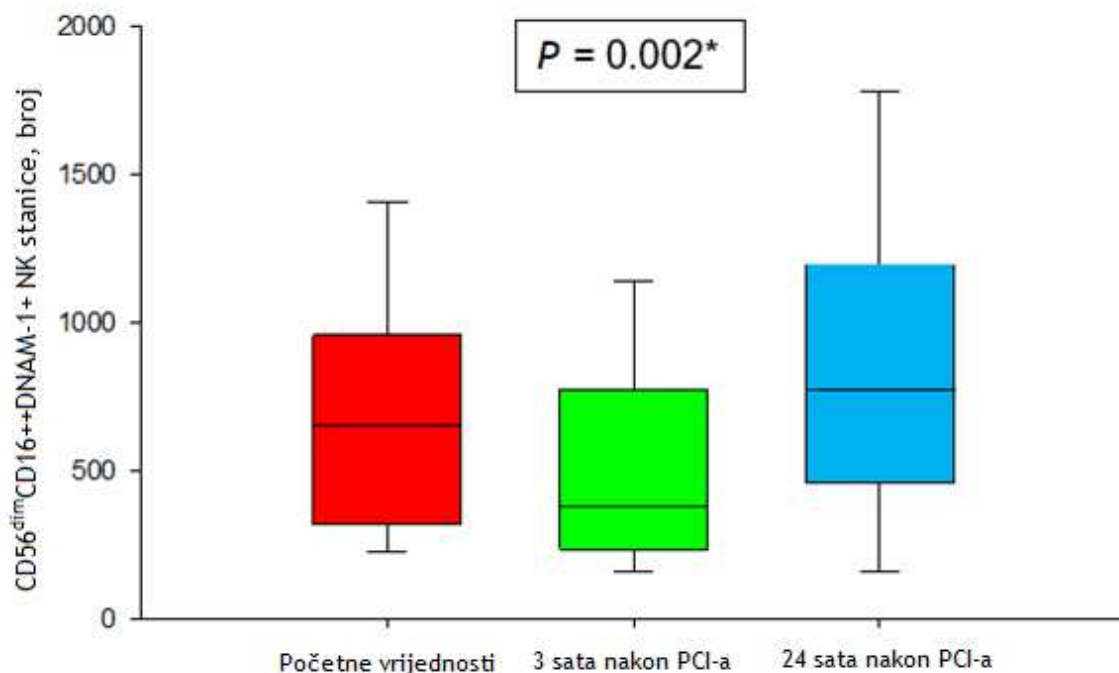
Upotreba statina (%)	7 (15,9%)
Upotreba diuretika (%)	9 (20,5%)
Upotreba acetilsalicilne kiseline (%)	4 (9,1%)
Protrombinsko vrijeme – INR	0,97 (0,96-1,02)
Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, (sekunde)	22,7 (21,7-24,2)
C-reaktivni protein (mg/L)	4,4 (2,2-11,3)
hs-cTnI pri prijemu (ng/L)	99,3 (27,6-601,3)
Urea (mmol/L)	6,6 ± 1,2
Kreatinin (μmol/L)	88 (72-104)
WBC (x10 ⁹ /L)	10,6 (7,9-13,4)
Neutrofili (x10 ⁹ /L)	7,34 (5,12-9,76)
Neutrofili (%)	70,5 (62,4-76,7)
Limfociti (x10 ⁹ /L)	2,16 (1,32-3,12)
Limfociti (%)	21,4 ± 10,1

Podaci su prikazani kao: n(%), medijan (IQR) ili aritmetička sredina (+SD)

Kratice: PCI – perkutana koronarna intervencija (engl. *percutaneous coronary intervention*), CABG – presadba koronarne arterije (engl. *coronary artery bypass grafting*), KVB – kardiovaskularne bolesti, GRACE – globalni registar akutnih koronarnih incidenata (engl. *The Global Registry of Acute Coronary Events*), LVEF – e젝cijska frakcija lijevog ventrikula (engl. *left ventricular ejection fraction*), ACE – angiotenzin konvertirajući enzim (engl. *angiotensin converting enzyme*), ARB – blokator angiotenzinskih receptora (engl. *angiotensin receptor blocker*), hs-cTnI – visoko osjetljiv srčani troponin I (engl. *highly specific cardiac troponin I*), WBC – broj bijelih krvnih stanica (engl. *white blood cells*)

4.2. Rezultati mjerenja broja CD56^{dim}CD16⁺⁺DNAM-1+ NK stanica

Ukupan broj CD56^{dim}CD16⁺⁺DNAM-1+ NK stanica iz uzorka periferne krvi 3 sata nakon reperfuzije u bolesnika sa STEMI-jem bio je značajno smanjen u usporedbi s početnom vrijednošću. Broj stanica u uzorku periferne krvi nakon 24 sata vratio se na početne vrijednosti pri čemu je utvrđena statistička značajnost (644 (319-927) vs. 360 (235,5-767,5) vs. 767 (455,5-1120,5), $P=0,002$) (Slika 4).



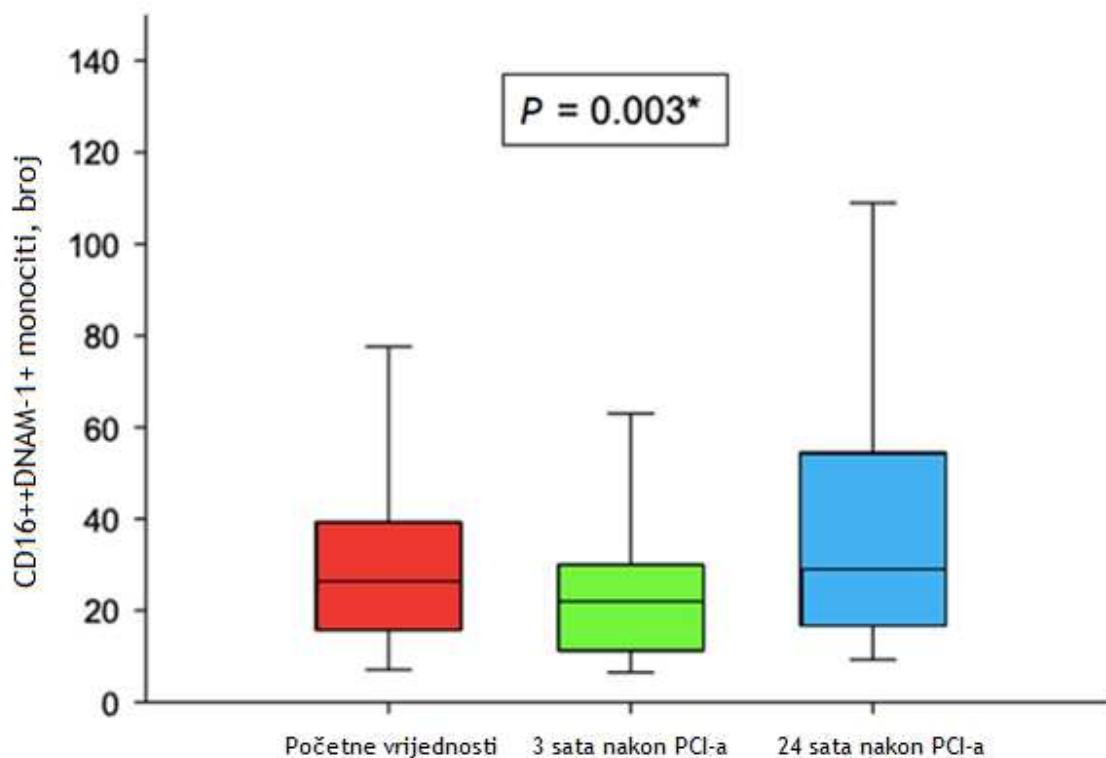
Slika 4. Dinamika CD56^{dim}CD16⁺⁺DNAM-1+ NK stanica u perifernoj krvi u bolesnika sa STEMI-jem liječenih primarnom PCI. Podaci su prikazani kao medijan i interkvartilni raspon.

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

*Friedman test s *post-hoc* Conover testom

4.3. Rezultati mjerenja broja CD16++ DNAM-1+ monocita

Ukupan broj CD16++ DNAM-1+ monocita u perifernoj krvi bio je statistički značajno smanjen 3 sata nakon reperfuzije i zatim se vratio na početne vrijednosti 24 sata nakon postupka (26 (16,8-36,2) vs. 18 (8,5-32) vs. 29 (19,5-52,5), $P=0,003$) (Slika 5).



Slika 5. Dinamika CD16++DNAM-1+ monocita u perifernoj krvi u bolesnika sa STEMI-jem liječenih primarnom PCI. Podaci su prikazani kao medijan i interkvartilni raspon.

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

*Friedman test s *post-hoc* Conover testom

4.4. Korelacija broja CD56^{dim}CD16⁺⁺DNAM-1+ NK stanica te CD16⁺⁺DNAM-1+ monocita i istisne frakcije lijeve klijetke

Broj CD56^{dim}CD16⁺⁺DNAM-1+ NK stanica u perifernoj krvi bolesnika sa STEMI-jem liječenih primarnom PCI pri prijemu negativno je korelirao s LVEF ($r=-0,425$, $P=0,001$). S druge strane, 3 sata i 24 sata nakon PCI, nije bilo korelacije između broja CD56^{dim}CD16⁺⁺DNAM-1+ NK stanica i LVEF ($P=0,343$ i $P=0,455$) (Tablica 2).

Broj CD16⁺⁺DNAM-1+ monocita u perifernoj krvi bolesnika sa STEMI-jem liječenih primarnom PCI nije korelirao s LVEF u niti jednoj mjernoj točki ($P=0,907$, $P=0,284$ i $P=0,455$) (Tablica 2).

Tablica 2. Korelacija broja CD56^{dim}CD16⁺⁺DNAM-1+ NK stanica te CD16⁺⁺DNAM-1+ monocita i istisne frakcije lijeve klijetke

Populacija	Vrijeme uzorkovanja	r – koeficijent korelacije*	P
CD56 ^{dim} CD16 ⁺⁺ DNAM-1+ NK stanice	Pri prijemu	-0,425	0,001
	3 sata nakon primarne PCI	0,144	0,343
	24 sata nakon primarne PCI	0,136	0,455
CD16 ⁺⁺ DNAM-1+ monociti	Pri prijemu	0,020	0,907
	3 sata nakon primarne PCI	0,166	0,284
	24 sata nakon primarne PCI	0,114	0,455

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

*Spearmanov koeficijent korelacije

5. RASPRAVA

Ova studija pokazala je da se broj monocita i NK stanica s ekspresijom DNAM-1 u perifernoj krvi smanjuje 3 sata nakon primarne PCI u bolesnika sa STEMI-jem, s povratkom na početne vrijednosti nakon 24 sata. Konkretno, takva je dinamika uočena kod CD16⁺⁺ monocita i CD56^{dim}CD16⁺⁺ NK stanica.

Malo je podataka o ulozi CD226 u ishemičnom miokardu. CD226, ili DNAM-1, prvobitno je otkriven kao adhezijska molekula koja je konstitutivno eksprimirana na T limfocitima i NK stanicama, igrajući važnu ulogu u T i NK stanicama-posredovanoj citotoksičnosti u tumorima (92). Naknadno je također otkriveno da CD226 potiče upalu, kao što je pokazano na mišjim modelima sistemske skleroze s upalnim razvojem dermalne fibroze i kod akutne reakcije presatka protiv domaćina (93). Osim toga, noviji podaci sugeriraju da je CD226 uključen u proces edukacije NK stanica (94). Konkretno, pokazalo se da CD226 podržava educirane NK stanice s poboljšanim izvršnim funkcijama, ali nije neophodan za njihovu edukaciju, što zaključujemo iz toga da CD226^{-/-} miševi nemaju NK stanice s normalnim rasponom receptora. Prilično korisna okolnost u provedbi istraživanja CD226 u ljudi je činjenica da CD226 ima očuvanu sekvencu, kako u ljudskim, tako i u mišjim genima (95). Uloga CD226 u subpopulacijama proupalnih monocita do sada je dobro dokumentirana. Podaci ukazuju na to da je ovaj aktivirajući receptor visoko izražen na proupalnim monocitima gdje je igra ulogu u staničnoj adheziji na stanice koje eksprimiraju CD155 (96). Novija istraživanja pokazala su kako CD226 omogućava migraciju proupalnim monocitima kroz upaljena tkiva prijenosom kroz endotelne stanice i kod miševa i kod ljudi (97). S druge strane, ekspresija CD226 na patrolirajućim monocitima u krvi donekle je ograničena, ali valja istaknuti da je uloga CD226 u tim monocitima vrlo slabo istražena (92).

Naša pretpostavka je da je početni pad DNAM-1⁺ CD16⁺⁺ monocita u perifernoj krvi nakon koronarne reperfuzije rezultat nakupljanja te subpopulacije monocita u infarciranom miokardu. Osnova iz koje vučemo ovu pretpostavku dana je u studiji koja je na modelu miša pokazala da je ekspresija CD226 pojačana u infarciranom miokardu (98). Zanimljivo je što se pokazalo da atenuacija CD226 nastoji stvoriti reparirajuće mikrookruženje koje kasnije dovodi do boljeg oporavka, kao i ublažiti polarizaciju M2 makrofaga i potisnuti makrofage tipa M1.

Koristeći iste pretpostavke da smanjenje broja stanica u perifernoj krvi ukazuje na nakupljanje stanica u infarciranom miokardu, možemo nagađati da povećanje nakupljanja ove proupalne subpopulacije NK stanica daje lošije ishode u bolesnika sa STEMI-jem. Analiza je pokazala da se proupalni monociti nakupljaju u infarktnom području, ali ne i na udaljenim mjestima unutar srca tijekom prvih 3 sata nakon IM, što je u suprotnosti s prevladavajućim

konvencionalnim uvjerenjem da regrutiranju monocita prethodi regrutiranje neutrofila prilikom IM. Važno je napomenuti kako je analiza protoka monocita u infarciranom srcu miša s vremenskim odmakom izvršena pomoću minijaturnog endoskopa potpomognutog usisavanjem koji može prikazati stanične događaje u kucajućem srcu (99). Dodatno, autori su pokazali da je podrijetlo monocita koji se rano infiltriraju uglavnom iz periferne krvi, te da se njihova populacija naknadno nadopunjava monocitima iz slezene, čime je naša hipoteza o regrutiranju monocita postala održiva.

Sukladno navedenom, istražili smo ovisi li broj monocita i NK stanica koje ekspimiraju DNAM-1+ o ekstenzivnosti ozljede srca nakon IM. Iznenadujuće, pokazali smo da broj CD56^{dim}CD16⁺⁺DNAM-1+ NK stanica korelira s LVEF. Ovi podaci upućuju da bolesnici s oštećenijom srčanom funkcijom imaju veću količinu proupalnih DNAM-1+ NK stanica. S obzirom da nakon 3 sata od provedene nema statistički značajne razlike ne možemo komentirati utok stanica u miokard, ali možemo pretpostaviti da inicijalno veće vrijednosti DNAM-1+ NK stanica reflektiraju ekstenzivniju ishemiju te stoga i intenzivniji imunološki odgovor u vidu migracije proupalnih NK stanica u ishemični miokard.

Zanimljivo bi bilo promatrati dinamiku DNAM-1+ subpopulacija leukocita u bolesnika liječenih statinima, što nažalost nije ušlo u obuhvat ovoga rada. Unatoč tome, u budućim studijama ovo bi se moglo dodatno istražiti budući da su imunomodulacijski učinci statina dobro utvrđeni i takav bi aspekt mogao biti vrijedan za sveobuhvatniji uvid (100). Točnije, statini mogu ublažiti ekspresiju višestrukih adhezijskih molekula (P-selektin, VLA4, ICAM-1) i izlučivanje proupalnih citokina (IL-1B, TNF, IL-6, IL-8), kao i smanjiti aktivaciju monocita (25, 101). Tim bi mehanizmima statini mogli promijeniti obrazac regrutiranja upalnih stanica u infarciranom miokardu. S druge strane, kao što je pokazalo više studija, čini se da je varijabilnost postreperfuzijskog upalnog odgovora povezani s dobi (102). Točnije, čini se da stariji bolesnici pokazuju nižu ekspresiju citokina i kemokina u usporedbi s mlađim bolesnicima, a čini se i da je relativni doprinos neutrofila u postreperfuzijskim obrascima upale povezan s drugim populacijama stanica.

Ovaj diplomski rad limitiran je s nekoliko ograničavajućih čimbenika. Prvo, u svjetlu postojećih dokaza o liječenju STEMI-a, jednostavno nije moguće, jer je neetično, formirati kontrolnu skupinu bolesnika sa STEMI-jem koji se neće podvrgnuti primarnoj PCI. Nadalje, povećanje broja sudionika povećalo bi snagu studije. Osim toga, praćenje nakon 24 sata također bi bilo korisno za daljnje razumijevanje događaja koji se javljaju nakon reperfuzije. Ovoj studiji također nedostaje analiza određenih markera i populacija koje bi mogle pružiti sveobuhvatniji

uvid u patofiziologiju IM kao što su marker CD206 i podskup NK stanica CD56^{bright}. U tom smislu, izravno mjerenje citotoksičnosti i proizvodnje citokina bi adekvatnije ocrtalo učinak DNAM-1 na funkciju NK stanica u ranom postreperfuzijskom okruženju. Konačno, kako bi se procijenila stvarna dinamika monocita i NK stanica u infarciranom miokardu, potrebno je izvršiti uzorkovanje tkiva miokarda. Međutim, imajući u vidu moguće nuspojave bilo bi izrazito zahtjevno izvesti transkatetersku biopsiju kod infarciranog miokarda. Možda bi najbolje rješenje za utvrđivanje uloge CD226 u IM bilo istražiti ovu subpopulaciju u bolesnika sa STEMI-jem koji su podvrgnuti CABG-u, jer nam ovaj postupak omogućuje dobivanje uzorka miokarda bez povećanja rizika od komplikacija za bolesnike.

Zaključno, po prvi put smo utvrdili dinamiku monocita i NK stanica s ekspresijom CD226 u perifernoj krvi bolesnika podvrgnutih primarnoj PCI nakon STEMI-a. Osim toga, pokazali smo da broj CD56^{dim}CD16⁺⁺DNAM-1⁺ NK stanica negativno korelira s LVEF, što nam otvara prostor za razvoj novih pristupa u liječenju IM kroz prizmu funkcije CD226. Konačno, podaci sugeriraju da dob može utjecati na upalni odgovor povezan s leukocitima koji ekspimiraju CD226 u STEMI-ju, što je u skladu sa studijama koji sugeriraju različite obrasce remodeliranja u različitim bolesnika. Unatoč tome, potrebna su daljnja istraživanja u kojima će se istraživati ekspresija CD226 u infarciranom tkivu kako bi se utvrdili konačni rezultati.

6. ZAKLJUČCI

1. Tri sata nakon intervencije, broj CD56^{dim}CD16⁺⁺DNAM-1⁺ NK stanica u perifernoj krvi u bolesnika sa STEMI-jem liječenih primarnom PCI manji je nego pri prijemu.
2. Dvadeset četiri sata nakon intervencije, broj CD56^{dim}CD16⁺⁺DNAM-1⁺ NK stanica u perifernoj krvi u bolesnika sa STEMI-jem liječenih primarnom PCI veći je nego tri sata nakon intervencije.
3. Tri sata nakon intervencije, broj CD16⁺⁺DNAM-1⁺ monocita u perifernoj krvi u bolesnika sa STEMI-jem liječenih primarnom PCI manji je nego pri prijemu
4. Dvadeset četiri sata nakon intervencije, broj CD16⁺⁺DNAM-1⁺ monocita u perifernoj krvi u bolesnika sa STEMI-jem liječenih primarnom PCI veći je nego tri sata nakon intervencije.
5. Broj CD56^{dim}CD16⁺⁺DNAM-1⁺ NK stanica pri prijemu negativno korelira s LVEF, dok nema korelacije 3 sata nakon PCI i 24 sata nakon PCI.
6. Broj CD16⁺⁺DNAM-1⁺ monocita pri prijemu, 3 sata nakon PCI i 24 sata nakon PCI, ne korelira s LVEF.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Weinhaus AJ, Roberts KP. Anatomy of the human heart. U: Paul. A. Iaizzo, urednik. Handbook of Cardiac Anatomy, Physiology, and Devices. Totowa, NJ: Humana Press; 2007. str. 51-79.
2. Sen T, Astarcioglu MA, Beton O, Asarcikli LD, Kilit C. Which coronary lesions are more prone to cause acute myocardial infarction? *Arq Bras Cardiol.* 2017;108:149-53.
3. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA i sur. Fourth universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:2231-64.
4. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2000;21:1502-13.
5. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res.* 2014;114:1852-66.
6. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS i sur. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med.* 2011;364:226-35.
7. Falk E, Nakano M, Bentzon JF, Finn AV, Virmani R. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *Eur Heart J.* 2013;34:719-28.
8. Cheruvu PK, Finn AV, Gardner C, Caplan J, Goldstein J, Stone GW i sur. Frequency and distribution of thin-cap fibroatheroma and ruptured plaques in human coronary arteries: a pathologic study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:940-9.
9. Wang JC, Normand S-LT, Mauri L, Kuntz RE. Coronary artery spatial distribution of acute myocardial infarction occlusions. *Circulation.* 2004;110:278-84.
10. Waxman S, Ishibashi F, Muller JE. Detection and treatment of vulnerable plaques and vulnerable patients: Novel approaches to prevention of coronary events. *Circulation.* 2006;114:2390-411.
11. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD i sur. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2012;33:2551-67.
12. Melberg T, Burman R, Dickstein K. The impact of the 2007 ESC-ACC-AHA-WHF Universal definition on the incidence and classification of acute myocardial infarction: a retrospective cohort study. *Int J Cardiol.* 2010;139:228-33.
13. Cediél G, Gonzalez-Del-Hoyo M, Carrasquer A, Sanchez R, Boqué C, Bardají A. Outcomes with type 2 myocardial infarction compared with non-ischæmic myocardial injury. *Heart.* 2017;103:616-22.

14. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2007;28:2525-38.
15. Jangaard N, Sarkisian L, Saaby L, Mikkelsen S, Lassen AM, Marcussen N i sur. Incidence, frequency, and clinical characteristics of type 3 myocardial infarction in clinical practice. *Am J Med*. 2017;130:862.e9-862.e14.
16. Rahimi K, Banning AP, Cheng ASH, Pegg TJ, Karamitsos TD, Channon KM i sur. Prognostic value of coronary revascularisation-related myocardial injury: a cardiac magnetic resonance imaging study. *Heart*. 2009;95:1937-43.
17. Pegg TJ, Maunsell Z, Karamitsos TD, Taylor RP, James T, Francis JM i sur. Utility of cardiac biomarkers for the diagnosis of type V myocardial infarction after coronary artery bypass grafting: insights from serial cardiac MRI. *Heart*. 2011;97:810-6.
18. Jørgensen PH, Nybo M, Jensen MK, Mortensen PE, Poulsen TS, Diederichsen ACP i sur. Optimal cut-off value for cardiac troponin I in ruling out Type 5 myocardial infarction. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014;18:544-50.
19. Apple FS, Murakami MM. Cardiac troponin and creatine kinase MB monitoring during in-hospital myocardial reinfarction. *Clin Chem*. 2005;51:460-3.
20. Sinning J-M, Hammerstingl C, Schueler R, Neugebauer A, Keul S, Ghanem A i sur. The prognostic value of acute and chronic troponin elevation after transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention*. 2016;11:1522-9.
21. Wang TK, Stewart RA, Ramanathan T, Kang N, Gamble G, White HD. Diagnosis of MI after CABG with high-sensitivity troponin T and new ECG or echocardiogram changes: relationship with mortality and validation of the universal definition of MI. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2013;2:323-33.
22. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420:868-74.
23. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation*. 1995;92:657-71.
24. van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation*. 1994;89:36-44.
25. Kumric M, Borovac JA, Martinovic D, Ticinovic Kurir T, Bozic J. Circulating biomarkers reflecting destabilization mechanisms of coronary artery plaques: Are we looking for the impossible? *Biomolecules*. 2021;11:881.

26. Hansson GK. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21:1876-90.
27. Bilalic A, Kurir TT, Borovac JA, Kumric M, Supe-Domic D, Vilovic M i sur. Association of dephosphorylated-uncarboxylated Matrix Gla protein and risk of major bleeding in patients presenting with acute myocardial infarction. *Life (Basel).* 2021;11:733.
28. Global Health Estimates 2020: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2019. Geneva, World Health Organization; 2020.
29. Erceg M, Knežević AM. Izvješće o smrtnosti prema listi odabranih uzroka smrti u 2020. Zagreb: HZJZ; 2021, 1-12.
30. Rathore V. Risk factors of acute myocardial infarction: A review. *Eurasian J Med Invest.* 2018;2:1-7.
31. Berg DD, Wiviott SD, Braunwald E, Guo J, Im K, Kashani A i sur. Modes and timing of death in 66 252 patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes enrolled in 14 TIMI trials. *Eur Heart J.* 2018;39:3810-20.
32. Scheen AJ. From atherosclerosis to atherothrombosis: from a silent chronic pathology to an acute critical event. *Rev Med Liege.* 2018;73:224-8.
33. Giri S, Thompson PD, Kiernan FJ, Clive J, Fram DB, Mitchel JF i sur. Clinical and angiographic characteristics of exertion-related acute myocardial infarction. *JAMA.* 1999;282:1731-6.
34. Gong J, Campos H, Fiecas JMA, McGarvey ST, Goldberg R, Richardson C i sur. A case-control study of physical activity patterns and risk of non-fatal myocardial infarction. *BMC Public Health.* 2013;13:122.
35. Barengo NC, Hu G, Lakka TA, Pekkarinen H, Nissinen A, Tuomilehto J. Low physical activity as a predictor for total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men and women in Finland. *Eur Heart J.* 2004;25:2204-11.
36. Fransson E, de Faire U, Ahlbom A, Reuterwall C, Hallqvist J, Alfredsson L. The risk of acute myocardial infarction: Interactions of types of physical activity. *Epidemiology.* 2004;15:573-82.
37. Yu S, Yarnell JWG, Sweetnam PM, Murray L, Caerphilly study. What level of physical activity protects against premature cardiovascular death? The Caerphilly study. *Heart.* 2003;89:502-6.

38. Stamatakis E, Hamer M, Lawlor DA. Physical activity, mortality, and cardiovascular disease: is domestic physical activity beneficial? The Scottish Health Survey -- 1995, 1998, and 2003. *Am J Epidemiol.* 2009;169:1191-200.
39. Zhang H, Sun S, Tong L, Li R, Cao X-H, Zhang B-H i sur. Effect of cigarette smoking on clinical outcomes of hospitalized Chinese male smokers with acute myocardial infarction. *Chin Med J (Engl).* 2010;123:2807-11.
40. Ronksley PE, Brien SE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2011;342:d671.
41. Mostofsky E, van der Bom JG, Mukamal KJ, Maclure M, Tofler GH, Muller JE i sur. Risk of myocardial infarction immediately after alcohol consumption. *Epidemiology.* 2015;26:143-50.
42. Saremi A, Arora R. The cardiovascular implications of alcohol and red wine. *Am J Ther.* 2008;15:265-77.
43. Dobson A, Filipiak B, Kuulasmaa K, Beaglehole R, Stewart A, Hobbs M i sur. Relations of changes in coronary disease rates and changes in risk factor levels: Methodological issues and a practical example. *Am J Epidemiol.* 1996;143:1025-34.
44. Borgia MC, Medici F. Perspectives in the treatment of dyslipidemias in the prevention of coronary heart disease. *Angiology.* 1998;49:339-48.
45. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. *JAMA.* 1999;281:1291-7.
46. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the U.S. population, 1971-1993. *Diabetes Care.* 1998;21:1138-45.
47. Khan M, Pervaiz M, Javed I. Biostatistical study of clinical risk factors of myocardial infarction: a case-control study from Pakistan. *PAFMJ.* 2016;66:354-0.
48. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the U.S. population, 1971-1993. *Diabetes Care.* 1998;21:1138-45.
49. Davis TM, Parsons RW, Broadhurst RJ, Hobbs MS, Jamrozik K. Arrhythmias and mortality after myocardial infarction in diabetic patients. Relationship to diabetes treatment. *Diabetes Care.* 1998;21:637-40.
50. Kannel WB, Gordon T, Schwartz MJ. Systolic versus diastolic blood pressure and risk of coronary heart disease. The Framingham study. *Am J Cardiol.* 1971;27:335-46.

51. Julius S. Coronary disease in hypertension: a new mosaic. *J Hypertens Suppl.* 1997;15:S3-10.
52. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F i sur. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364:937-52.
53. Mostofsky E, Maclure M, Sherwood JB, Tofler GH, Muller JE, Mittleman MA. Risk of acute myocardial infarction after the death of a significant person in one's life: the Determinants of Myocardial Infarction Onset Study: The Determinants of Myocardial Infarction Onset Study. *Circulation.* 2012;125:491-6.
54. Muller JE, Abela GS, Nesto RW, Tofler GH. Triggers, acute risk factors and vulnerable plaques: the lexicon of a new frontier. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23:809-13.
55. Liu S-C, Xia L, Zhang J, Lu X-H, Hu D-K, Zhang H-T i sur. Gout and risk of myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *PLoS One.* 2015;10:e0134088.
56. Listgarten MA. Nature of periodontal diseases: pathogenic mechanisms. *J Periodontal Res.* 1987;22:172-8.
57. Mackenzie RS, De Millard H An. Interrelated effects of diabetes, arteriosclerosis and calculus on alveolar bone loss. *J Am Dent Assoc.* 1963;66:191-8.
58. Beck J, Garcia R, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol.* 1996;67:1123-37.
59. Simon J, Rosolová H. Family history--and independent risk factors for coronary heart disease, it is time to be practical. *Eur Heart J.* 2002;23:1637-8.
60. Chun AA, McGee SR. Bedside diagnosis of coronary artery disease: a systematic review. *Am J Med.* 2004;117:334-43.
61. Wijnbergen I, Van't Veer M, Pijls NHJ, Tijssen J. Circadian and weekly variation and the influence of environmental variables in acute myocardial infarction. *Neth Heart J.* 2012;20:354-9.
62. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr i sur. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:e139-228.
63. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F i sur. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without

- persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37:267-315.
64. Pryor DB, Shaw L, McCants CB, Lee KL, Mark DB, Harrell FE Jr i sur. Value of the history and physical in identifying patients at increased risk for coronary artery disease. *Ann Intern Med.* 1993;118:81-90.
 65. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr i sur. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:e1-157.
 66. Mechanic OJ, Gavin M, Grossman SA. *Acute Myocardial Infarction.* Tampa, Florida: StatPearls Publishing; 2022.
 67. Brady WJ Jr, Aufderheide TP. Left bundle branch block pattern complicating the electrocardiographic evaluation of acute myocardial infarction. *Acad Emerg Med.* 1997;4:56-62.
 68. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H i sur. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2018;39:119-77.
 69. Smith SW, Dodd KW, Henry TD, Dvorak DM, Pearce LA. Diagnosis of ST-elevation myocardial infarction in the presence of left bundle branch block with the ST-elevation to S-wave ratio in a modified sgarbossa rule. *Ann Emerg Med.* 2012;60:766-76.
 70. Christenson E, Christenson RH. The role of cardiac biomarkers in the diagnosis and management of patients presenting with suspected acute coronary syndrome. *Ann Lab Med.* 2013;33:309-18.
 71. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL i sur. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2021;42:1289-367.

72. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA i sur. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: A report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;127:e362-425.
73. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP i sur. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 1996;335:1342-9.
74. Iliou MC, Fumeron C, Benoit MO, Tuppin P, Calonge VM, Moatti N i sur. Prognostic value of cardiac markers in ESRD: Chronic Hemodialysis and New Cardiac Markers Evaluation (CHANCE) study. *Am J Kidney Dis*. 2003;42:513-23.
75. Kubica J, Adamski P, Ostrowska M, Sikora J, Kubica JM, Sroka WD i sur. Morphine delays and attenuates ticagrelor exposure and action in patients with myocardial infarction: the randomized, double-blind, placebo-controlled IMPRESSION trial. *Eur Heart J*. 2016;37:245-52.
76. Stub D, Smith K, Bernard S, Nehme Z, Stephenson M, Bray JE i sur. Air versus oxygen in ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2015;131:2143-50.
77. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömstrom-Lundqvist C i sur. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33:2569-619.
78. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C i sur. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045-57.
79. Borovac JA, Leth-Olsen M, Kumric M, D’Amario D, Schwarz K, Glavas D i sur. Efficacy of high-dose atorvastatin or rosuvastatin loading in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized controlled trials with GRADE qualification of available evidence. *Eur J Clin Pharmacol*. 2022;78:111-26.
80. Sánchez PL, Gimeno F, Ancillo P, Sanz JJ, Alonso-Briales JH, Bosa F i sur. Role of the paclitaxel-eluting stent and tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction

- undergoing postfibrinolysis angioplasty: the GRACIA-3 randomized clinical trial: The GRACIA-3 randomized clinical trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010;3:297-307.
81. Swirski FK, Nahrendorf M. Leukocyte behavior in atherosclerosis, myocardial infarction, and heart failure. *Science.* 2013;339:161-6.
 82. Frangiannis NG. Regulation of the inflammatory response in cardiac repair. *Circ Res.* 2012;110:159-73.
 83. Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med.* 2007;357:1121-35.
 84. Nahrendorf M, Swirski FK, Aikawa E, Stangenberg L, Wurdinger T, Figueiredo J-L i sur. The healing myocardium sequentially mobilizes two monocyte subsets with divergent and complementary functions. *J Exp Med.* 2007;204:3037-47.
 85. Nian M, Lee P, Khaper N, Liu P. Inflammatory cytokines and postmyocardial infarction remodeling. *Circ Res.* 2004;94:1543-53.
 86. Fujiu K, Wang J, Nagai R. Cardioprotective function of cardiac macrophages. *Cardiovasc Res.* 2014;102:232-9.
 87. Murray PJ, Wynn TA. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. *Nat Rev Immunol.* 2011;11:723-37.
 88. Wagner AK, Kadri N, Snäll J, Brodin P, Gilfillan S, Colonna M i sur. Expression of CD226 is associated to but not required for NK cell education. *Nat Commun.* 2017;8.
 89. Withers DR. Innate lymphoid cell regulation of adaptive immunity. *Immunology.* 2016;149:123-30.
 90. Kumrić M, Kurir TT, Borovac JA, Božić J. The role of natural killer (NK) cells in acute coronary syndrome: A comprehensive review. *Biomolecules.* 2020;10:1514.
 91. Chotechuang Y, Phrommintikul A, Kuanprasert S, Muenpa R, Ruengorn C, Patumanond J i sur. GRACE score and cardiovascular outcomes prediction among the delayed coronary intervention after post-fibrinolytic STEMI patients in a limited PCI-capable hospital. *Open Heart.* 2020;7:e001133.
 92. Huang Z, Qi G, Miller JS, Zheng SG. CD226: An emerging role in immunologic diseases. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8
 93. Avouac J, Elhai M, Tomcik M, Ruiz B, Friese M, Piedavent M i sur. Critical role of the adhesion receptor DNAX accessory molecule-1 (DNAM-1) in the development of inflammation-driven dermal fibrosis in a mouse model of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1089-98.

94. Wagner AK, Kadri N, Snäll J, Brodin P, Gilfillan S, Colonna M i sur. Expression of CD226 is associated to but not required for NK cell education. *Nat Commun.* 2017;8:15627.
95. Jinlong K, Yong Z, Demin L, Weiming O, Boquan J. Analysis of promoter sequence and SNP site of human CD226 gene. *Chin J Cell Mol Immunol.* 2002;18:203-7.
96. Gong J, Fang L, Liu R, Wang Y, Xing J, Chen Y i sur. UPR decreases CD226 ligand CD155 expression and sensitivity to NK cell-mediated cytotoxicity in hepatoma cells: Innate immunity. *Eur J Immunol.* 2014;44:3758-67.
97. Van Vo A, Takenaka E, Shibuya A, Shibuya K. Expression of DNAM-1 (CD226) on inflammatory monocytes. *Mol Immunol.* 2016;69:70-6.
98. Li J, Song Y, Jin J-Y, Li G-H, Guo Y-Z, Yi H-Y i sur. CD226 deletion improves post-infarction healing via modulating macrophage polarization in mice. *Theranostics.* 2020;10:2422-35.
99. Jung K, Kim P, Leuschner F, Gorbatov R, Kim JK, Ueno T i sur. Endoscopic time-lapse imaging of immune cells in infarcted mouse hearts. *Circ Res.* 2013;112:891-9.
100. Diamantis E, Kyriakos G, Quiles-Sanchez LV, Farmaki P, Troupis T. The anti-inflammatory effects of statins on coronary artery disease: An updated review of the literature. *Curr Cardiol Rev.* 2017;13:209-216.
101. Barrientos S, Brem H, Stojadinovic O, Tomic-Canic M. Clinical application of growth factors and cytokines in wound healing: Wound management: growth factors & cytokines. *Wound Repair Regen.* 2014;22:569-78.
102. Harris NR, Rumbaut RE. Age-related responses of the microcirculation to ischemia-reperfusion and inflammation. *Pathophysiology.* 2001;8:1-10.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi dinamiku CD56^{dim}CD16⁺⁺DNAM-1⁺ NK stanica i CD16⁺⁺DNAM-1⁺ monocita u bolesnika s infarktom miokarda s elevacijom ST-spojnice (engl. ST-elevation myocardial infarction, STEMI) u ranom razdoblju nakon liječenja s primarnom perkutanom koronarnom intervencijom (engl. *percutaneous coronary intervention*, PCI). Dodatni cilj bio je istražiti povezanost broja subpopulacija tih stanica i istisne frakcije lijeve klijetke (engl. *left ventricular ejection fraction*, LVEF).

Ispitanici i metode: U istraživanje je uključeno ukupno 44 bolesnika s dijagnozom STEMI-a koji su podvrgnuti postupku primarne PCI u Kliničkom bolničkom centru Split, u razdoblju od lipnja 2018. do travnja 2021. Bolesnicima je uzorkovana krv pri prijemu te nakon 3 sata i nakon 24 sata od postupka PCI. Za analizu subpopulacija stanica korišten je protočni citometar (BD Accuri C6, BD Biosciences, Belgija).

Rezultati: U perifernoj krvi bolesnika, 3 sata nakon PCI-a, dolazi do smanjenja broja CD56^{dim}CD16⁺⁺DNAM-1⁺ NK stanica ($P=0,002$) i CD16⁺⁺DNAM-1⁺ monocita ($P=0,003$), s povratkom na početne vrijednosti 24 sata nakon postupka. Uočena je negativna korelacija broja CD56^{dim}CD16⁺⁺DNAM-1⁺ NK stanica pri prijemu i LVEF-a ($r=-0,425$, $P=0,001$), dok se u drugim vremenskim točkama nije dokazala statistički značajna korelacija. Također, nije pokazana korelacija LVEF-a i subpopulacije monocita niti u jednoj vremenskoj točki.

Zaključci: U istraživanju je pokazana dinamika smanjenja broja subpopulacije NK stanica i broja subpopulacije monocita 3 sata nakon PCI-a te njihov povratak na početne vrijednosti nakon 24 sata. Smatramo kako je razlog tome migracija istih u infarcirano područje miokarda. Nadalje, uočena je negativna korelacija broja CD56^{dim}CD16⁺⁺DNAM-1⁺ NK stanica pri prijemu i LVEF-a, što može predstavljati temelj za buduća istraživanja s ciljem razvijanja terapijskog pristupa kroz prizmu funkcije DNAM-1.

9. SUMMARY

Diploma thesis title: The dynamic of circulating DNAM-1 NK cells and monocytes in patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation

Objectives: The aim of this study was to determine the dynamics of CD56^{dim}CD16⁺⁺DNAM-1⁺ NK cells and CD16⁺⁺DNAM-1⁺ monocytes in patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI) in the early period after of treatment with primary percutaneous coronary intervention (PCI). An additional goal was to investigate the relationship between the number of subpopulations of these cells and the left ventricular ejection fraction (LVEF).

Patients and methods: A total of 44 patients with a diagnosis of STEMI who underwent primary PCI at the University Hospital of Split, in the period from June 2018 to April 2021, were included in the study. The patients' blood was sampled upon admission and 3 hours after and 24 hours after the PCI procedure.. A flow cytometer (BD Accuri C6, BD Biosciences, Belgium) was used to analyze cell subpopulations.

Results: There is a decrease in the number of CD56^{dim}CD16⁺⁺DNAM-1⁺ NK cells ($P=0.002$) and CD16⁺⁺DNAM-1⁺ monocytes ($P=0.003$) in patients' peripheral blood 3 hours after PCI, with a return to initial values 24 hours after the procedure. A negative correlation was observed between the number of CD56^{dim}CD16⁺⁺DNAM-1⁺ NK cells at admission and LVEF ($r=-0.425$, $P=0.001$), while no statistically significant correlation was demonstrated at other time points. Also, no correlation between LVEF and monocyte subpopulation was shown at any time point.

Conclusions: The research showed the dynamics of the decrease in the number of NK cell subpopulation and the number of monocyte subpopulation 3 hours after PCI and their return to initial values after 24 hours. We believe that the reason for this is their migration to the infarcted area of the myocardium. Furthermore, a negative correlation between the number of CD56^{dim}CD16⁺⁺DNAM-1⁺ NK cells at admission and LVEF was observed, which may represent the basis for future research aimed at developing a therapeutic approach through the prism of DNAM-1 function.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Ivan Čović

Datum i mjesto rođenja: 8. veljače 1998. godine, Split, Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

OBRAZOVANJE

2002. – 2016. Škola stranih jezika „Jantar“

2004. – 2012. Osnovna škola „knez Trpimir“, Kaštel Gomilica

2012. – 2016. III. gimnazija Split

2016. – 2022. Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet, smjer doktor medicine

AKTIVNOSTI

Demonstrator na Katedri za anatomiju Medicinskog fakulteta u Splitu (2017. – 2022.)

Demonstrator na Katedri za medicinsku kemiju i biokemiju Medicinskog fakulteta u Splitu (2018. – 2020.)

Lokalni dužnosnik za znanstvene razmjene unutar udruge „CroMSIC“ (2018. – 2020.)

Nacionalni dužnosnik za znanstvene razmjene unutar udruge „CroMSIC“ (2020. – 2022.)

Predsjednik Sportske udruge Medicinskog fakulteta u Splitu (2019. – 2020.)

Predsjednik Studentskog zbora Medicinskog fakulteta u Splitu (2020. – 2022.)

Član Predsjedništva Studentskog zbora Sveučilišta u Splitu (2021.)

NAGRADE

Dobitnik Dekanove nagrade 2017. za izvrstan uspjeh u akademskoj godini 2016./2017.

Dobitnik Rektorove nagrade 2021. za izvrsnost u akademskoj godini 2020./2021.

Dobitnik Rektorove nagrade 2021. za posebna postignuća u akademskoj godini 2020./2021. za rad u Međunarodnoj udruzi studenata medicine Hrvatska – CroMSIC

Dobitnik Rektorove nagrade 2021. za posebna postignuća u akademskoj godini 2020./2021. za organizaciju i rad Sveučilišnog COVID call centra

VJEŠTINE I CERTIFIKATI

CPE certifikat - Cambridge English C2 Proficiency

Vozačka dozvola B kategorije

PUBLIKACIJE

Glumac S, Kardum G, Sodic L, Bulat C, Covic I, Carev M i sur. Longitudinal assessment of preoperative dexamethasone administration on cognitive function after cardiac surgery: a 4-year follow-up of a randomized controlled trial. BMC Anesthesiol. 2021;21:129.